

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde
des Universitätsklinikums Freiburg i.Br.

Retrospektive Analyse der Strahlentherapie ossärer Oligometastasen beim Prostatakarzinom

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau



Vorgelegt 2016

von Constanze Clara Elisabeth van Gemmeren

geboren in Frankfurt am Main

Dekanin	Frau Prof. Dr. Kerstin Krieglstein
Erstgutachterin	Frau Prof. Dr. Ursula Nestle
Zweitgutachterin	Frau Priv.-Doz. Dr. Cordula Jilg
Jahr der Promotion	2017

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	Epidemiologie des Prostatakarzinoms	9
1.1.1	Bedeutung in einer alternden Gesellschaft	9
1.1.2	Erkrankungsstadium bei Erstdiagnose	10
1.1.3	Die Entdeckung der frühen Stadien - das PSA-Screening	12
1.2	Das metastasierte Prostatakarzinom	13
1.2.1	Biologie der Knochenmetastasen	13
1.2.2	Knochenmetastasen und ihre Folgen	14
1.2.3	Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms	15
1.3	Das oligometastatische Stadium	16
1.3.1	Vom theoretischen Konzept bis zur RNA-Expression	17
1.3.2	Einteilung des oligometastatischen Stadiums	19
1.3.3	Wann liegt ein oligometastatisches Stadium vor?	19
1.3.4	Gezielte Therapie der Metastasen	21
1.4	Die MDT beim metastasierten Prostatakarzinom	22
1.4.1	Vorteil MDT: Aufschub einer systemischen Therapie	22
1.5	Oligometastasen des Knochens: Aktuelle Therapieansätze	24
1.5.1	Perkutane Radiotherapie	24
1.5.2	Systemische Therapie mit Radionukliden	27
1.6	Synergistische Effekte durch die Kombination von externer und interner Radio- therapie	32
1.6.1	Perkutane Radiotherapie plus Radionuklid	33
1.7	Neue Therapiekonzepte bei Oligometastasen: Die AlphaRT-Studie	34
1.8	Zielsetzung und Hypothesen	35

2	Material und Methoden	37
2.1	Selektionskriterien	37
2.2	Erhebungsinstrument	40
2.3	Datenerhebung	47
2.4	Datenauswertung	48
3	Ergebnisse	49
3.1	Krankheitsverlauf vor der Bestrahlung	49
3.1.1	Primärtumor Prostatakarzinom	49
3.1.2	Lokalrezidiv und neue Metastasen	52
3.2	Strahlentherapie der Knochenmetastasen	52
3.2.1	Patientencharakteristika zu Beginn der Bestrahlung	52
3.2.2	Charakteristika der Knochenmetastasen	53
3.2.3	Die Bestrahlung der Knochenmetastasen	56
3.2.4	Begleittherapie während der Strahlentherapie	57
3.2.5	Nebenwirkungen der Radiotherapie	58
3.3	Krankheitsverlauf nach der Bestrahlung der Knochenmetastasen	59
3.3.1	Lokale Tumorkontrolle der bestrahlten Knochenmetastasen	59
3.3.2	Neue Metastasen nach der Strahlentherapie	61
3.3.3	Der PSA-Verlauf	62
3.3.4	Skeletal-related Events	66
3.3.5	Schmerztherapie nach der Bestrahlung	66
3.4	Overall Survival: Faktoren im Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben	67
3.4.1	Die Bestrahlungsdosis	68
3.4.2	Art der Erstbehandlung	69
3.4.3	Lokalrezidiv nach Erstbehandlung	69
3.4.4	Zeit bis zum Auftreten von Knochenmetastasen und Alter bei Bestrahlungsbeginn	70
3.4.5	CRPC bei Bestrahlungsbeginn	70
3.4.6	Anzahl der Knochenmetastasen bei Bestrahlungsbeginn	70
3.4.7	Beckengürtel versus Wirbelsäule: Lokalisation der Knochenmetastasen .	71
3.4.8	Art der Bestrahlungsplanung	73

<i>INHALTSVERZEICHNIS</i>	5
4 Diskussion	75
4.1 Gesamtüberleben: Diskussion der eigenen Ergebnisse	75
4.1.1 Bedeutung der Bestrahlungsdosis	75
4.1.2 Bedeutung der Anzahl der Knochenmetastasen	76
4.1.3 Bedeutung der Lokalisation der Knochenmetastasen	77
4.1.4 Bedeutung des Alters bei Therapiebeginn	79
4.2 Gesamtüberleben im Vergleich mit anderen oligometastatischen Kollektiven . . .	80
4.2.1 Vergleich: Gesamtüberleben und systemische Therapie mit Radium-223 .	80
4.2.2 Vergleich: Gesamtüberleben und gezielte Bestrahlung der Knochenmeta- stasen	85
4.2.3 Gezielte Therapie von Oligometastasen bei anderen Tumorentitäten . . .	88
4.3 Parameter des Therapieerfolgs: Lokale Tumorkontrolle	95
4.3.1 Vergleich: Lokale Kontrolle und Radiotherapie	95
4.3.2 Komplikationen nach der Bestrahlung: Skeletal-related Events und Re- treatment Rate	95
4.4 Parameter des Therapieerfolgs: Zeit bis zum Auftreten neuer Metastasen	99
4.5 Klassische onkologische Parameter und ihr Einfluss auf das Gesamtüberleben . .	100
4.5.1 Ablative Hormontherapie	101
4.5.2 Kastrationsresistenz	103
4.6 Diskussion der Methoden	103
4.7 Ausblick	105
4.8 Fazit	106
5 Zusammenfassung	107
Literaturverzeichnis	109
Abbildungsverzeichnis	119
Tabellenverzeichnis	121
Appendix	123
Eidesstattliche Versicherung	129
Danksagung	131

Abkürzungen

AP	Alkalische Phosphatase
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
BED	Biologically effective Dose
CRPC	Castration-resistant Prostate Cancer
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Dm	Durchmesser
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EBRT	External Beam Radiotherapy
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
EMT	Epithelial-mesenchymale Transition
EOD	Extent of Disease
G-CSF	Granulocyte-Colony stimulating Factor
GnRH	Gonadotropin-releasing Hormone
HDR	High Dose Rate
IGRT	Image-guided Radiotherapy
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
KRK	Kolorektales Karzinom
LDR	Low Dose Rate
LET	Linearer Energietransfer
LH	Luteinisierendes Hormon
MDT	Metastasis-directed Therapy
MRT	Magnetresonanztomographie
NSCLC	Non-small-Cell Lung Carcinoma
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membran-Antigen
PTV	Planning Target Volume
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RNA	Ribonucleic Acid
SBRT	Stereotactic Body Radiotherapy
SRE	Skeletal-related Event
TNM-Klassifikation	Dient der Klassifikation maligner Tumore: T = Tumor, N = Nodus, M = Metastasen
UICC	Union internationale contre le Cancer

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

1.1.1 Bedeutung in einer alternden Gesellschaft

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Sie macht bei Männern gut ein Viertel aller diagnostizierten Krebserkrankungen aus. Jedes Jahr erkranken in Deutschland rund 60.000 Männer an einem Prostatakarzinom. Im Jahr 2012 gab es 63.710 Neuerkrankungen, für das Jahr 2016 werden 66.900 Neuerkrankungen vorausgesagt (RKI/GEKD, 2015).

Nicht nur in Deutschland ist das Prostatakarzinom eine der am häufigsten diagnostizierten Tumorentitäten. Weltweit ist es die zweithäufigste Krebserkrankung des Mannes (IARC, 2012). Besonders hoch ist die Inzidenz des Prostatakarzinoms in den entwickelten Ländern des Westens, also in Nordamerika, Europa, Australien und Neuseeland. Besonders niedrig ist die Inzidenz dagegen in Zentralasien, hier lag die Inzidenz im Jahr 2012 bei nur 4,5/100.000 (IARC, 2012). Deutschland hat im Vergleich mit den USA und den europäischen Nachbarländern mit einer altersstandardisierten Erkrankungsrate von 106,7/100.000 eine eher niedrige Inzidenz (RKI/GEKD, 2015).

Betrachtet man alle Krebssterbefälle des Jahres 2012 in Deutschland, ist das Prostatakarzinom mit 10,8% bei den Männern die dritthäufigste Krebstodesursache. Beim Vergleich der Zahlen für die Inzidenz und die Prostatakarzinom-spezifischen Todesfälle in Deutschland wird deutlich, dass die meisten Patienten nicht an den Folgen der Erkrankung sterben. Das Prostatakarzinom geht im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen mit einer guten Prognose einher, denn der Tumor wächst im Vergleich zu anderen soliden Tumoren nur langsam und über Jah-

re. Das macht auch die hohe relative 5-Jahres-Überlebensrate von 93 % deutlich (RKI/GEKD, 2015).

Oft sind Patienten an einem Prostatakarzinom erkrankt, ohne davon etwas zu bemerken. Erst bei der Autopsie werden diese latenten Prostatakarzinome dann entdeckt. In einer Meta-Analyse, welche die Ergebnisse von 29 Autopsie-Studien untersuchte, hatten 59 % der über 79-Jährigen ein latentes Prostatakarzinom (Bell et al., 2015). Die dem Prostatakarzinom eigene Diskrepanz zwischen hoher Inzidenz und niedriger Mortalität wird durch die folgenden Zahlen deutlich. Ein in den USA oder Westeuropa geborener 50-jähriger Mann entwickelt mit einer Wahrscheinlichkeit von 40 % im Laufe seines Lebens ein Prostatakarzinom. Das Risiko, Symptome zu entwickeln, liegt jedoch nur bei 10 % und das Risiko, an der Erkrankung zu sterben, bei 3 % (Scardino et al., 1992).

Die demographische Entwicklung in Deutschland wird dazu führen, dass die Zahl der Prostatakarzinom-Patienten dramatisch ansteigt. Denn das Prostatakarzinom ist eine Erkrankung des älteren Menschen. Im Median sind die Patienten in Deutschland bei der Erstdiagnose 71 Jahre alt (RKI/GEKD, 2015). Mit zunehmendem Lebensalter steigt die altersspezifische Erkrankungsrate an. Aktuelle Zahlen vom National Cancer Institute der USA machen dies deutlich. So lag die altersadjustierte Inzidenz bei den unter 65-Jährigen im Jahr 2012 bei 46/100.000, in der Gruppe der über 65-Jährigen dagegen bei 583/100.000 (Howlader et al., 2014). In Deutschland wird sich der Anteil der über 60-Jährigen im Jahr 2050 um 28 Millionen erhöhen und sich im Vergleich zum Jahr 2006 verdoppelt haben. In gleichem Maße wird vermutlich auch die Zahl der behandlungsbedürftigen Prostatakarzinom-Patienten in Deutschland steigen (Börgermann/Rübber, 2006).

1.1.2 Erkrankungsstadium bei Erstdiagnose

Das Prostatakarzinom wird bei der großen Mehrheit der Patienten in einem frühen Krankheitsstadium diagnostiziert. In den USA befinden sich bei Erstdiagnose 80 % der Patienten in einem lokal begrenzten Stadium der Erkrankung, in dem der Tumor auf die Prostata begrenzt ist. In einem regionalen Stadium, in dem sich der Tumor über die Grenzen der Prostata hinweg ausgebreitet und unter Umständen regionale Lymphknoten befallen hat, aber noch keine Fernmetastasen vorliegen, befinden sich 12 % der Patienten. Nur 4 % der Patienten haben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Metastasen (Howlader et al., 2014).

Wird der Tumor entdeckt, solange er auf die Prostata begrenzt ist, ist die Prognose für die meisten Patienten ausgezeichnet. Dann wird die Therapie in kurativer Intention durchgeführt und die Chancen auf eine Heilung sind gut. So liegt das 5-Jahres-Überleben im lokalisierten

Tabelle 1.1: Stadium bei Erstdiagnose und stadiengerechte Therapie.

Klinisches Stadium	UICC-Stadium	Primär-tumor	Lymph-knoten	Fernmetastasen	Grading	Therapie
Lokal begrenzt	I	T1a	N0	M0	G1	Niedriges Risiko Aktive Beobachtung oder Radikale Prostatektomie oder Perkutane RT oder LDR Brachytherapie oder Abwarten
	II	T1a	N0	M0	G2-4	Mittleres Risiko Radikale Prostatektomie oder Perkutane RT oder Perkutane RT + HDR Brachytherapie oder Perkutane RT plus ggf. Hormontherapie über 4-6 Monate oder Aktive Beobachtung oder Abwarten
Lokal fortgeschritten	III	T3a	N0	M0	Jedes G	Hohes Risiko Radikale Prostatektomie oder Perkutane RT plus Hormontherapie über mind. 6 Monate oder Perkutane RT plus Hormontherapie plus HDR Brachytherapie plus ggf. Hormontherapie oder Abwarten
	IV	T3b	N0	M0	Jedes G	Radikale Prostatektomie plus ergänzende Therapie je nach Risikofaktoren oder Perkutane RT plus Hormontherapie für mind. 24, besser 36 Monate oder Perkutane RT plus HDR Brachytherapie plus ggf. Hormontherapie oder Abwarten
		T4	N0	M0	Jedes G	Radikale Prostatektomie plus Hormontherapie oder Perkutane RT plus Hormontherapie oder Hormontherapie oder Abwarten
Metastasiert	IV	Jedes T	N1	M0	Jedes G	Hormontherapie und Bisphosphonate/RANKL-Antikörper/lokale Bestrahlung/operative Intervention/Radionuklide bei ossären Metastasen und/oder symptomorientierte Therapie

und regional begrenzten Stadium bei 100 %. Sobald Fernmetastasen vorliegen, verschlechtert sich die Prognose jedoch rapide. So leben im metastasierten Stadium nach 5 Jahren nur noch 28 % der Patienten (Howlader et al., 2014).

In Tabelle 1.1 sind die einzelnen Stadien und die Therapieoptionen für diese Stadien aufgelistet (AWMF et al., 2016), (Onkopedia, 2016). Im Stadium des lokalbegrenzten Prostatakarzinoms wird noch einmal eine Einteilung in drei Risikogruppen vorgenommen. In diese Risikoklassifizierung fließen PSA-Wert, Gleason-Score und T-Kategorie ein. Je höher die Risikogruppe, desto größer ist das Risiko ein Rezidiv zu entwickeln (Thompson et al., 2007).

1.1.3 Die Entdeckung der frühen Stadien - das PSA-Screening

Bei immer mehr Patienten wird die Diagnose in einem frühen, lokal oder regional begrenzten Tumorstadium gestellt. Dies wird allgemein auf die Einführung des PSA-Screenings (= Prostataspezifisches Antigen) in den Früherkennungsuntersuchungen zurückgeführt (Aoun et al., 2014). Die Höhe des PSA-Wertes verhält sich proportional zum Tumolvolumen, sodass sich der PSA-Wert sowohl als Screening-Mittel für frühe Stadien des Prostatakarzinoms eignet, als auch für die Diagnose von Tumorresiduen oder Rezidiven nach einer radikalen Therapie (Stamey et al., 1987).

Heute ist der Nutzen des PSA-Screening umstritten. Ziel der Früherkennung sollte es sein, asymptomatische Patienten mit einem organbegrenzten, aggressiven Tumor zu entdecken, die von einer raschen Therapieeinleitung profitieren. Durch das PSA-Screening werden jedoch auch zahlreiche Karzinome entdeckt, die wahrscheinlich nie symptomatisch geworden wären und die keiner Therapie bedürfen. Häufig führt eine solche Entdeckung zu Über-Diagnostik und Über-Therapie. Beides birgt Risiken für die Patienten.

In der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie wird das PSA-Screening nicht als flächendeckendes Früherkennungsprogramm empfohlen. Männer ab 45 Jahren, die eine Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, sollen lediglich über die Möglichkeiten einer Früherkennung informiert werden. Dabei soll der behandelnde Urologe bzw. die behandelnde Urologin die Vor- und Nachteile eines PSA-Screenings deutlich machen. So sollen die Patienten auch darüber informiert werden, dass die Wahrscheinlichkeit, in Deutschland an einem Prostatakarzinom zu versterben, bei nur 3 % liegt und durch ein PSA-Screening lediglich auf 2,4 % bis maximal 1,8 % abgesenkt werden kann (AWMF et al., 2016).

1.2 Das metastasierte Prostatakarzinom

Bei Erstdiagnose befinden sich 4 % der Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit Metastasen (Howlader et al., 2014). Bei ihnen werden die Metastasen synchron mit dem Primärtumor diagnostiziert. Ein weiterer Teil der Patienten entwickelt nach einer radikalen Therapie ein Krankheitsrezidiv mit Metastasen. Bei diesen Patienten treten die Metastasen metachron zum Primärtumor auf. Bei den Metastasen des Prostatakarzinoms handelt es sich in den meisten Fällen um Knochenmetastasen. Denn das am häufigsten von Metastasen betroffene Organ beim Prostatakarzinom ist das Skelettsystem: Mehr als 80 % der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom haben Knochenmetastasen (Wannemacher et al., 2013). In abnehmender Häufigkeit können sich auch in den Lungen, der Leber, der Pleura und den Nebennieren Fernmetastasen befinden (Bubendorf et al., 2000).

1.2.1 Biologie der Knochenmetastasen

Das Skelettsystem ist ein Organ, das häufig von Fernmetastasen solider Tumoren befallen wird. Nach Lunge und Leber finden sich Fernmetastasen am dritthäufigsten im Skelettsystem (Krempien, 1998). Die zwei Tumorentitäten, die weltweit am häufigsten auftreten, das Prostatakarzinom und das Mammakarzinom, sind gleichzeitig die Hauptverursacher von Knochenmetastasen. Zusammen sind sie als Primärtumoren für 80 % aller Fälle von Knochenmetastasen verantwortlich (Coleman, 2001). Dass es sich bei den Hauptverursachern von Knochenmetastasen um zwei Tumorerkrankungen handelt, die mit eher langen Krankheitsverläufen einhergehen, ist kein Zufall. Knochenmetastasen brauchen Zeit, um sich zu entwickeln. Wenn Patienten schon lange mit einer Tumorerkrankung leben, wie das zum Beispiel bei fortgeschrittenen Prostata- und Mammakarzinomen oft der Fall ist, erhöht sich auch die Chance, im Verlauf Knochenmetastasen zu entwickeln (Mundy, 2002).

Es ist eine Besonderheit des Prostatakarzinoms, dass das Skelettsystem häufig das einzige von Fernmetastasen betroffene Organ ist. Als Grund dafür wird ein Wechselspiel zwischen Tumor und Osteoblasten vermutet: Einerseits induzieren die Tumorzellen des Prostatakarzinoms den Knochen- und Metastasenwachstum durch die Aktivierung von Osteoblasten, andererseits sind die Tumorzellen auf spezielle von den Osteoblasten produzierte Faktoren angewiesen, um wachsen zu können (Logothetis/Lin, 2005).

Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms sind also meistens osteoblastisch. Das bedeutet, dass es einen Zugewinn an Knochenmasse gibt, den die Tumorzellen durch die Aktivierung von Osteoblasten oder die Inhibition von Osteoklasten (oder beides) bewirken. Spiegelbild der

erhöhten Osteoblastenaktivität ist die oftmals erhöhte knochenspezifische alkalische Phosphatase (AP) bei Prostatakarzinom-Patienten mit Knochenmetastasen (Logothetis/Lin, 2005).

Um Metastasen bilden zu können, müssen Tumorzellen in der Lage sein, sich invasiv auszubreiten und in die Blut- und Lymphgefäße einzudringen. Knochenmetastasen entstehen aus im Blut zirkulierenden Tumorzellen, die über das gut durchblutete Knochenmark die Spongiosa des Knochens erreichen. Der Weg der Tumorzellen über das Knochenmark als Zwischenstation bis in den Knochen spiegelt sich in der Häufigkeitsverteilung der Knochenmetastasen. Denn die Knochen, die am häufigsten von Metastasen befallen werden, sind gleichzeitig die Orte, in denen sich beim Erwachsenen das rote Knochenmark befindet. Also die Wirbelkörper, Beckenknochen, proximaler Femur und Humerus, Schädel, Sternum und Rippen (Rubin et al., 2006). Beim Prostatakarzinom sind die Knochenmetastasen am häufigsten in Wirbelsäule, Becken und Brustkorb zu finden.

Beim Prostatakarzinom gibt es einen weiteren Weg, der zu der Entstehung von Knochenmetastasen beiträgt. Es wird vermutet, dass einer der Hauptwege der Disseminierung über den paravertebralen Batson-Venenplexus nach kranial verläuft (Cumming et al., 1990). Sobald Tumorzellen Zugang zum Venensystem der Prostata gefunden haben, können sie sich durch retrograde Invasion von den Venen der Prostata, über die periprostatistischen und präsakralen Venen zu den Venen der Wirbelsäule ausbreiten. Von dort aus gelangen die Metastasen dann in die Wirbelkörper. Für die These einer kranialen Ausbreitung der Tumorzellen über den paravertebralen Batson-Venenplexus spricht, dass die Häufigkeit von Knochenmetastasen in der Wirbelsäule vom lumbal (97 %) nach zervikal (38 %) abnimmt (Moreno et al., 2014).

1.2.2 Knochenmetastasen und ihre Folgen

Knochenmetastasen sind häufig symptomatisch. Sie bedeuten für die Patienten eine starke Einschränkung der Lebensqualität und der Lebenserwartung. Zu der häufig mit Knochenmetastasen verbundenen Morbidität zählen intermittierende oder andauernde Schmerzen, die die Patienten zu einer regelmäßigen Einnahme von Schmerzmitteln zwingen. Knochenmetastasen können aber auch durch ihr verdrängendes Wachstum zu einer Knochenmarksuppression und Leukopenien führen, zu Hyperkalzämien und pathologischen Frakturen. Befinden sich die Metastasen in der Wirbelsäule, kann es zur Schädigung abgehender peripherer Nerven oder gar zur gefürchteten Rückenmarkskompression kommen (Carlin/Andriole, 2000).

Pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression und strahlentherapeutische oder chirurgische Eingriffe, die wegen der Knochenmetastasen notwendig werden, werden zusammen als Skeletal-related Events (SREs) bezeichnet. Skeletal-related Events können die Lebensqua-

lität der Patienten erheblich einschränken. Sie führen zu einer signifikanten Verschlechterung des körperlichen und emotionalen Wohlbefindens (und damit zu Gefühlen wie Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit) und zu signifikanten funktionellen Einschränkungen (dazu zählt die Fähigkeit zur Arbeit zu gehen, die tägliche Hausarbeit, Freizeitaktivitäten, Schlaf) (Weinfurt et al., 2005).

Auch gesundheitsökonomisch spielen die Behandlungskosten von Knochenmetastasen und der mit ihnen verbundenen Komplikationen eine wichtige Rolle. In den USA fallen fast ein Fünftel der mit Krebserkrankungen verbundenen direkten Gesamtkosten auf die Behandlung von Knochenmetastasen und ihrer Komplikationen. Diese Kosten werden in Zukunft steigen, denn in einer alternden Gesellschaft steigt auch die Inzidenz von Tumorerkrankungen und den damit verbundenen Komplikationen (Schulman/Kohles, 2007).

1.2.3 Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Die Erstlinientherapie für das metastasierte Prostatakarzinom ist die Androgendeprivation oder ablative Hormontherapie (Loblaw et al., 2007). Es ist eine palliative Therapie, die einen Progress der Erkrankung hinauszögern kann. Wird sie schon frühzeitig eingesetzt, kann sie das Auftreten von Komplikationen, die mit einer fortgeschrittenen Erkrankung verbunden sein können, vermindern (Wilt et al., 2001). Die ablative Hormontherapie wird allen symptomatischen Patienten empfohlen. Aufgrund der Nebenwirkungen und der nicht nachgewiesenen lebensverlängernden Wirkung einer ablativen Hormontherapie kann bei asymptomatischen, gut informierten Patienten auch eine engmaschige Überwachung und Begleitung der Patienten (eine sogenannte „Active Surveillance“) erfolgen (Ost et al., 2014).

Die Wirkung der ablativen Hormontherapie beruht auf der Testosteron-Abhängigkeit der Tumorzellen (Huggins et al., 2002). In diese Testosteron-Abhängigkeit kann auf zwei Arten eingegriffen werden. Medikamentös durch die Gabe von Hormon-Analoga oder chirurgisch durch die operative Entfernung der Hoden, deren Leydigsche Zwischenzellen der Hauptort der Androgenproduktion beim Mann sind. Bei der medikamentösen Therapie wird durch die Gabe von GnRH-Analoga in den Regulationsmechanismus der Hypothalamus-Hypophysen-Achse eingegriffen und die Testosteron-Produktion auf ein Kastrationsniveau gesenkt (Conn/Cowley, 1994).

Die ablative Hormontherapie kann mit zahlreichen Nebenwirkungen einhergehen, die die Lebensqualität der Patienten massiv beeinträchtigen können. Dazu zählen sexuelle Dysfunktion, Osteoporose und damit einhergehende Frakturen, Hitzewallungen durch vasomotorische

Veränderungen, aber auch eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und ein erhöhtes Diabetesrisiko (Taylor et al., 2009).

Der Wirkung des Androgenentzugs ist jedoch zeitlich begrenzt. Nach ein bis zwei Jahren kommt es meist zum Krankheitsprogress. Dann sind die Tumorzellen kastrationsresistent geworden und können trotz Androgenentzug überleben und sich weiter teilen, was die Prognose für die Patienten erheblich verschlechtert. Grund für die Kastrationsresistenz sind eine Reihe von zellulären Signalwegen und Mechanismen, die es den Tumorzellen mit der Zeit ermöglichen, den Androgenmangel zu umgehen. Zu diesen Mechanismen gehören zum Beispiel eine vermehrte Produktion von Androgen-Rezeptoren, wodurch die Zelle sensibler auf das wenige vorhandene Testosteron reagieren kann oder Mutationen im Androgen-Rezeptor, die dazu führen, dass dieser auch von anderen Molekülen aktiviert werden kann (Pienta/Bradley, 2006).

Auch im kastrationsresistenten Stadium (im Englischen Castration-resistant Prostate Cancer, kurz CRPC genannt) gibt es noch Möglichkeiten der systemischen Therapie. Ausschlaggebend für die Therapieentscheidung sind die Progredienz der Erkrankung, die Schwere der Symptome und vor allem der Allgemeinzustand des Patienten. Zu den Therapiemöglichkeiten gehören die antihormonelle Therapie mit Abirateron, taxanhaltige Chemotherapiekonzepte, Immuntherapien, zum Beispiel mit PSMA-Liganden, die sich gegen das von Prostatakarzinomzellen verstärkt exprimierte prostataspezifische Membran-Antigen (PSMA) richten, oder die systemische Gabe von Radionukliden.

1.3 Das oligometastatische Stadium

In den ersten beiden Kapiteln ist deutlich geworden, dass das Prostatakarzinom eine Erkrankung ist, die aufgrund der hohen (und in Zukunft wegen der demographischen Entwicklung weiter steigenden) Inzidenz eine große gesellschaftliche und gesundheitsökonomische Bedeutung hat. Außerdem ist gezeigt worden, dass das Prostatakarzinom im Allgemeinen mit einer sehr guten Prognose einhergeht. Davon ausgenommen sind Patienten, bei denen der Tumor Metastasen gebildet hat und das sind beim Prostatakarzinoms meistens Knochenmetastasen. Metastasen bringen eine beträchtliche Morbidität mit sich, sie beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten und verschlechtern die Lebenserwartung erheblich. Treten Metastasen auf, ist das Therapieziel nicht mehr kurativ, sondern palliativ. Es gibt jedoch im Stadium des metastasierten Prostatakarzinoms eine Untergruppe, die trotz Metastasen eine vergleichsweise gute Prognose hat und bei geringer Tumorlast sogar eine Chance auf Heilung haben kann. Es handelt sich dabei um Patienten mit einer begrenzten Anzahl an Metastasen, die sich im so ge-

nannten oligometastatischen Stadium befinden. Um diese Gruppe soll es in der vorliegenden Arbeit gehen.

1.3.1 Vom theoretischen Konzept bis zur RNA-Expression

Das Konzept eines oligometastatischen Stadiums wurde 1995 von Hellmann und Weichselbaum eingeführt. Sie postulierten, dass es im biologischen Spektrum eines Tumors, das sich von einem lokalisierten bis zu einem metastasierten Stadium erstreckt, verschiedene Zwischenstadien geben muss. Eines der Zwischenstadien ist ein oligometastatisches, in dem die Anzahl der Metastasen begrenzt und das Metastasierungspotential des Tumors noch nicht maximal ausgeprägt ist. Die Anzahl der Metastasen eines Tumors ist dabei als Funktion aus Tumorgroße und Tumorprogress zu verstehen: Sie reflektiert, wie weit ein Tumor auf dem Weg der Progression schon fortschritten ist. Hellmann und Weichselbaum sahen darum schon 1995 die Möglichkeit, den weiteren Verlauf der Erkrankung zu stoppen und sogar zu heilen, wenn die Metastasen in diesem Zwischenstadium gezielt behandelt werden (Hellmann/Weichselbaum, 1995).

Durch neue, beschleunigte Methoden in der DNA-Sequenzierung ist es heute möglich, den molekularbiologischen Ursprüngen einer Metastase auf die Schliche zu kommen. Ein Tumor besteht aus einer sehr heterogenen Zellpopulation. Diese Heterogenität entsteht durch die hohe intrinsische Instabilität im Genom der Tumorzellen, das durch Chromosomenaberrationen und epigenetische Veränderungen einem stetigen Wandel unterzogen ist. Zellklone mit einem hohen Metastasierungspotential zeichnen sich durch eine besonders hohe genetische Instabilität aus. Durch intrinsischen Selektionsdruck innerhalb der Tumorzelle (zum Beispiel durch die Aktivierung von wachstumshemmenden Signalwegen) und extrinsischen Selektionsdruck außerhalb der Tumorzelle (durch die dem Tumor „feindliche“ Umgebung) werden besonders anpassungsfähige Zellklone innerhalb des Tumors selektioniert (Gupta/Massagué, 2006). Erlangen diese Zellklone die Fähigkeit, die Grenzen des Tumors zu überwinden, können sich Metastasen entwickeln.

Die Anzahl der Metastasen ist zunächst begrenzt und relativ stabil. Treten in diesem Stadium im Genom der wenigen Metastasen jedoch erneut Instabilitäten auf, können die bestehenden Metastasen zum Herd für neue Metastasen werden. Gelingt es, die Zellklone im oligometastatischen Stadium zu zerstören, kann es theoretisch möglich sein, die Progression der Erkrankung zu stoppen und die Behandlung von einer palliativen in eine kurative zu verwandeln (Tree et al., 2013).

Noch weiter vor in die molekularbiologischen Tiefen des oligometastatischen Stadiums drangen Lussier et al.. Sie konnten zeigen, dass sich das Metastasierungspotential eines oligometastatischen Tumors anhand eines mikroRNA-Expressions-Musters voraussagen lässt. Sie untersuchten die Gewebeproben von Patienten, die sich im oligometastatischen Stadium mit maximal fünf Metastasen befanden und die an allen aktiven Manifestationen der Tumorerkrankung stereotaktisch bestrahlt worden waren. In der Studie von Lussier et al. unterschieden sich die Patienten, die in einem oligometastatischen Erkrankungsstadium blieben (deren Tumor somit ein niedriges Metastasierungspotential hatte), anhand einer spezifischen mikroRNA-Expression im Gewebe des Primärtumors und der Metastasen von den Patienten, die im weiteren Verlauf Polymetastasen entwickelten. Die Autoren schlagen aufgrund dieser Ergebnisse vor, oligometastatische Patienten anhand dieses spezifischen mikroRNA-Musters im Gewebe für eine gezielte Therapie der Metastasen auszuwählen (Lussier et al., 2011).

Zu den neuen Erkenntnissen zum oligometastatischem Tumorstadium kamen Neuerungen in der Bildgebung dazu, die es ermöglichen, Patienten mit wenigen Metastasen besser zu selektionieren. Eine Untersuchungsmethode, die besonders für die Entdeckung von Knochenmetastasen geeignet ist, ist die Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie (PET-CT). Gerade bei Patienten mit einem Hochrisiko-Prostatakarzinom als Primärtumor, die ein besonders hohes Risiko haben, Metastasen zu entwickeln, hat sich die PET-CT als besonders geeignete Methode gezeigt (Even-Sapir et al., 2006). Die PET-CT ist eine Kombination aus der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), einer funktionellen Bildgebung, die Stoffwechselfvorgänge des Körpers (und damit auch von Tumorgewebe) darstellt, und der Computertomographie (CT), die eine exakte anatomische Lokalisation ermöglicht. Bei einer PET-CT-Untersuchung wird die Verteilung einer radioaktiv markierten Substanz im Körper sichtbar gemacht. Je nach Ziel des radioaktiv markierten Tracers können unterschiedliche Stoffwechselfvorgänge dargestellt werden. Ein Vorteil der PET-CT-Untersuchung liegt darin, dass sowohl das Ausmaß der Metastasierung als auch die metabolische Aktivität des Tumors dargestellt werden kann.

Besonders verbreitet ist die Cholin-PET-CT, bei der als Tracer ^{11}C - oder ^{18}F -markiertes Cholin verwendet wird. Durch den radioaktiv markierten Cholin-Tracer kann der Lipidstoffwechsel der Zellen visualisiert werden, der in neoplastischen Zellen aufgrund der verstärkten Phospholipid-Synthese erhöht ist. Ein wichtiger Nachteil speziell der Cholin-PET-CT ist die geringe Sensitivität und Spezifität in der Entdeckung von Tumorrezidiven bei niedrigen PSA-Werten, unter anderem weil in diesen Fällen der Cholin-Stoffwechsel nicht immer erhöht ist

(Picchio et al., 2011). Ein weiterer Tracer ist das 18F-Fluorethylcholin, das beispielsweise beim Prostatakarzinom zur Darstellung der Stoffwechselaktivität der Metastasen verwendet werden kann (Nestle et al., 2013).

Speziell für die Entdeckung von Rezidiven und Metastasen des Prostatakarzinoms gibt es eine neue vielversprechende PET-CT-Methode, die sich die Überexpression des Zelloberflächenproteins PSMA zu Nutze macht. Das prostataspezifische Membran-Antigen (PSMA) ist ein von Prostatakarzinomzellen verstärkt exprimiertes Membran-Antigen, dessen Expression besonders bei metastasierten und bei hormonrefraktären Tumoren hochreguliert ist (Chang, 2004). Bei der PSMA-PET-CT binden radioaktiv markierte PSMA-Liganden an dieses Oberflächenprotein der Tumorzellen. In einer vergleichenden Studie konnten Afshar-Oromieh et al. zeigen, dass die Gallium-68-PSMA PET-CT für Manifestationen des Prostatakarzinoms eine statistisch signifikant bessere Erkennungsrate hat als die herkömmliche 18F-Fluormethylcholin PET-CT, insbesondere bei niedrigen PSA-Werten (Afshar-Oromieh et al., 2014).

1.3.2 Einteilung des oligometastatischen Stadiums

Ein oligometastatisches Stadium kann sich aus verschiedenen Situationen heraus entwickeln. Entsprechend unterscheidet man drei Gruppen. Zum einen Patienten, die bei der Erstdiagnose schon Oligometastasen haben. Zum zweiten Patienten, die ursprünglich multiple Metastasen hatten, die aber nach einer zytoreduktiven Therapie nur noch eine oligometastatische Anzahl von Metastasen haben. Diese Patientengruppe kann sich in Zukunft durch Verbesserungen in der systemischen Therapie vergrößern. Und drittens Patienten, die nach einer kurativen lokoregionalen Therapie ein oligometastatisches Krankheitsrezidiv entwickeln (Tree et al., 2013). Letzteres Stadium wird von Niibe et al. als Oligorezidiv bezeichnet. Ist der Primarius kontrolliert, kann laut Niibe et al. durch eine gezielte Therapie aller Metastasen ein kurativer Ansatz verfolgt werden. Ist dies dagegen nicht der Fall, so ist das Therapieziel die Lebensverlängerung (Niibe/Hayakawa, 2010).

1.3.3 Wann liegt ein oligometastatisches Stadium vor?

Die Frage, wie viele Metastasen in einem oligometastatischen Stadium maximal vorliegen dürfen, wird in der Literatur kontrovers beantwortet. Einer der frühesten Vorschläge zur Stratifizierung von Knochenmetastasen stammt von Soloway et al.. Sie konnten in ihrer Studie mit 166 Prostatakarzinom-Patienten, die alle mit einer Hormontherapie behandelt wurden, zeigen, dass das Ausmaß der Knochenmetastasierung ein wichtiger prognostischer Faktor für den Therapieerfolg und für das Gesamtüberleben ist. Patienten mit maximal fünf Knochenmetastasen

hatten ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten, die in verschiedenen Abstufungen mehr als fünf Metastasen hatten. Soloway et al. entwickelten daraufhin ein Klassifikationssystem, mit dem Patienten je nach „Extent of Disease“ (EOD) in fünf verschiedene Gruppen eingeteilt werden können. Ausgang für die Einteilung ist ein Knochenszintigramm. Bei einem EOD Grad 0 liegen gutartige Knochenveränderungen vor, bei einem EOD Grad I maximal fünf Knochenmetastasen (die weniger als halb so groß wie die Hälfte eines Wirbelkörpers sind), bei einem EOD Grad II 6-20 Knochenmetastasen, bei einem EOD Grad III > 20 Knochenmetastasen aber weniger als im „Superscan“-Stadium und bei einem EOD Grad IV liegt das „Superscan“-Stadium vor, in dem sich in mehr als 75 % von Rippen, Wirbel und Beckenknochen Metastasen befinden. Das „Extent of Disease“ korrelierte mit dem Gesamtüberleben der Patienten: Patienten mit einem EOD Grad I (mit einem 2-Jahres-Überleben von 94 %), die nach heutigem Verständnis oligometastatisch sind, unterschieden sich im 2-Jahres-Gesamtüberleben signifikant von den Gruppen II, III und IV (74 % bzw. 68 % bzw. 21 %) (Soloway et al., 1988).

Auch Singh et al. ziehen in ihrer Studie die Grenze für ein oligometastatisches Stadium bei fünf Metastasen. Sie folgten in ihrer Studie dem Krankheitsverlauf von 369 Prostatakarzinom-Patienten, die zu Beginn alle keine Fernmetastasen hatten. Im Verlauf entwickelten 20 % Metastasen. Singh et al. konnten zeigen, dass die Patienten mit maximal fünf Metastasen signifikant länger lebten, als Patienten mit mehr als fünf Metastasen (5-Jahres-Überlebensrate 73 % bzw. 45 %, 10-Jahres-Überlebensrate 36 % bzw. 18 %, p-Wert = 0,02). Fünf Knochenmetastasen war bei ihnen die niedrigste Grenzzahl, ab der sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen ließ. Auch das metastasenfremde Überleben ab Erstdiagnose war in der Gruppe mit ≤ 5 Metastasen signifikant besser (45 % bzw. 21 % nach 5 Jahren, p-Wert = 0,02). Singh et al. folgern daraus, dass die Patienten mit multiplen Metastasen einen aggressiveren Tumor mit größerem metastatischem Potential und einer höheren Wachstumsrate haben. Die Ergebnisse der Studie sind für sie ein Appell, das Zeitfenster bei oligometastatischen Patienten für eine aggressive Therapie zu nutzen (Singh et al., 2004).

Andere Arbeiten in der Literatur begrenzen das oligometastatische Stadium auf zwei bis drei Metastasen (Ewend et al., 2005) oder schlagen maximal vier Metastasen (Kavanagh et al., 2006) als Obergrenze vor. Die vorliegende Arbeit folgt der Definition von Singh et al. und schließt maximal fünf Knochenmetastasen in das oligometastatische Stadium ein.

1.3.4 Gezielte Therapie der Metastasen

Patienten mit Oligometastasen haben eine bessere Prognose als Patienten mit multiplen Metastasen. Durch eine gezielte Therapie der Metastasen kann die Prognose weiter verbessert werden, da auf diese Weise ein Progress der Erkrankung verhindert werden kann.

Etablierte Methoden für die gezielte Therapie von Metastasen (in der englischsprachigen Literatur Metastasis-directed Therapy, kurz MDT, genannt) sind die chirurgische Resektion und die Strahlentherapie. Für Tumorentitäten wie das kolorektale Karzinom, das Sarkom oder das Nierenzellkarzinom ist die gezielte Therapie von Oligometastasen schon Standard. Die chirurgische Entfernung von oligometastatischen Leber- oder Lungenmetastasen hat sich beispielsweise beim kolorektalen Karzinom etabliert und geht mit einer verbesserten lokalen Kontrolle und mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens einher (Ost et al., 2015). In Abschnitt 4.2.3.1 und Abschnitt 4.2.3.2 wird darauf noch näher eingegangen, wie auch auf MDT-Konzepte beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom.

Mittlerweile hat sich auch die stereotaktische Radiotherapie etabliert (im Englischen Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) genannt.) Tree et al. konnten in ihrem systematischen Review zeigen, dass die Behandlung von Oligometastasen mittels SBRT sicher und effektiv ist. Das Review schloß Studien ein, in denen extrakranielle Oligometastasen unterschiedlicher solider Primärtumoren stereotaktisch bestrahlt wurden. Es zeigte sich, dass die SBRT zu einer sehr guten lokalen Kontrolle der Metastasen führte (bei ca. 80 % der behandelten Metastasen) und dass 20 % der Patienten 2-3 Jahre nach der Bestrahlung noch immer ohne Krankheitsprogress waren. Die Nebenwirkungen der Bestrahlung waren in den meisten Studien moderat, in einigen Studien traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen \geq Grad 3 auf. Rubin et al. vermuten sogar, dass die SBRT dabei langfristig effektiver sein könnte als chirurgische Methoden. Denn die SBRT ist mit einer geringeren Morbidität verbunden und lässt sich auch ambulant durchführen, was sie ökonomisch interessant macht (Rubin et al., 2006).

Doch nicht jeder Patient mit Oligometastasen eignet sich für eine MDT. Entscheidend für den Erfolg einer gezielten Therapie von Oligometastasen ist, dass der Primärtumor kontrolliert ist. Auch ein guter Allgemeinzustand der Patienten ist ein wichtiger Faktor, der, wie in dieser Arbeit noch gezeigt, den Erfolg einer gezielten Therapie erheblich beeinflusst. Moreno et al. fordern in ihrem Review, den Allgemeinzustand als eines der Hauptkriterien für eine ablativ-therapeutische Therapie bei oligometastasierten Prostatakarzinom-Patienten aufzunehmen (Moreno et al., 2014).

1.4 Die MDT beim metastasierten Prostatakarzinom

In der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms ist die gezielte Behandlung von Oligometastasen ein relativ neuer Ansatz. Es gibt zahlreiche Studien, die belegen, dass eine MDT bei Oligometastasen des Prostatakarzinoms ein erfolgreiches Therapiekonzept ist. Trotzdem fehlt es an randomisierten und kontrollierten Studien, um die MDT als Standardtherapie bei Oligometastasen etablieren zu können.

Die Studien sind heterogen in Hinblick auf die Studienkollektive, den Zeitpunkt des Auftretens der Oligometastasen (synchron mit dem Primärtumor oder metachron), die Lokalisation der Oligometastasen (Lymphknoten-, Knochen- oder viszerale Metastasen), die Therapiemodalität (Radiotherapie oder chirurgische Resektion) und auf die adjuvante Therapie (ablative Hormontherapie, Chemotherapie). In den meisten Studien handelt es sich bei den mittels MDT behandelten Oligometastasen um Lymphknotenmetastasen, gefolgt von Knochenmetastasen und viszeralen Metastasen.

Die Heterogenität der Behandlungsmethoden wird in dem systematischen Review von Ost et al. deutlich. Hier wurde die aktuelle Studienlage zur Therapie von Prostatakarzinom-Patienten, die nach einer kurativen Therapie des Primärtumors ein oligometastatisches Rezidiv entwickelt haben, analysiert. Die am häufigsten verwendete Methode war die Bestrahlung der Metastasen (bei zwei Drittel aller Patienten), bei einem Drittel der Patienten wurden die Metastasen operativ reseziert. Bei den Metastasen, die operativ reseziert wurden, handelte es sich immer um Lymphknotenmetastasen. Am häufigsten wurden Lymphknotenmetastasen behandelt (bei 78 % der Patienten), gefolgt von Knochen- (21 %) und viszeralen Metastasen (1 %). Als adjuvante Behandlung begleitend zur MDT erhielten 61 % aller Patienten eine ablative Hormontherapie. Insgesamt lag das progressionsfreie Überleben 1-3 Jahre nach der gezielten Behandlung der Oligometastasen bei 50 % (Ost et al., 2015).

1.4.1 Vorteil MDT: Aufschub einer systemischen Therapie

Die gezielte Bestrahlung oder Resektion der Metastasen in einem frühen Stadium kann den lokalen und systemischen Progress der Erkrankung aufhalten. Damit verbunden ist ein entscheidender Vorteil: Durch eine MDT kann die Notwendigkeit einer systemischen Therapie hinausgezögert werden und damit können neue systemische Therapiekonzepte für fortgeschrittene Krankheitsstadien aufgespart werden.

Wie oben gezeigt, ist die gängige systemische Therapie beim metastasierten Prostatakarzinom die ablative Hormontherapie. Eine ablative Hormontherapie geht mit verschiedenen

Nachteilen einher. Erstens kann sie zu erheblichen Nebenwirkungen führen, die die Lebensqualität der Patienten stark einschränken können. Zweitens hat sie nur eine begrenzte Anwendungsdauer, da die Tumorzellen nach 2-3 Jahren meist kastrationsresistent werden. Und drittens gibt es Vermutungen, dass eine ablative Hormontherapie zu einem Progress der Erkrankung beiträgt, indem sie eine epithelial-mesenchymale Transition (EMT) im Prostatakarzinomgewebe induziert (Sun et al., 2012). Durch die EMT erwerben epitheliale Zellen mesenchymale Eigenschaften, die sie zur Migration und Invasion befähigen: Eine EMT kann die Entstehung einer Kastrationsresistenz begünstigen und den Progress der Erkrankung fördern.

Durch eine gezielte Behandlung von Oligometastasen kann der Beginn einer ablativen Hormontherapie mit ihren negativen Nebeneffekten erfolgreich hinausgezögert werden. In der Studie von Berkovic et al. konnte bei 24 Patienten mit einem oligometastatischen Rezidiv eines Prostatakarzinoms durch eine SBRT der Beginn einer ablativen Hormontherapie im Median um 38 Monate hinausgezögert werden (Berkovic et al., 2013). In der Studie von Decaestecker et al. konnte eine wiederholte stereotaktische Bestrahlung der Oligometastasen in Knochen, Lymphknoten oder Viscera den Beginn einer systemischen Therapie im Median um 25 Monate hinauszögern.

Zu den neuen systemischen Therapien, deren Einsatz aufgespart werden kann, gehört die Behandlung mit Abirateron. Abirateron, ein steroidales Antiandrogen, blockiert ein Schlüsselenzym in der Androgensynthese (das CYP17A1-Enzym) und kann damit sowohl die gonadale als auch die extragonadale Androgenproduktion unterbinden und eine maximale Hormonsuppression bewirken. Das Antiandrogen ist zugelassen bei Männern mit einem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie noch nicht indiziert ist oder bei denen die Erkrankung während und nach einer Chemotherapie mit Docetaxel progredient ist (AWMF et al., 2016). Hintergrund für die Zulassung war eine große randomisierte Studie, die zeigte, dass Abirateron in der Kombination mit Prednisolon bei CRPC-Patienten, bei denen es trotz einer Docetaxel-Chemotherapie zu einem Krankheitsprogress gekommen war, das mediane Gesamtüberleben signifikant verlängert (15,8 Monate vs. 11,2 Monate in der Placebo-plus-Prednisolon-Gruppe, p-Wert < 0,0001) (Fizazi et al., 2012).

Weitere Therapiekonzepte für Patienten mit einem kastrationsresistenten Tumor, die das Gesamtüberleben verlängern, sind die Gabe einer ablativen Hormontherapie plus Enzalutamid (einem Androgenrezeptorblocker), Docetaxel plus Prednisolon oder einer Immuntherapie mit Sipuleucel-T (Basch et al., 2014).

Die hier erwähnten neuen Therapiekonzepten sind oft die letzte Möglichkeit, das Überleben in einem sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu verlängern. Die Patienten profitieren davon, wenn der Einsatz dieser Therapien, zum Beispiel aufgrund der gezielten Therapie der Metastasen in einem frühen Stadium, für ein späteres Krankheitsstadium „aufgespart“ werden kann.

1.5 Oligometastasen des Knochens: Aktuelle Therapieansätze

Für die Therapie von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom gibt es verschiedene Therapieoptionen. Dazu zählen die medikamentöse Schmerztherapie, die operative Intervention, die perkutane Bestrahlung, die Gabe von systemischen Radionukliden und die Gabe von osteotropen Medikamenten. Alle Therapiekonzepte sind palliativ. Durch eine perkutane Bestrahlung, die Gabe von systemischen Radionuklide oder osteotropen Medikamente können jedoch mit Knochenmetastasen verbundene Komplikationen, die Skeltal-related Events, verhindert werden (AWMF et al., 2016).

Zu den osteotropen Medikamenten zählen Bisphosphonate und der monoklonale Antikörper Denosumab, der sich gegen den RANK-Liganden richtet. Beide Wirkstoffe hemmen über unterschiedliche Mechanismen die Osteoklasten-Aktivität, welche zur Zerstörung des Knochens in Knochenmetastasen beiträgt (Fizazi et al., 2011). Yuen et al. konnten in ihrer Review zeigen, dass durch die Gabe von Bisphosphonaten bei Prostatakarzinom-Patienten mit Knochenmetastasen das Risiko für das Auftreten von SREs im Vergleich zu einem Placebo vermindert werden kann. Der Effekt war grenzwertig signifikant (Odds Ratio 0,79, 95 %-Konfidenzintervall 0,62-1,0, p-Wert = 0,05) (Yuen et al., 2006).

Auf das Therapiekonzept der perkutanen Radiotherapie soll im Folgenden ausführlicher eingegangen werden, da die Patienten dieser Arbeit alle eine perkutane Bestrahlung der Oligometastasen erhalten haben. Auch die Gabe von systemischen Radionukliden bei Knochenmetastasen wird in Hinblick auf die AlphaRT-Studie näher beleuchtet.

1.5.1 Perkutane Radiotherapie

Die perkutane Strahlentherapie ist nach wie vor der wichtigste Grundpfeiler und die am häufigsten angewandte Methode in der palliativen Behandlung von Knochenmetastasen. Sie dient der Reduktion von Schmerzen, dem Erhalt der Skelettintegrität und damit der Funktionalität und vermindert die Morbidität, die mit Knochenmetastasen verbunden ist. Die perkutane Radiotherapie von Knochenmetastasen führt bei 50-80 % der Patienten zu einer signifikanten Schmerzlinderung bei schmerzhaften Knochenmetastasen. Ein Drittel der Patienten ist nach

der Bestrahlung an den bestrahlten Stellen sogar komplett schmerzfrei. Dabei wird die perkutane Radiotherapie relativ gut vertragen. Nur bei 5-35 % der Patienten treten nach der Bestrahlung akute Nebenwirkungen auf (Lutz et al., 2011).

In den letzten Jahren hat es in dem Bereich der perkutanen Radiotherapie große Fortschritte gegeben. Befeuert wurden diese Fortschritte durch die rasanten Entwicklungen in der Computertechnologie und in den Bildgebungsmethoden. Immer feiner kann bei der Bestrahlungsplanung das Zielvolumen unter Berücksichtigung der gesunden Nachbarorgane definiert werden und immer genauer werden Dosisberechnung und -applikation. Je exakter die Bestrahlung auf den Tumor begrenzt werden kann, desto höher kann die Bestrahlungsdosis gewählt werden (auch Dosisescalation genannt). Beides führt zu einer verbesserten lokalen Kontrolle und gleichzeitig zu einer verminderten therapieinduzierten Toxizität. Gleichzeitig ermöglichen es die neuen, effektiven Radiotherapie-Techniken, eine hohe biologisch effektive Dosis in nur wenigen Fraktionen zu verabreichen. Für den Patienten bedeutet dies, dass die Dauer der strahlentherapeutischen Behandlungen erheblich kürzer wird (Tage statt Wochen).

Heute gibt es eine Vielzahl an Methoden. Im folgenden sollen die gängigsten kurz vorgestellt werden, mit besonderem Schwerpunkt auf der stereotaktischen Radiotherapie. Anschließend werden aktuelle Studien zur Strahlentherapie bei Oligometastasen vorgestellt.

1.5.1.1 Konformale Radiotherapie

Zu den ältesten Techniken zählt die konventionelle Simulator-geplante Bestrahlung. Diese zweidimensionale Bestrahlungsform wird unter Röntgendurchleuchtung an einem Simulator geplant. Bei der Bestrahlung selbst werden hochenergetische Photonenstrahlen mit meist opponierenden Einstrahlwinkeln auf das Zielvolumen gerichtet.

Dagegen wird bei der CT-basierten 3D-konformalen Radiotherapie die Bestrahlung mit dreidimensionalen CT-Bildern geplant. Auf diese Weise können Zielvolumen (der Tumor oder die Metastase) und Risikoorgane, die sich in der Nachbarschaft des Zielvolumens befinden (Rektum und Blase bei Bestrahlungen im Beckenbereich, Dünndarm, Nieren, Lunge, Ösophagus und Magen bei Bestrahlung von ossären Metastasen der Wirbelsäule) im dreidimensionalen Raum definiert und konturiert werden. Während der Behandlung treffen sich die einzelnen Bestrahlungsfelder in einem sogenannten Isozentrum, welches mit dem geometrischen Mittelpunkt des Zielgebietes übereinstimmen kann. Durch unterschiedliche Feldformung und Einstrahlwinkel der einzelnen Bestrahlungsfelder kann die Kontur des Zielvolumens abgebildet werden (Combs et al., 2006). Im Vergleich zur Simulator-geplanten Bestrahlung kann sich die CT-basierte 3D-konformale Bestrahlung auf diese Weise irregulär geformten Zielvolumina bes-

ser anpassen. Dadurch kann mehr gesundes Nachbargewebe geschont und der Tumor selbst kann mit einer höheren Dosis bestrahlt werden. Aufgrund der knappen Bestrahlungsgrenzen kann die CT-basierte 3D-konformale Bestrahlung mit weniger akuten und chronischen Nebenwirkungen einhergehen als die konventionelle Bestrahlung (Morris et al., 2005).

Eine Weiterentwicklung der CT-basierten 3D-konformalen Strahlentherapie ist die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT). Anders als bei einer CT-basierten 3D-konformalen Bestrahlung ist die Intensität der Strahlung bei der IMRT nicht uniform und die Bestrahlungsfelder sind dadurch inhomogen. Strahlen unterschiedlicher Intensität treffen aus verschiedenen Richtungen und Winkeln auf das Bestrahlungsfeld. Dies erlaubt eine exakte Anpassung der Dosisverteilung an das vorgesehene Zielvolumen. Die IMRT bedeutet gegenüber der CT-basierten 3D-konformalen Bestrahlung eine weitere Verbesserung, da die Nachbarorgane noch besser geschont und die mit der Bestrahlung verbundene Toxizität nochmals vermindert werden kann (Bucci et al., 2005).

Eine weitere Technik zur Verbesserung der Lagekontrolle und damit der Zielgenauigkeit ist die bildgeführte Radiotherapie (im Englischen Image-guided Radiotherapy (IGRT) genannt). Mit der bildgeführten Radiotherapie kann berücksichtigt werden, dass die anatomische Position eines Tumors bzw. des Organs, in dem er sich befindet, im Körper nicht statisch ist, sondern in einem gewissen Rahmen variiert. So ändert sich die genaue Lage der Prostata beispielsweise mit dem Füllungsstatus der Harnblase, was bei einer Bestrahlung relevant wird. Vor und während der Bestrahlung werden zwei- oder dreidimensionale Bilder von der Zielregion gemacht und das Bestrahlungs-Setup entsprechend angepasst. Durch die IGRT können die Sicherheitssäume um Zielvolumina kleiner gefasst werden und konsekutiv die Dosisbelastung nahegelegener Risikoorgane minimiert, sowie die therapieassoziierte Morbidität gesenkt werden (Singh et al., 2013).

1.5.1.2 Stereotaktische Bestrahlung

Die stereotaktische Bestrahlung (SBRT) ist laut Definition der American Society for Radiation Oncology (ASTRO) eine Form der perkutanen Strahlentherapie, bei der eine hohe Strahlendosis in einer einzigen Fraktion oder in einigen wenigen Fraktionen mit hoher Präzision extrakraniell appliziert wird (Potters et al., 2010). Hauptmerkmal der SBRT ist die hohe Einzeldosierung, die millimetergenau appliziert werden kann. Damit das möglich ist müssen die Voraussetzungen der Patientenlagerung und deren Reproduzierbarkeit, sowie eine angemessene Lagekontrolle (z.B. mittels ConeBeamCT, mehrdimensionale Röntgenaufnahmen) gewährleistet sein (Timmerman et al., 2007). Durch einen steilen Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens

wird das umliegende gesunde Gewebe geschont. Dadurch können höhere Bestrahlungsdosen pro Fraktion appliziert werden (Milano et al., 2008).

Zwischen der Bestrahlungsdosis und der Tumorkontrolle gibt es einen klaren positiven Zusammenhang (Timmerman et al., 2007). Ist die einzelne Dosis ausreichend hoch, kann eine gute lokale Kontrolle der Metastasen sogar durch eine einzige Bestrahlungsfraction erreicht werden, unabhängig von der Histologie des Primärtumors und unabhängig vom Zielorgan. Dies konnten unter anderem Greco et al. für die stereotaktische Single-Dose IMRT für extrakranielle Metastasen zeigen (Greco et al., 2011).

Aktuell empfiehlt die ASTRO die SBRT bei Metastasen der Wirbelsäule oder für paraspinale Metastasen (Lutz et al., 2011).

1.5.1.3 Bestrahlung von Oligometastasen des Knochens

Für Prostatakarzinom-Patienten im oligometastatischen Stadium stellt die Bestrahlung eine Möglichkeit der Behandlung der Knochenmetastasen dar. Für die Radiotherapie der Knochenmetastasen gibt es jedoch kein einheitliches Behandlungskonzept. In dem Review von Moreno et al. wird deutlich, dass es in Hinblick auf die Wahl der Radiotherapie-Technik (von der CT-basierten 3D-konformalen Radiotherapie, über IMRT und SBRT), des Fraktionierungsschemas und der begleitenden systemischen Therapie in der Literatur eine Vielzahl unterschiedlicher Ansätze gibt (Moreno et al., 2014). Ein Beispiel für die Bestrahlung oligometastatischer Knochenmetastasen mittels der klassischen konformalen Bestrahlung ist die Studie von Wu et al. Hier erhielten die Patienten entweder eine Kurzzeit-Radiotherapie (mit einer EQD2 von 28 Gy oder 36 Gy) oder eine Langzeit-Bestrahlung (mit einer EQD2 von 40 Gy, 41 Gy oder 50 Gy). Bei Wu et al. lag die lokale Kontrolle der bestrahlten Metastasen nach zwei Jahren bei 86 % (Wu et al., 2016).

Vor allem die SBRT findet in der Literatur zunehmend Anwendung, da sie mit einer sehr guten lokalen Kontrolle und gleichzeitig einer geringen therapiebedingten Toxizität einhergeht. In der Studie von Muacevic et al. wurden die oligometastatischen Knochenmetastasen von Prostatakarzinom-Patienten stereotaktisch bestrahlt. Nach zwei Jahren lag die lokale Kontrolle der bestrahlten Metastasen hier bei 95,5 % (Muacevic et al., 2013).

1.5.2 Systemische Therapie mit Radionukliden

Für die Behandlung von Knochenmetastasen und ihren Folgen kommen auch systemische knochenaffine Radionuklide zur Anwendung. Das Prinzip der Radionuklidtherapie beruht darauf, dass sich radioaktive Substanzen in einem Zielgewebe anreichern und dort durch die radioakti-

ve Strahlung gezielt auf das Gewebe einwirken. Knochenaffine Radionuklide lagern sich in den osteoblastischen Anteilen von Knochenmetastasen an. Durch den radioaktiven Zerfall kommt es zum Absterben der umgebenden Entzündungs- und Tumorzellen, gleichzeitig wird das Freisetzen von Mediatoren gehemmt (Schicha/Schober, 2013). Bei den Radionukliden, die therapeutisch eingesetzt werden, handelt es sich meistens um α - (Aussenden von Heliumatomen)- oder β -Strahler (Aussenden von Elektronen oder Positronen). Bei dieser so genannten Teilchenstrahlung wird die Energie, anders als bei der γ -Strahlung, direkt in der Nähe des Zerfallsortes abgegeben (Schicha/Schober, 2013). Für die Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms sind eine Reihe von Radionukliden zugelassen, Tabelle 1.2 gibt einen Überblick (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH), 2016).

Tabelle 1.2: In Deutschland für die Behandlung von Knochenmetastasen des CRPC zugelassene Radionuklide

Name	Strahlungsart	Anwendung
Samarium-153	β - und γ -Strahlung	Schmerzreduktion bei multiplen Knochenmetastasen des CRPC
Strontium-89	β -Strahlung	Schmerzreduktion bei multiplen Knochenmetastasen des CRPC
Rhenium-186	β - und γ -Strahlung	Schmerzreduktion bei multiplen Knochenmetastasen des CRPC
Radium-223	α -Strahlung	Schmerzreduktion, Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit CRPC, Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen und gutem Allgemeinzustand (ECOG \leq 2)

Neben den klassischen knochenaffinen Radionukliden gibt es auch Radionuklide, die über einen Tracer zur ihrem Ziel gelangen. Ein ganz neues Ziel für die systemische Therapie mit Radionukliden beim metastasierten Prostatakarzinom ist das von den Tumorzellen verstärkt exprimierte Oberflächenantigen PSMA. Bei der gerade in klinischen Studien erprobten PSMA-Liganden-Therapie wird ein PSMA-Ligand an Radionuklide wie beispielsweise Iod-131 oder Lutetium-177 gekoppelt. Nach der Bindung an das PSMA-Oberflächenantigen wird der Ligand samt Radionuklid internalisiert und die radioaktive Strahlung kann so hochdosiert in der Tumorzelle wirken (Kratochwil et al., 2016).

Im folgenden Kapitel soll jedoch auf das Radionuklid Radium-223 näher eingegangen werden. Radium-223 kann als einziges der knochenaffinen Radionuklide das Gesamtüberleben

signifikant verbessern. Es ist seit 2013 für Behandlung von Patienten zugelassen ist, die ein hormonrefraktäres Prostatakarzinom, symptomatische Knochenmetastasen, aber keine extra-ossären Metastasen haben.

1.5.2.1 Wirkweise von Radium-223

Radium-223 gehört wie Calcium zu den Erdalkalimetallen und ist ein Calcium-Mimetikum, das in Knochenarealen mit hohem Knochen-Turnover in die Knochenmatrix eingebaut wird. Ein hohes Turnover von Knochen findet sich vor allem in neu gebildetem Knochenstroma, wie es insbesondere bei osteoblastischen oder sklerotischen Knochenmetastasen vorkommt. Erstere sind typisch für das Prostatakarzinom (Carrasquillo et al., 2013).

Radium ist ein Alphastrahler. Der zerfallende Atomkern sendet insgesamt viermal Heliumatome aus. Diese Heliumatome oder Alphateilchen bewegen sich mit hoher Geschwindigkeit fort (10 % der Lichtgeschwindigkeit) und zeichnen sich durch einen hohen linearen Energietransfer (LET) aus. Das bedeutet, dass sie auf ihrem Weg durch das Gewebe ein hohes Maß an Ionisationen verursachen (Nilsson et al., 2007). Die Alphateilchen induzieren irreparable Doppelstrang-DNA-Brüche, gegen die zelluläre Reparaturmechanismen wirkungslos sind. Zusätzlich haben sie einen zytotoxischen Effekt auf das umgebende Metastasegewebe (Nilsson et al., 2005). Gleichzeitig ist ihre Wirkung aufgrund der kurzen Reichweite (< 100 μm , was dem Durchmesser von nur 2-10 Zellen entspricht) eingeschränkt. Radium-223 sammelt sich im Trabekelwerk des Knochens an, der Schaden für das umliegende Knochenmark (mit den Folgen einer Myelosuppression) ist aufgrund der kurzen Reichweite der Strahlung jedoch gering (Carrasquillo et al., 2013).

Das Nebenwirkungsprofil von Radium-223 ist günstig. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Anämien (Parker, Nilsson, Heinrich, Helle, O'Sullivan, Foss, Chodacki, Wiechno, Logue, Seke, Widmark, Johannessen, Hoskin, Bottomley, James, Solberg, Syndikus, Kliment, Wedel, Boehmer, Dall'Oglio, Franzn, Coleman, Vogelzang, O'Bryan-Tear, Staudacher, Garcia-Vargas, Shan, Bruland, Sartor and ALSYMPCA Investigators, 2013). Toxische Nebenwirkungen auf das Knochenmark, zum Beispiel in Form einer Myelosuppression, sind bei der systemischen Gabe von Radium-223 geringer ausgeprägt als bei der Gabe von Radionukliden, die β -Strahlung aussenden. Das liegt an der geringeren Reichweite der α -Strahlung. Der Vorteil einer geringer ausgeprägten Myelosuppression ermöglicht den Einsatz von Radium-223 in zwei besonderen Situationen. Zum einen kann Radium-223 im kastrationsresistenten Krankheitsstadium mit einer myelosuppressiven Chemotherapie, wie zum Beispiel Docetaxel, kombiniert werden. Zum anderen kann Radium-223

aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils asymptomatischen Patienten auch mehrmals gegeben werden, um den therapeutischen Effekt zu erhöhen (Nilsson et al., 2007).

1.5.2.2 Zulassungsstudien

In einer Reihe von Phase I- und Phase II-Studien wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von unterschiedlich hohen Radium-Dosierungen getestet. Hier zeigte sich ein günstiges Nebenwirkungsprofil des Radium-223, positive Effekte auf Marker der Krankheitsaktivität des CRPC wie PSA-Wert und knochenspezifische AP (Parker, Pascoe, Chodacki, O'Sullivan, Germá, O'Bryan-Tear, Haider and Hoskin, 2013), eine dosisabhängige Schmerzreduktion (Nilsson et al., 2012) und sogar eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens. Für das Auftreten von Zweitkarzinomen gab es keine Anhaltspunkte (Nilsson et al., 2013).

Die bislang größte, kontrollierte, doppelblinde und randomisierte Phase III-Studie ist die so genannte ALSYMPCA-Studie (Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients) mit insgesamt 921 CRPC-Patienten, die mindestens zwei Knochenmetastasen aber keine Fernmetastasen hatten. Die Autoren konnten zeigen, dass Radium-223 plus „Best Standard of Care“ im Vergleich zu einem Placebo plus „Best Standard of Care“ das Gesamtüberleben signifikant verlängert (medianes Gesamtüberleben 14,9 Monate in der Radium-Gruppe vs. 11,3 Monate in der Placebo-Gruppe, p-Wert = 0,001). Die Zeit bis zum Auftreten von Skeletal-related Events wurde durch die Gabe von Radium-223 signifikant verlängert. Auch in allen anderen sekundären Endpunkten der Studie, die in Bezug zu der Krankheitsaktivität stehen, wie der Zeit bis zum Anstieg des PSA-Wertes oder der alkalischen Phosphatase, schnitt die Radium-Gruppe signifikant besser ab. Akute und chronische Therapienebenwirkungen (Adverse Events) traten in der Radium-223 signifikant seltener auf als in der Placebo-Gruppe (Parker, Nilsson, Heinrich, Helle, O'Sullivan, Foss, Chodacki, Wiechno, Logue, Seke, Widmark, Johannessen, Hoskin, Bottomley, James, Solberg, Syndikus, Kliment, Wedel, Boehmer, Dall'Oglio, Franzn, Coleman, Vogelzang, O'Bryan-Tear, Staudacher, Garcia-Vargas, Shan, Bruland, Sartor and ALSYMPCA Investigators, 2013).

1.5.2.3 Radionuklide bei Oligometastasen

Radium-223 hat ein höheres kuratives Potential, wenn es in einem früheren Erkrankungsstadium gegeben wird. Sowohl in der Phase II-Studie von Nilsson et al. als auch in der Phase III-AlsymPCA-Studie zeigte sich, dass Patienten mit < 6 Knochenmetastasen einen höheren absoluten therapeutischen Nutzen von Radium-223 haben, als Patienten mit 6-20 oder > 20 Metastasen ((Nilsson et al., 2013), (Parker, Pascoe, Chodacki, O'Sullivan, Germá, O'Bryan-Tear,

Haider and Hoskin, 2013)). Ein ähnlicher Effekt ist auch für andere Radionuklide bekannt. Knochenaffine Radionuklide erzielen ihre optimale Wirkung auf die Metastasen, solange das Ausmaß der Skelettmetastasierung gering ist. Je weniger Knochenmetastasen ein Patient hat, desto besser ist die „Qualität“ der Wirkung (Lewington, 2005).

Laing et al. untersuchten in ihrer Studie die palliative Wirkung von Strontium-89 (einem β -Strahler) bei Prostatakarzinom-Patienten mit schmerzenden Knochenmetastasen. Sie konnten zeigen, dass mit einem geringeren Ausmaß der Knochenmetastasierung ein besseres Therapieansprechen einhergeht (Laing et al., 1991). Auch in der Studie von Kraeber-Bodéré et al. wurden Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom und schmerzhaften Knochenmetastasen mit Strontium-89-Injektionen behandelt. Die Autoren unterteilten die Patienten retrospektiv in zwei Gruppen, jene mit moderater Knochenmetastasierung (≤ 10 Metastasen in der Knochenszintigraphie) und jene mit ausgedehnter Knochenmetastasierung (> 10 Metastasen). Die Patienten mit moderater Knochenmetastasierung hatten eine signifikant bessere Schmerz- und Analgetikareduktion und ein signifikant längeres Therapieansprechen (Kraeber-Bodéré et al., 2000).

Woran liegt es, dass knochenaffine Radionuklide in einem frühen Stadium mit wenigen Metastasen besser wirken können? Zum einen ist bei einer geringen Anzahl an Knochenmetastasen die Konzentration der radioaktiven Aktivität pro Gramm Tumormasse höher als bei multiplen Metastasen mit einem insgesamt höheren Tumolvolumen. Die Radioaktivitätsdosis für jede einzelne Metastase nimmt demnach mit zunehmender Anzahl von Knochenmetastasen ab. Zum anderen nimmt mit zunehmendem Metastasenwachstum der intratumorale Druck zu und die Gefäßbildung wird chaotischer. Beides führt zu einer schlechteren Sauerstoffversorgung des Metastasengewebes und zur Hypoxie der Tumorzellen. Dadurch verschlechtert sich die Radiosensitivität der Zellen. Außerdem sammeln sich die knochenaffinen Radionuklide vor allem in den Bereichen des Knochenumbaus an, der vor allem in der Peripherie der Metastase stattfindet. Je größer der Radius einer Metastase mit der Zeit wird, desto größer wird auch ihr Volumen und damit der Anteil, der nicht von der radioaktiven Strahlung von der Peripherie aus erreicht werden kann (Kraeber-Bodéré et al., 2000).

In der Zusammenschau wird deutlich, dass Patienten mit Oligometastasen eine Gruppe sind, die von einem frühen Behandlungsbeginn mit Radium-223 profitieren. Knochenaffine Radionuklide wie das Radium-223 entfalten ihre optimale therapeutische Potential in frühen Krankheitsstadien mit kleinen Metastasenvolumina, da sich die Radionuklide in hohen Konzentrationen auf kleinem Raum einlagern können. Durch eine frühe systemische Thera-

pie mit Radium-223 können die wenigen vorhandenen Knochenmetastasen gezielt von innen heraus bestrahlt und die Aussaat neuer Knochenmetastasen verhindert werden. Auch okkulte Metastasen werden durch eine systemische Therapie erreicht und können, anders als bei der externen Bestrahlung, mitbehandelt werden.

1.6 Synergistische Effekte durch die Kombination von externer und interner Radiotherapie

Die perkutane Radiotherapie und die systemische Therapie mit dem Radionuklid Radium-223 sind anerkannte Konzepte für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom und Knochenmetastasen. Beide Therapieformen beruhen auf dem gleichen Wirkprinzip: Ionisierende Strahlung. Trotzdem gibt es deutliche Unterschiede in der Art der Wirkung.

So ist Radium-223 ein α -Strahler mit einem hohen linearen Energietransfer (LET), der eine hohe Energie in Form von Ionisationen an das umgebende Gewebe abgibt. Strahlung mit einem hohen LET ist besonders zytotoxisch und die DNA-Schäden sind nur sehr schwer zu reparieren (Pouget et al., 2011). Außerdem hat Radium-223 eine Halbwertszeit von 11,4 Tagen, seine Wirkung im Körper hält also vergleichsweise lange an. Durch die systemische Gabe erreicht Radium-223 auch diffuse Metastasen und Mikrometastasen, die in der Bildgebung noch nicht detektierbar sind. Gerade aufgrund der geringen Reichweite der α -Strahlung ist Radium-223 besonders für die Zerstörung dieser Mikrometastasen geeignet.

Dagegen beruht eine externe Radiotherapie auf γ - oder Röntgenstrahlung mit einem niedrigen linearen Energietransfer. Die DNA-Schäden werden vor allem durch indirekte Ionisationen verursacht und sind von den Reparaturmechanismen der Zelle leichter zu korrigieren. Der Schaden ist für die Tumorzellen häufig nur subletal. Ein Vorteil der externen Radiotherapie, insbesondere der SBRT, ist, dass eine lokalisierte, präzise begrenzte Stelle hochdosiert bestrahlt werden kann.

Durch die Kombination von interner und externer Bestrahlung kann ein additiver und unter Umständen sogar synergistischer Effekt auf die Knochenmetastasen erzielt werden. Die Knochenmetastasen werden von zwei Seiten aus bestrahlt, was einer intensivierten lokalen Bestrahlung gleich kommt. Gleichzeitig wird der Vorteil einer systemischen Therapie genutzt, die auch Mikrometastasen erfassen kann. Dadurch kann ein lokaler und systemischer Progress der Knochenmetastasierung besser hinausgezögert werden als mit einer Monotherapie.

1.6.1 Perkutane Radiotherapie plus Radionuklid

Es gibt zahlreiche präklinische und klinische Studien, die die synergistische Wirkung einer kombinierten externen und internen Radiotherapie belegen. Darunter finden sich häufig Studien, bei denen die externe Bestrahlung mit einer Radioimmuntherapie verbunden wurde. Bei einer Radioimmuntherapie werden radiomarkierte monoklonale Antikörper verwendet, die sich gezielt gegen Antigene des Tumors oder seiner Umgebung richten (Dietrich et al., 2015).

Aber auch für die additive Wirkung von perkutaner Bestrahlung und systemischen Radionukliden finden sich Beispiele in der Literatur, die die Überlegenheit einer Kombinationstherapie deutlich machen. Eine dieser Studien ist die Phase III-Studie von Porter et al. In die Studie wurden 126 Patienten mit CRPC und multiplen Knochenmetastasen eingeschlossen, die eine lokale Radiotherapie der Metastasen plus eine einmalige Injektion von Strontium-89 oder eines Placebos erhielten. Porter et al. konnten zeigen, dass die Kombinationstherapie den Krankheitsprogress in Hinblick auf das Auftreten neuer symptomatischer Metastasen und die Notwendigkeit einer erneuten palliativen Bestrahlung signifikant verlangsamt im Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie. Auch die Lebensqualität war bei den Patienten mit Kombinationstherapie höher und der Schmerzmittelbedarf geringer (Porter et al., 1993).

In der Phase II-Studie von Nilsson et al. wurde die Wirksamkeit von systemischen Radium-223 in Kombination mit einer perkutanen Bestrahlung mit der alleinigen Bestrahlung schmerzender Knochenmetastasen verglichen. Die insgesamt 64 Studienpatienten hatten ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom und multiple Knochenmetastasen. Nilsson et al. konnten zeigen, dass die Kombinationstherapie in Bezug auf den Metabolismus der Knochenmetastasen eine höhere Wirksamkeit hat als eine Monotherapie. Die Kombinationstherapie verringerte die Konzentration der knochenspezifischen AP signifikant. Auch die mediane Zeit bis zu einem PSA-Rezidiv war bei den Patienten, die eine Bestrahlung plus Radium-223 erhalten hatten, signifikant länger. Dabei wurde die Kombinationstherapie sehr gut vertragen. In puncto hämatologische Toxizität gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Nilsson et al., 2007).

In der Literatur finden sich keine Studien, die den Erfolg einer Kombinationstherapie für ein ausschließlich oligometastatisches Kollektiv untersuchen. Dabei profitieren oligometastatische Patienten besonders von einer frühzeitigen, gezielten Therapie der Metastasen. Eine zusätzliche Kombinationstherapie könnte den therapeutischen Nutzen für diese Patientengruppe weiter optimieren. Diese Lücke in der Forschung möchte die prospektive AlphaRT-Studie schließen.

1.7 Neue Therapiekonzepte bei Oligometastasen: Die AlphaRT-Studie

In der aktuellen Richtlinie der American Society of Radiation Oncology wird die Empfehlung für weitere prospektive Studien ausgesprochen, um den Nutzen von systemisch verabreichten Radionukliden oder deren Kombination mit anderen Therapieregimen für Patienten mit oligometastatischen Knochenmetastasen zu bewerten (Lutz et al., 2011). Das Therapiekonzept einer kombinierten externen und internen Radiotherapie mit Radium-223 soll in einer prospektiven klinischen Studie der Klinik für Strahlenheilkunde in Freiburg erprobt werden.

In der prospektiven, multizentrischen Phase II- AlphaRT-Studie wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Radium-223 in Kombination mit einer perkutanen Radiotherapie mit der einer alleinigen perkutanen Radiotherapie bei Patienten mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom verglichen. Das Besondere ist, dass sich alle Patienten in einem oligometastatischen Krankheitsstadium befinden: Sie haben maximal fünf Knochenmetastasen und keine viszerale Fernmetastasen. Die Patienten in dem experimentellen Studienarm erhalten eine perkutane Radiotherapie aller Knochenmetastasen, entweder in Form einer konventionellen oder einer hochdosierten Radiotherapie. Parallel dazu erhalten sie insgesamt 6 Injektionen von Radium-223 (50 kilobecquerel/kg Körpergewicht) in vierwöchigem Abstand. Die Patienten in dem Vergleichsarm erhalten eine alleinige perkutane Radiotherapie in konventioneller oder hochdosierter Form.

Die Studie möchte sich das höhere kurative Potential des Radiums-223 in frühen Krankheitsstadien zu Nutze machen und mit den Vorteilen einer hochdosierten lokalen Bestrahlung kombinieren. So soll deutlich werden, ob eine Kombinationstherapie den Krankheitsprogress verlangsamen oder sogar stoppen kann.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Zeit bis zum radiologischen Progress der Knochenmetastasen. Auch die Unterschiede im Gesamtüberleben, in der Zeit bis zu einem systemischen Krankheitsprogress und bis zum Auftreten von Skeletal-related Events, in der Schmerzreduktion und in der PSA- und AP-Dynamik sind von Interesse. Außerdem soll die lokale Kontrolle der mit konventioneller und der mit hochdosierter Radiotherapie bestrahlten Knochenmetastasen verglichen werden.

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit bietet dazu eine historische Vergleichsgruppe. Denn in dieser Arbeit wurden für die Bestrahlung der Knochenmetastasen die klassischen Radiotherapieformen der konventionellen Simulator-geplanten und der CT-basierten 3D-konformalen Radiotherapie verwendet. Die vorliegende Arbeit ermöglicht es, den Erfolg

dieser klassischen Bestrahlungsformen mit dem einer Kombinationstherapie aus externer und interner Radiotherapie und mit dem einer hochdosierten Bestrahlung zu vergleichen. Ein Vergleich der Ergebnisse soll zeigen, ob und wie weit eine Kombinationstherapie überlegen ist und wie effektiv sie einen Krankheitsprogress verzögern kann. Um einen möglichst genauen Vergleich zu ermöglichen, sind die Kollektive der vorliegenden Doktorarbeit und der AlphaRT-Studie sehr ähnlich. Denn die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Arbeit und der Alpha-RT-Studie sind in den wichtigsten Punkten identisch. Auf diese Weise können Unterschiede in den Endpunkten der Studien sicherer auf die unterschiedlichen Behandlungsregimes zurückgeführt werden.

1.8 Zielsetzung und Hypothesen

Patienten mit Prostatakarzinom im oligometastatischen Stadium sind eine besondere Subgruppe, die eine bessere Prognose hat als Patienten mit multiplen Metastasen. Werden die Oligometastasen gezielt lokal behandelt, kann der Progress der Erkrankung verzögert oder gar verhindert werden. Diese Arbeit soll untersuchen, ob fitte Patienten in einem frühen Stadium des metastasierten Prostatakarzinoms von einer gezielten Therapie der Metastasen profitieren. Der Vorteil einer Bestrahlung der Oligometastasen sollte sich in einem guten Gesamtüberleben der Patienten, in einer guten lokalen Kontrolle der Metastasen und in einer Verzögerung des Krankheitsprogress zeigen. Diese Arbeit soll die Fragen beantworten, ob zwischen der bisherigen Therapie (Erstbehandlung), dem Krankheitsverlauf (Auftreten eines Lokalrezidivs), der Hormonsensibilität des Tumors und der Anzahl der Knochenmetastasen bei Bestrahlungsbeginn und dem Gesamtüberleben ein Zusammenhang besteht. Des weiteren soll untersucht werden, in wie weit das Alter der Patienten bei Bestrahlungsbeginn bei einem oligometastatischen Kollektiv im Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben steht. Der Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben soll auch für Parameter der Strahlentherapie wie die Art der Bestrahlung (Simulator-geplant oder 3D-CT) und die Höhe der EQD2 untersucht werden. Außerdem soll die Frage beantwortet werden, ob zwischen einer begleitenden Hormontherapie und der lokalen Kontrolle, der Zeit bis zum Auftreten neuer Knochen- und nicht-ossärer Metastasen und der Zeit bis zum Auftreten eines PSA-Progress ein Zusammenhang besteht.

Kapitel 2

Material und Methoden

2.1 Selektionskriterien

Für die Studie sind die Patientenakten von 200 Patienten untersucht worden, die in der Klinik für Strahlenheilkunde des Universitätsklinikums Freiburg zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2012 bestrahlt worden sind.

In einem ersten Schritt wurde im Verifikations- und Dokumentationssystem Mosaiq der Klinik für Strahlenheilkunde mit den Suchbegriffen „Prostatakarzinom“ und „Knochenmetastasen“ nach Patienten gesucht, bei denen die Diagnose Prostatakarzinom und Knochenmetastasen gestellt worden war. Ein zweites Suchkriterium war der Behandlungszeitraum für die Bestrahlung. Diese sollte zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2012 stattgefunden haben, damit nach der Bestrahlung mindestens ein Jahr Follow-up ausgewertet werden konnte. Die Suche erbrachte für diesen Zeitraum insgesamt 200 Patienten.

In einem zweiten Schritt wurden die Patientenakten der 200 Patienten eingehend studiert und dahingehend untersucht, ob auf die Patienten die Einschlusskriterien der Studie zutreffen. Die digitalisierten Patientenakten waren in den Systemen Mosaiq und Medoc archiviert worden. Sie enthielten die Arztbriefe der Klinik für Strahlenheilkunde, externe Arztbriefe, Tumorboardbeschlüsse, Konsile, Laborberichte, histologische Befunde und die Befundung von Bildgebungen. Als Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Ein- und Ausschlusskriterien der prospektiven AlphaRT-Studie übernommen, so weit diese sich auf eine retrospektive Datenerhebung anwenden ließen.

Die Einschlusskriterien dieser Arbeit sind in Tabelle 2.1 aufgelistet. Der in die Einschlusskriterien aufgenommene ECOG-Index dient der Einschätzung der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit im Alltag und hat insgesamt 5 Abstufungen. Ein ECOG-Index von 0 bedeutet,

Tabelle 2.1: Einschlusskriterien für die retrospektive Analyse.

Einschlusskriterium
1. Alter bei Bestrahlungsbeginn ≥ 18 und ≤ 86 Jahre
2. Mindestens eine und maximal fünf Knochenmetastasen
3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0 oder 1
4. Ausreichende Leistung des Knochenmarks bei Bestrahlungsbeginn (Hämoglobin-Konzentration > 10 g/dl, Thrombozytenzahl $\geq 100\,000/\mu\text{l}$)
5. Ausgangsbildgebung vor Beginn der RT der Knochenmetastasen vorhanden

dass die Patienten entweder keine oder nur geringe Symptome haben und ungeeingeschränkt den normalen Alltagsaktivitäten nachgehen können. Bei einem ECOG-Index von 1 haben die Patienten deutliche Symptome, die zum Teil die normale Aktivität einschränken, sie können sich aber noch selbstständig versorgen.

Die Ausschlusskriterien finden sich in Tabelle 2.2 und Tabelle 2.3: Von dem Patientenkollektiv der prospektiven AlphaRT-Studie unterscheidet sich das Patientenkollektiv dieser retrospektiven Arbeit in vier Punkten. Diese Ausnahmen wurden gewählt, um das ohnehin kleine Patientenkollektiv dieser Arbeit nicht weiter zu verkleinern. Erstens wurde beim Einschlusskriterium Alter das maximale Alter um ein Jahr auf ≤ 86 Jahre statt ≤ 85 Jahre erhöht. Des Weiteren wurde in die Auswertung dieser Arbeit ein Patient aufgenommen, der während der Strahlentherapie Estramustin erhalten hat. Estramustin zeichnet sich durch einen dualen Wirkmechanismus aus und wirkt aufgrund seines Aufbaus sowohl als Alkylanz als auch als Östrogen. So wird Estramustin in anderen Studien wie der Alsympca-Studie nicht als Chemotherapeutikum gewertet (Parker, Nilsson, Heinrich, Helle, O'Sullivan, Foss, Chodacki, Wiechno, Logue, Seke, Widmark, Johannessen, Hoskin, Bottomley, James, Solberg, Syndikus, Kliment, Wedel, Boehmer, Dall'Oglio, Franzn, Coleman, Vogelzang, O'Bryan-Tear, Staudacher, Garcia-Vargas, Shan, Bruland, Sartor and ALSYMPCA Investigators, 2013). Drittens wurde ein Patient aufgenommen, der zum Zeitpunkt der Bestrahlung eine inguinale Lymphknotenmetastase hatte. In der AlphaRT-Studie dürfen sich keine Lymphknotenmetastasen außerhalb des kleinen Beckens befinden. Viertens war das Prostatakarzinom bei den Patienten, die in diese retrospektive Arbeit aufgenommen wurden, teilweise noch hormonsensibel. In der AlphaRT-Studie haben dagegen

Tabelle 2.2: Ausschlusskriterien für die retrospektive Analyse: Prostatakarzinom und Begleiterkrankungen.

Prostatakarzinom und Begleiterkrankungen
1. Mehr als fünf Knochenmetastasen
2. Viszerale Metastasen oder Lymphknotenmetastasen in abdomineller oder pelviner Bildgebung, die nicht inguinal sind und sich oberhalb des Promontoriums befinden. Pathologisch vergrößerte abdominelle Lymphknoten. Pathologisch vergrößerte Lymphknoten und aktive, nicht behandelte Lymphknotenmetastasen, die sich inguinal befanden oder sich auf das kleine Becken beschränkten, stellen kein Ausschlusskriterium dar
3. HIV-Infektion oder chronische Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion in der Anamnese
4. Aktive Infektion bei Bestrahlungsbeginn (> Grad 2 der CTCAE, Version 4.03)
5. Weitere Fernmetastasen
6. Organtransplantation in der Anamnese
7. Dialysepflicht bei Bestrahlungsbeginn
8. Weitere aktive Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Bestrahlung
9. Andere schwerwiegende Erkrankungen, wie zum Beispiel Herzinsuffizienz Grad III oder IV nach der Klassifikation der New York Heart Association, Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa oder Knochenmarksdysplasie

Tabelle 2.3: Ausschlusskriterien für die retrospektive Analyse: Vorbehandlung.

Vorbehandlung vor der RT der Knochenmetastasen
1. Targeted Therapy zur Behandlung des CRPC
2. Vorausgegangene RT für Manifestationen des Prostatakarzinoms mit Ausnahme von Bestrahlungen der Prostataloge und/oder Lymphknotenherden in kurativer Absicht. Die bestrahlten Lymphknotenherde müssen sich zum Zeitpunkt der RT der Knochenmetastasen in kompletter Remission befinden.
3. Systemische Therapie mit Radionukliden (z.B. Strontium-89, Samarium-153, Rhenium-186, Rhenium-188 oder Radium-223-Chlorid) zur Behandlung der Knochenmetastasen
4. Autologe Knochenmarkstransplantation oder Stammzellen-Rescue innerhalb von vier Wochen vor Bestrahlungsbeginn
5. Einnahme von Biological Response Modifiern wie Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) innerhalb der drei Wochen vor Bestrahlungsbeginn
6. Medikamentöse Therapie im Rahmen einer Studie innerhalb der vier Wochen vor Bestrahlungsbeginn

alle Patienten ein CRPC. Grund für diese Entscheidung ist zum einen, dass die ohnehin geringe Fallzahl nicht weiter verkleinert werden sollte. Ein wichtiger Grund ist aber auch, dass das Kollektiv der AlphaRT-Studie auf hormonsensible Patienten erweitert werden soll.

Wenn aus den Befundberichten zur Bildgebung nicht eindeutig hervorging, ob der Patient zum Zeitpunkt der Bestrahlung weniger als fünf Knochenmetastasen hatte, ist bei den niedergelassenen Radiologen, bei denen die Bildgebung durchgeführt worden war, die Originalbildgebung angefordert und ausgewertet worden. Von den 200 untersuchten Patienten erfüllten 30 die Einschlusskriterien. Die Gründe für den Ausschluss der anderen 170 Patienten wurden in Tabelle 2.4 aufgelistet.

2.2 Erhebungsinstrument

Mit Hilfe des Programms Excel 2010 wurde eine Datenbank erstellt, die die für die Beantwortung der Fragestellung benötigten Variablen enthält. In Tabelle 2.5 sind die Variablen aufgelistet, die zur Erhebung des initialen Tumorstadiums, der Art der Erstbehandlung und der Art der Behandlung eines etwaigen Lokalrezidivs dienen.

Tabelle 2.4: Begründung für den Ein- oder Ausschluss von Patienten, die mit der Diagnose „Prostatakarzinom“ und „Knochenmetastasen“ von 2006 bis 2012 in der Strahlenklinik behandelt worden sind.

Anzahl der Patienten	Ein- oder Ausschlusskriterium, das von den Patienten erfüllt worden ist
30	Einschlusskriterien erfüllt, kein Ausschlusskriterium
133	> 5 Knochenmetastasen
11	Knochenmetastasen wurden nicht bestrahlt
10	Nicht-ossäre Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Bestrahlung
5	Knochenmetastasen stammen von einem zweiten Primärtumor (2 x Bronchialkarzinom, 1 x B-Non-Hodgkin Lymphom, 1 x Klarzelliges Nierenkarzinom, 1 x Rektumkarzinom)
4	Prostatakarzinom, aber keine Knochenmetastasen
4	Weitere aktive Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Bestrahlung (1 x Bronchialkarzinom, 1 x Bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute, 1 x Hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom, 1 x Meningeom)
3	Sonstige Ausschlussgründe (Abbruch der Strahlentherapie, Bildgebung bei Wasserschaden zerstört, Bildgebung aus anderen Gründen nicht mehr vorhanden)
Summe 200	

Tabelle 2.5: Erhebungsbogen Teil I - Allgemeine Patientendaten und Daten zu Erstbehandlung und Lokalrezidiv.

Variablenname	Kodierung
	1-30
Patientennummer	
Geburtsdatum	15.Monat.Jahr
Erstdiagnose Prostata-Karzinom	Tag.Monat.Jahr
Erstdiagnose Knochenmetastasen	Tag.Monat.Jahr
Histologie des Prostatakarzinoms	1 = Adenokarzinom, 2 = Keine Angaben
Gleason-Zahl 1	2-10
Gleason-Zahl 2	2-10
Gesamtzahl	a oder b
Histopathologisches Grading	G1-G4
Initiales TNM-Stadium Datum	Tag.Monat.Jahr
Initiales T-Stadium	T1-T4
Initiales N-Stadium	N0-N1
Initiales M-Stadium	M0-M1
Initiales R-Stadium	R0-R1
Ersttherapie Operation	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
Art der Operation	1 = Prostatektomie, 2 = Radikale Prostatovesikulektomie, 3 = Radikale Prostatovesikulektomie mit Lymphadenektomie, 4 = Laparoskopische Lymphadenektomie, 5 = TURP, 6 = TURP mit Harnleiterostiumüberresektion, 7 = Tumolvaporisation und partielle Resektion
Datum Operation	Tag. Monat. Jahr

Variablenname	Kodierung
Ersttherapie Radiotherapie	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
Beginn der Radiotherapie	Tag.Monat.Jahr
Ort der Radiotherapie	1=Prostataloge, 2= Prostataloge und Beckenlymphknoten
Gesamtdosis der Radiotherapie	Absolute Zahl in Gy
Einzelosis der Radiotherapie	Absolute Zahl in Gy
Ersttherapie Hormontherapie	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
Beginn der Hormontherapie	Tag.Monat.Jahr
<i>Lokalrezidiv seit Erstbehandlung</i>	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
Diagnosedatum	Tag.Monat.Jahr
PSA-Wert zum Zeitpunkt des Lokalrezidivs	Absolute Zahl in ng/ml
Behandlung durch Operation	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
Art der Operation	1 = Pelvine Lymphadenektomie, 2 = Offene retroperitoneale und inguinale Lymphadenektomie, 3 = TURP mit Trokarzystotomie
Datum der Operation	Tag.Monat.Jahr
Behandlung durch Radiotherapie	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
Datum Beginn der Radiotherapie	Tag.Monat.Jahr
Ort der Radiotherapie	1 = Prostataloge, 2 = Prostataloge und periprostatischer Raum, 3 = Prostataloge, Becken- und paraaortale LK-Metastasen, 4 = Prostataloge und retroperitonealer Lymphabfluss, 5 = Retroperitonealer Lymphabfluss
Gesamtdosis	Absolute Zahl in Gy
Einzelosis	Absolute Zahl in Gy
Behandlung durch Hormontherapie	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
Beginn der Hormontherapie	Tag.Monat.Jahr
<i>Weitere nicht-ossäre Metastasen bei Bestrahlungsbeginn</i>	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
Lokalisation	1 = Lymphknotenmetastase pelvin, 2 = Lymphknotenmetastase inguinal

Die Klassifikation des Prostatakarzinoms erfolgte mit dem TNM-System der UICC. In der neuen 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren von 2010 fanden sich gegenüber der 6. Auflage von 2002 keine neuen Klassifikationen für das Prostatakarzinom. Es wurden lediglich Modifikationen in Form von neuen prognostischen Gruppen vorgenommen (Wittekind/Bertolini, 2010). Daher sind die Tumorklassifikationen aus den Patientenakten aktuell und konnten übernommen werden.

Die für die Auswertung der Bestrahlung der Knochenmetastasen benötigten Variablen sind in Tabelle 2.6 aufgelistet. Um die Ausgangssituation der Patienten in Bezug auf Selbstversorgung, Aktivität und Lebensqualität zu Beginn der Strahlentherapie einzuschätzen, wurde auf den Index zur Lebensqualität der ECOG zurückgegriffen. Wo in den Patientenakten zur Beurteilung der Lebensqualität nur der Karnofsky-Index Anwendung fand, wurde der Karnofsky-

Tabelle 2.6: Erhebungsbogen Teil II - Strahlentherapie der Knochenmetastasen.

Variablenname	Kodierung
<i>Datum der Erstvorstellung</i>	Tag.Monat.Jahr
Alter des Patienten	Absolute Zahl in Jahren
CRPC	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
Viszerale Metastasen	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
LK-Metastasen innerhalb des kleinen Beckens oder inguinal	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
Anzahl der Knochenmetastasen	1-5
ECOG Leistungsstatus 0 oder 1	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
PSA-Wert	Absolute Zahl in ng/ml
Hämoglobin-Konzentration > 10 g/dl	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
Thrombozytenzahl $\geq 100,000/\mu\text{l}$	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
<i>Medikamentöse Therapie</i>	
Bisphosphonate	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
Hormontherapie	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
Schmerztherapie	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
WHO-Stufe	1-3
Weitere Medikamente	Klarnamen der Medikamente
<i>Nebenwirkungen der Bestrahlung nach CTCAE</i>	
Art der Nebenwirkung	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu 1 = Hautveränderungen, 2 = Diarrhoe, 3 = Dysurie, 4 = Mukositis
CTCAE Grad	0-4

Wert (Abstufung in 10 %-Schritten von 0 % bis 100 %) in die ECOG-Einteilung (Grad 0-5) überführt (Siehe Anhang) (Karnofsky, 1949) (Oken et al., 1982).

Um die einzelnen Bestrahlungsschemata, die sich in Gesamtdosis und Fraktionierung unterschieden, vergleichen zu können, wurde die Äquivalenzdosis in 2 Gy-Fractionen (Equivalent Dose in 2 Gy Fractions (EQD2)) errechnet. Diese ergibt sich aus der Gleichung

$$\text{EQD2} = D \times \left[\frac{d + \frac{\alpha}{\beta}}{2 \text{ Gy} + \frac{\alpha}{\beta}} \right]$$

mit D = Gesamtdosis, d = Einzeldosis pro Fraktion, α = lineare Komponente des radiogenen Zelltods, β = quadratische Komponente des radiogenen Zelltods (Rades et al., 2006). Für die Berechnungen in dieser Arbeit wurde von einer α/β -Ratio von 10 Gy für die Zerstörung der Tumorzellen ausgegangen.

Die akuten und chronischen Nebenwirkungen der Bestrahlung wurden, soweit dies retrospektiv möglich war, mit Hilfe der CTCAE des National Cancer Institute, Version 4.03, klassifiziert (CTCAE 4.03, 2010). Die CTCAE dienen der Klassifikation von unerwünschten Ereignissen, wie sie unter anderem als Folge einer Bestrahlung auftreten können. Nebenwirkungen der Bestrahlung, die unmittelbar nach Bestrahlungsende im Entlassbrief der Klinik für Strahlentherapie oder später in den Nachsorgeuntersuchungen dokumentiert worden waren, wurden entsprechend der Kategorien der CTCAE klassifiziert. Der Schweregrad der Nebenwirkungen wurde in Grad 1 „gering/leicht“, Grad 2 „mäßig/deutlich“, Grad 3 „stark/ausgeprägt“ oder Grad 4 „lebensbedrohlich“ eingeteilt. Der Erhebungsbogen mit Details zu den einzelnen Knochenmetastasen befindet sich in Tabelle 2.7.

Die für die Auswertung der Nachsorgeuntersuchungen benötigten Variablen sind in den Tabellen 2.8 und 2.9 aufgelistet. Um zu bewerten, ob ein Progress der bestrahlten Metastasen vorlag, wurden die Kriterien zu den „Measurable Lesions“ der revidierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST Guideline), Version 1.1, analog herangezogen (Eisenhauer et al., 2009). Die Knochenmetastasen wurden dazu vor Bestrahlungsbeginn mit Hilfe der vorhandenen Bildgebung vermessen. Durchmesser 1 ist dabei als der maximale Durchmesser der Metastase in der Ebene mit der größten Tumorausdehnung definiert worden. Durchmesser 2 ist als maximaler Durchmesser in einer zu 1 senkrecht stehenden Ebene definiert worden. Dadurch wurde die Metastase in zwei Dimensionen erfasst. Die Summe der beiden Durchmesser wurde als Ausgangs-Summe notiert. Mit dem gleichen Verfahren wurden die Knochenmetastasen in der Bildgebung der Nachsorgeuntersuchung vermessen. Je nach Länge der so gemess-

Tabelle 2.7: Erhebungsbogen Teil III - Details zur Bestrahlung der einzelnen Knochenmetastase.

Variablenname	Kodierung
Zum Ausmessen verwendete Bildgebung	1 = CT, 2 = MRT, 3 = PET-CT
Datum der Bildgebung	Tag.Monat.Jahr
Dm 1 (Max. Dm in der Ebene mit der größten Ausdehnung des Tumors)	Absolute Zahl in mm
Dm 2 (Max. Dm in einer Ebene senkrecht zu Durchmesser 1)	Absolute Zahl in mm
Lokalisation der Metastase	1 = Beckenring, 2 = Femur, 3 = Rippen, 4 = Wirbelsäule
Bestrahlungsplanung	1 = CT-basiert, 2 = Simulator-geplant
Anzahl der Bestrahlungsfelder	Absolute Zahl
Gesamtdosis	Absolute Zahl in Gy
Einzeldosis	Absolute Zahl in Gy
Fraktionierung	Einzeldosis x Anzahl Bestrahlungssitzungen
Erster Bestrahlungstag	Tag.Monat.Jahr
Letzter Bestrahlungstag	Tag.Monat.Jahr

senen Durchmesser-Summe konnte das Vorliegen eines Progress der bestrahlten Knochenmetastasen dann wie folgt eingestuft werden: Progression = die Länge der Durchmesser-Summe ist verglichen mit dem niedrigsten Wert um mindestens 20 % gestiegen oder es haben sich neue Läsionen gebildet.

Mit den Variablen zu den Skeletal-related Events wurden Komplikationen erfasst, die typische Folge von Knochenmetastasen sein können und unter Umständen einer sofortigen Therapie bedürfen. Zu den Skeletal-related Events zählen Rückenmarkskompression, neue symptomatische pathologische Frakturen (vertebral oder nicht-vertebral), chirurgische Eingriffe, um Schmerzen, pathologische Frakturen oder andere Komplikationen zu behandeln und die Bestrahlung von Knochen.

Ob und wann ein PSA-Progress vorliegt, hängt von der Dynamik der PSA-Wertes nach der Bestrahlung ab. Der Ausgangswert für die Definition des PSA-Progress war der PSA-Wert vor der Bestrahlung der Knochenmetastasen. Bei den Patienten, bei denen der PSA-Wert nach dem Beginn der Strahlentherapie nicht zurückging, wurde ein Anstieg des PSA-Wertes um $\geq 25\%$ des Ausgangswertes und eine absolute Zunahme um ≥ 2 ng/ml mindestens zwölf Wochen nach dem Datum des Ausgangswertes als PSA-Progress gewertet. Bei den Patienten, bei denen der PSA-Wert nach dem Beginn des Strahlentherapie zurückging, wurde ein Anstieg des PSA-Wertes um $\geq 25\%$ des niedrigsten PSA-Wertes (Nadir) und eine absolute Zunahme um ≥ 2 ng/ml (bestätigt durch einen zweiten Wert ≥ 3 Wochen später) als PSA-Progress gewertet.

Tabelle 2.8: Erhebungsbogen Teil IV - Nachsorgeuntersuchungen nach der Strahlentherapie.

Variablenname	Kodierung
Nachsorgeuntersuchung	Tag.Monat.Jahr
Schmerztherapie	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
WHO-Stufe	1-3
Im Vergleich zur WHO-Stufe vor RT Reduktion um ≥ 1 WHO-Stufe	Tag.Monat.Jahr.
Im Vergleich zur WHO-Stufe vor RT Eskalation um ≥ 1 WHO-Stufe	Tag.Monat.Jahr
Medikamentöse Therapie	Klarnamen der übrigen Medikamente
PSA-Wert	Absolute Zahl in ng/ml
PSA-Progress	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
Datum PSA-Progress	Tag.Monat.Jahr
Nebenwirkungen nach CTCAE	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
Art der Nebenwirkung	1 = Hautveränderungen, 2 = Diarrhoe, 3 = Dysurie, 4 = Mukositis
CTCAE Grad	0-4
Neue Knochenmetastasen	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
Datum Diagnoe	Tag.Monat.Jahr
Neue nicht-ossäre Metastasen	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
Datum Diagnose	Tag.Monat.Jahr
Progress unbestrahlter Knochenmetastasen	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
Datum Progress	Tag.Monat.Jahr
Sterbedatum	Tag.Monat.Jahr
Letztes Vitaldatum (Last Follow-up)	Tag.Monat.Jahr

Tabelle 2.9: Erhebungsbogen Teil V - Nachsorgeuntersuchung: Details zu den einzelnen Knochenmetastasen.

Variablenname	Kodierung
Zum Ausmessen verwendete Bildgebung	1 = CT, 2 = MRT, 3 = PET-CT
Datum der Bildgebung	Tag.Monat.Jahr
Dm 1 analog zu Tabelle 2.7	Absolute Zahl in mm
Dm 2 analog zu Tabelle 2.7	Absolute Zahl in mm
Lokaler Progress der Metastase analog zu den RECIST Kriterien	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
Datum Progress	Tag.Monat.Jahr
Skeletal-related Event	0 = Trifft nicht zu, 1 = Trifft zu
Datum SRE	Tag.Monat.Jahr
Art des SRE	1 = Pathologische Fraktur vertebral, 2 = Pathologische Fraktur non-vertebral, 3 = Rückenmarkskompression, 4 = Operation, 5 = Radiotherapie
Behandlung des SRE	1 = Keine Behandlung, 2 = Bestrahlung

2.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte mit Hilfe des Erhebungsbogens und den digitalisierten Patientenakten der Klinik für Strahlenheilkunde. Die digitalisierten Patientenakten fanden sich in den Systemen Medoc und Mosaiq. Die Arztbriefe waren zusätzlich im Intranet archiviert worden. Einige Patientenakten waren noch nicht digitalisiert worden, in diesen Fällen wurde auf die Papierakten im Archiv der Klinik für Strahlenheilkunde zurückgegriffen. Die Patientenakten enthielten unter anderem die Arztbriefe der Klinik für Strahlenheilkunde und zum Teil der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Freiburg und der Tumorbiologie Freiburg, Aufnahmebögen, Patientenkurven, Bestrahlungspläne, Laborbefunde, pathologische Befunde, radiologische Befunde, Tumorboardbeschlüsse, Arztbriefe der behandelnden Hausärzte und Urologen und Berichte von Rehakliniken. Waren die Daten in den Patientenakten nicht ausreichend, wurden die behandelten Urologen und Hausärzte kontaktiert, um PSA-Verläufe und aktuelle Therapien zu erfragen. Wenn sich die Frage, ob die Anzahl der Knochenmetastasen zum Zeitpunkt der Bestrahlung oligometastatisch sei, durch die Bildgebung, die in der Klinik für Strahlenheilkunde vorlag, nicht eindeutig klären ließ, wurde bei den behandelnden Radiologen zusätzliche Bildgebungen angefordert. Für die Ermittlung des Vitalstatus, also des Last-Follow-up oder des Todestages, wurde das Tumorzentrum Freiburg (Comprehensive Cancer Center Freiburg) kontaktiert. Im Krebsregister des Tumorzentrums Freiburg wurde der weitere Lebensverlauf von Patienten dokumentiert, die am Tumorzentrum behandelt worden waren.

So konnte der Vitalstatus der an der Studie teilnehmenden Patienten in Erfahrung gebracht werden.

2.4 Datenauswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS 23 von IBM. Die Überlebenszeitanalysen wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode und mit Hilfe von Cox Regressionen durchgeführt. Mit dem Log-rank Test wurden zwei Kaplan-Meier-Kurven auf signifikante Unterschiede hin verglichen. Ab einem p-Wert $< 0,05$ wurde ein Ergebnis als signifikant gewertet.

Kapitel 3

Ergebnisse

3.1 Krankheitsverlauf vor der Bestrahlung

Von den insgesamt 200 untersuchten Patienten erfüllten 30 Patienten die Einschlusskriterien und wurden in die Analyse eingeschlossen. Hauptaugenmerk der Arbeit liegt auf der Bestrahlung der Knochenmetastasen und auf den Faktoren, die den Erfolg der Strahlentherapie beeinflussen. Im Folgenden wird aber zunächst der Krankheitsverlauf vor der Bestrahlung der Knochenmetastasen beleuchtet.

3.1.1 Primärtumor Prostatakarzinom

3.1.1.1 TNM-Stadium

Die Einteilung der Patienten nach der TNM-Klassifikation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Prostatakarzinom findet sich in Tabelle 3.1. In der Kategorie T (Tumor) befanden sich 33 % der Patienten im Stadium T1 oder T2. In diesen Stadien befindet sich der Tumor noch innerhalb der Prostatakapsel. Bei mehr als der Hälfte der Patienten (60 %) befand sich der Tumor im Stadium T3 oder T4 mit einer Ausdehnung des Tumors über die Prostatakapsel hinaus. Für 7 % der Patienten ließen sich zur T-Kategorie keine Angaben finden.

In der Kategorie N (Lymphknotenbefall) befanden sich die meisten Patienten (N=18) im Stadium N0, in welchem keine Metastasen in den regionären Lymphknoten vorliegen. Im Stadium N1, in welchem sich Metastasen in den regionären Lymphknoten finden, befanden sich 7 Patienten. Bei 5 Patienten ließen sich keine Angaben zu der N-Kategorie machen.

In der Kategorie M (Metastasen) waren mehr als zwei Drittel der Patienten (N = 21) als M0 klassifiziert. Im Stadium M0 sind keine Fernmetastasen nachweisbar. Im Stadium M1, in

Tabelle 3.1: Häufigkeitsverteilung der TNM-Kategorien.

TNM-Kategorie	Häufigkeit	Prozent
T1 und T2	10	33,3
T3 und T4	18	60,0
T-Kategorie unbekannt	2	6,7
N0	18	60,0
N1	7	23,3
N-Kategorie unbekannt	5	16,7
M0	21	70,0
M1	6	20,0
M-Kategorie unbekannt	3	10,0
R0	6	20,0
R1	6	20,0
R-Kategorie nicht zutreffend/unkannt	18	60,0

welchem Fernmetastasen nachweisbar sind, befanden sich 6 Patienten. Für 3 Patienten ließen sich zu der M-Kategorie keine Angaben finden.

In der Kategorie R finden sich 6 Patienten im Stadium R0, in welchem nach der Therapie der Tumor nicht mehr im Organismus nachweisbar ist. Im Stadium R1, in welchem mikroskopisch Tumorresiduen nachgewiesen werden können, befanden sich 6 der 30 Patienten. Für die übrigen 18 Patienten ließen sich zu der R-Kategorie keine Angaben machen oder die R-Kategorie war nicht zutreffend, da die Patienten nicht operiert worden waren.

3.1.1.2 Histologie und Grading

Bei 20 Patienten konnte für den Primärtumor Prostatakarzinom histologisch die Diagnose Adenokarzinom gestellt werden. Bei 10 Patienten ließen sich zu der Histologie des Primärtumors keine Angaben finden. Für den Gleason Score, der den Entdifferenzierungsgrad des Prostatagewebes bewertet, findet sich die Häufigkeitsverteilung in Tabelle 3.2. Dabei steht ein Gleason Score von 2-4 für einen gut differenzierten Tumor, von 5-6 für mittelgradig-, von 7 für mittelgradig- bis schlechtdifferenzierte und ein Score von 8-10 für schlecht- bis entdifferenzierte Prostatakarzinome.

Beim histopathologischen Grading des Prostatakarzinoms befanden sich die meisten Patienten im Stadium G3 (N=14), das heißt es lag ein schlecht differenziertes Tumorgewebe vor. Bei 7 Patienten lag ein Stadium G2 mit mäßig differenziertem Tumorgewebe vor und bei 1 Patient das Stadium G1 mit gut differenziertem Tumorgewebe. Bei 8 Patienten ließen sich zum histopathologischen Grading keine Angaben finden.

Tabelle 3.2: Kreuztabelle zu Grad und Verteilungsmuster des Gleason-Score (a = niedrigere Gradzahl am häufigsten, b = höhere Gradzahl am häufigsten).

Gleason-Score Grad	a	b	Unbekannt	Gesamt
4	0	0	1	1
5	0	0	0	0
6	1	0	0	1
7	4	2	4	8
8	1	0	8	9
9	4	2	0	6
Gesamt	10	4	11	25

3.1.1.3 Lokal begrenztes Prostatakarzinom: Häufigkeit bei Erstdiagnose

Ein lokal begrenztes Prostatakarzinom liegt in den Stadien T1-2 N0 M0 vor (AWMF et al., 2016). Daher hatten 10 der 30 Patienten bei Erstdiagnose ein solches lokal begrenztes Prostatakarzinom. Innerhalb des lokal begrenztes Stadiums wird anhand der Faktoren PSA-Wert, Gleason-Score und T-Stadium noch einmal in drei Gruppen unterteilt, die sich bezüglich des Rezidivrisikos unterscheiden (Thompson et al., 2007). Danach befanden sich 6 der 10 Patienten in der High Risk- Gruppe, 1 Patient in der Intermediate Risk- und 1 Patient in der Low Risk-Gruppe. Bei 2 der 10 Patienten fehlten die nötigen Informationen für die Risikogruppeneinteilung.

3.1.1.4 Erstbehandlung des neu diagnostizierten Prostatakarzinoms

Zur Behandlung des neu diagnostizierten Prostatakarzinoms wurden unterschiedliche Erstbehandlungen gewählt (Tabelle 3.3). Bei der mit 11 von 30 Patienten größten Gruppe erfolgte als Erstbehandlung eine operative Entfernung der Prostata, bei der mit 8 Patienten zweitgrößten Gruppe eine Hormontherapie. Eine alleinige Radiotherapie der Prostata erhielt 1 Patient. Mit einer Dreifachkombination aus Operation, Hormontherapie plus Radiotherapie wurden 5 Patienten behandelt, 3 Patienten mit einer Operation plus Hormontherapie, 2 Patienten erhielten eine Operation plus Radiotherapie.

Tabelle 3.3: Art der Erstbehandlung des Prostatakarzinoms.

Erstbehandlung	Häufigkeit
Hormontherapie	8
Operation	11
Radiotherapie	1
Operation plus Hormontherapie	3
Operation plus Radiotherapie	2
Operation, Hormontherapie plus Radiotherapie	5

3.1.2 Lokalrezidiv und neue Metastasen

Ein Großteil der Patienten (N = 23) blieb nach der Erstbehandlung des Prostatakarzinoms ohne Lokalrezidiv. Bei 7 Patienten entwickelte sich ein Lokalrezidiv des Tumors. Bei diesen 7 Patienten wurde das Lokalrezidiv im Mittel 4,8 Jahre nach der Erstdiagnose des Prostatakarzinoms diagnostiziert (Standardfehler 0,7, Minimum 2,4 Jahre, Maximum 7,4 Jahre). Der Median des PSA-Wertes zum Zeitpunkt der Diagnose des Lokalrezidivs betrug 7,2 ng/ml (Minimum 1,2 ng/ml, Maximum 14,7 ng/ml). Als Therapie des Lokalrezidivs erhielten 2 Patienten eine Hormontherapie, 2 Patienten eine Radiotherapie der Prostata, 2 Patienten eine Hormontherapie plus Radiotherapie, 1 Patient erhielt eine Hormontherapie plus Radiotherapie plus Operation.

Im weiteren Verlauf zwischen der Erstdiagnose Prostatakarzinom und der Erstdiagnose von Knochenmetastasen entwickelten 4 der 30 Patienten neue Metastasen. Bei allen 4 Patienten handelte es sich dabei um Lymphknotenmetastasen.

3.2 Strahlentherapie der Knochenmetastasen

Im zweiten Teil werden die Ergebnisse bezüglich der Strahlentherapie der Knochenmetastasen vorgestellt. Dabei geht es zunächst um den Allgemeinzustand der Patienten und um den Fortschritt der Erkrankung zu Beginn der Strahlentherapie. Im Anschluss geht es um Details zu den bestrahlten Knochenmetastasen und zu der Strahlentherapie. Hierbei wird ein besonderes Augenmerk auf die Unterschiede zwischen den Patientengruppen gelegt, bei denen die Bestrahlung CT-basiert 3D-konformal bzw. Simulator-geplant durchgeführt wurde. Zum Schluss folgt ein Blick auf Begleittherapie, Schmerzmittelgebrauch und Nebenwirkungen der Bestrahlung.

3.2.1 Patientencharakteristika zu Beginn der Bestrahlung

Die wichtigsten Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des Bestrahlungsbeginns sind in Tabelle 3.4 aufgelistet. Bei zwei Drittel der Patienten (N = 20) ließen sich zum Zeitpunkt der Strahlentherapie der Knochenmetastasen im abdominellen Becken-CT oder einer anderen Bildgebung keine viszerale Metastasen oder Lymphknotenmetastasen finden. Lymphknotenmetastasen im kleinen Becken oder inguinal fanden sich zu diesem Zeitpunkt bei 2 Patienten. Bei 8 Patienten ließ sich dazu keine Angabe machen.

Tabelle 3.4: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des Bestrahlungsbeginns.

Charakteristikum	
<i>Zeitdauer zwischen ED Prostatakarzinom und ED Knochenmetastasen in Jahren</i>	
Median	3,6
Mittelwert (Standard-Abweichung)	5 (4,62)
<i>Alter bei Bestrahlungsbeginn in Jahren</i>	
Median (Umfang)	72 (50-86)
Mittelwert	71,5
<i>ECOG-Score Anzahl (Prozent)</i>	
0-1	25 (83)
Keine Angaben	5 (17)
<i>Hormonsensibilität des Tumors Anzahl (Prozent)</i>	
Hormonsensibel	18 (60)
CRPC	12 (40)
<i>PSA-Wert vor Beginn der Strahlentherapie in ng/ml</i>	
Median (Umfang)	6,9 (0,03-875,5)

3.2.2 Charakteristika der Knochenmetastasen

3.2.2.1 Anzahl und Größe der Knochenmetastasen

Im Median hatten die Patienten zum Zeitpunkt der Bestrahlung 1 Knochenmetastase (Minimum 1, Maximum 4). Abb. 3.5 zeigt die Verteilung für die Anzahl der Knochenmetastasen: Mehr als die Hälfte der 30 Patienten (N=16) hatte 1 Knochenmetastase, 2 Knochenmetastasen hatten 9 Patienten, 3 Knochenmetastasen fanden sich bei 2 und 4 Knochenmetastasen bei 3 Patienten.

Insgesamt wurden bei den 30 Patienten 44 Knochenmetastasen bestrahlt. Die Größe der Metastasen vor der Bestrahlung konnte für 39 der 44 Knochenmetastasen in zwei Dimensionen ausgemessen werden. Der maximale Metastasendurchmesser in der axialen Schicht mit der größten Tumorausdehnung betrug im Median 47,7 mm (Minimum 6 mm, Maximum 236 mm.) Die Summe aus dem maximalen Metastasendurchmesser in der Ebene mit der größten Tumorausdehnung und dem selbigen in der senkrecht dazu stehenden Ebene betrug im Median 80,2 mm (Minimum 6 mm, Maximum 433 mm). Siehe Abb. 3.6 mit dem Boxplot für die Summe der beiden maximalen Metastasendurchmesser.

3.2.2.2 Lokalisation der Knochenmetastasen

Die häufigsten Lokalisationen der bestrahlten Knochenmetastasen waren mit jeweils 45,5 % Beckenring und Wirbelsäule. Am Femur fanden sich 7 % der bestrahlten Knochenmetastasen und 2 % an den Rippen (Tabelle 3.7). Die Verteilung der Größe der Metastasen auf die Lokalisatio-

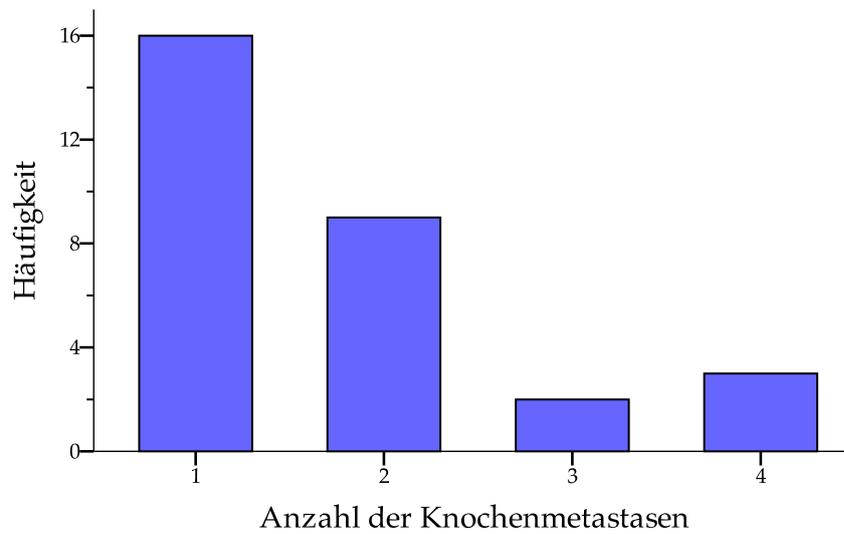


Abbildung 3.5: Häufigkeitsverteilung für die Anzahl der Knochenmetastasen zum Zeitpunkt der Bestrahlung (N = 30).

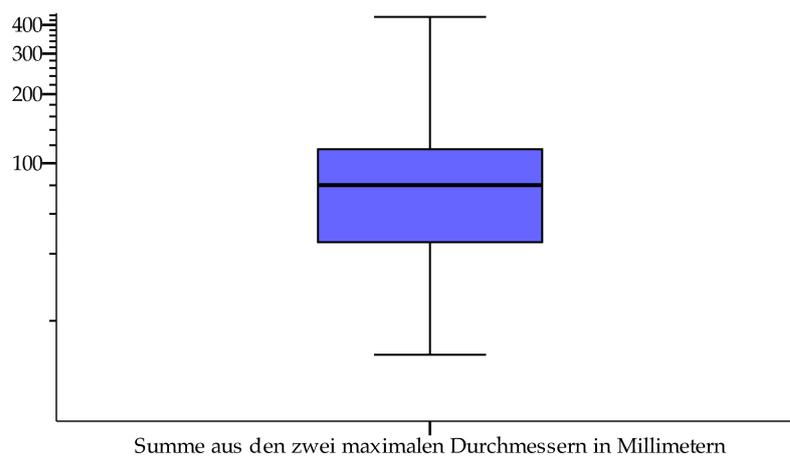


Abbildung 3.6: Boxplot-Diagramm mit der Verteilung der Metastasengröße (Summe der maximalen Durchmesser in zwei senkrecht zueinander stehenden Ebenen) in Millimetern (N = 39, Median = 80,2 mm, Mittelwert = 47,7 mm, Standardfehler = 6,7 mm).

Tabelle 3.7: Häufigkeitsverteilung der Lokalisation der 44 bestrahlten Knochenmetastasen.

Lokalisation	Häufigkeit in Prozent
Beckenring	45,5
Femur	7,0
Rippen	2,0
Wirbelsäule	45,5

nen Beckengürtel und Wirbelsäule zeigt, dass sich kleinere Metastasen häufiger in der Wirbelsäule befanden und größere Metastasen häufiger im Beckengürtel. Der Zusammenhang zwischen dem Merkmal Metastasengröße und dem Merkmal Lokalisation ist im Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant (p-Wert = 0,037, der bei kleinen Stichgrößen genauere Fisher-Exact-Test konnte aufgrund der Merkmalsverteilung nicht ausgeführt werden). Von den Metastasen, die mit einer Summe der zwei senkrecht zueinander stehenden Durchmesser von < 60 mm zu den kleinsten gehörten, befanden sich 64 % in der Wirbelsäule und 36 % im Becken. Von den Metastasen mit einer Summengröße von 60 mm bis 120 mm befanden sich 40 % in der Wirbelsäule und 40 % im Becken. In der Gruppe mit den größten Metastasen (Summe > 120 mm) befanden sich 20 % in der Wirbelsäule und 80 % im Becken (Abb. 3.8).

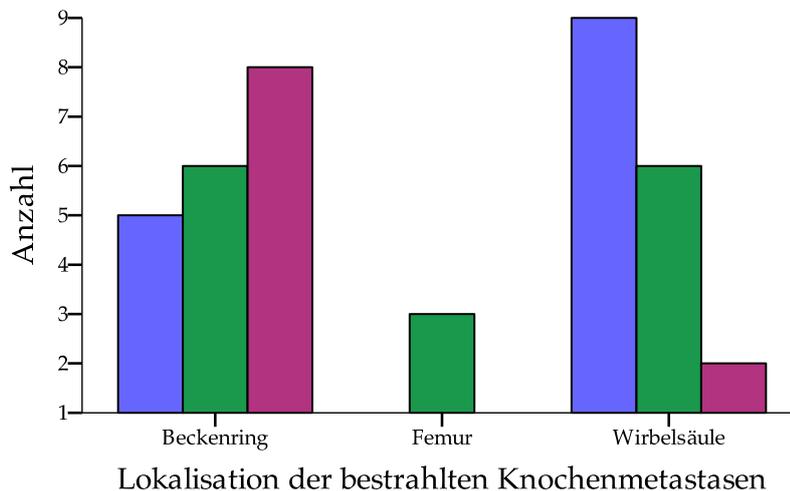


Abbildung 3.8: Balkendiagramme mit der Verteilung der Merkmale Metastasengröße (Summe der maximalen Durchmesser in zwei senkrecht zueinander stehenden Ebenen in Millimetern) und Lokalisation der Metastasen (Blau: Summe < 60 mm, Grün: Summe 60 mm bis 120 mm, Rot: Summe > 120 mm, p-Wert = 0,037 im Chi-Quadrat-Test).

3.2.2.3 Anteil der unbestrahlten Knochenmetastasen

Bei 23 der 30 Patienten wurden alle neu diagnostizierten Knochenmetastasen bestrahlt. Bei 7 Patienten wurde nur ein Teil der neu diagnostizierten Knochenmetastasen bestrahlt: Bei 2 Patienten wurden 3/4 der neu diagnostizierten Knochenmetastasen bestrahlt, bei 3 Patienten die Hälfte und bei 2 Patienten ein Drittel.

3.2.3 Die Bestrahlung der Knochenmetastasen

3.2.3.1 Bestrahlungsplanung

Bei 80 % der Patienten wurde die Bestrahlung mittels einer 3D-CT-Untersuchung geplant (N=24).

Bei 20 % der Patienten erfolgte die Bestrahlungsplanung simulatorgestützt (N=6).

Mit steigendem Alter bei Bestrahlungsbeginn stieg der Anteil an Patienten, deren Bestrahlung mittels Simulator geplant worden ist. So wurde in der Gruppe der 50-65 Jährigen bei 86 % die Bestrahlung mittels 3D-CT geplant und bei 14 % mittels Simulator. Bei den 65-75 Jährigen betrug der Anteil der 3D-CT Planung 83 % und der Simulator-Planung 17 %. In der Gruppe der > 75 Jährigen schließlich wurde bei 73 % der Patienten die Bestrahlung mittels 3D-CT und bei 27 % mittels Simulator geplant. Der Zusammenhang ist im Chi-Quadrat-Test statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,745).

Mit zunehmender Anzahl an Knochenmetastasen steigt auch der Anteil der Patienten, bei denen die Bestrahlung Simulator-geplant worden ist. So betrug der Anteil bei den Patienten mit 1 Knochenmetastase 12,5 %, mit 2 Knochenmetastasen 22 %, mit 3 Knochenmetastasen 50 % und mit 4 Knochenmetastasen 33 %. Der Zusammenhang ist im Chi-Quadrat-Test statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,562).

Patienten mit Knochenmetastasen im Beckengürtel haben einen höheren Anteil an 3D-CT geplanten Bestrahlungen (93 % 3D-CT Planung, 7 % Simulator-Planung) als Patienten, die keine Knochenmetastasen im Beckengürtel haben (67 % 3D-CT Planung, 33 % Simulator-Planung). Der Zusammenhang ist im Fisher-Exact-Test statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,169). Siehe Abb. 3.9. Umgekehrt haben Patienten mit Knochenmetastasen in der Wirbelsäule einen höheren Anteil an Simulator-geplanten Bestrahlungen (31 % Simulator-Planung, 69 % 3D-CT Planung) als Patienten, die nur Knochenmetastasen außerhalb der Wirbelsäule haben (7 % Simulator-Planung, 93 % 3D-CT Planung). Auch dieser Zusammenhang ist im Fisher-Exact-Test statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,175).

3.2.3.2 Einzelheiten zur Bestrahlung der Knochenmetastasen

Die Anzahl der Bestrahlungsfelder war folgendermaßen verteilt: Die mit 13 Patienten größte Gruppe hatte 2 Bestrahlungsfelder, die mit 10 Patienten zweitgrößte Gruppe hatte 3 Felder, 4 Felder hatten 6 Patienten und 6 Felder hatte 1 Patient. Die Gesamtdosis für die Bestrahlung der Knochenmetastasen lag im Median bei 35 Gy (Minimum 20 Gy, Maximum 40 Gy). Die Gesamtdosis für die Bestrahlung der Knochenmetastasen betrug im Detail 20 Gy bei 1 Patient, 21,6 Gy bei 1 Patient, 30 Gy bei 9 Patienten, 35 Gy bei 8 Patienten, 36 Gy bei 7 Patienten, 39 Gy bei 1

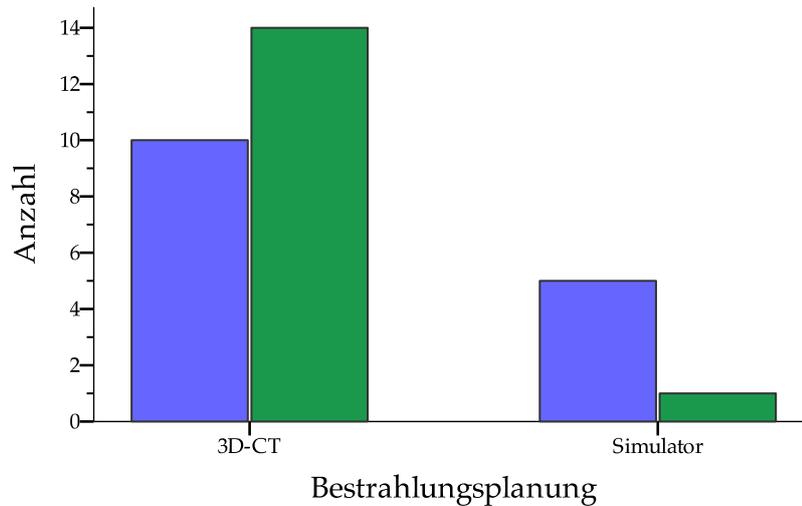


Abbildung 3.9: Balkendiagramm mit der Verteilung der Merkmale Bestrahlungsplanung und Lokalisation der Knochenmetastasen (Blau = Patienten ohne Knochenmetastasen im Beckengürtel, Grün = Patienten mit Knochenmetastasen innerhalb des Beckengürtels, p-Wert im Fisher-Exact-Test 0,169).

Patient und 40 Gy bei 3 Patienten (Tabelle 3.10). Knapp ein Drittel der Patienten (N = 11) er-

Tabelle 3.10: EQD2, Gesamtdosis in Gy und Fraktionierung (Einzeldosis in Gy x Anzahl der Bestrahlungssitzungen) für die Strahlentherapie der Knochenmetastasen.

EQD2	Gesamtdosis	Fraktionierung	Häufigkeit
20	20 Gy	2 Gy x 10	1
21,24	21,6 Gy	1,8 Gy x 12	1
32,5	30 Gy	3 Gy x 10	9
35,4	36 Gy	1,8 Gy x 20	1
36	36 Gy	2 Gy x 18	1
36,46	35 Gy	2,5 Gy x 14	8
39	36 Gy	3 Gy x 12	5
40	40 Gy	2 Gy x 20	3
42,25	39 Gy	3 Gy x 13	1

hielt eine EQD2 von < 33 Gy, eine EQD2 von 33 Gy bis 38 Gy erhielten 10 Patienten, eine EQD2 > 38 Gy 9 Patienten.

3.2.4 Begleittherapie während der Strahlentherapie

Parallel zu der Bestrahlung der Knochenmetastasen erhielten zwei Drittel der Patienten (N = 20) eine Hormontherapie (Tabelle 3.11). Die Hormontherapie erfolgte mit nicht-steroidalen Antiandrogenen und/oder GNRH-Analoga. Bisphosphonate nahmen 14 Patienten ein. Bis auf 1

Tabelle 3.11: Medikamentöse Therapie während der Strahlentherapie der Knochenmetastasen.

Art der Therapie	Häufigkeit
<i>Bisphosphonate</i>	
Ja	14
Nein	13
Keine Angaben	3
<i>Estramustin</i>	
Ja	1
Nein	29
<i>Hormontherapie</i>	
Ja	20
Nein	9
Keine Angaben	1
<i>Schmerzmittel</i>	
Ja	10
Nein	10
Keine Angaben	10

Patienten, der Estramustin einnahm, erhielt keiner der Patienten eine Chemotherapie während der Strahlentherapie der Knochenmetastasen.

Ein Drittel der Patienten (N = 10) nahm während der Strahlentherapie Schmerzmittel ein, ein Drittel (N = 10) musste keine Schmerzmittel nehmen und bei einem Drittel der Patienten (N = 10) fehlten dazu die Angaben. Nach dem WHO-Stufenschema zur medikamentösen Schmerztherapie befanden sich 4 Patienten auf der Stufe 1 (Nicht-opioide Analgetika), 2 Patienten auf Stufe 2 (schwaches Opioid plus ggf. nicht-opioide Analgetika) und 3 Patienten auf Stufe 3 (starkes Opioid plus ggf. nicht-opioide Analgetika). Zu 1 Patienten fehlten die Details für eine Einteilung nach dem WHO-Schema.

3.2.5 Nebenwirkungen der Radiotherapie

Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (N = 23) wurden keine Nebenwirkungen, wie sie in den CTCAE Version 4.03 klassifiziert werden, dokumentiert. Bei 7 Patienten wurde von Nebenwirkungen der Strahlentherapie berichtet. Mit 67 % die häufigste berichtete Nebenwirkung war eine lokale Reaktion der Haut. Mit jeweils 11 % traten Mukositis, Diarrhoe und Dysurie als Nebenwirkungen auf. Für eine Aufteilung nach Schweregrad der einzelnen Nebenwirkung siehe Tabelle 3.12.

Tabelle 3.12: Berichtete Nebenwirkungen der Radiotherapie nach der CTCAE-Klassifikation, Version 4.03.

Art der Nebenwirkung	Grad 1 Gering	Grad 2 Deutlich	Grad 3 Stark	Grad 4 Lebensbedr.	Grad 5 Letal	Gesamt
Diarrhoe	0	0	1	0	0	1
Dysurie	0	1	0	0	0	1
Hautveränderung	4	1	1	0	0	6
Mukositis	1	0	0	0	0	1

3.3 Krankheitsverlauf nach der Bestrahlung der Knochenmetastasen

Im dritten Abschnitt des Ergebnisteils liegt der Fokus auf den Endpunkten der Analyse, die den Erfolg einer Radiotherapie ausmachen: lokale Tumorkontrolle der bestrahlten Metastasen, Zeit bis zum Krankheitsprogress und das Auftreten von Skeletal-related Events. Zum Schluß wird auf den Schmerzmittelbedarf nach der Bestrahlung eingegangen.

Der Nachbeobachtungszeitraum dieser Arbeit, also die Zeit zwischen dem ersten Tag der Strahlentherapie und dem Tag des Last-Follow-up bzw. dem Sterbedatum, war im Median 3 Jahre lang (Minimum 0,2 Jahre, Maximum 7,5 Jahre).

3.3.1 Lokale Tumorkontrolle der bestrahlten Knochenmetastasen

Bei 22 der insgesamt 30 Patienten konnte die lokale Tumorkontrolle der bestrahlten Knochenmetastasen durch das Ausmessen der Metastasen vor Bestrahlungsbeginn und im weiteren Verlauf ermittelt werden. Ohne lokalen Progress blieben während des Beobachtungszeitraums 82 % dieser 22 Patienten (N = 18). Ein lokaler Progress (primärer Endpunkt der Analyse) analog zu den Richtlinien der revidierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST Guideline, Version 1.1), trat bei 18 % dieser Patienten auf (N = 4). Das 1-Jahres-progressionsfreie Überleben für diese 22 Patienten betrug 82 % (Standardfehler 0,083). Siehe Abb. 3.13.

3.3.1.1 Lokale Tumorkontrolle und begleitende Bisphosphonattherapie

Unter den Patienten mit einer lokalen Tumorkontrolle der bestrahlten Metastasen nahmen 50 % begleitend zur Strahlentherapie Bisphosphonate ein, 39 % nahmen keine Bisphosphonate ein und bei 11 % der Patienten fehlen dazu die Angaben. Unter den Patienten, bei denen es zum Progress der bestrahlten Metastasen kam (N=4), nahmen 2 keine begleitenden Bisphosphonate ein, bei 1 Patienten waren Bisphosphonate die Begleittherapie und bei 1 Patienten fehlen dazu die Angaben. Dieser Zusammenhang ist im Chi-Quadrat-Test statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,603).

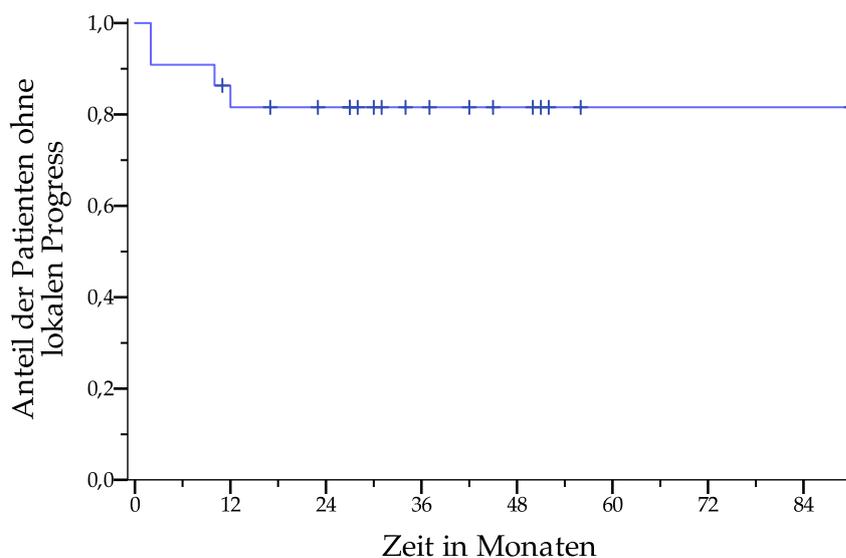


Abbildung 3.13: Kaplan-Meier-Schätzer für das Auftreten eines lokalen Progress der bestrahlten Metastasen in Monaten ab dem ersten Tag der Strahlentherapie (N = 22).

3.3.1.2 Lokale Tumorkontrolle und begleitende Hormontherapie

Unter den Patienten, bei denen die bestrahlten Knochenmetastasen kontrolliert blieben, erhielten 67 % begleitend zur Strahlentherapie eine Hormontherapie, 28 % nahmen keine Hormone ein und bei 6 % fehlen dazu die Angaben. In der Gruppe mit lokal progredienten Knochenmetastasen (N=4) erhielten 2 Patienten eine Hormontherapie und 2 Patienten keine Hormontherapie. Der Zusammenhang zwischen lokaler Tumorkontrolle und begleitender Hormontherapie war jedoch im Chi-Quadrat-Test statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,646).

3.3.1.3 Lokale Tumorkontrolle und Bestrahlungsdosis

In der Patientengruppe, in der eine lokale Tumorkontrolle der bestrahlten Metastasen gelang (N=18), war der Anteil, der mit einer hohen Gesamtdosis bestrahlt worden war, hoch. Umgekehrt war in der Patientengruppe, in der es zum Progress der bestrahlten Knochenmetastasen kam (N=4), ein hoher Anteil der Patienten mit einer niedrigen Gesamtdosis bestrahlt worden. So waren in der Gruppe, in der die Metastasen lokal kontrolliert blieben, 28 % der Patienten mit einer EQD2 < 33 Gy und 39 % der Patienten mit einer EQD2 > 38 Gy bestrahlt worden. Dagegen waren in der Gruppe, in der es zum Progress der bestrahlten Metastasen kam, mit 75 % ein Großteil der Patienten mit einer EQD2 < 33 Gy bestrahlt worden und eine Minderheit (25 %) mit einer EQD2 Dosis > 38 Gy (Tabelle 3.14). Der Zusammenhang war jedoch statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,173 im Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 3.14: Kreuztabelle für die Ausprägung der Merkmale lokale Tumorkontrolle bzw. lokaler Progress der bestrahlten Knochenmetastasen und für die Gesamtdosis in EQD2 (p-Wert = 0,173 im Chi-Quadrat-Test).

	EQD2 < 33 Gy	EQD2 33 - 38 Gy	EQD2 > 38 Gy	Gesamt
Lokale Kontrolle	5	6	7	18
Lokaler Progress	3	0	1	4
Gesamt	8	6	8	22

3.3.1.4 Lokale Tumorkontrolle der unbestrahlten Knochenmetastasen

Bei den 7 Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Knochenmetastasen nicht alle neu diagnostizierten Knochenmetastasen bestrahlt worden waren, zeigte sich folgende lokale Tumorkontrolle der unbestrahlten Metastasen: Bei 3 der 7 Patienten waren die Metastasen stabil, bei 2 Patienten kam es zu einem lokalen Progress der nicht-bestrahlten Knochenmetastasen, bei 2 Patienten ließen sich dazu keine Angaben finden. Für den Zusammenhang zwischen Bisphosphonat-Einnahme und Kontrolle der unbestrahlten Metastasen zeigte sich keine statistische Signifikanz: Die 3 Patienten, bei denen die unbestrahlten Knochenmetastasen kontrolliert blieben, nahmen alle begleitend zur Strahlentherapie ihrer übrigen Metastasen Bisphosphonate ein. Bei den 2 Patienten mit lokalem Progress der unbestrahlten Knochenmetastasen nahm ein Patient begleitend Bisphosphonate ein und ein Patient tat dies nicht (p-Wert = 0,297 im Chi-Quadrat-Test). Eine begleitende Hormontherapie erhielt 1 der 3 Patienten, bei denen die unbestrahlten Metastasen stabil blieben. Ohne begleitende Hormontherapie waren 2 der 3 Patienten und blieben ohne Progress. Beide Patienten mit lokalem Progress der unbestrahlten Metastasen erhielten eine begleitende Hormontherapie. Auch hier zeigte sich für den Zusammenhang keine statistische Signifikanz (p-Wert = 0,673 im Chi-Quadrat-Test).

3.3.2 Neue Metastasen nach der Strahlentherapie

3.3.2.1 Neue Knochenmetastasen nach der Bestrahlung

Mehr als die Hälfte der Patienten (N = 17) entwickelte nach der Strahlentherapie neue Knochenmetastasen. Ohne neue Knochenmetastasen blieben 13 Patienten. Die Zeitdauer vom ersten Tag der Strahlentherapie bis zur Diagnose neuer Knochenmetastasen betrug im Median 1,5 Jahre (95 %-Konfidenzintervall 0,9-2,1 Jahre). Siehe Abb. 3.15. Eine die Bestrahlung begleitende Hormontherapie verminderte das Risiko neue Knochenmetastasen zu entwickeln. So hatten die Patienten ohne begleitende Hormontherapie ein 1,3-fach höheres Risiko nach der Strahlentherapie neue Knochenmetastasen zu entwickeln (Hazard Ratio 1,3, 95 %-Konfidenzintervall

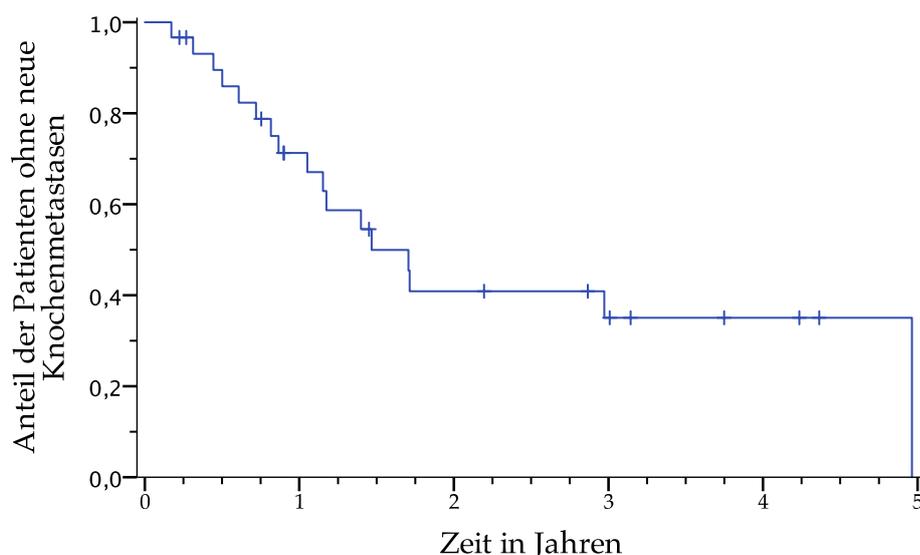


Abbildung 3.15: Kaplan-Meier-Schätzer für das Auftreten neuer Knochenmetastasen in Jahren ab dem ersten Tag der Strahlentherapie (N = 30).

0,43-3,91). Der Unterschied zwischen den Überlebenskurven ist jedoch statistisch nicht signifikant (p-Wert im Log-rank Test = 0,64). Siehe Abb. 3.16.

3.3.2.2 Neue Metastasen außerhalb des Knochens

Im weiteren Verlauf nach der Strahlentherapie blieben 19 der 30 Patienten ohne neue Fernmetastasen außerhalb des Knochens. Bei 11 Patienten traten neue Metastasen außerhalb des Knochens auf. Diese befanden sich in Leber, Lungen und Lymphknoten. Das 2-Jahres-metastasenfreie Überleben liegt bei 64 % (Standardfehler 0,98). Siehe Abb. 3.17. Auch hier verminderte eine begleitende Hormontherapie das Risiko neue Metastasen außerhalb des Knochens zu entwickeln. Patienten, die keine die Bestrahlung begleitende Hormontherapie erhalten hatten, hatten ein 1,69-fach höheres Risiko, neue Metastasen außerhalb des Knochens zu entwickeln (Hazard Ratio 1,69, 95 %-Konfidenzintervall 0,48-6,01). Der Unterschied zwischen den Überlebenskurven ist statistisch nicht signifikant (p-Wert im Log-rank Test = 0,412). Siehe Abb. 3.18.

3.3.3 Der PSA-Verlauf

3.3.3.1 Vergleich des PSA-Wert vor und nach Bestrahlung

In den Unterlagen zur ersten Nachsorgeuntersuchung nach der Bestrahlung war bei 24 der 30 Patienten der PSA-Wert angegeben. Dieser betrug im Median 1,7 ng/ml (Minimum 0,01 ng/ml, Maximum 3338 ng/ml.) Somit hat sich mediane PSA-Wert nach der Bestrahlung um das 4-fache verkleinert (siehe Abb. 3.19 und 3.20).

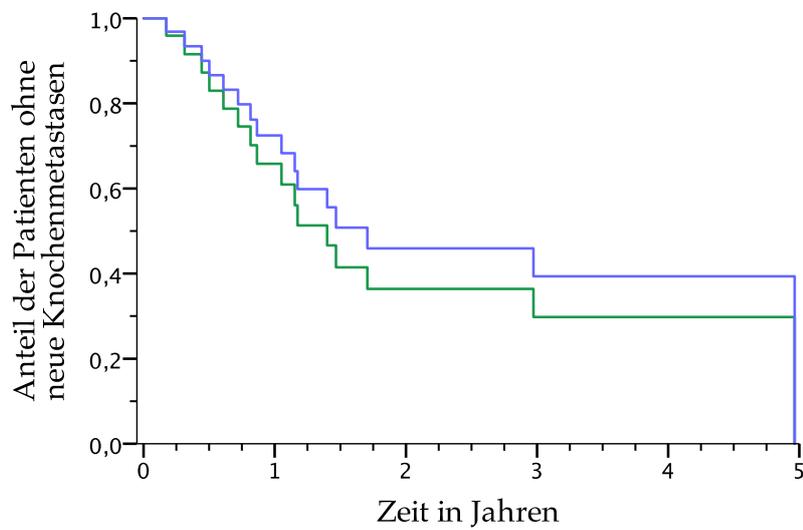


Abbildung 3.16: Zeit bis zum Auftreten neuer Knochenmetastasen in Jahren ab dem ersten Tag der Strahlentherapie für Patienten mit (Blau) und ohne begleitende Hormontherapie (Grün) (N = 29, p-Wert = 0,64 im Log-rank Test).

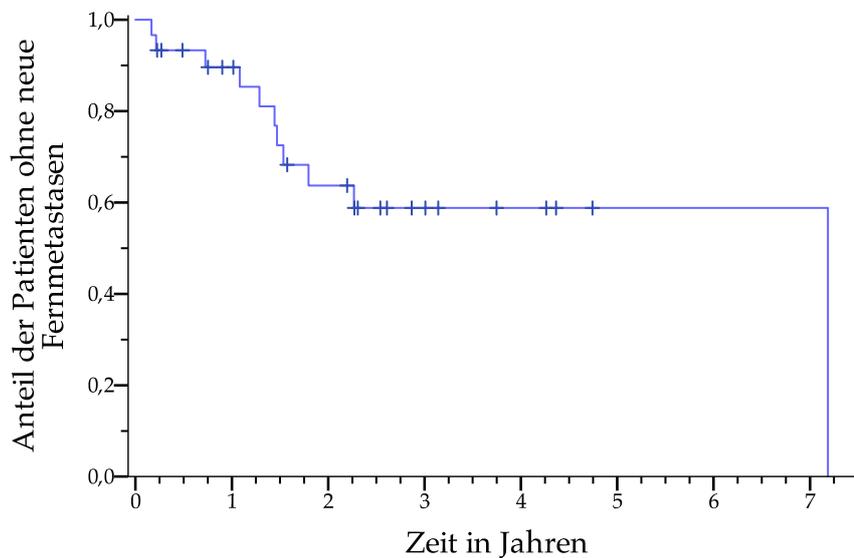


Abbildung 3.17: Kaplan-Meier-Schätzer für das Auftreten neuer Fernmetastasen außerhalb des Knochens in Jahren ab dem ersten Tag der Strahlentherapie (N = 30).

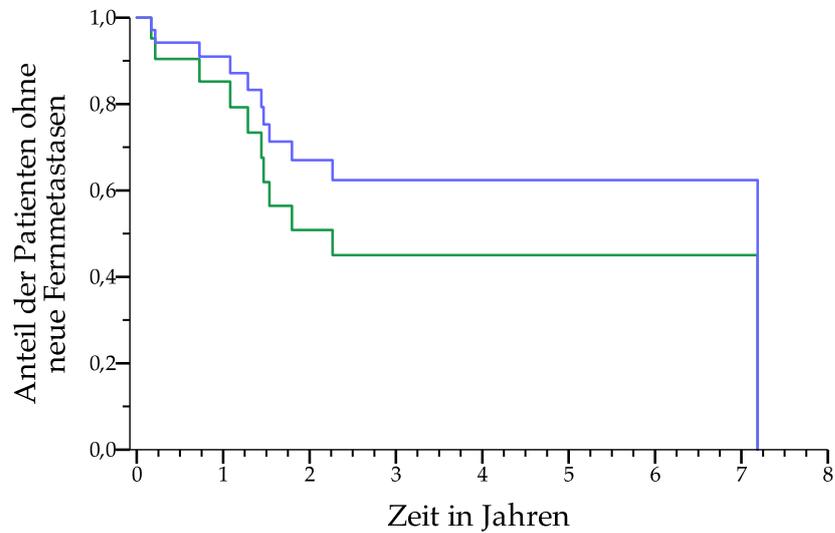


Abbildung 3.18: Zeit bis zum Auftreten neuer nicht-ossärer Fernmetastasen in Jahren ab dem ersten Tag der Strahlentherapie für Patienten mit (Blau) und ohne begleitende Hormontherapie (Grün) (N = 29, p-Wert = 0,412 im Log-rank Test).

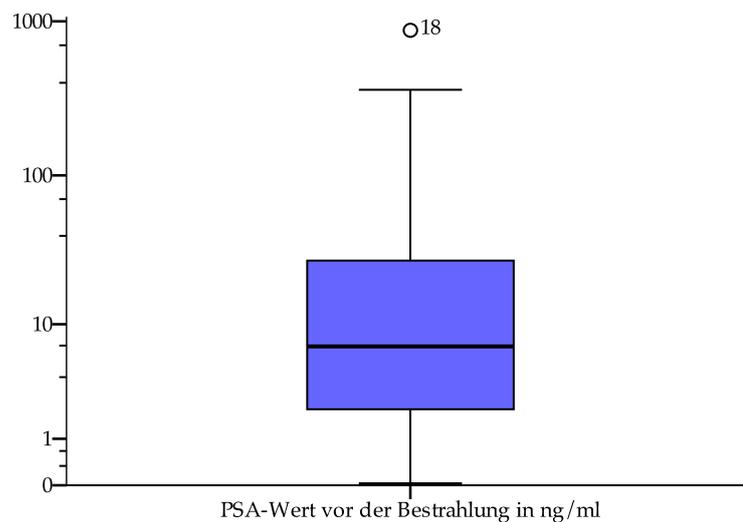


Abbildung 3.19: Boxplot-Diagramm für den PSA-Wert in ng/ml vor der Strahlentherapie (Median 6,9 ng/ml), y-Achse logarithmisch.

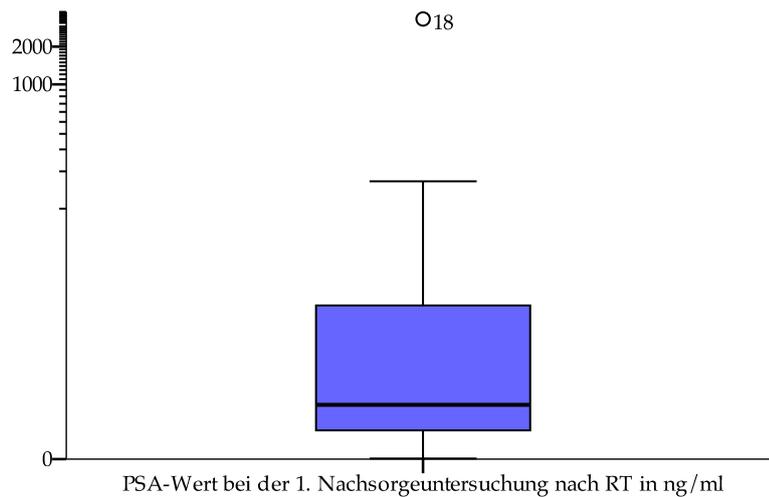


Abbildung 3.20: Boxplot-Diagramm für den PSA-Wert in ng/ml in der ersten Nachsorgeuntersuchung (Median 1,7 ng/ml), y-Achse logarithmisch.

3.3.3.2 Häufigkeit PSA-Progress

Nach Abschluss der Strahlentherapie trat bei 70 % der Patienten (N = 21) im Verlauf ein PSA-Progress auf. Ohne einen biochemischen Progress blieben 27 % der Patienten (N = 8). Bei 1 Patienten fehlen dazu die Angaben. Im Median vergingen bis zum Auftreten eines PSA-Progress ab dem ersten Tag der Strahlentherapie 1,3 Jahre (95 %-Konfidenzintervall 0,9-1,7 Jahre). Siehe Abb. 3.21. Patienten, die begleitend zur Bestrahlung eine Hormontherapie erhalten hatten, hat-

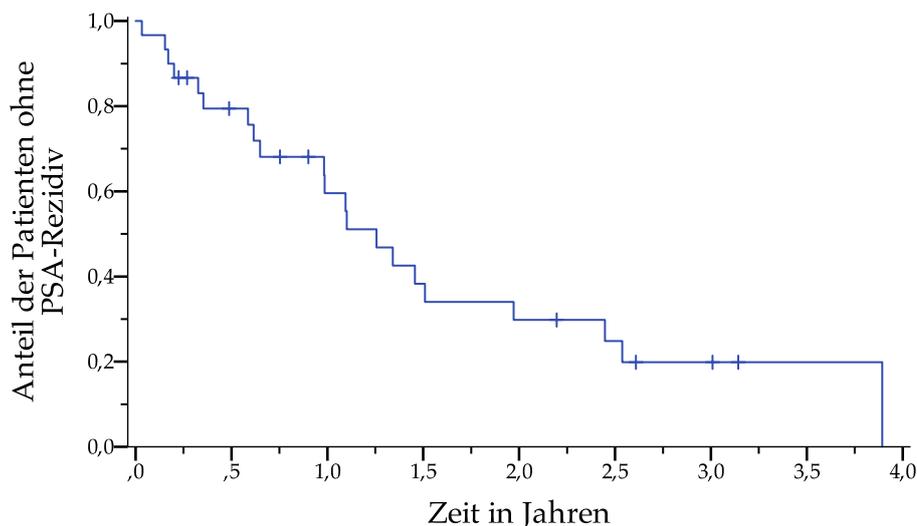


Abbildung 3.21: Kaplan-Meier-Schätzer für das Auftreten eines PSA-Progress in Jahren ab dem ersten Tag der Strahlentherapie (N = 30).

ten ein geringeres Risiko einen PSA-Progress zu entwickeln. Die Patienten ohne begleitende

Hormontherapie hatten ein 1,5-fach höhere Risiko einen PSA-Progress zu entwickeln als die Patienten mit begleitender Hormontherapie (Hazard Ratio 1,5, 95 %-Konfidenzintervall 0,58-3,9). Der Unterschied zwischen den Überlebenskurven ist jedoch statistisch nicht signifikant (p-Wert im Log-rank Test = 0,4). Siehe Abb. 3.22.

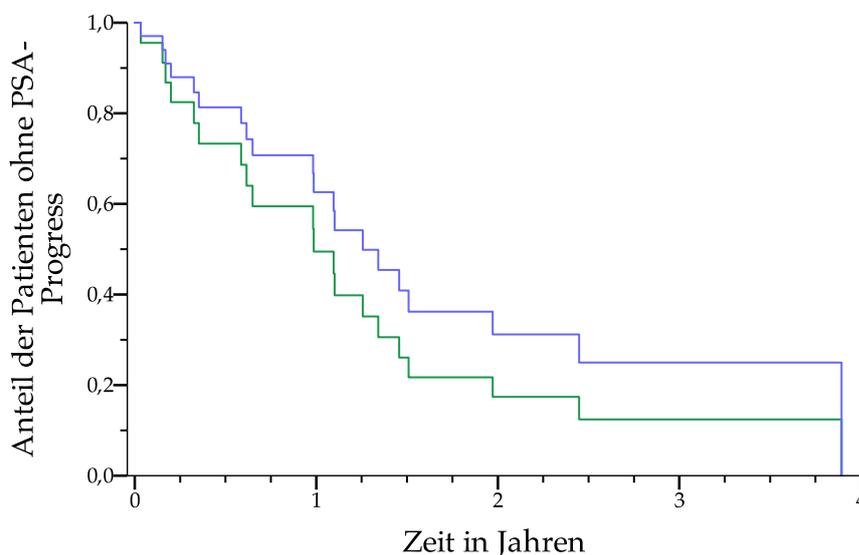


Abbildung 3.22: Zeit bis zum Auftreten eines PSA-Progress in Jahren ab dem ersten Tag der Strahlentherapie für Patienten mit (Blau) und ohne begleitende Hormontherapie (Grün) (N = 29, p-Wert = 0,4 im Log-rank Test).

3.3.4 Skeletal-related Events

Bei 90 % der Patienten traten im Verlauf keine Skeletal-related Events bei den bestrahlten Knochenmetastasen auf (N=27). Bei 10 % der Patienten war dies der Fall (N=3). Das 1-Jahres-SRE-freie Überleben liegt bei 93 % (Standardfehler 0,049). Siehe Abb. 3.23. Bei 2 der 3 Patienten mit Skeletal-related Event trat eine non-vertebrale Fraktur auf, bei 1 Patienten eine vertebrale Fraktur. Nur bei einem der drei Patienten musste die Fraktur mittels einer Bestrahlung behandelt werden. Die Retreatment Rate für alle Patienten beträgt somit 3 %.

3.3.5 Schmerztherapie nach der Bestrahlung

Von den 10 Patienten, die zu Beginn der Strahlentherapie keine Schmerzmittel eingenommen haben, blieben 6 Patienten auch nach der Bestrahlung der Knochenmetastasen schmerzmittel-frei. Dagegen mussten 4 der 10 Patienten im weiteren Verlauf nach der Bestrahlung Schmerzmittel einnehmen. Die Zeit bis zur Neueinnahme von Schmerzmitteln betrug im Median 7 Monate. Bei 2 dieser 4 Patienten korrelierte der Zeitpunkt des Beginns der Analgetikaeinnahme mit einem Progress der Erkrankung.

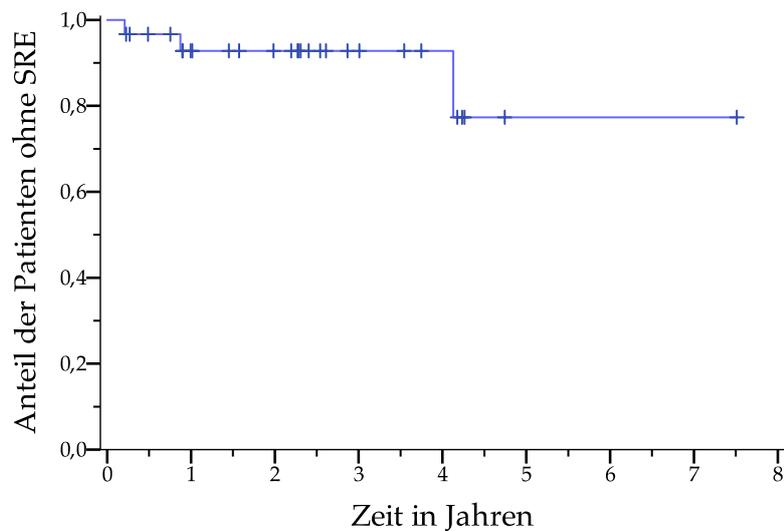


Abbildung 3.23: Kaplan-Meier-Schätzer für das Auftreten von Skeletal-related Events in Jahren ab dem ersten Tag der Strahlentherapie (N = 30).

Von den 10 Patienten, die zu Beginn der Strahlentherapie Schmerzmittel einnahmen, konnten 4 Patienten nach der Strahlentherapie ihren Schmerzmittelbedarf um eine WHO-Stufe reduzieren (im Median nach 61 Tagen.) Bei 4 Patienten konnten trotz der Bestrahlung der Schmerzmittelbedarf nicht reduziert werden, bei 2 der 10 Patienten ließen sich dazu keine Angaben finden.

3.4 Overall Survival: Faktoren im Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben

Im letzten Abschnitt des Ergebnisteils liegt der Schwerpunkt auf dem Gesamtüberleben nach der Strahlentherapie und auf den Faktoren, die mit dem Gesamtüberleben in einem Zusammenhang stehen können. Wie bereits in der Einleitung diskutiert, ist der Allgemeinzustand der Patienten ein wichtiger Prädiktor für den Erfolg einer Therapie. Da ein guter Allgemeinzustand bereits ein Einschlusskriterium für diese Analyse war (ECOG 0-1), wird der Zusammenhang zwischen ECOG und Gesamtüberleben im Folgenden nicht untersucht. Auch auf eine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen initialer Risikogruppe und Gesamtüberleben wurde verzichtet, da dazu bei geringer Patientenzahl zu wenig Informationen vorlagen. Eine multivariate Analyse der Einflussfaktoren war aufgrund der geringen Ereigniszahlen nicht möglich.

Das Overall Survival während des Beobachtungszeitraums betrug 53 % (N=16). Somit verstarben 47 % der Patienten während des Nachbeobachtungszeitraums (N=14). Das 2-Jahres-Überleben

betrug 72 % (Standardfehler 0,085). Nach drei Jahren lebten noch 61 % der Patienten (Standardfehler 0,1.) Siehe Abb. 3.24.

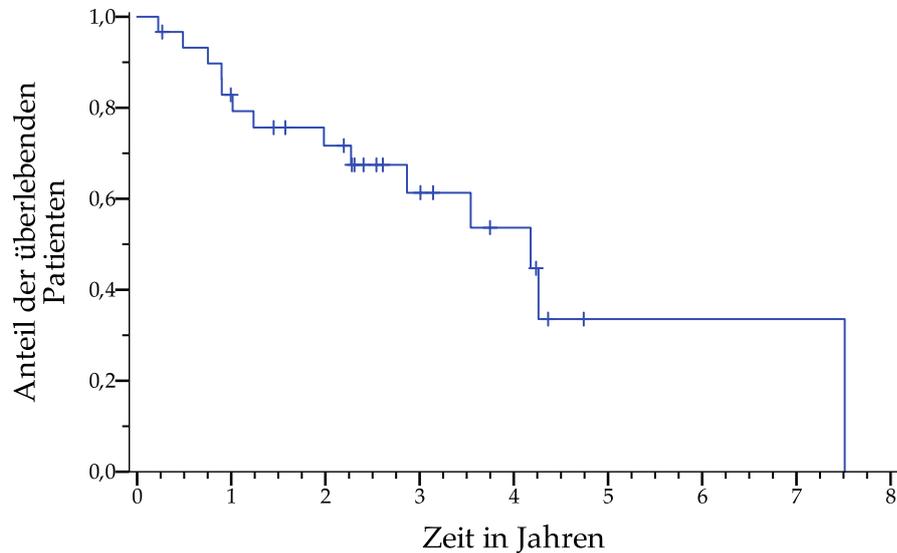


Abbildung 3.24: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben in Jahren ab dem ersten Tag der Strahlentherapie (N = 30).

3.4.1 Die Bestrahlungsdosis

Das 3-Jahres-Überleben betrug in der Gruppe, die mit einer EQD2 < 33 Gy bestrahlt wurde, 40 % (Standardfehler 0,16) und in der Gruppe, die mit 33 Gy bis 38 Gy bestrahlt wurde, 58 % (Standardfehler 0,16). In der Gruppe, die mit > 38 Gy bestrahlt wurde, war nach 3 Jahren noch kein Patient gestorben, 56 % der Patienten waren nach 3 Jahren zensiert, hatte also in diesem Zeitraum das Datum des Last-Follow-up. Patienten, die mit einer EQD2 < 33 Gy bestrahlt wurden zeigten ein 10-fach höheres Risiko während des Beobachtungszeitraums zu versterben als die Patienten, die mit einer EQD2 > 38 Gy bestrahlt wurden (Hazard Ratio 0,1, 95 %-Konfidenzintervall 0,01-0,87). Der Unterschied ist statistisch signifikant (p-Wert= 0,037). Siehe Abb. 3.25. Auch die Patienten, welche mit einer EQD2 von 33 Gy bis 38 Gy bestrahlt wurden, hatten ein geringeres Risiko zu versterben als die Patienten, die mit < 33 Gy bestrahlt worden waren. Allerdings war der Zusammenhang in diesem Vergleich nicht statistisch signifikant (Hazard Ratio 0,94, 95 %-Konfidenzintervall 0,28-3,2). Beim Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven der drei Gruppen zeigte sich im Log-rank Test ein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenskurven (p-Wert= 0,045).

3.4. OVERALL SURVIVAL: FAKTOREN IM ZUSAMMENHANG MIT DEM GESAMTÜBERLEBEN⁶⁹

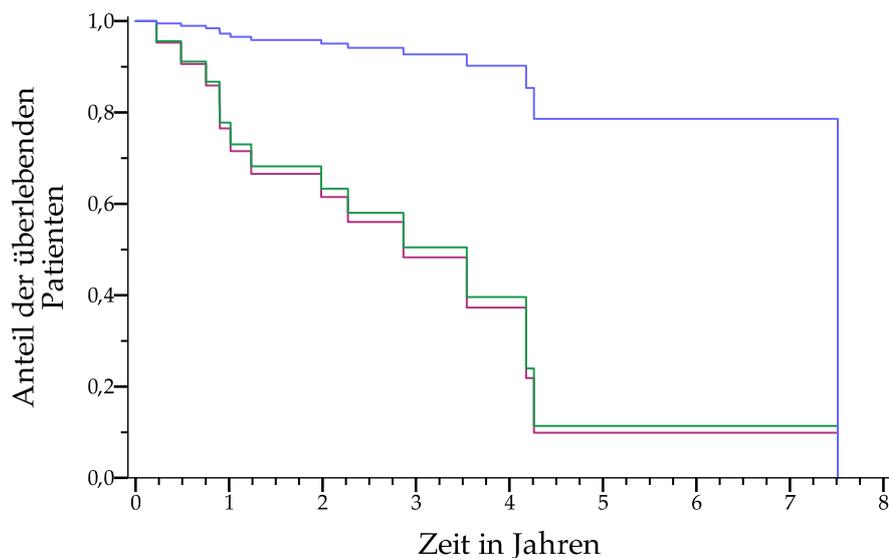


Abbildung 3.25: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben in Jahren unterteilt in drei Gruppen nach EQD2 (Rot: EQD2 < 33 Gy, Grün: EQD2 = 33 Gy bis 38 Gy, Blau: EQD2 > 38 Gy, N = 30, p-Wert = 0,045 im Log-rank Test).

3.4.2 Art der Erstbehandlung

Bei den Patienten, die als Erstbehandlung eine Hormontherapie erhalten hatten, betrug das 3-Jahres-Überleben 86 % (Standardfehler 0,13). Das 3-Jahres-Überleben betrug 53 % in der Operations-Gruppe (Standardfehler 0,19) und 53 % in der Operation-plus-Hormontherapie-plus-Radiotherapie-Gruppe (Standardfehler 0,25). In der Operation-plus-Hormontherapie-Gruppe betrug es 33 % (Standardfehler 0,27). Der Patient, der nur eine Radiotherapie erhalten hatte, war zu diesem Zeitpunkt bereits tot, der Patient, der Operation plus Radiotherapie erhalten hatte, zensiert. Im Log-rank Test zeigt sich, dass die Art der Erstbehandlung keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben ausübt (p-Wert < 0,01).

3.4.3 Lokalrezidiv nach Erstbehandlung

Das 3-Jahres-Überleben betrug bei den Patienten ohne Lokalrezidiv 64 % (Standardfehler 0,11) und bei den Patienten mit Lokalrezidiv 57 % (Standardfehler 0,19). Patienten ohne Lokalrezidiv zeigten ein 0,51-fach geringeres Risiko zu versterben, als Patienten mit einem lokalen Rezidiv des Prostatakarzinoms (Hazard Ratio 0,51, 95 %-Konfidenzintervall 0,15-1,72). Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant.

3.4.4 Zeit bis zum Auftreten von Knochenmetastasen und Alter bei Bestrahlungsbeginn

Mit jedem zusätzlichen Jahr, das zwischen der Erstdiagnose Prostatakarzinom und der Erstdiagnose der Knochenmetastasen liegt, erhöhte sich das Sterberisiko um das 1,11-fache (Hazard Ratio 1,11, p-Wert=0,064). Mit jedem zusätzlichen Jahr, das die Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Strahlenklinik älter waren, erhöhte sich das Sterberisiko um das 1,02-fache (Hazard Ratio 1,02, p-Wert=0,543). Beide Einflussfaktoren waren statistisch nicht signifikant.

3.4.5 CRPC bei Bestrahlungsbeginn

Die Patienten mit hormonresistentem Prostatakarzinom zum Zeitpunkt der Bestrahlung zeigten ein 3-Jahres-Überleben von 36 % (Standardfehler 0,18). Bei den Patienten ohne CRPC betrug das 3-Jahres-Überleben 77 % (Standardfehler 0,1). Der Faktor „CRPC bei Bestrahlungsbeginn“ erhöht das Risiko zu versterben 1,8-fach. Der Einflussfaktor ist jedoch statistisch nicht signifikant (Hazard Ratio 1,8, 95 %-Konfidenzintervall 0,59-5,51). Siehe Abb. 3.26.

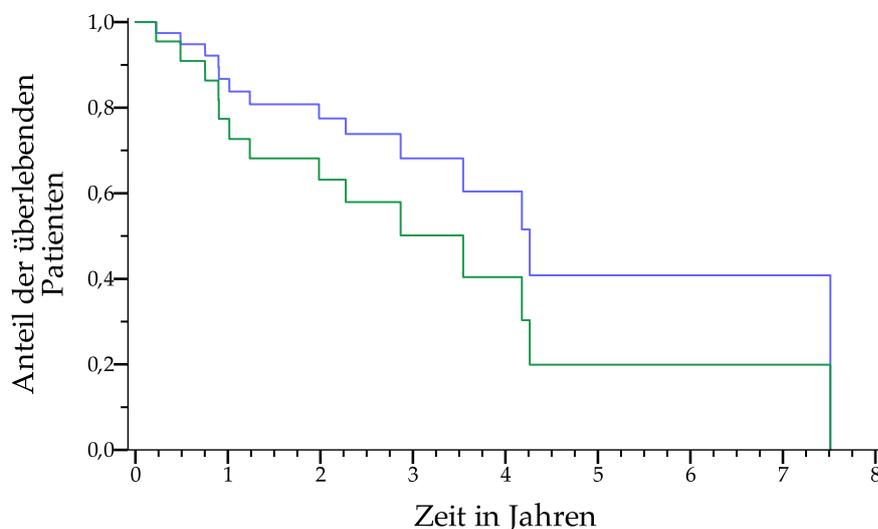


Abbildung 3.26: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben in Jahren für Patienten mit (=Grün) und ohne (=Blau) CRPC bei Bestrahlungsbeginn (N = 30, p-Wert = 0,297 im Log-rank Test).

3.4.6 Anzahl der Knochenmetastasen bei Bestrahlungsbeginn

Bei den Patienten mit nur einer Knochenmetastase betrug das 3-Jahres-Überleben 67 % (Standardfehler 0,162). Bei den Patienten mit > 1 Knochenmetastasen lag das 3-Jahres-Überleben bei

3.4. OVERALL SURVIVAL: FAKTOREN IM ZUSAMMENHANG MIT DEM GESAMTÜBERLEBEN⁷¹

54 % (Standardfehler 0,12). Diese Gruppe hatte ein 1,6-fach höheres Sterberisiko als die Gruppe mit nur einer Knochenmetastase (Hazard Ratio 1,6, 95 %-Konfidenzintervall 0,53-4,81). Die Unterschiede zwischen den Überlebenskurven waren jedoch statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,400 im Log-rank Test), siehe Abb. 3.27.

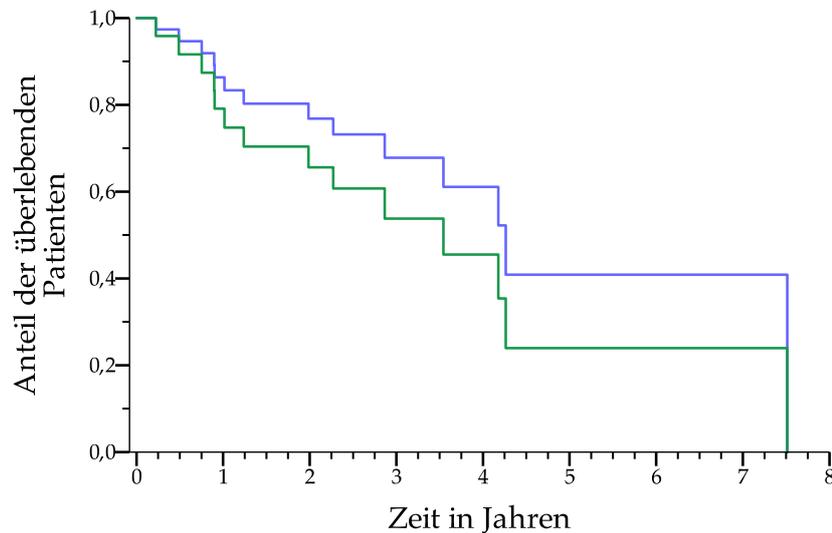


Abbildung 3.27: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben in Jahren für Patienten mit 1 (=Blau) oder > 1 Knochenmetastase (Grün) bei Bestrahlungsbeginn (N = 30, p-Wert = 0,400 im Log-rank Test).

Unterteilt nach der exakten Anzahl der Knochenmetastasen, zeigte sich, dass die Patienten mit vier Knochenmetastasen ein 2,9-fach höheres Sterberisiko haben als die Patienten mit nur einer Knochenmetastase (Hazard Ratio 2,9, 95 %-Konfidenzintervall 0,55-15,13). Bei den Patienten mit nur zwei Knochenmetastasen ist das Sterberisiko dagegen 1,64-fach höher (Hazard Ratio 1,64, 95 %-Konfidenzintervall 0,5-5,44). Der Unterschied zwischen den Überlebenskurven war auch hier statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,415 im Log-rank Test) Abb. 3.28.

3.4.7 Beckengürtel versus Wirbelsäule: Lokalisation der Knochenmetastasen

Bei den Patienten, die keine Knochenmetastasen im Beckenring hatten, betrug das 3-Jahres-Überleben 65 % (Standardfehler 0,15). Bei den Patienten, die Knochenmetastasen im Beckengürtel hatten, betrug das 3-Jahres-Überleben dagegen 56 % (Standardfehler 0,14). Der Faktor „Knochenmetastasen im Beckengürtel“ erhöhte das Sterberisiko um das 1,95-fache (Hazard Ratio 1,95, 95 %-Konfidenzintervall 0,63-6,04). Der Einflussfaktor erreicht aber keine statistische Signifikanz. Siehe Abb. 3.30 Bei den Patienten, die keine Knochenmetastasen in der Wirbelsäule hatten, betrug das 3-Jahres-Überleben 62 % (Standardfehler 0,14). Bei den Patienten

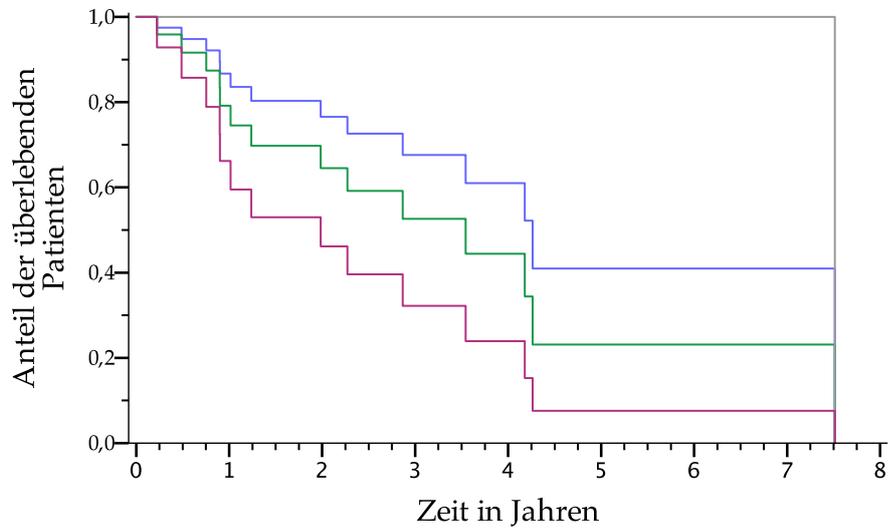


Abbildung 3.28: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben in Jahren für Patienten mit 1 (=Blau), 2 (=Grün), 3 (=Grau) oder 4 (=Rot) Knochenmetastasen bei Bestrahlungsbeginn (p-Wert = 0,415 im Log-rank Test).

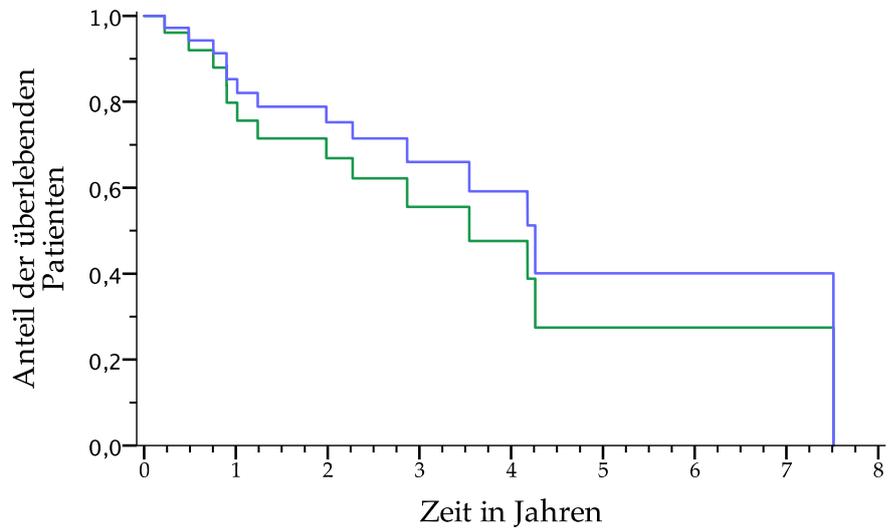


Abbildung 3.29: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben in Jahren für Patienten mit Knochenmetastasen in der Wirbelsäule (=Blau) und außerhalb der Wirbelsäule (=Grün) (N = 30, p-Wert = 0,536 im Log-rank Test).

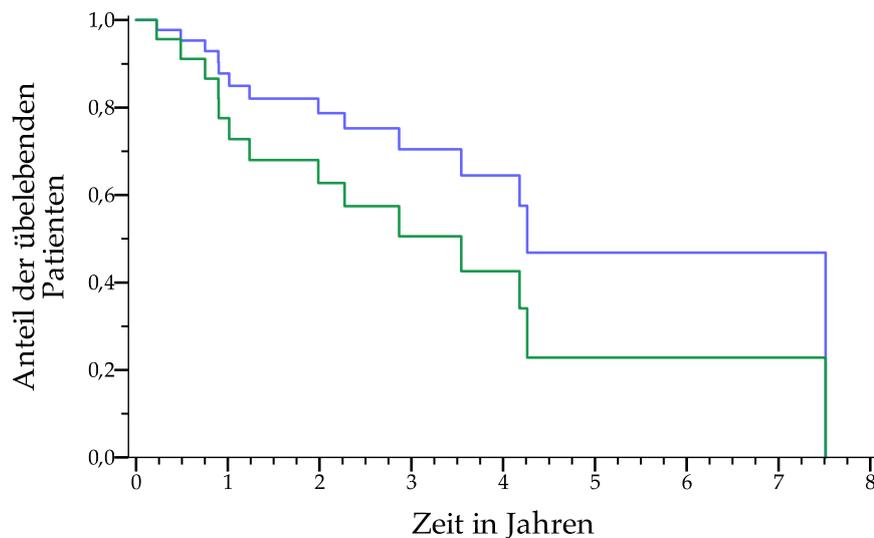


Abbildung 3.30: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben in Jahren für Patienten mit Knochenmetastasen außerhalb des Beckengürtels (=Blau) und Patienten mit Knochenmetastasen im Beckengürtel (=Grün) (N = 30, p-Wert = 0,241 im Log-rank Test).

mit Knochenmetastasen in der Wirbelsäule lebten nach drei Jahren noch 60 % (Standardfehler 0,15). Der Faktor „Knochenmetastasen in der Wirbelsäule“ verminderte das Sterberisiko 0,71-fach (Hazard Ratio 0,71, 95 %-Konfidenzintervall 0,24-2,13). Auch dieser Einflussfaktor erreichte keine statistische Signifikanz. Siehe Abb. 3.29

3.4.8 Art der Bestrahlungsplanung

Die Patienten, bei denen die Bestrahlung mittels 3D-CT geplant wurde, zeigten ein 3-Jahres-Überleben von 69 % (Standardfehler 0,1). Wurde die Bestrahlung Simulator-geplant, betrug das 3-Jahres-Überleben 44 % (Standardfehler 0,22). Bei den Patienten, bei denen die Bestrahlung Simulator-geplant wurde, zeigte sich ein 1,4-fach erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu der Gruppe, deren Bestrahlung mittels 3D-CT geplant wurde (Hazard Ratio 1,4, 95 %-Konfidenzintervall 0,43-4,57). Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Kapitel 4

Diskussion

In der Diskussion werden zunächst die eigenen Ergebnisse in Hinblick auf Gesamtüberleben, lokale Kontrolle der bestrahlten Metastasen und Zeit bis zum Krankheitsprogress interpretiert und mit der Literatur verglichen. Im Anschluß wird die Bedeutung klassischer onkologischer Parameter beleuchtet und es folgt eine kritische Diskussion der eigenen Methoden. Am Schluss stehen Ausblick und Fazit.

4.1 Gesamtüberleben: Diskussion der eigenen Ergebnisse

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit zeichnet sich durch ein gutes Gesamtüberleben aus. Das 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben lag bei 83 % bzw. 72 % und 61 %. Insgesamt verstarben während des gesamten Beobachtungszeitraums 47 % der Patienten. Wegen der detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien für diese Studie ist das Patientenkollektiv, was den Fortschritt der Erkrankung, das Vorliegen schwerer Begleiterkrankungen und den Allgemeinzustand angeht, recht homogen. Trotzdem gibt es auch innerhalb dieser homogenen oligometastatischen Gruppe Unterschiede, die sich auf das Gesamtüberleben auswirken können.

4.1.1 Bedeutung der Bestrahlungsdosis

Die Bestrahlungsdosis und die Fraktionierung sind wichtige Faktoren für den Erfolg einer Radiotherapie. Um den Zusammenhang zwischen der Dosierung und Fraktionierung und dem Gesamtüberleben trotz der verschiedenen Fraktionierungsschemata vergleichbar zu machen, wurden diese in die Equivalent Dose in 2 Gy Fractions (EQD2) umgerechnet. Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied im 3-Jahres-Überleben: Je höher die Gesamtdosis in EQD2, desto besser war das Überleben. Patienten, die mit einer EQD2 > 38 Gy bestrahlt wurden, zeigten ein 10-fach niedrigeres Risiko während des Beobachtungszeitraums zu sterben, als die Patienten, die

mit einer EQD2 < 33 Gy bestrahlt wurden (Hazard Ratio 0,11, p-Wert= 0,037). Die Unterschiede zwischen den Überlebenskurven waren signifikant (p-Wert = 0,045 im Log-rank Test). Hier zeigt sich ein Trend, dass höhere Dosen mit einem besseren Gesamtüberleben einherzugehen scheinen.

In der Literatur finden sich ähnliche Ergebnisse. Rades et al. konnten zeigen, dass Patienten, die mit einer „Long-course Radiotherapy“ mit höherer Gesamtdosis (30 Gy bis 40 Gy versus 20 Gy) und größerer EQD2 (32,5 Gy bis 40 Gy versus 23,3 Gy) bestrahlt worden waren, ein signifikant besseres Gesamtüberleben hatten, als die Patienten der „Short-course Radiotherapy“ (Rades et al., 2006). So zeigte sich in der multivariaten Analyse, dass Patienten, die mit der Langzeit-Strahlentherapie behandelt worden waren, ein 1,5-fach besseres Gesamtüberleben hatten als die Patienten, die mit einer Kurzzeit-Strahlentherapie behandelt worden waren (Hazard Ratio 0,66, 95 %-Konfidenzintervall 0,47-0,86). Der Einfluss der Bestrahlungsdosis war in der uni- und multivariaten Analyse statistisch signifikant. Auch bei Wu et al. wirkte sich der Unterschied in der EQD2 signifikant auf das Gesamtüberleben aus (Wu et al., 2016). Hier hatten die mit einer EQD2 > 39 Gy bestrahlten Patienten ein 3-Jahres-Überleben von 76 %, die mit einer EQD2 < 33 Gy bestrahlten Patienten dagegen von nur 44 % (p-Wert = 0,03). In der Studie von Tabata et al. hatten die Patienten, die mit einer Gesamtdosis \geq 40 Gy bestrahlt worden waren, ein vierfach geringeres Risiko zu versterben, als die Patienten, die mit einer Gesamtdosis < 40 Gy bestrahlt worden waren (Hazard Ratio 0,23, 95 %-Konfidenzintervall 0,07-0,8). In der multivariablen Analyse war der Einfluss jedoch nicht signifikant (Tabata et al., 2012).

Es gilt jedoch zu beachten, dass der Entscheidung über die Höhe der Bestrahlungsdosis eine gewisse Selektion zugrunde liegt. So werden fitte Patienten in einem guten Allgemeinzustand unter Umständen mit höheren Dosen bestrahlt als multimorbide Patienten in schlechtem Allgemeinzustand. Näheres dazu wird in Abschnitt 4.3.2.3 diskutiert. Diese „Vorselektion“ kann den Erfolg eines bestimmten Therapieschemas dann mit beeinflussen. Hinzu kommt, dass die Entscheidung über die Höhe der Bestrahlungsdosis eine subjektive Therapieentscheidung des behandelnden Arztes oder der behandelnden Ärztin ist, über die bei einer retrospektive Analyse kaum Informationen vorliegen.

4.1.2 Bedeutung der Anzahl der Knochenmetastasen

Je mehr Knochenmetastasen ein Patient hat, desto schlechter wirkt sich das auf das Gesamtüberleben aus: Für Patienten mit multiplen Knochenmetastasen ist dies schon lange bekannt ((Soloway et al., 1988), (Singh et al., 2004)).

In dieser Arbeit zeigt sich jedoch deutlich, dass sich auch innerhalb der recht homogenen Patientengruppe mit oligometastatischen Knochenmetastasen und gutem Allgemeinzustand Unterschiede in der Anzahl der Metastasen auf das Gesamtüberleben auswirken.

So hatten Patienten mit zwei Knochenmetastasen gegenüber Patienten mit nur einer Knochenmetastase ein 1,6-fach höheres Risiko zu versterben (Hazard Ratio = 1,64, p-Wert = 0,418). Bei Patienten mit vier Knochenmetastasen war das Risiko zu versterben sogar 2,6-fach höher als bei Patienten mit nur einer Knochenmetastase (Hazard Ratio = 2,6, p-Wert=0,208). Der Zusammenhang zwischen der Anzahl an Knochenmetastasen und dem Gesamtüberleben ist in dieser Arbeit zwar nicht statistisch signifikant, dies kann aber an der geringen Stichprobengröße liegen.

Auch in der Studie von Wu et al. zeigte sich, dass selbst innerhalb eines oligometastatischen Kollektivs die Anzahl der Knochenmetastasen einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ausübt. So betrug das 3-Jahres Überleben nach Bestrahlung bei Patienten mit nur einer Knochenmetastase 79 %, bei Patienten mit > 1 Knochenmetastasen dagegen nur 42 % (p-Wert = 0,037) (Wu et al., 2016).

4.1.3 Bedeutung der Lokalisation der Knochenmetastasen

Auch die Lokalisation der Knochenmetastasen könnte einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. So zeigte sich in dieser Arbeit die Tendenz, dass Knochenmetastasen im Becken im Vergleich zu Metastasen außerhalb des Beckens das Gesamtüberleben verschlechtern (Hazard Ratio = 1,95, p-Wert=0,249). Umgekehrt gehen in diesem Kollektiv Knochenmetastasen in der Wirbelsäule tendenziell mit einem besseren Gesamtüberleben einher als Knochenmetastasen außerhalb der Wirbelsäule (Hazard Ratio = 0,71, p-Wert=0,538). Beide Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Eine Erklärung dafür, dass Metastasen im Beckengürtel das Gesamtüberleben negativ beeinflussen, könnte sein, dass sich im Beckengürtel tendenziell größerer Metastasen befunden haben als in der Wirbelsäule. Wie im Ergebnisteil auf Seite 53 gezeigt, befanden sich bei dem Patientenkollektiv dieser Arbeit kleine Knochenmetastasen häufiger in der Wirbelsäule und große Metastasen häufiger im Beckengürtel. So waren die mit einem Summendurchmesser < 60 mm kleinsten Metastasen zum Großteil in der Wirbelsäule (zu 64 %) und nur zu 36 % im Becken. Dagegen befanden sich die mit einem Summendurchmesser > 120 mm größten Knochenmetastasen zu 80 % im Beckengürtel und zu nur 20 % in der Wirbelsäule. Die Größe der Metastasen wiederum kann den Erfolg einer Radiotherapie beeinflussen, wie folgende Beispiele aus der Literatur zeigen. In der Studie von Milano et al. wurden die Metastasen von oligometastati-

schen Patienten mit unterschiedlichen Primärtumoren in kurativer Intention mit stereotaktischer Radiotherapie bestrahlt (Milano et al., 2008). Hier zeigte sich, dass die Größe des Netto Gross Tumor Volumens (net GTV) in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die lokale Kontrolle und die „distant“ Kontrolle ausübte. Unter dem Netto Gross Tumor Volumen versteht man die Summe der Volumina aller im Planungs-CT konturierten Metastasen, also das in der Bildgebung makroskopisch sichtbare Tumolvolumen. Die Autoren folgern daraus, dass mit einem größeren Tumolvolumen ein größeres Metastasierungspotential einhergeht und dass mit einem größeren Tumolvolumen die lokale Kontrolle der Metastasen schwieriger wird. Auch in der Studie von Hoyer et al. zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Tumorgröße auf das Überleben. In der in Abschnitt 4.2.3.2 detailliert vorgestellten Studie wurden die Oligometastasen von Patienten, die an einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom erkrankt waren, mit SBRT bestrahlt (Hoyer et al., 2006). Hier lebten Patienten, deren größte Metastase im Durchmesser weniger als 35 mm maß, signifikant länger als die Patienten, bei denen der Durchmesser der größten Metastase ≥ 35 mm war (p-Wert 0,02).

Neben der Größe der Metastasen könnte es auch eine Rolle spielen, dass Metastasen im Beckengürtel länger unbemerkt und damit unbehandelt bleiben, weil sie erst spät Symptome bereiten. Metastasen in der Wirbelsäule könnten dagegen früher durch Symptome wie Rückenschmerzen oder neurologische Ausfallerscheinungen auffallen.

Auch bei Singh et al. hatten Patienten mit Knochenmetastasen im Becken eine schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate (45 %) als Patienten mit Knochenmetastasen in der Wirbelsäule (70 %). Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,25$) (Singh et al., 2004). Singh et al. erklären den Unterschied damit, dass bei ihrem Patientenkollektiv die Metastasen im Becken diffuser ausgeprägt waren als die Metastasen in der Wirbelsäule.

Yamashita et al. kommen dagegen zu einem gegenteiligen Ergebnis (Yamashita et al., 1993). Auch sie untersuchten den Einfluss der Lokalisation der Knochenmetastasen auf das Gesamtüberleben. Die Patienten ihrer Studie hatten ein neu diagnostiziertes Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen und waren noch unbehandelt. Yamashita et al. analysierten die vor Therapiebeginn veranlassten Knochenszintigramme der Patienten und unterteilten die Patienten je nach Lokalisation der Knochenmetastasen in drei Gruppen: Gruppe I mit Knochenmetastasen in Becken und lumbaler Wirbelsäule, Gruppe II mit Knochenmetastase außerhalb von Becken und lumbaler Wirbelsäule und Gruppe III mit Knochenmetastasen in und außerhalb von Becken und lumbaler Wirbelsäule. Als Grenzlinie für Gruppe I und II wählten die Autoren den

thorakolumbalen Übergang und das Hüftgelenk, da Metastasen innerhalb dieses Areals durch retrograde Aussaat über den vertebrealen Venenplexus direkt vom Primärtumor stammen können. Sie folgen mit diesem Modell Cumming et al., die das Becken aufgrund des vertebrealen Venenplexus als erste Station für eine Aussaat von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom ausmachten und folgern, dass weiter distal gelegene Knochen erst im Verlauf erreicht werden (Cumming et al., 1990). Bei Yamashita et al. war das Gesamtüberleben der Gruppe I signifikant besser als das Überleben von Gruppe II. Da sich beide Gruppen was das Ausmaß der Erkrankung und die histologische Differenzierung angeht sehr ähnelten, führten Yamashita et al. den Unterschied im Gesamtüberleben auf die unterschiedliche Lokalisation der Knochenmetastasen zurück.

4.1.4 Bedeutung des Alters bei Therapiebeginn

Das Alter der Patienten bei Bestrahlungsbeginn übte in dieser Analyse auf das Gesamtüberleben keinen großen Einfluss aus. Das relative Risiko zu sterben erhöhte sich mit jedem zusätzlichen Jahr, das die Patienten bei Bestrahlungsbeginn älter waren, geringfügig (Hazard Ratio = 1,02, p-Wert 0,542), wie dies auch in einer gesunden Population zu erwarten wäre. Dass der Einfluss des Alters so gering ist, mag daran liegen, dass sich die Patienten dieser Arbeit, unabhängig von ihrem Alter, in einem sehr guten Allgemeinzustand befunden haben (83 % der Patienten haben einen ECOG von 0 oder 1).

Auch in der Studie von Wu et al. übte das Alter keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben aus (p-Wert = 0,25). Auch hier befanden sich die Patienten mit einem Karnofsky Performance Status von > 70 % in einem relativ guten Allgemeinzustand (Wu et al., 2016).

Bei erhaltener Selbstständigkeit und geringen tumorbedingten Einschränkungen der Aktivität scheint sich weder ein höheres Lebensalter besonders nachteilig, noch ein jüngeres Lebensalter besonders vorteilhaft auf das Gesamtüberleben auszuwirken. Moreno et al. betonen in ihrem Literatur-Review zu oligometastatischen Prostatakarzinom-Patienten sogar, dass das Allgemeinbefinden der Patienten ein besserer Prädiktor für das Therapieergebnis sei als das genaue Alter (Moreno et al., 2014). Sie empfehlen daher in ihrem Review, den Allgemeinzustand des Patienten als Auswahlkriterium für eine MDT aufzunehmen. Auch Rubin et al. nehmen in ihren Vorschlag für eine modifizierte TNM-Klassifikation, die das Stadium der Fernmetastasierung genauer einteilen soll, die (modifizierte) Karnofsky-Skala als ein eigenständiges Stadium auf (vom körperlich normal aktiven Patienten im Stadium H0 bis zum 100 % bettlägerigen Patienten im Stadium H4) und machen so die Bedeutung des Allgemeinzustandes deutlich (Rubin et al., 2006). Hier zeigt sich, dass ein guter Allgemeinzustand, der sich in einem hohen ECOG

Performance Status spiegelt, ein geeignetes Kriterium ist, um oligometastatische Patienten auszuwählen, die von einer aggressiven lokalen Therapie der Metastasen profitieren.

4.2 Gesamtüberleben im Vergleich mit anderen oligometastatischen Kollektiven

Im zweiten Teil der Diskussion erfolgt ein Vergleich mit aktuellen Studien, in denen die Knochenmetastasen von oligometastatischen Prostatakarzinom-Patienten ebenfalls gezielt behandelt worden sind. Anschließend geht es um das Gesamtüberleben bei oligometastatischen Patienten mit Bronchial- und kolorektalem Karzinom. Hier soll deutlich werden, dass auch bei anderen Tumorentitäten Patienten im oligometastatischen Stadium von einer gezielten Therapie der Metastasen profitieren.

4.2.1 Vergleich: Gesamtüberleben und systemische Therapie mit Radium-223

Studien zur Wirksamkeit von Radium-223 bei Knochenmetastasen durch ein Prostatakarzinom gibt es seit gut einem Jahrzehnt. Nach Phase I- ((Nilsson et al., 2005), (Carrasquillo et al., 2013)) und Phase II-Studien ((Nilsson et al., 2007),(Nilsson et al., 2012), (Nilsson et al., 2013), (Parker, Pascoe, Chodacki, O'Sullivan, Germá, O'Bryan-Tear, Haider and Hoskin, 2013)), lagen im Jahr 2013 erstmals die Ergebnisse einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Phase III Studie vor. Der Vergleich mit diesen Studien soll deutlich machen, wie gut das Gesamtüberleben der Patienten in dieser Arbeit ist.

4.2.1.1 Studiendesign Alsympca

In der Alphasar in Symptomatic Prostate Cancer Patients (ALSYMPCA) Studie wurde die Wirksamkeit von „Radium-223 plus Best Standard of Care“ mit der eines „Placebo plus Best Standard of Care“ verglichen (Parker, Nilsson, Heinrich, Helle, O'Sullivan, Foss, Chodacki, Wiechno, Logue, Seke, Widmark, Johannessen, Hoskin, Bottomley, James, Solberg, Syndikus, Kliment, Wedel, Boehmer, Dall'Oglio, Franz, Coleman, Vogelzang, O'Bryan-Tear, Staudacher, Garcia-Vargas, Shan, Bruland, Sartor and ALSYMPCA Investigators, 2013).

Als „Best Standard of Care“-Therapie, die begleitend zu Radium-223 oder zu dem Placebo gegeben wurde, zählten lokale Radiotherapie und die Gabe von Glukokortikoiden, Antiandrogenen, Ketoconazolen oder Östrogenen wie Estramustin. Ausgeschlossen von der „Best Standard of Care“-Therapie waren Chemotherapie, Halbkörperbestrahlung und die systemische Gabe von Radionukliden.

Die Definition der „Best Standard of Care“ wurde bewusst weit gefasst, um den einzelnen Kliniken einen Vergleich mit der vor Ort praktizierten Standardtherapie bei CRPC zu ermöglichen. So ist die Patientengruppe dieser Arbeit, die als Therapie eine lokale Radiotherapie der Knochenmetastasen erhielt, zum Teil kombiniert mit Hormontherapie, Bisphosphanaten oder Schmerzmitteln, was die Therapie angeht, sehr gut mit der Placebo-Gruppe der Alsympca-Studie vergleichbar.

Die Patienten, die in die Alsympca-Studie eingeschlossen wurden, hatten ein histologisch gesichertes CRPC, mindestens zwei Knochenmetastasen und keine viszerale Metastasen. Die Erkrankung war zum Zeitpunkt des Studienbeginns bereits fortgeschritten, denn die Patienten hatten auf eine vorherige Docetaxel-Behandlung nicht angesprochen oder ihr Gesamtzustand war zu schlecht für eine Docetaxel-Behandlung oder sie lehnten eine Behandlung mit Docetaxel ab bzw. Docetaxel war nicht vorhanden. Zudem mussten die Knochenmetastasen symptomatisch sein, also Schmerzen verursachen. Die Patienten sollten deswegen entweder Schmerzmittel einnehmen oder schmerzbedingt eine Bestrahlung der Knochenmetastasen in den letzten zwölf Wochen vor Studienbeginn erhalten haben.

Insgesamt nahmen 921 Patienten an der Studie teil. Davon hatten 138 Patienten < 6 Knochenmetastasen. Unter den oligometastatischen Patienten erhielten 100 Patienten Radium-223 und 38 Patienten das Placebo.

4.2.1.2 Gesamtüberleben in der oligometastatischen Subgruppe

In der oligometastatischen Subgruppe mit < 6 Knochenmetastasen betrug das mediane Überleben in der Gruppe, die Radium-223 plus „Best Standard of Care“ erhalten hatte, 27 Monate oder 2,3 Jahre. Für die Placebo-Gruppe wurde das mediane Überleben nicht ermittelt. Hier wird deutlich, wie gut das Gesamtüberleben der Patienten dieser Arbeit mit einem 3-Jahres-Überleben von 61 % im Vergleich ist. Und das, obwohl dieses Patientenkollektiv, anders als das oligometastatische Alsympca-Kollektiv, nur die „Best Standard of Care“-Therapie erhalten hat und nicht noch zusätzlich eine systemische Therapie mit Radium-223. Worin unterscheiden sich diese beiden oligometastatischen Kollektive? Womit lässt sich dieser Unterschied im Gesamtüberleben erklären?

Zum einen gibt es trotz der Gemeinsamkeit des oligometastatischen Stadiums Unterschiede im Ausmaß der Knochenmetastasierung. Während in diesem Kollektiv 53 % der Patienten nur eine Knochenmetastase hat und die übrigen 47 % 2-4 Knochenmetastasen, haben in dem oligometastatischen Alsympca-Kollektiv alle Patienten mindestens zwei und maximal sechs Knochenmetastasen. Wie oben gezeigt wirkt sich jedoch auch innerhalb von oligometastatischen

Kollektiven die Anzahl der Knochenmetastasen auf das Überleben aus: Je weniger Knochenmetastasen, desto besser ist tendenziell das Gesamtüberleben.

Ein weiterer Unterschied zwischen den Gruppen liegt in der Hormonresistenz des Prostatakarzinoms. Nur 40 % der Patienten dieser Arbeit haben zum Zeitpunkt der Bestrahlung ein CRPC. In der Alsympca-Studie hingegen haben alle Patienten ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom. Wie wichtig aber der Einfluss dieses onkologischen Parameters auf das Gesamtüberleben ist, zeigt sich in den Ergebnissen dieser Arbeit. Patienten mit CRPC versterben tendenziell früher als Patienten, die noch hormonsensibel sind. Eine detaillierte Diskussion zur Bedeutung der Hormonsensibilität folgt in Abschnitt 4.5.2 der Diskussion.

Auch im Hinblick auf die Beschwerden, die die Knochenmetastasen den Patienten bereiten und den Allgemeinzustand unterscheiden sich die beiden Gruppen. Ein Einschlusskriterium der Alsympca-Studie war, dass die Knochenmetastasen symptomatisch sind. Die Patienten sollten entweder regelmäßig Analgetika einnehmen oder sie sollten eine Bestrahlung wegen tumorbedingter Knochenschmerzen erhalten haben. Bei den Patienten dieser Arbeit müssen hingegen nur ein Drittel der Patienten Schmerzmittel einnehmen. Auch der Allgemeinzustand ist bei den Patienten dieser Arbeit tendenziell besser, da ein ECOG von 0-1 ein Einschlusskriterium war. In der Alsympca-Studie haben dagegen jeweils 13 % der Patienten in der Radium- und der Placebo-Gruppe einen ECOG von ≥ 2 .

Gemeinsam ist beiden Gruppen, dass keine Fernmetastasen vorliegen. Auch in puncto Begleittherapie ähneln sich die Kollektive: So durften beide Patientengruppen vor Studieneinschluss keine Chemotherapie und keine systemische Therapie mit Radionukliden erhalten haben.

Zusammenfassend sind sich beide Kollektive, was die Fortgeschrittenheit der Erkrankung angeht, recht ähnlich. Der Hauptunterschied zwischen den beiden oligometastatischen Patientengruppen liegt in der Anzahl der Knochenmetastasen und, zum Teil, in der Hormonsensibilität des Tumors. Diese Unterschieden könnten das schlechtere Gesamtüberleben der Alsympca-Patienten trotz systemischer Radium-Therapie erklären. Wie gut das Überleben bei einem gut ausgewählten Patientenkollektiv ist, das die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Arbeit teilt und systemisch mit Radium-223 behandelt wird, werden die Ergebnisse der prospektiven AlphaRT-Studie zeigen.

4.2.1.3 Vergleich mit einer Phase II-Studie: Gesamtüberleben und systemische Therapie mit Radium-223

In der Phase II Studie von Nilsson et al. wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Radium-223 mit der eines Placebo verglichen (Nilsson et al., 2013). Die Studienpatienten hatten ein hormonrefraktäres Prostatakarzinom (CRPC) und entweder multiple Knochenmetastasen oder eine Knochenmetastase und einen in zwei aufeinander folgenden Messungen steigenden PSA-Wert. Der ECOG-Status lag zwischen 0 und 2. Alle Patienten erhielten eine palliative lokale Bestrahlung der am stärksten schmerzenden Knochenmetastase. Als Fraktionierungsschemata standen die einmalige Bestrahlung mit 8 Gy, die fraktionierte Gabe von 20 Gy innerhalb von einer Woche ($4 \text{ Gy} \times 5$) oder von 30 Gy innerhalb von zwei Wochen ($3 \text{ Gy} \times 10$) zur Verfügung. Zeitgleich oder unmittelbar im Anschluss an die Bestrahlung erhielten die Patienten dann bis zu vier Injektionen mit Radium-223 (N=33) oder einem Placebo (N=31). Die Injektionen erfolgten in vierwöchigen Abständen.

In der oligometastatischen Subgruppe mit < 6 Knochenmetastasen lebten in der Placebo-Gruppe (N=7) nach 1,3 Jahren noch 50 % der Patienten. In der Radium-Gruppe mit < 6 Knochenmetastasen (N=12) lag das mediane Überleben bei 2,1 Jahren. Auch im Vergleich mit den Ergebnissen der Studie von Nilsson et al. schneidet das Patientenkollektiv dieser Arbeit mit einem 3-Jahres-Überleben von 61 % deutlich besser ab. Womit lässt sich dieser Unterschied zu der Placebo-Gruppe von Nilsson et al. erklären?

Ein wichtiger Unterschied liegt in den Bestrahlungsschemata. Die Patienten in der Studie von Nilsson et al. erhielten maximal 30 Gy in 10 Fraktionierungen. Zum Teil wurden die Patienten auch nur einmalig mit 8 Gy bestrahlt. In dem Kollektiv dieser Studie erhielten dagegen nur 7 % der Patienten eine Gesamtdosis von $< 30 \text{ Gy}$, bei den übrigen 93 % lag die Gesamtdosis zwischen 30 Gy bis 40 Gy. Auch die Fraktionierung ist wesentlich höher: Alle Patienten wurden mit mindestens 10 Fraktionen bestrahlt, die Spannweite lag bei 10 bis 20 Fraktionen. Wie oben gezeigt, könnte zwischen einer höheren Gesamtdosis und höheren Fraktionierung und einem besseren Gesamtüberleben ein Zusammenhang bestehen und beim besseren Overall Survival bei den Patienten dieser Arbeit eine Rolle spielen.

Ein weiterer Unterschied liegt in dem Anteil der Knochenmetastasen, der bestrahlt wurde. In der Nilsson-Studie diente die Bestrahlung der Knochenmetastasen der Palliation. Daher wurde auch nur die Metastase bzw. Lokalisation bestrahlt, die am meisten Schmerzen verursachte. Andere eventuell noch vorhandene Metastasen blieben unbestrahlt und wurden in der Placebo-Gruppe nicht weiter gezielt behandelt. In dieser Arbeit dagegen wurden bei 77 % der

Patienten alle diagnostizierten Knochenmetastasen bestrahlt. Nur bei 23 % der Patienten blieben Metastasen unbestrahlt. Unbehandelte Metastasen aber können gefährlich werden, denn eine unkontrollierte Metastase kann zum Herd neuer Metastasen werden und den Progress der Erkrankung mitverursachen.

Auch der Fortschritt der Erkrankung innerhalb des oligometastastischen Stadiums ist unterschiedlich. So sind in dieser Arbeit, anders als in der Nilsson-Studie, nicht alle Patienten hormonresistent, sondern nur 40 %. Auch die maximale Anzahl der Knochenmetastasen ist mit fünf statt sechs Knochenmetastasen geringer als bei den Patienten der Nilsson-Studie. Wie in Abschnitt 4.1.2 gezeigt, spielt auch in oligometastastischen Kollektiven die Anzahl der Metastasen eine Rolle. Je weniger Metastasen, desto besser ist tendenziell das Gesamtüberleben. Ob die Patienten der Nilsson-Studie Fernmetastasen außerhalb des Knochens haben, geht aus den Ein- und Ausschlusskriterien nicht hervor. Wäre dies der Fall, wären die Patienten über die Anzahl der Knochenmetastasen hinaus in einem deutlich fortgeschritteneren Krankheitsstadium als die Patienten dieser Arbeit.

Das Kriterium des Allgemeinzustandes ist in dieser Arbeit ebenfalls enger gefasst. Hier durften die Patienten nur einen ECOG von 0-1 haben, in die Studie von Nilsson et al. wurden auch Patienten mit einem ECOG von 2 zugelassen. Auch sind die Knochenmetastasen so schmerzhaft, dass die Patienten der Nilsson-Studie eine palliative Bestrahlung erhalten müssen. Die Patienten dieser Arbeit dagegen kommen wie oben erwähnt größtenteils ohne Schmerzmittel aus.

Zusammenfassend sind die Patienten dieser Arbeit, was die Kastrationsresistenz des Tumors angeht größtenteils in einem früheren Erkrankungsstadium. Es wurden bei einem Großteil der Patienten alle vorhandenen Knochenmetastasen und nicht nur ein Teil bestrahlt und die Bestrahlung erfolgte mit wesentlich höheren Fraktionierungsschemata. Diese Unterschiede können das bessere Gesamtüberleben erklären.

Das im Vergleich gute Abschneiden der Patienten dieser Arbeit macht deutlich, dass Patienten mit oligometastastischen Knochenmetastasen und gutem Allgemeinzustand ein lohnendes Kollektiv für eine zielgerichtete Therapie der Metastasen sind. Zumal Nilsson et al. zeigen konnten, dass der therapeutische Nutzen des Radiums größer wird, wenn die Patienten bei Behandlungsbeginn nur wenige Knochenmetastasen haben (Nilsson et al., 2013). Hier werden prospektive Studien zeigen, wie sich bei einem ähnlich gut selektionierten Kollektiv die Kombination aus gezielter Bestrahlung plus systemischer Radium-Gabe auf den Erfolg der Therapie auswirkt.

4.2.2 Vergleich: Gesamtüberleben und gezielte Bestrahlung der Knochenmetastasen

Die Radiotherapie ist die Standardtherapie in der Behandlung von Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms. Hier folgt ein Blick auf Studien, in denen die Bestrahlung der Metastasen bei oligometastatischen Kollektiven mittels stereotaktischer oder konformaler Radiotherapie erfolgte.

Tabata et al. untersuchten in ihrer Studie retrospektiv die Daten von 35 oligometastatischen Prostatakarzinom-Patienten, deren Knochenmetastasen mit einer konformalen Radiotherapie bestrahlt worden waren (Tabata et al., 2012). Für die Definition des oligometastatischen Stadiums folgten Tabata et al. der Definition des „Extent of disease“ Grad I nach Soloway (Soloway et al., 1988). Die Patienten durften laut dieser Definition in der Knochenszintigraphie maximal fünf Knochenmetastasen haben, deren Größe weniger als die Hälfte eines Wirbelkörpers beträgt, um als Grad I eingestuft und in die Studie eingeschlossen zu werden.

Das 3-Jahres-Gesamtüberleben für alle Patienten lag nach der Bestrahlung der Knochenmetastasen bei 77 %. Damit haben die Patienten der Tabata-Studie ein deutlich besseres 3-Jahres-Überleben als die Patienten dieser Arbeit mit 61 %. Wo liegen die Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven, die das unterschiedlich hohe 3-Jahres-Überleben erklären können?

Zunächst gibt es zwischen beiden Kollektiven große Ähnlichkeiten, was das Ausmaß der Knochenmetastasierung und den Allgemeinzustand angeht. In diesem Kollektiv haben die Patienten im Median 1 Knochenmetastase (Spannweite 1-4), bei Tabata et al. sind es im Median 2 Metastasen (Spannweite 1-5). Der Allgemeinzustand der Patienten ist in diesem Kollektiv (83 % haben einen ECOG von 0-1, bei den restlichen Patienten ist er nicht bekannt) etwas besser als bei Tabata et al, wo 83 % einen ECOG von 0-1 und 17 % einen ECOG von ≥ 2 haben. Auch die Höhe der Bestrahlungsdosis ist ähnlich. Die Patienten in der Studie von Tabata et al. wurden im Median mit einer Gesamtdosis von 40 Gy (Spannweite 30 Gy bis 50 Gy) bestrahlt. Die BED betrug im Median 67 Gy bei einer α/β -Ratio von 3 Gy. In dieser Arbeit lag der Median der Gesamtdosis bei 35 Gy (Spannweite 20 Gy bis 40 Gy). Die mediane EQD2 lag in dieser Arbeit bei 36,46 Gy (α/β -Ratio 10 Gy), umgerechnet entspricht dies einer BED von 64,17 Gy bei einer α/β -Ratio von 3 Gy.

Wichtig erscheint jedoch der Unterschied in der Hormonresistenz des Prostatakarzinoms: Unter den Patienten der Tabata-Studie sind nur 20 % hormonrefraktär, während in dieser Arbeit 40 % der Patienten ein CRPC haben. Was den Fortschritt der Tumorerkrankung angeht,

scheint das Kollektiv dieser Arbeit mit seinem höheren Anteil an hormonrefraktären Patienten in einem fortgeschritteneren Stadium zu sein. Wie in Abschnitt 4.5.2 noch genauer erklärt wird, verschlechtert das Vorliegen eines CRPC das Gesamtüberleben.

Ein weiterer wichtiger Unterschied liegt in der Begleittherapie zur Bestrahlung: Bei Tabata et al. erhielten alle Patienten parallel eine Hormontherapie als systemische Behandlung. In dieser Arbeit erhielten dagegen nur zwei Drittel eine begleitende Hormontherapie. Die zusätzliche systemische Therapie bei allen Tabata-Patienten könnte deren Gesamtüberleben positiv beeinflusst haben.

Auch in der Studie von Wu et al. wurde der Erfolg der Strahlentherapie von Knochenmetastasen bei einem oligometastatischen Kollektiv untersucht (Wu et al., 2016). Die 30 Patienten hatten nach einer kurativen Bestrahlung des Primärtumors maximal drei Knochenmetastasen entwickelt. Das 3-Jahres-Überleben in der Studie von Wu et al. ist mit 69 % dem 3-Jahres-Überleben in dieser Arbeit sehr ähnlich (61 %). Gemeinsam ist beiden Kollektiven das Fehlen von viszeralen Fernmetastasen und ein guter Allgemeinzustand (in der Studie von Wu et al. ist ein Karnofsky-Index $>70\%$ Einschlusskriterium, was einem ECOG von 1 entspricht). Auch die Anzahl der Knochenmetastasen ist in Wus Kollektiv relativ ähnlich: 43 % haben eine Knochenmetastase, 37 % zwei und 20 % drei (im Vergleich 53 %, 30 % und 10 % in dieser Arbeit).

Ein Unterschied liegt in der Begleittherapie zur Strahlentherapie: Bei Wu. et al erhielten alle Patienten begleitend eine Hormontherapie, 87 % erhielten begleitend Bisphosphonate und 17 % eine Chemotherapie (im Vergleich 67 %, 47 % und 3 % in dieser Arbeit). Die EQD2 war in der Studie von Wu et al. ebenfalls verhältnismäßig höher. So erhielten 47 % der Patienten eine EQD2 < 33 Gy ($\alpha/\beta=10$) und 53 % eine EQD2 > 39 Gy. Zum Vergleich wurde nur knapp ein Drittel der Patienten dieser Arbeit mit einer EQD2 > 38 Gy bestrahlt. Obwohl bei Wu et al. deutlich mehr Patienten mindestens eine Begleittherapie erhalten haben und obwohl der Anteil der Patienten mit einer hohen Bestrahlungsdosis um ca. 20 % höher ist, ist das 3-Jahres-Überleben erstaunlich ähnlich. Allerdings sind in beiden Studien die Patientenkollektive klein. Damit sich Unterschiede in Bestrahlungsregime und Begleittherapie im Gesamtüberleben bemerkbar machen können, müssen Studien mit größeren Patientenkollektiven durchgeführt werden

In der retrospektiven Studie von Rades et al. wurden die Daten von Patienten analysiert, die wegen einer metastasenbedingten Rückenmarkskompression bestrahlt werden mussten (Rades et al., 2006). Die Patienten hatten maximal drei Knochenmetastasen in der Wirbelsäule und sonst keine weiteren Knochen- oder Fernmetastasen. Unter den insgesamt 521 Patienten befanden sich 133 Patienten mit Prostatakarzinom. Diese Subgruppe ähnelt, was den Fortschritt der

Fernmetastasierung angeht, dem Kollektiv dieser Arbeit: Auch hier haben die Patienten zum Großteil (90 %) maximal drei Knochenmetastasen und keine viszerale Metastasen.

Das 3-Jahres-Überleben nach der Bestrahlung lag bei den Prostatakarzinom-Patienten in der Studie von Rades et al. bei 54 %. Hier zeigt sich ein im Vergleich besseres 3-Jahres-Überleben bei den Patienten dieser Arbeit (61 %). Womit kann das bessere 3-Jahres-Überleben der Patienten erklärt werden? Ein Hauptgrund könnte der mit der Rückenmarkskompression verbundene schlechtere Allgemeinzustand der Rades-Patienten und die damit verbundene Morbidität sein. In der Studie von Rades et al. haben alle Patienten aufgrund der Rückenmarkskompression motorische Ausfälle. Diese können mit eingeschränkter Mobilität, Lähmungen bis hin zur Bettlägerigkeit einhergehen. Diese Einschränkungen können wiederum zu Folgeerkrankungen wie thrombembolischen Ereignissen und (lebensbedrohlichen) Infektionen führen. An den motorischen Defiziten ändert sich für einen bedeutenden Teil der Patienten auch nach der Bestrahlung nicht viel: Bei 54 % aller Patienten kommt es zu keiner Veränderung der motorischen Defizite, bei 7 % verschlechtern sie sich. Der Allgemeinzustand der Patienten bleibt somit bei einem Großteil der Patienten auch nach der Bestrahlung schlechter als bei den Patienten dieser Arbeit.

Ein weiterer Grund könnte in den Unterschieden in den Fraktionierungsschemata liegen. Bei der Bestrahlung von Metastasen der Wirbelsäule werden zum Teil niedrigere Bestrahlungsdosen gewählt als bei der Bestrahlung von Metastasen des Beckenknochens, um das benachbarte Rückenmark zu schonen (Tree et al., 2013). So erhielten bei Rades et al. 40 % aller Patienten eine Kurzzeitbestrahlung („Short-course Radiotherapy“) mit einer EQD2 < 24 Gy. Die übrigen 60 % erhielten eine Langzeitbehandlung mit längeren Fraktionierungsschemata („Long-course Radiotherapy“) und einer EQD2 zwischen 32 Gy bis 40 Gy. Für die Subgruppe der Prostatakarzinom-Patienten fehlen dazu leider die Angaben. In dieser Arbeit erhielten jedoch nur 2 der 30 Patienten eine EQD2 < 32 Gy. Somit ist der Anteil Patienten, der mit einer vergleichsweise hohen EQD2 bestrahlt wird, wesentlich höher als bei Rades et al. Ein höhere EQD2 kann aber, wie in Abschnitt 4.1.1 gezeigt, mit einem besseren Gesamtüberleben in Zusammenhang stehen.

In die Studie von Muacevic et al. wurden 40 Prostatakarzinom-Patienten aufgenommen, die an insgesamt 64 Knochenmetastasen bestrahlt wurden (Muacevic et al., 2013). Das Patientenkollektiv ähnelt dem Kollektiv dieser Arbeit, da es sich ebenfalls um eine gut ausgewählte Subgruppe von Prostatakarzinom-Patienten handelt, die in einem frühen oligometastatischen Stadium und gutem Allgemeinzustand sind und eine gute Prognose haben. Die Patienten hatten

maximal zwei Knochenmetastasen (75 % der Patienten haben eine, 25 % haben zwei Knochenmetastasen) und einen Karnofsky Index von mindestens 70 %. Vor und parallel zur Bestrahlung durften die Patienten eine Hormontherapie oder Chemotherapie erhalten. Unterschiede zu diesem Kollektiv gibt es in drei Punkten. Erstens wurden bei Muacevic et al. alle bei einem Patienten diagnostizierten Knochenmetastasen bestrahlt, in dieser Arbeit wurden dagegen nur bei 77 % der Patienten alle diagnostizierten Metastasen bestrahlt. Zweitens waren bei Muacevic et al. bei einem Teil der Patienten Metastasen schon vorbestrahlt, nämlich mittels konformaler Radiotherapie. Bei drei Patienten wurden große Metastasen, die sich nicht für eine alleinige Bestrahlung eigneten, vor der Radiotherapie operativ reseziert. In dieser Arbeit dagegen sind alle Knochenmetastasen vor der Radiotherapie unbehandelt gewesen. Und drittens wurden die Patienten bei Muacevic et al. mit der präziseren stereotaktischen Radiotherapie (mittels Cyber Knife) bestrahlt.

In der Studie von Muacevic et al. lebten nach 17,5 Monaten noch 75 % der Patienten. Dieses Ergebnis ist nahezu identisch mit dem Gesamtüberleben der Patienten in dieser Arbeit. Nach 17,5 Monaten oder ca. 1,5 Jahren lebten noch 75,7 % der Patienten (Standardfehler 0,08). Hier wird im Vergleich deutlich, wie gut das Gesamtüberleben in dieser Arbeit ist. Obwohl die Patienten bei Muacevic et al. mittels der präziseren Methode bestrahlt und obwohl bei ihnen alle diagnostizierten Metastasen behandelt wurden, unterscheidet sich das 75 %-Gesamtüberleben kaum.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass auch in oligometastatischen Subgruppen von Prostatakarzinom-Patienten Faktoren wie die Hormonsensibilität des Primärtumors, die Anzahl der Knochenmetastasen, der Allgemeinzustand der Patienten und die Höhe der EQD2 eine wichtige Rolle spielen. Die hier vorgestellten oligometastatischen Kollektive unterscheiden sich oft in diesen einzelnen Einflussfaktoren. Sie könnten die Unterschiede im Gesamtüberleben innerhalb oligometastatischer Kollektive erklären. Inwieweit sich die Ausprägung der einzelnen Faktoren auf den Erfolg der Radiotherapie auswirkt, müssen prospektive, randomisierte Studien mit oligometastatischen Prostatakarzinom-Patienten zeigen.

4.2.3 Gezielte Therapie von Oligometastasen bei anderen Tumorentitäten

Den therapeutischen Ansatz, die Metastasen von Patienten im oligometastatischen Stadium gezielt und mit kurativer Intention zu behandeln, gibt es auch für andere Tumorentitäten. Hier soll exemplarisch auf den Erfolg der „Metastasis-directed Therapy“ bei oligometastatischen Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC = Non-Small-Cell Lung Carci-

noma) und kolorektalem Karzinom in Hinblick auf ein verbessertes Gesamtüberleben eingegangen werden.

4.2.3.1 Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom macht mehr als 80 % aller Bronchialkarzinome aus (Aupérin et al., 2010). Metastasen treten bei fast allen erkrankten Patienten früher oder später auf: Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose haben 30 % bis 50 % der Patienten bereits Metastasen entwickelt und befinden sich damit im Stadium IV der Erkrankung. Patienten, bei denen der Tumor bei Erstdiagnose lokoregionär begrenzt ist, entwickeln zu 40 % im Verlauf Metastasen (Collen et al., 2014). Ob es auch beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom ein oligometastatisches Stadium gibt, ist umstritten. Denn das NSCLC hat im Vergleich zu anderen Tumorentitäten eine viel schlechtere Prognose mit rascheren Krankheitsverläufen. Es scheint jedoch auch beim NSCLC eine Subgruppe zu geben, die nur eine begrenzte Anzahl an Metastasen hat und sich durch eine bessere Prognose auszeichnet, wenn alle diese Metastasen gezielt in kurativer Intention behandelt werden. In dieser Subgruppe gibt es auch beim NSCLC Patienten, die nach der aggressiven lokalen Therapie der Metastasen langfristig überleben (Ashworth et al., 2013) (Salah et al., 2012). Die genaue Inzidenz eines oligometastatischen Stadiums beim NSCLC ist unklar. Mehta et al. ermittelten durch eine Reanalyse der Bildgebung, die ihm Rahmen einer prospektiven Studie mit NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV vor Studienbeginn durchgeführt worden war, dass 50 % aller Patienten nur 1-3 Metastasen hatten und sich damit in einem oligometastatischen Stadium befanden (Mehta et al., 2004). Bei Yano et al befanden sich unter den NSCLC-Patienten, die nach der vollständigen Resektion des Primärtumors einen Krankheitsprogress mit Fernmetastasen erlitten, 55 % im oligometastatischen Stadium mit 1-3 Fernmetastasen (Yano et al., 2013).

Für Patienten, die sich in einem oligometastatischen Stadium des NSCLC befinden, gibt es unterschiedliche Therapieansätze zur gezielten Behandlung der Metastasen. Auf der einen Seite gibt es den klassischen Ansatz der chirurgischen Entfernung der Metastasen, zu dem es auch die meisten Studien gibt. Auf der anderen Seite gibt es zunehmend Literatur zu Radiotherapiekonzepten. Dabei handelt es sich meist um kleine, meist retrospektive Studien. Ein Vergleich zwischen den einzelnen Methoden der „Metastasis-directed Therapy“ wird dadurch erschwert, dass die Studienkollektive und Therapiekonzepte sehr heterogen sind. Außerdem ist die Anzahl der Studienteilnehmer meist klein und die Aussagekraft der Ergebnisse somit gering (Ashworth et al., 2014). Hinzu kommt, dass oligometastatische Patienten mit metastasiertem NSCLC per se eine sehr heterogene Gruppe sind, die sich in der Primärtherapie (lokale

Behandlung des Tumors, systemische Therapien wie Chemotherapie oder Targeted Therapy), der lokalen Vorbehandlung der Metastasen, dem zeitlichem Auftreten der Metastasen (synchron mit dem Primärtumor oder metachron, also nach dem Primärtumor) und der Lokalisation der Metastasen unterscheiden. Um dennoch einen Eindruck von dem Gesamtüberleben bei oligometastatischen NSCLC-Kollektiven zu vermitteln, werden hier exemplarisch die Ergebnisse einer Meta-Analyse und jeweils einer Studie mit einem gemischten (Radiotherapie und chirurgische Resektion) und einem radiotherapeutischen Therapiekonzept vorgestellt.

In der umfangreichen Meta-Analyse von Ashworth et al. wurden die Daten von insgesamt 757 oligometastatischen NSCLC-Patienten gesammelt, die in 20 verschiedenen Institutionen behandelt worden waren (Ashworth et al., 2014). Die Patienten hatten einen kontrollierten Primärtumor und 1-5 Metastasen, die entweder synchron mit dem Primärtumor oder metachron aufgetreten waren und alle gezielt lokal behandelt wurden. Die Metastasen befanden sich mit 36 % bzw. 34 % am häufigsten in Gehirn und Lunge. Die lokale Therapie der Oligometastasen bestand bei der Mehrheit der Patienten in einer operativen Metastasektomie (62 %) und für die übrigen 38 % in einer kurativen Radiotherapie. Unter den Begriff der kurativen Radiotherapie fielen unterschiedliche Bestrahlungsmethoden wie die SBRT, stereotaktische Radiochirurgie, stereotaktische ablative Radiotherapie und die externe Radiotherapie (EBRT). Das 2-Jahres-Überleben für alle Patienten betrug 51 %. Das progressionsfreie Überleben lag nach einem Jahr bei 46 %.

In die prospektive Phase II-Studie von De Ruyscher et al. wurden 39 Patienten mit einem neu diagnostizierten NSCLC (Stadium IV) und synchron mit dem Primärtumor diagnostizierten Oligometastasen aufgenommen (De Ruyscher et al., 2012). Die Patienten durften maximal fünf Metastasen haben. Alle Lokalisationen des Bronchialkarzinoms mussten einer radikalen Therapie zugänglich sein und wurden entweder durch chirurgische Resektion oder durch eine Bestrahlung gezielt behandelt. Für die Bestrahlung des Tumors bzw. der Metastasen wurde eine biologische Dosis von mindestens 60 Gy angestrebt, appliziert in 30 Fraktionen à 2 Gy. Hirnmetastasen wurden mit einer niedrigeren Dosis bestrahlt. Die große Mehrheit der Patienten hatte nur eine solitäre Metastase (87 %). Die Metastasen fanden sich am häufigsten im Gehirn (44 %), gefolgt von Knochen (18 %) und Nebenniere (10 %). Das 2-Jahres-Überleben lag in der Studie von De Ruyscher et al. bei 23 %. Das progressionsfreie 1-Jahres-Überleben lag bei 51 %.

Collen et al. untersuchten 2014 in einer prospektiven Phase II-Studie die Wirksamkeit von stereotaktischer Radiotherapie (SBRT), wenn die Oligometastasen und zum Teil auch der un-

kontrollierte Primärtumor bestrahlt werden (Collen et al., 2014). Bei 25 NSCLC-Patienten mit 1-5 Metastasen wurden alle aktiven Manifestationen des Bronchialkarzinoms bestrahlt, für 19 Patienten betraf dies auch den unkontrollierten Primärtumor in der Lunge. Die Patienten unterschieden sich in der systemischen (Chemoradiotherapie, Chemotherapie, Targeted Therapy) und lokalen Therapie (operativ, stereotaktische Bestrahlung), die sie vor Eintritt in die Studie erhalten hatten. Die Metastasen befanden sich mit jeweils 31 % bzw. 19 % am häufigsten in den Lungen und Lymphknoten. Als Teil des Behandlungskonzeptes der Studie erhielten 17 der 26 Patienten eine Induktionschemotherapie. Für 9 Patienten war die SBRT die Primärbehandlung. Die Gesamtdosis der SBRT betrug 50 Gy, appliziert in 10 Fraktionen à 5 Gy. Bei Collen et al. lag das 2-Jahres-Überleben bei 49 % und das progressionsfreie 1-Jahresüberleben bei 45 %.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse und der Studie von Collen et al. ähneln sich, trotz unterschiedlicher Kollektive und Therapiekonzepte, im Hinblick auf das Gesamtüberleben. So lag das 2-Jahres-Überleben in der Meta-Analyse von Ashworth et al. bei 51 % und bei Collen et al. bei 49 %. In der Studie von De Ruyscher et al. war die 2-Jahres-Überlebensraten mit 23 % allerdings deutlich schlechter. Zum Vergleich: In einem groß angelegten Projekt der International Association for the Study of Lung Cancer, für das die Daten von 67.725 NSCLC-Patienten ausgewertet wurden, lag das mediane Überleben von Patienten im Stadium IV (klinisches Stadium) bei nur 6 Monaten (Groome et al., 2007).

Auffallend ist, wie gut die oligometastatischen NSCLC-Patienten der hier vorgestellten Studien im Vergleich zu den Stadium IV-Patienten der selben Tumorentität abschneiden. Ähnlich wie in dieser Arbeit, handelt es sich bei den oligometastatischen Patienten um gut ausgewählte Subgruppen innerhalb der großen Gruppe der Stadium IV-Patienten. Beispielsweise haben die Patienten der Meta-Analyse von Ashworth et al. zum großen Teil nur eine Metastase (nämlich 88 %, maximal zwei Metastasen haben 97 %), in der Mehrheit keine Lymphknotenmetastasen (52 % der Patienten) und befinden sich in einem guten Allgemeinzustand (98 % hatten einen guten „Performance Status“).

Auch für andere Tumorentitäten, die mit einer deutlich schlechteren Prognose als das Prostatakarzinom einhergehen, scheinen gut ausgewählte oligometastatische Subgruppen eine geeignete Zielgruppe für eine lokale Therapie der Metastasen zu sein. Ob das gute Überleben der gezielten und aggressiven Therapie der Metastasen zuzuschreiben ist oder auf das gut ausgewählte und fitte Patientenkollektiv zurückzuführen ist, kann nur durch randomisierte prospektive Studien herausgefunden werden, an denen es im Moment für die Tumorentität des kleinzelligen Bronchialkarzinoms noch mangelt. Die bisherige Datenlage deutet aber darauf

hin, dass in der Auswahl der Patienten, die von einer MDT profitieren, ein Schlüssel zu einem guten Langzeitüberleben liegt (Ashworth et al., 2013).

4.2.3.2 Kolorektales Karzinom

Das kolorektale Karzinom wird häufig in einem oligometastatischen Stadium diagnostiziert, sei es bei der Erstdiagnose oder als oligometastatisches Rezidiv nach kurativer Erstbehandlung. Dabei befinden sich die Metastasen mit Abstand am häufigsten in Leber (60 % bis 71 %) und Lunge (25 % bis 40 %) (Aranda et al., 2011). Die gezielte, aggressive Therapie dieser Oligometastasen hat beim kolorektalen Karzinom schon Tradition und lag zunächst fest in den Händen der Chirurgie: So ist die chirurgische Entfernung oligometastatischer Metastasen beim kolorektalen Karzinom Standard, einhergehend mit einer verbesserten lokalen Kontrolle und mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (Tree et al., 2013). Die stereotaktische Bestrahlung von Oligometastasen gewinnt jedoch zunehmend an Bedeutung. Zunächst vor allem bei Patienten, die aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes nicht operiert werden konnten oder bei denen die Metastasen aufgrund ihrer Lokalisation nicht operativ erreicht werden konnten (Bae et al., 2012). Die stereotaktische Bestrahlung wird aber aufgrund ihrer geringeren Invasivität zunehmend zur Alternative zu einer chirurgischen Entfernung der Metastasen. Rubin et al. vermuten sogar, dass die SBRT dabei langfristig effektiver sein könnte als chirurgische Methoden. Denn die SBRT ist mit einer geringeren Morbidität verbunden und lässt sich auch ambulant durchführen, was sie ökonomisch interessant macht (Rubin et al., 2006). Im Folgenden werden die Ergebnisse von Studien vorgestellt, in denen die Oligometastasen mit Hilfe einer stereotaktischen Radiotherapie behandelt worden sind.

In der aktuellen retrospektiven Studie von Takeda et al. wurden 21 Patienten mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom und 1-3 Fernmetastasen hoch dosiert stereotaktisch bestrahlt (Takeda et al., 2016). Die Fernmetastasen beschränkten sich auf ein Organ und befanden sich in Leber oder Lungen. Die Metastasen wurden mit einer Gesamtdosis von 50 Gy bis 60 Gy bestrahlt. Das 2-Jahres-Überleben betrug 79 %.

Bae et al. untersuchten retrospektiv den Erfolg einer hochdosierten stereotaktischen Radiotherapie bei 41 Patienten mit kolorektalem Karzinom und 1-4 Metastasen (Bae et al., 2012). Die Metastasen waren auf ein Organ begrenzt und befanden sich am häufigsten in den Lymphknoten, gefolgt von Lunge und Leber. Die Metastasen wurden mit dem Cyber Knife System, einer Methode der Radiochirurgie, bestrahlt. Die Gesamtdosis betrug im Median 48 Gy (Spannbreite 45 Gy bis 60 Gy). Hier lag das 3-Jahres-Überleben bei 60 %.

In der prospektiven Studie von Milano et al. wurden die Oligometastasen von Patienten mit maximal fünf Metastasen kurativ mittels SBRT bestrahlt (Milano et al., 2008). Die Patienten unterschieden sich, was den Primärtumor und die Lokalisation der Fernmetastasen angeht. Unter den insgesamt 121 Patienten war jedoch eine Subgruppe von 31 Patienten, die als Primärtumor ein kolorektales Karzinom (KRK) hatten. Die bestrahlten Fernmetastasen aller 121 Patienten befanden sich in abnehmender Häufigkeit in Leber, Lunge, Lymphknoten, Knochen, Gehirn und Nebenniere. Die bevorzugte Gesamtdosis der SBRT betrug 50 Gy. In der Subgruppe der KRK-Patienten betrug das 2-Jahres-Überleben 48 % (N = 15).

Interessanterweise wurden in die Studie von Milano et al. auch Patienten eingeschlossen, die ursprünglich > 5 Metastasen gehabt hatten. Aufgrund einer systemischen Therapie und/oder Radiotherapie dieser Metastasen waren bei Studienbeginn aber nur ≤ 5 Metastasen detektierbar und die Patienten wurden als oligometastatisch eingestuft. In der abschließenden Analyse schnitten die Patienten mit > 5 Metastasen in der Anamnese nicht schlechter ab als die Patienten, die immer oligometastatisch gewesen waren. In allen Endpunkten der Studie gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Milano et al. folgern daraus, dass Patienten mit multiplen Metastasen durch eine systemische Therapie in ein oligometastatisches Stadium „abgestuft“ werden können und ähnlich gute Langzeitergebnisse erzielen können wie Patienten, die sich von Anfang an in einem oligometastatischen Stadium befunden haben.

In der Phase II Studie von Hoyer et al. wurden Metastasen eines histologisch gesicherten kolorektalen Karzinoms stereotaktisch bestrahlt (Hoyer et al., 2006). Die teilnehmenden 64 Patienten hatten 1-6 Metastasen, die sich in abnehmender Häufigkeit in Leber, Lungen, Lymphknoten und Nebennieren befanden und sich auf maximal zwei Organe beschränkten. Die Patienten waren alle inoperabel. Daher wurden alle Metastasen stereotaktisch mit insgesamt 45 Gy in drei Fraktionen bestrahlt. Das 3-Jahres-Überleben der Patienten lag bei 22 %.

In der Zusammenschau der Ergebnisse wird deutlich, dass sich das Gesamtüberleben in den einzelnen Studien, obwohl es sich immer um oligometastatische Patientenkollektive handelt, deutlich unterscheidet. Mit einer höheren Gesamtdosis der SBRT, wie in der aktuellen Studie von Takeda et al., und mit einem besseren Allgemeinzustand geht tendenziell ein besseres Gesamtüberleben einher. Allerdings ist ein Vergleich erschwert, da die Studienkollektive, was das Ausmaß der Erkrankung, die Vorbehandlung und den Allgemeinzustand angeht, zu heterogen sind.

So liegt in den älteren Studien schon der Auswahl der Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, ein „Selection Bias“ zu Grunde (Bae et al., 2012). Zu Beginn der MDT-Ära beim kolorektalen Karzinom wurden von den Patienten mit einem metastasierten Tumor diejenigen für eine Bestrahlung ausgewählt, die aufgrund eines schlechten Gesundheitszustandes nicht für eine chirurgische Resektion der Metastasen geeignet waren und insgesamt eine schlechtere Prognose hatten. Die fitteren Patienten wurden dagegen operativ behandelt. So waren bei Hoyer et al. alle Patienten inoperabel, entweder aufgrund der Anzahl und Lokalisation der Metastasen oder aufgrund schwerer Begleiterkrankungen (Hoyer et al., 2006). Bei Takeda et al. dagegen, der aktuellsten Studie, befanden sich die Metastasen nur in einem Organ und die hochdosierte SBRT war nicht die zweite Wahl, sondern wurde bewusst für die Therapie der Oligometastasen gewählt.

Auch in Hinblick auf die Vorbehandlung der Metastasen sind die Studienkollektive sowohl untereinander als auch innerhalb einer Studie inhomogen. So ist in drei der vier Studien gut ein Drittel der Patienten zum Zeitpunkt der Bestrahlung bereits lokal vorbehandelt. In der Studie von Bae et al. ist die genaue Anzahl nicht angegeben, bei Murano et al. war dies bei 30 % der Patienten der Fall, bei Hoyer et al. bei 33 %. Die Metastasen sind dabei vor der stereotaktischen Bestrahlung in kurativer Absicht mittels chirurgischer Resektion, Bestrahlung oder Thermoablation behandelt worden und trotz dieser Therapie rezidiert. Die stereotaktische Bestrahlung ist bei einem Teil der Metastasen also eine Rezidivtherapie, bei einem anderen Teil dagegen eine gezielte lokale Erstbehandlung. Die Patienten, für die die SBRT eine Rezidivtherapie ist, haben, was den voraussichtlichen Erfolg der Therapie angeht, einen Nachteil. Denn eine vorausgehende lokale Therapie oder Chemotherapie kann dazu führen, dass die verbleibenden Tumorzellen resistenter werden (Kang et al., 2010). Trotz der Therapie können einige Tumorstammzellen überleben und sich vermehren (von Withers et al. als „Repopulation“ bezeichnet (Withers et al., 1988)). Die Repopulation von Tumorzellen kann einen erneuten Tumorwachstum mit sich bringen, nun allerdings mit selektionierten Tumorzellen, die zum Teil widerstandsfähiger sind. Somit können diese vorausgegangenen Therapien die Chancen der Patienten mindern, dass die erneute Bestrahlung der Metastasen langfristig wirkt.

Zusammenfassend wird deutlich, dass sich bei der Auswahl geeigneter Patienten für eine Bestrahlung der Metastasen ein Wandel vollzogen hat. Wurden früher vor allem Patienten bestrahlt, die für eine operative Resektion der Metastasen einen zu schlechten Allgemeinzustand hatten, gewinnt die SBRT heute als Alternative zur Chirurgie an Bedeutung. Damit einhergehend ändern sich auch die Patientenkollektive, die im Rahmen von Studien bestrahlt werden.

Ähnlich wie beim Prostatakarzinom sind es die oligometastatischen Patienten in einem guten Allgemeinzustand, die von einer hochdosierten Bestrahlung der Metastasen besonders profitieren.

4.3 Parameter des Therapieerfolgs: Lokale Tumorkontrolle

Im dritten Teil der Diskussion werden die Ergebnisse der eigenen Arbeit zu der lokalen Tumorkontrolle der bestrahlten Metastasen interpretiert und mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen. Die lokale Kontrolle der Knochenmetastasen ist ein wichtiger Parameter für den Erfolg einer Strahlentherapie. Hier zeigt sich, ob eine Größenzunahme der Metastase gestoppt und das Auftreten von Komplikationen verhindert werden kann. Die lokale Kontrolle ist essentiell, um die Integrität und Funktionalität des Skelettsystems zu erhalten und die mit Knochenmetastasen verbundene Morbidität zu vermindern (Lutz et al., 2011).

In dieser Arbeit konnte bei 22 der 30 Patienten die lokale Tumorkontrolle der bestrahlten Metastasen bestimmt werden. Ein Jahr nach der Bestrahlung lag das lokale-Progress-freie Überleben bei 82 % der oben erwähnten Patienten.

4.3.1 Vergleich: Lokale Kontrolle und Radiotherapie

Von den in Abschnitt 4.2 vorgestellten Studien zur systemischen Radium-Gabe oder gezielter Bestrahlung der Oligometastasen wurde die lokale Kontrolle der Knochenmetastasen nur in der Studie von Wu et al. bestimmt. Hier kam es bei 13 % der Patienten zu einem lokalen Progress der konformal bestrahlten Knochenmetastasen. Die lokale Kontrollrate lag hier nach einem Jahr bei 92 % (Wu et al., 2016). Im Vergleich war die lokale Kontrollrate mit 82 % in dieser Arbeit etwas geringer und der Progress der bestrahlten Metastasen trat früher auf. Dies könnte wie bereits auf Seite 86 erwähnt an der Begleittherapie und der höheren Bestrahlungsdosis bei den Patienten der Wu-Studie liegen. Denn in der Studie von Wu et al. wurden 53 % mit einer EQD2 > 39 Gy bestrahlt, während in der Arbeit nur knapp ein Drittel der Patienten mit einer EQD2 > 38 Gy bestrahlt worden ist.

4.3.2 Komplikationen nach der Bestrahlung: Skeletal-related Events und Retreatment Rate

Die gute lokale Tumorkontrolle der Knochenmetastasen durch die Bestrahlung zeigt sich auch in dem geringen Auftreten von Skeletal-related Events bei dem Patientenkollektiv dieser Arbeit. Das 1-Jahres-SRE-freie Überleben lag bei 93 % (Standardfehler 0,049). Nur bei 10 % der Patienten trat im Verlauf an den bestrahlten Metastasen ein Skeletal-related Event auf.

4.3.2.1 Vergleich: Skeletal-related Events und systemische Therapie mit Radium-223

Für das oligometastatische Patientenkollektiv der Alsympca-Studie wurde für den sekundären Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten eines Skeletal-related Event“ keine Subanalyse durchgeführt. Daher sind die Ergebnisse des Alsympca-Kollektivs nicht mit den Ergebnissen dieser Arbeit vergleichbar, da das Alsympca-Gesamtkollektiv nur zu 16 % in der Radium-Gruppe und zu 12 % in der Placebo-Gruppe oligometastatisch gewesen ist. Der Einfluss einer oligometastatischen Anzahl von Knochenmetastasen auf das Auftreten von Skeletal-related Events wurde jedoch in einer Post-hoc Analyse von Sartor et al. deutlich. Unabhängig von der Zugehörigkeit zur Radium-223- oder Placebo-Gruppe hatten Patienten mit > 20 Knochenmetastasen ein 1,46-fach höheres Risiko, ein Skeletal-related Event zu erleiden, als Patienten mit < 6 Knochenmetastasen (HR 1,46, 95 %-Konfidenzintervall 1,05-2,04, p-Wert 0,024) (Sartor et al., 2014).

4.3.2.2 Vergleich: Skeletal-related Events und Radiotherapie

In den Studien, in denen die Knochenmetastasen der oligometastatischen Prostatakarzinom-Patienten bestrahlt wurden, zeigt sich eine ähnlich niedrige SRE-Rate wie in dieser Arbeit. Bei Tabata et al. traten an den bestrahlten Metastasen keine Skeletal-related Events auf. (Tabata et al., 2012). Auch in der Studie von Wu et al. traten an den Stellen, an denen die Knochenmetastasen bestrahlt worden waren, keine Skeletal-related Events auf. (Wu et al., 2016).

In der Zusammenschau der Ergebnisse wird deutlich, dass Patienten mit Oligometastasen ein sehr gut geeignetes Kollektiv für die gezielte Bestrahlung der Metastasen sind. Die mit der Radiotherapie verbundene Morbidität ist gering und die lokale Kontrolle der Metastasen hoch. Patienten mit wenigen Metastasen haben auch weniger Skeletal-related Events und eine geringere Retreatment Rate. Die Radiotherapie überzeugt gerade bei diesem Patientenkollektiv besonders als Therapiekonzept.

4.3.2.3 Niedrige Retreatment Rate dank hoher Fraktionierung?

Die Retreatment Rate nach der Bestrahlung war bei dem oligometastatischen Kollektiv dieser Arbeit mit nur 3 % sehr gering. Gleichzeitig war die Anzahl der Fraktionen bei der Bestrahlung hoch. Im Median wurden die Patienten mit 12 Fraktionen bestrahlt, die kleinste Anzahl an Fraktionen betrug 10, die höchste sogar 20. Der Zusammenhang zwischen einer hohen Fraktionierung und ein niedrigen Retreatment Rate ist in vielen Studien belegt. Hier soll beispielhaft auf eine randomisierte Studie und eine Meta-Analyse eingegangen werden, die diesen Zusammenhang untersucht haben.

Hartsell et al. untersuchten in einer von der Radiation Therapy Oncology Group durchgeführten randomisierten Studie (RTOG 97-14 Trial) den palliativen, schmerzlindernden Effekt von zwei unterschiedlichen Bestrahlungs- und Fraktionierungsregimes (Hartsell et al., 2005). Die Studie von Hartsell et al. zeichnet sich durch ein im Vergleich zu anderen Studien, die den Einfluss der Fraktionierung untersuchen, homogenes Kollektiv aus. Das Studienkollektiv setzt sich nämlich nur aus Prostatakarzinom- und Brustkrebs-Patienten zusammen. Insgesamt wurden 898 Patienten aufgenommen, die 1-3 schmerzhafte Knochenmetastasen hatten und eine palliative Bestrahlung dieser Metastasen erhalten sollten. Die Patienten wurden zufällig auf zwei unterschiedliche Fraktionierungsregimes verteilt. Dabei wurde eine Gruppe einmalig mit 8 Gy bestrahlt, die andere Gruppe über zwei Wochen mit insgesamt 30 Gy in 10 Fraktionen à 3 Gy. In puncto Schmerzlinderung zeigte sich die 8 Gy-Bestrahlung genau so effektiv wie die Bestrahlung mit 30 Gy in mehreren Fraktionen. Drei Monate nach der palliativen Bestrahlung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Allerdings ging die Kurzzeitbestrahlung mit einer signifikant höheren Retreatment Rate einher (nach drei Monaten 18 % in der 8 Gy-Gruppe versus 9 % in der 30 Gy-Gruppe, p-Wert < 0,001).

Chow et al. untersuchten in ihrer Meta-Analyse 16 randomisierte palliative Radiotherapie-Studien, in denen Patienten mit unterschiedlichen Primärtumoren wegen schmerzender Knochenmetastasen palliativ bestrahlt worden waren (Chow et al., 2007). Auch bei Chow. et al zeigte sich, was die Linderung der Schmerzen angeht, kein signifikanter Unterschied zwischen Bestrahlungsregimes mit nur einer oder mit mehreren Fraktionen. Dafür war auch hier die Retreatment Rate bei den Bestrahlungen mit nur einer Fraktion signifikant höher. Nach einer Radiotherapie mit nur einer Fraktion lag die Retreatment Rate bei 20 %, nach einer Bestrahlung mit mehreren Fraktionen dagegen nur bei 8 % (p-Wert < 0,00001). Die Wahrscheinlichkeit, erneut an einer schon bestrahlten Metastase behandelt werden zu müssen, war bei Bestrahlungen mit nur einer Fraktion 2,5 fach höher (Hazard Ratio 2,5, 95 %-Konfidenzintervall 1,76-3,56).

Die Ergebnisse der oben genannten Studien machen einen möglichen Zusammenhang zwischen Fraktionierung und Retreatment Rate deutlich. Sie scheinen in Hinblick auf die Retreatment Rate klar für eine Bestrahlung mit hoher Fraktionierung zu sprechen. Eine kleine Einschränkung gibt es jedoch. Der Entscheidung, ob nach einer Bestrahlung die gleiche Stelle erneut bestrahlt werden soll, könnte ein Bias der behandelnden Ärzte zu Grunde liegen (Chow et al., 2003). Denn Ärzte könnten eher bereit sein, eine Stelle, die nur mit einer einzelnen Fraktion und niedriger Gesamtdosis bestrahlt worden ist, erneut zu bestrahlen, als eine Stelle bzw. Metastase, die schon mit einer hohen Gesamtdosis und mit hoher Fraktionierung bestrahlt

worden ist. Denn eine hohe Gesamtdosis und Fraktionierung gehen tendenziell mit einer höheren akuten Toxizität nach der Bestrahlung einher (Hartsell et al., 2005). Die Sorge, ein auf diese Weise schon „vorgeschädigtes“ Gewebe erneut zu bestrahlen und weiter zu schädigen, könnte viele Ärzte von einer erneuten Bestrahlung abhalten. Das gilt besonders, wenn in der Umgebung der Metastasen und damit auch des Bestrahlungsfeldes kritische Strukturen wie Rückenmark, Lunge oder Darm liegen, die durch eine erneute Bestrahlung geschädigt werden könnten. Andererseits wäre es unethisch, diese Art der palliativen Therapiestudien, bei denen die Studienteilnehmer größtenteils schwerkranke Patienten sind, mit einer Scheinbestrahlung zu verblenden, um einen Bias der Ärzte bei der Retreatment Rate zu verhindern (Chow et al., 2007).

Ob bei der niedrigen Retreatment Rate bei hoher Fraktionierung ein Bias der behandelnden Ärzte eine Rolle spielt oder nicht, in den oben genannten Studien wird deutlich, welche Patienten von einer Bestrahlung mit nur einer oder mehreren Fraktionen profitieren könnten. Bei palliative Patienten mit schmerzenden Knochenmetastasen, bei denen die Linderung von Schmerzen das Therapieziel ist, überwiegen die Vorteile der Kurzzeitbestrahlung (wie der geringere zeitliche und logistische Aufwand für die Patienten, geringere Auswirkungen auf die Planung von im Anschluss stattfindenden Therapien).

Handelt es sich dagegen um einen Patienten mit nur einer begrenzten Anzahl von Knochenmetastasen, der sich in einem guten Allgemeinzustand befindet und eine gute Prognose hat, wenn alle Tumormanifestationen gezielt behandelt werden, ist eine Bestrahlung mit einer hohen BED indiziert. Für diese Patienten mit einer langen Lebenserwartung spielt es, nicht zuletzt für die Lebensqualität, eine große Rolle, dass die Retreatment Rate bei hohen Fraktionierungen so gering ist. Mindestens genauso wichtig ist es für diese Patienten, dass durch die höhere biologische Wirksamkeit bei hohen Fraktionierungen eine bessere Remineralisationsrate und eine höhere Stabilität des Knochens erreicht wird. Denn in puncto Knochenmineralisation sind Bestrahlungen mit hohen Fraktionierungen wesentlich effektiver als Kurzzeitbestrahlungen.

Koswig et al. untersuchten in einer prospektiven randomisierten Studie die Auswirkungen unterschiedlicher Fraktionierungen auf die Remineralisation des bestrahlten Knochens (Koswig/Budach, 1999). Insgesamt 107 Patienten mit einem histologisch gesicherten Mamma-, Prostata-, Bronchial- oder Nierenzellkarzinom erhielten eine Bestrahlung einer schmerzhaften Knochenmetastase. Eine Gruppe wurde einmalig mit 8 Gy bestrahlt. Die andere Gruppe erhielt eine Gesamtdosis von 30 Gy in 10 Fraktionen à 3 Gy. Ein Anstieg der Knochendichte nach der Bestrahlung um mindestens 20 % wurde als Remineralisation gewertet.

4.4. PARAMETER DES THERAPIEERFOLGS: ZEIT BIS ZUM AUFTRETEN NEUER METASTASEN⁹⁹

In der Gruppe, die in mehreren Fraktionen bestrahlt worden war, zeigte sich eine signifikant höhere Remineralisationsrate (p -Wert $< 0,0001$). In der Langzeitbestrahlungs-Gruppe trat bei 58 % der Patienten eine Remineralisation auf, in der Kurzzeitbestrahlungs-Gruppe dagegen nur bei 25 %. Auch zwischen den einzelnen Tumorentitäten zeigten sich innerhalb des 30 Gy-Therapiearms signifikante Unterschiede. Besonders gut war die Remineralisation bei den Brustkrebs-Patientinnen und bei den Prostatakarzinom-Patienten, mit einer Remineralisationsrate von 70 % bzw. 57 %.

Koswig et al. folgern daraus, dass der Remineralisation des Knochens ein anderes Wirkprinzip zu Grunde liegen muss als der Schmerzreduktion: Die strahlenbiologische Wirkung auf die Remineralisation muss dosisabhängig sein. Abhängig von der Wirkung der Strahlen kommt es zum Tod der Tumorzelle, die dann durch Bindegewebe ersetzt wird, das schließlich verkalkt und verknöchert. Diese biologische Wirkung auf den bestrahlten Knochen erhöht sich mit einer höheren Fraktionierung und einer höheren Gesamtdosis (beide fließen in die „Biological Effective Dose“ ein). Die höhere biologische Wirksamkeit führt zu einer besseren tumoriziden Effizienz und letztlich einer besseren Remineralisation und höheren Stabilität des Knochens bei hohen Fraktionierungen. Die Ergebnisse der Studie machen außerdem deutlich, dass das Prostatakarzinom eine Tumorentität ist, bei der sich eine hohe Fraktionierung in einer guten Remineralisationsrate niederschlägt.

4.4 Parameter des Therapieerfolgs: Zeit bis zum Auftreten neuer Metastasen

Der Vergleich mit der Literatur gestaltet sich in Hinblick auf den Parameter der Zeit bis zum Auftreten neuer Metastasen schwierig. In den Studien zur systemischen Gabe von Radium-223 von Parker et al. und Nilsson et al. wurde er für die oligometastatischen Subgruppen nicht berechnet ((Parker, Nilsson, Heinrich, Helle, O'Sullivan, Foss, Chodacki, Wiechno, Logue, Seke, Widmark, Johannessen, Hoskin, Bottomley, James, Solberg, Syndikus, Kliment, Wedel, Boehmer, Dall'Oglio, Franzn, Coleman, Vogelzang, O'Bryan-Tear, Staudacher, Garcia-Vargas, Shan, Bruland, Sartor and ALSYMPCA Investigators, 2013), (Nilsson et al., 2013).) Ein Vergleich mit den Gesamtkollektiven ist problematisch, da in den Gesamtkollektiven die Mehrheit der Patienten multiple Knochenmetastasen hat. Von den in dieser Arbeit vorgestellten Studien, in denen die Oligometastasen der Prostatakarzinom-Patienten bestrahlt wurden, fand sich nur in der Studie von Wu et al. Angaben dazu. Auf diese Ergebnisse soll nun ausführlicher eingegangen werden.

Bei Wu et al. war der Zeitraum des Follow-up im Median 32,5 Monate lang (Wu et al., 2016). In diesem Zeitraum entwickelten 33 % der 30 Patienten (N = 10) neue Knochenmetastasen und 1 Patient (3 %) neue Fernmetastasen in der Lunge. Im Median vergingen nach der Bestrahlung 8,8 Monate bis zum Auftreten neuer Metastasen.

In dieser Arbeit betrug das mediane Follow-up 3 Jahre. Neue Knochenmetastasen entwickelten 57 % der Patienten (N = 17). Für das Auftreten neuer Knochenmetastasen betrug das neue-Knochenmetastasen-freie 1-Jahres-Überleben 71 %. Im Median vergingen 1,3 Jahre bis zum Auftreten neuer Knochenmetastasen. Neue Fernmetastasen außerhalb des Knochens entwickelten im weiteren Verlauf 37 % der Patienten (N = 11). Insgesamt blieben im ersten Jahr nach der Bestrahlung 90 % der Patienten ohne neue Fernmetastasen außerhalb des Knochens.

Der Nachbeobachtungszeitraum ist in beiden Arbeiten ähnlich lang. Es fällt jedoch auf, dass der Anteil an Patienten, der nach der Bestrahlung neue Knochen- bzw. Fernmetastasen entwickelt, in dieser Arbeit deutlich höher ist (nämlich um 24 % bzw. 33 %). Bei Wu et al. hatte die Hälfte der 11 Patienten nach 8,8 Monaten oder 0,7 Jahren neue Knochen- bzw. Fernmetastasen entwickelt. In dieser Arbeit hatten nach 0,7 Jahren 6 der 30 Patienten neue Knochen- und 3 der 30 Patienten neue Fernmetastasen entwickelt. Das neue-Metastasen-freie Überleben im ersten Jahr nach der Bestrahlung ist in beiden Arbeiten also vergleichbar, aber der Anteil an Patienten, der im weiteren Verlauf neue Metastasen entwickelt, ist in dieser Arbeit höher. Als Erklärung dafür kann, wie bereits auf Seite 86 dargelegt, die aggressivere Therapie der Metastasen in der Studie von Wu et al. herangezogen werden. So ist bei Wu et al. der Anteil der Patienten, der mit einer hohen Bestrahlungsdosis mit einer EQD2 > 38 Gy bestrahlt wird deutlich höher, als in dieser Arbeit. Außerdem erhalten mehr Patienten eine begleitende systemische Therapie. Beides kann zu einer besseren Kontrolle der Erkrankung führen und das bessere neue-Metastasen-freie Überleben erklären.

Ob die Zeit bis zum Auftreten neuer Metastasen bei einem diesem sehr ähnlichen oligometastatischen Kollektiv erhöht werden kann, wenn die Patienten parallel zur externen Bestrahlung der Knochenmetastasen mit einer systemischen Radium-Therapie behandelt werden, soll die prospektive AlphaRT-Studie zeigen.

4.5 Klassische onkologische Parameter und ihr Einfluss auf das Gesamtüberleben

Die Faktoren ablative Hormontherapie und Kastrationsresistenz sind neben einem guten Allgemeinzustand klassische onkologische Parameter, die Einfluss auf den Erfolg einer Therapie

haben können. Die Bedeutung eines guten Allgemeinzustands für den Therapieerfolg spiegelt sich, wie oben bereits diskutiert, in einem Einschlusskriterium dieser Arbeit, nämlich einem ECOG-Score von 0-1, wieder. Im folgenden soll deutlich werden, dass auch die anderen beiden Parameter für den Behandlungserfolg bei oligometastatischen Patienten eine wichtige Rolle spielen.

4.5.1 Ablative Hormontherapie

Die Zellen des Prostatakarzinoms sind auf Testosteron angewiesen, um zu überleben und sich zu teilen. Deswegen ist es zunächst ein sehr effektiver Therapieansatz, diese Abhängigkeit auszunutzen und den Testosteronspiegel mit Hilfe einer ablativen Hormontherapie drastisch zu senken. Eine ablativ Hormontherapie kann es daher in verschiedenen Erkrankungsstadien des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms ermöglichen, das progressionsfreie Überleben der Patienten zu verlängern. Hier sollen zuerst die Ergebnisse eines Review und zweier randomisierter Studien vorgestellt werden, die zeigen, dass eine früh begonnene Hormontherapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom den Krankheitsprogress verzögern kann. Im Anschluss werden die eigenen Ergebnisse in die Ergebnisse der Studien eingebettet.

In einem umfangreichen Cochrane-Review, in das Daten von 2167 Patienten aus vier großen randomisierten kontrollierten Studien einfließen, konnten Wilt et al. zeigen, dass ein früher Beginn mit einer ablativen Hormontherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern kann (Wilt et al., 2001). Die Ergebnisse waren in allen vier Studien übereinstimmend.

Eine der vier Studien war die Studie der Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group (Adib et al., 1997). Für die Studie wurden 938 Prostatakarzinom-Patienten mit lokal fortgeschrittenem (T2-T4) oder asymptomatischem metastasiertem Prostatakarzinom randomisiert und auf zwei Therapiegruppen verteilt. Bei der einen Gruppe wurde sofort bei Diagnosestellung mit einer ablativen Hormontherapie begonnen, bei der anderen Gruppe erst, wenn der Progress der Erkrankung (lokal oder durch Fernmetastasen) Symptome bereitete.

Daten zum progressionsfreien Überleben liegen in der Studie nur für die Patienten vor, die bei Studienbeginn im TNM-Stadium M0 waren. Dabei handelte es sich in beiden Therapiearmen zusammen um 500 Patienten. In der Nachsorge zeigte sich, dass die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen in der Gruppe, die sofort mit einer ablativen Hormontherapie begonnen hatte, signifikant länger war (Zweiseitiger p-Wert < 0,0001). Nach fünf Jahren hatten in der Gruppe, die sofort eine ablativ Hormontherapie erhalten hatte, noch 63 % der Patienten

keine Fernmetastasen. In der Gruppe, in der mit der ablativen Hormontherapie erst beim Auftreten von Symptomen begonnen wurde, lag das metastasenfremde 5-Jahres-Überleben dagegen nur bei 42 % (Adib et al., 1997).

Eine weitere der vier Studien, die in das Cochrane Review von Wilt et al. einfließt, stammt von Messing et al. (Messing et al., 1999). Sie untersuchten bei einer etwas anderen Subgruppe von Prostatakarzinom-Patienten den Einfluss einer sofortigen oder verzögerten ablativen Hormontherapie auf den Krankheitsprogress. Bei ihrem Studienkollektiv handelte es sich um 98 Patienten, bei denen der Tumor lokal begrenzt war (Stadium T1 und T2) und die eine radikale Prostatektomie und bilaterale pelvine Lymphadenektomie erhalten hatten.

Die Patienten hatten histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen, aber keine Fernmetastasen. In einem Studienarm erhielten die Patienten kurz nach der Operation eine ablative Hormontherapie, in dem anderen Studienarm erst, wenn Zeichen eines Progress auftraten. Ein Krankheitsprogress war im Sinne der Studie die Diagnose eines Lokalrezidivs oder von Metastasen durch bestimmte bildgebende Verfahren, eine körperliche Untersuchung oder eine Biopsie. Das progressionsfreie Überleben war in der Gruppe, die sofort mit einer Hormontherapie begonnen hatte, signifikant besser als in der Observations-Gruppe (p -Wert $< 0,001$). Nach fünf Jahren waren in der ersten Gruppe 84 % der Patienten progressionsfrei, in der Observationsgruppe dagegen nur 42 % (Wilt et al., 2001).

Der positive Einfluss einer begleitenden Hormontherapie auf den Fortschritt der Erkrankung wird auch bei dem oligometastatischen Patientenkollektiv dieser Arbeit deutlich. In dieser Arbeit erhielten 67 % der Patienten begleitend zur Bestrahlung eine Hormontherapie. Bei den Patienten, die begleitend Hormone einnahmen, verging tendenziell mehr Zeit bis zum Auftreten eines PSA-Progress und bis zur Diagnose neuer Metastasen, als bei der Patientengruppe, die keine Hormontherapie erhielt. So verminderte eine begleitende Hormontherapie die Chance einen PSA-Progress zu entwickeln um das 1,5-fache (Hazard Ratio 1,5, 95 %-Konfidenzintervall 0,58-3,9). Das Risiko, neue Knochenmetastasen zu entwickeln, verminderte sich um das 1,3-fache durch eine begleitende ablative Hormontherapie (Hazard Ratio 1,3, 95 %-Konfidenzintervall 0,43-3,91). Das Risiko, neue Fernmetastasen außerhalb des Knochens zu entwickeln, sogar um das 1,69-fache (Hazard Ratio 1,69, 95 %-Konfidenzintervall 0,48-6,01). Die Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant, was wahrscheinlich auf die geringe Stichprobengröße zurückzuführen ist. Sie zeigen jedoch eine eindeutige Tendenz, die sich mit den Ergebnissen aus der Literatur zum fortgeschrittenem Prostatakarzinom decken.

Eine begleitende ablativ Hormontherapie spielt auch bei der Subgruppe der oligometastatischen Prostatakarzinom-Patienten eine wichtige Rolle und vermindert das Risiko, nach einer gezielten Bestrahlung der Knochenmetastasen einen Progress der Erkrankung zu entwickeln.

4.5.2 Kastrationsresistenz

Ein weiterer onkologischer Parameter, der den Erfolg einer Therapie beeinflusst, ist die Kastrationsresistenz der Tumorzellen. Wie in Abschnitt 1.2.3 gezeigt, ist die ablativ Hormontherapie zunächst sehr effektiv in der Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinoms. Im weiteren Verlauf wird der Tumor jedoch so gut wie immer kastrationsresistent und es kommt trotz Hormonentzug zum Progress der Erkrankung. Die Lebenserwartung verschlechtert sich durch einen Androgen-unabhängigen Progress der Tumorerkrankung erheblich und liegt dann bei nur noch 16-18 Monaten (Pienta/Bradley, 2006).

Dass sich mit dem Auftreten einer Kastrationsresistenz die Prognose der Patienten deutlich verschlechtert, wird auch bei dem oligometastatischen Kollektiv dieser Arbeit deutlich. Drei Jahre nach der Bestrahlung der Knochenmetastasen lebten noch 77 % der Patienten, die zum Zeitpunkt der Bestrahlung einen androgenabhängigen Tumor hatten. Unter den Patienten mit einem zum Bestrahlungszeitpunkt kastrationsresistenten Prostatakarzinom lebten dagegen nur noch 36 % der Patienten (Log Rank Test 0,297). Insgesamt hatten die Patienten mit CRPC bei Bestrahlungsbeginn im Vergleich mit der hormonsensiblen Patientengruppe ein 1,8-fach höheres Risiko zu versterben (Hazard Ratio 1,8, 95 %-Konfidenzintervall 0,59-5,51). Dass der Einfluss „CRPC“ auf das Gesamtüberleben nicht statistisch signifikant ist, liegt wahrscheinlich an der kleinen Stichprobengröße. Es wird jedoch deutlich, dass auch bei oligometastatischen Prostatakarzinom-Patienten der klassische onkologische Parameter der Kastrationsresistenz ein wichtiger prognostischer Faktor ist.

4.6 Diskussion der Methoden

Im folgenden Abschnitt sollen die Grenzen der angewandten Methoden diskutiert werden. Dabei wird insbesondere auf die Stichprobengröße, die mit der für die Diagnostik verwendeten Bildgebung einhergehenden Einschränkungen und auf die Probleme einer retrospektiven Datenerhebung eingegangen.

Das Kollektiv dieser Arbeit ist mit 30 Patienten klein. Das liegt zum einen daran, dass das oligometastatische Stadium im Verhältnis zu den anderen Stadien der Erkrankung relativ selten ist. Hinzu kommt, dass die Patienten im Zeitraum von 2006 bis 2012 diagnostiziert und behandelt worden sind. Die modernen Methoden der PET-CT-Untersuchung mit ihrem Vor-

teil, ein oligometastatisches Stadium frühzeitig zu entdecken, hatte zu dieser Zeit noch nicht die breite Verbreitung wie heute. Das bedeutet, dass die wahre Anzahl an Patienten im oligometastatischen Stadium, die zwischen den Jahren 2006 und 2012 behandelt worden sind, größer gewesen sein könnte. Ein Teil der Patienten hatte Oligometastasen, wurde aber als metastasenfrei eingestuft. (Umgekehrt ist es natürlich auch möglich, dass aus dem selben Grund Metastasen übersehen wurden. Das könnte zu schlechteren Therapieergebnissen führen als bei einem rein oligometastatischen Kollektiv.)

Die detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie verringerten die Zahl der oligometastatischen Patienten, die aufgenommen werden konnten, weiter: Von den ursprünglich 200 Patienten mit der Diagnose „Prostatakarzinom“ und „Knochenmetastasen“ konnten 30 Patienten in diese Arbeit aufgenommen werden. Dank der strengen Auswahlkriterien hat das Patientenkollektiv aber den Vorteil, dass es als historisches „Vergleichskollektiv“ für prospektive Studien dienen kann, die den Erfolg von neuen Therapien bei einem ähnlich fitten und gut ausgewählten oligometastatischen Gruppe untersuchen möchten.

Aufgrund der kleinen Stichprobengröße ist es schwierig, statistisch signifikante und aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Eine multivariate Analyse der Einflussfaktoren, mit deren Hilfe überprüft werden kann, ob ein Faktor unabhängig von anderen Faktoren Einfluss auf das Gesamtüberleben oder die lokale Tumorkontrolle ausübt, war aufgrund der geringen Ereigniszahl zum Beispiel nicht möglich. Die statistisch nicht signifikanten Ergebnisse werden in dieser Arbeit trotzdem diskutiert. Sie sind als Tendenzen zu betrachten, die in eine gewisse Richtung deuten können. Um den Einfluss von Parametern der Therapie (wie der Bestrahlungsdosis) oder der Erkrankung (wie dem Ausmaß der Oligometastasen) auf den Erfolg einer Therapie zu evaluieren, müssen große prospektive und randomisierte Studien mit oligometastatischen Patientenkollektiven durchgeführt werden.

Ein weiteres Problem liegt in der retrospektiven Natur der Datenerhebung. Sie bringt es mit sich, dass nicht bei allen Patienten alle für die Studie erforderlichen Daten erhoben werden konnten und die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt werden muss. So lag beispielsweise in den Nachsorgeuntersuchungen für 8 der 30 Patienten keine Post-Bestrahlungsbildgebung vor. Bei den Patienten mit fehlender Bildgebung konnte die Größenentwicklung der bestrahlten Metastasen nicht verfolgt werden. Damit konnte leider keine Aussage zur lokalen Kontrolle, einem wichtigen Erfolgsparameter der Radiotherapie, gemacht werden. Auch die Angaben zur Schmerzmedikation der Patienten vor und nach der Bestrahlung der Kno-

chenmetastasen waren oft lückenhaft. Damit konnte der Einfluss der Radiotherapie auf den Analgetikagebrauch nicht aussagekräftig ermittelt werden.

4.7 Ausblick

In dieser Arbeit wurde retrospektiv der Erfolg der Bestrahlung von Oligometastasen bei einer fitten, sorgfältig ausgewählten Subgruppe von Prostatakarzinom-Patienten untersucht. Diese oligometastatische Subgruppe profitierte von der gezielten Bestrahlung der Knochenmetastasen, die die einzigen aktiven Manifestationen des Tumors (abgesehen von Lymphknotenmetastasen im kleinen Becken und inguinal) darstellten. Es zeigte sich eine gute lokale Tumorkontrolle der bestrahlten Knochenmetastasen, ein gutes progressionsfreies Überleben und ein sehr gutes Gesamtüberleben während des Nachbeobachtungszeitraums.

Um die lokale Kontrolle der bestrahlten Knochenmetastasen bei ähnlichen oligometastatischen Kollektiven noch zu erhöhen, sollten zwei Ansätze weiter verfolgt werden. Zum einen sollten prospektive kontrollierte Dosisescalations-Studien durchgeführt werden. So kann heraus gefunden werden, ob und in wie weit eine höhere Bestrahlungsdosis mit einer besseren lokalen Kontrolle der Metastasen einhergeht. Gleichzeitig kann austariert werden, bis zu welcher Gesamtdosis die Bestrahlung von den Patienten noch gut vertragen wird und wann zu starke Nebenwirkungen eine weitere Dosisescalation einschränken.

Der zweite Ansatz betrifft die Kombination aus lokaler und systemischer Therapie, um eine optimale Kontrolle der Knochenmetastasen und damit auch der Erkrankung zu ermöglichen. Kombiniert man die externe Bestrahlung von Knochenmetastasen mit der systemischen Gabe eines Radionuklids wie des Radiums-223, das sich besonders in Zonen des Knochenumbaus anreichert, kann die Metastase von außen und von innen her bestrahlt werden. Dabei verstärken sich die zwei Wirkprinzipien gegenseitig in ihrem Effekt auf die Metastase. Zusätzlich können okkulte Knochenmetastasen, die in der Bildgebung noch nicht sichtbar sind, durch das systemische Radium-223 gezielt erreicht und zerstört werden. Den Erfolg dieser Kombinationstherapie in Hinblick auf die lokale Kontrolle, das progressionsfreie Überleben und auf das Gesamtüberleben bei oligometastatischen Prostatakarzinom-Patienten, werden prospektive Studien zeigen.

In Zukunft wird aber auch die Erforschung der spezifischen genetischen Charakteristika des oligometastatischen Stadiums eine größere Rolle spielen. Einen Baustein lieferten schon Lussier et al. mit ihrer Entdeckung eines für das oligometastatische Stadium typischen mikro-RNA-Musters im Gewebe des Primärtumors und der Metastasen (Lussier et al., 2011). Viel-

leicht gehört auch bei Oligometastasen der Analyse von spezifischen Gensequenzen und der daraus abgeleiteten Targeted Therapy die Zukunft.

4.8 Fazit

Prostatakarzinom-Patienten mit maximal fünf Knochenmetastasen und gutem Allgemeinzustand profitieren möglicherweise von einer zielgerichteten Therapie der Metastasen und sind ein lohnendes Kollektiv für eine oligometastatische Therapie. Diese Arbeit hat bestätigt, dass Prostatakarzinom-Patienten, die nur 1-5 Knochenmetastasen und keine weiteren Fernmetastasen haben und sich zugleich in einem guten Allgemeinzustand befinden und keine schweren Begleiterkrankungen haben, ein besonderes Patientenkollektiv sind, das sich durch ein sehr gutes Gesamtüberleben auszeichnet. Die Bestrahlung der Knochenmetastasen bewirkt eine gute lokale Tumorkontrolle und eine Verzögerung des Krankheitsprogress.

Der Einfluss von systemischen Radionukliden oder einer Stereotactic Body Radiation Therapie auf den Therapieerfolg bei diesem besonderen oligometastatischen Kollektiv muss in weiteren prospektiven Studien erforscht werden.

Kapitel 5: Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom geht mit einer sehr guten Prognose einher, solange der Tumor in einem lokalbegrenzten Stadium ist. Liegen Metastasen vor, verschlechtert sich die Lebenserwartung erheblich. Innhalb des metastasierten gibt es ein oligometastatisches Stadium, in dem das Metastasierungspotential des Tumors nicht voll ausgeprägt und die Metastasenzahl begrenzt ist. Patienten in diesem Stadium haben eine bessere Prognose als solche mit multiplen Metastasen. Werden die wenigen Metastasen frühzeitig gezielt behandelt, kann der Krankheitsprogress verzögert werden. Metastasen des Prostatakarzinoms befinden sich am häufigsten im Skelettsystem. Klassisches Therapiekonzept für die Behandlung von Knochenmetastasen ist die perkutane Radiotherapie. Auch das knochenaffine Radionuklid Radium-223 ist zugelassen. In dieser Arbeit wurde der Therapieerfolg einer perkutanen Radiotherapie bei ossär oligometastatischen Prostatakarzinom-Patienten untersucht. Ziel war es zu zeigen, inwieweit eine gut ausgewählte oligometastatische Subgruppe von einer gezielten Bestrahlung der Knochenmetastasen profitiert und welche Faktoren den Therapieerfolg beeinflussen. Die Patienten hatten max. fünf Knochenmetastasen, keine viszerale Metastasen und keine Lymphknotenmetastasen außerhalb des kleinen Beckens oder der Leistengegend. Zum Bestrahlungszeitpunkt mussten sie sich in einem guten Allgemeinzustand befinden (ECOG Performance Status 0-1). Zulässige Begleittherapien waren ablative Hormontherapie und Bisphosphonate. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass oligometastatische Patienten von einer gezielte Bestrahlung der Knochenmetastasen profitieren. Die Patienten dieser Arbeit zeigten ein sehr gutes Gesamtüberleben (3-Jahres-Überleben 61 %). Am besten war das Gesamtüberleben in der Gruppe, bei der die Metastasen mit einer EQD2 > 38 Gy bestrahlt worden waren. Der Einfluss der Bestrahlungsdosis war statistisch signifikant. Obwohl alle Patienten oligometastatisch waren, spielte die Metastasenzahl eine wichtige Rolle: Je weniger Knochenmetastasen, desto besser tendenziell das Gesamtüberleben. Auch Parameter wie die Kastrationsresistenz des Tumors oder die Begleittherapie übten Einfluss auf das Gesamtüberleben aus. Dass diese Einflussfaktoren statistisch nicht signifikant sind, liegt am ehesten an der geringen Stichprobengröße. Die lokale Tumorkontrolle der bestrahlten Metastasen war bei den 22 der 30 Patienten, bei denen sie ermittelbar war, gut: 82 % blieben ohne Progress. Ob durch eine stereotaktische Bestrahlung oder eine Kombination aus externer Radiotherapie und systemischem Radium-223 die lokale Kontrolle verbessert und ein Progress hinausgezögert werden kann, werden die Ergebnisse der AlphaRT-Studie zeigen. Für diese Studie bietet diese Arbeit ein historisches Vergleichskollektiv, das deutlich macht, wie sehr oligometastatische Patienten von einer gezielte Therapie der Metastasen profitieren.

Literaturverzeichnis

- Adib, R., Anderson, J., Ashken, M., Baumber, C., Bevis, C., Beynon, L., Blaxland, J., Boag, V., Bolger, J., Boreham, J. et al. (1997), Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: Initial results of the Medical Research Council trial, *British Journal of Urology* 79(2), 235–246.
- Afshar-Oromieh, A., Zechmann, C. M., Malcher, A., Eder, M., Eisenhut, M., Linhart, H. G., Holland-Letz, T., Hadaschik, B. A., Giesel, F. L., Debus, J. et al. (2014), Comparison of PET imaging with a ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand and ¹⁸F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 41(1), 11–20.
- Aoun, F., Peltier, A. and van Velthoven, R. (2014), A comprehensive review of contemporary role of local treatment of the primary tumor and/or the metastases in metastatic prostate cancer, *BioMed Research International* 2014.
- Aranda, E., Abad, A., Carrato, A., Cervantes, A., García-Foncillas, J., Alfonso, P. G., Carbonero, R. G., España, A. G., Tabernero, J. M. and Díaz-Rubio, E. (2011), Treatment recommendations for metastatic colorectal cancer, *Clinical and Translational Oncology* 13(3), 162–178.
- Ashworth, A. B., Senan, S., Palma, D. A., Riquet, M., Ahn, Y. C., Ricardi, U., Congedo, M. T., Gomez, D. R., Wright, G. M., Melloni, G. et al. (2014), An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer, *Clinical Lung Cancer* 15(5), 346–355.
- Ashworth, A., Rodrigues, G., Boldt, G. and Palma, D. (2013), Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature, *Lung Cancer* 82(2), 197–203.
- Aupérin, A., Le Péchoux, C., Rolland, E., Curran, W. J., Furuse, K., Fournel, P., Belderbos, J., Clamon, G., Ulutin, H. C., Paulus, R. et al. (2010), Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer, *Journal of Clinical Oncology* 28(13), 2181–2190.
- Bae, S. H., Kim, M.-S., Cho, C. K., Kang, J.-K., Kang, H. J., Kim, Y. H., Shin, U.-S., Moon, S. M. and Lee, D. H. (2012), High dose stereotactic body radiotherapy using three fractions for colorectal oligometastases, *Journal of Surgical Oncology* 106(2), 138–143.
- Basch, E., Loblaw, D. A., Oliver, T. K., Carducci, M., Chen, R. C., Frame, J. N., Garrels, K., Hotte, S., Kattan, M. W., Raghavan, D. et al. (2014), Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline, *Journal of Clinical Oncology* 32(30), 3436–3448.
- Bell, K. J., Del Mar, C., Wright, G., Dickinson, J. and Glasziou, P. (2015), Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies, *International Journal of Cancer* 137(7), 1749–1757.

- Berkovic, P., De Meerleer, G., Delrue, L., Lambert, B., Fonteyne, V., Lumen, N., Decaestecker, K., Villeirs, G., Vuye, P. and Ost, P. (2013), Salvage stereotactic body radiotherapy for patients with limited prostate cancer metastases: deferring androgen deprivation therapy, *Clinical Genitourinary Cancer* 11(1), 27–32.
- Börgermann, C. and Rübber, H. (2006), Früherkennung des Prostatakarzinoms, *Deutsches Ärzteblatt* 103(37), 2399–2406.
- Bubendorf, L., Schöpfer, A., Wagner, U., Sauter, G., Moch, H., Willi, N., Gasser, T. C. and Mihatsch, M. J. (2000), Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients, *Human Pathology* 31(5), 578–583.
- Bucci, M. K., Bevan, A. and Roach, M. (2005), Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond, *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 55(2), 117–134.
- Carlin, B. I. and Andriole, G. L. (2000), The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma, *Cancer* 88(S12), 2989–2994.
- Carrasquillo, J. A., O'Donoghue, J. A., Pandit-Taskar, N., Humm, J. L., Rathkopf, D. E., Slovin, S. F., Williamson, M. J., Lacuna, K., Aksnes, A.-K., Larson, S. M. et al. (2013), Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of ²²³Ra-dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 40(9), 1384–1393.
- Chang, S. S. (2004), Overview of prostate-specific membrane antigen, *Reviews in Urology* 6(Suppl 10), S13.
- Chow, E., Harris, K., Fan, G., Tsao, M. and Sze, W. M. (2007), Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review, *Journal of Clinical Oncology* 25(11), 1423–1436.
- Chow, E., Lutz, S. and Beyene, J. (2003), A single fraction for all, or an argument for fractionation tailored to fit the needs of each individual patient with bone metastases?, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 55(3), 565–567.
- Coleman, R. (2001), Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies, *Cancer Treatment Reviews* 27(3), 165–176.
- Collen, C., Christian, N., Schallier, D., Meysman, M., Duchateau, M., Storme, G. and De Ridder, M. (2014), Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic non-small-cell lung cancer patients, *Annals of Oncology* 25(10), 1954–1959.
- Combs, S., Schulz-Ertner, D., Herfarth, K., Krempien, R. and Debus, J. (2006), Fortschritte in der Radioonkologie, *Der Chirurg* 77(12), 1126–1132.
- Conn, P. M. and Crowley Jr, W. F. (1994), Gonadotropin-releasing hormone and its analogs, *Annual Review of Medicine* 45(1), 391–405.
- Cumming, J., Hacking, N., Fairhurst, J., Ackery, D. and Jenkins, J. (1990), Distribution of bony metastases in prostatic carcinoma, *British Journal of Urology* 66(4), 411–414.
- De Ruyscher, D., Wanders, R., van Baardwijk, A., Dingemans, A.-M. C., Reymen, B., Houben, R., Bootsma, G., Pitz, C., van Eijnsden, L., Geraedts, W. et al. (2012), Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: Long-term results of a prospective phase II trial (NCT01282450), *Journal of Thoracic Oncology* 7(10), 1547–1555.

- Dietrich, A., Koi, L., Zöphel, K., Sihver, W., Kotzerke, J., Baumann, M. and Krause, M. (2015), Improving external beam radiotherapy by combination with internal irradiation, *The British Journal of Radiology* 88(1051), 20150042.
- Eisenhauer, E., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M. et al. (2009), New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1), *European Journal of Cancer* 45(2), 228–247.
- Even-Sapir, E., Metser, U., Mishani, E., Lievshitz, G., Lerman, H. and Leibovitch, I. (2006), The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single-and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT, *Journal of Nuclear Medicine* 47(2), 287–297.
- Ewend, M. G., Elbabaa, S. and Carey, L. A. (2005), Current treatment paradigms for the management of patients with brain metastases, *Neurosurgery* 57(5), S4–66.
- Fizazi, K., Carducci, M., Smith, M., Damião, R., Brown, J., Karsh, L., Milecki, P., Shore, N., Rader, M., Wang, H. et al. (2011), Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study, *The Lancet* 377(9768), 813–822.
- Fizazi, K., Scher, H. I., Molina, A., Logothetis, C. J., Chi, K. N., Jones, R. J., Staffurth, J. N., North, S., Vogelzang, N. J., Saad, F. et al. (2012), Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study, *The Lancet Oncology* 13(10), 983–992.
- for Research on Cancer, I. A. (2012), GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012, *France: International Agency for Research on Cancer* .
- für Hämatologie und Medizinische Onkologie, D. G. (2016).
URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines>
- Greco, C., Zelefsky, M. J., Lovelock, M., Fuks, Z., Hunt, M., Rosenzweig, K., Zatcky, J., Kim, B. and Yamada, Y. (2011), Predictors of local control after single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 79(4), 1151–1157.
- Groome, P. A., Bolejack, V., Crowley, J. J., Kennedy, C., Krasnik, M., Sobin, L. H., Goldstraw, P., Committee, I. S. et al. (2007), The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours, *Journal of Thoracic Oncology* 2(8), 694–705.
- Gupta, G. P. and Massagué, J. (2006), Cancer metastasis: building a framework, *Cell* 127(4), 679–695.
- Hartsell, W. F., Scott, C. B., Bruner, D. W., Scarantino, C. W., Ivker, R. A., Roach, M., Suh, J. H., Demas, W. F., Movsas, B., Petersen, I. A. et al. (2005), Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases, *Journal of the National Cancer Institute* 97(11), 798–804.
- Hellman, S. and Weichselbaum, R. R. (1995), Oligometastases, *Journal of Clinical Oncology* 13(1), 8–10.

- Howlader, N., Noone, A., Krapcho, M., Garshell, J., Miller, D., Altekruse, S., Kosary, C., Yu, M., Ruhl, J., Tatalovich, Z., Mariotto, A., Lewis, D., Chen, H., Feuer, E. and (eds), K. C. (2014), 'SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012'.
- Hoyer, M., Roed, H., Traberg Hansen, A., Ohlhuis, L., Petersen, J., Nellemann, H., Kiil Bertelsen, A., Grau, C., Aage Engelholm, S. and Von Der Maase, H. (2006), Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases, *Acta Oncologica* 45(7), 823–830.
- Huggins, C., Hodges, C. V. and Schröder, F. H. (2002), The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate, *The Journal of Urology* 167(2), 948–952.
- Kang, J.-K., Kim, M.-S., Kim, J. H., Yoo, S. Y., Cho, C. K., Yang, K. M., Yoo, H. J., Seo, Y. S., Lee, D. H., Kang, H. J. et al. (2010), Oligometastases confined one organ from colorectal cancer treated by SBRT, *Clinical & Experimental Metastasis* 27(4), 273–278.
- Karnofsky, D. A. (1949), The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer, *Evaluation of Chemotherapeutic Agents* .
- Kavanagh, B. D., McGarry, R. C. and Timmerman, R. D. (2006), Extracranial radiosurgery (stereotactic body radiation therapy) for oligometastases, *Seminars in Radiation Oncology* 16-2, 77–84.
- Koswig, S. and Budach, V. (1999), Remineralisation und Schmerzinderung von Knochenmetastasen nach unterschiedlich fraktionierter Strahlentherapie (10mal 3 Gy vs. 1mal 8 Gy). Eine prospektive Studie, *Strahlentherapie und Onkologie* 175(10), 500–508.
- Kraeber-Bodéré, F., Campion, L., Rousseau, C., Bourdin, S., Chatal, J.-F. and Resche, I. (2000), Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involvement, *European Journal of Nuclear Medicine* 27(10), 1487–1493.
- Kratochwil, C., Giesel, F. L., Stefanova, M., Benešová, M., Bronzel, M., Afshar-Oromieh, A., Mier, W., Eder, M., Kopka, K. and Haberkorn, U. (2016), PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with Lu-177 labeled PSMA-617, *Journal of Nuclear Medicine* .
- Krempien, B. (1998), Die Entstehung von Knochenschmerzen bei Knochenmetastasen und ihre Behandlung durch Bisphosphonate, in 'Interdisziplinäre Schmerztherapie bei Tumorpatienten: Strategien der Akut- und Langzeitbehandlung', Vol. 26, Karger Medical and Scientific Publishers, p. 21.
- Laing, A., Ackery, D., Bayly, R., Buchanan, R., Lewington, V., McEwan, A., Macleod, P. and Zivanovic, M. (1991), Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy, *The British Journal of Radiology* 64(765), 816–822.
- Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH) (2016), 'Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.1, 2014 AWMF Registernummer: 034/022OL'.
- Lewington, V. J. (2005), Bone-seeking radionuclides for therapy, *Journal of Nuclear Medicine* 46(1 suppl), 38S–47S.

- Loblaw, D. A., Virgo, K. S., Nam, R., Somerfield, M. R., Ben-Josef, E., Mendelson, D. S., Middleton, R., Sharp, S. A., Smith, T. J., Talcott, J. et al. (2007), Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2007 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline, *Journal of Clinical Oncology* 25(12), 1596–1605.
- Logothetis, Christopher J und Lin, S.-H. (2005), Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone, *Nature Reviews Cancer* 5(1), 21–28.
- Lussier, Y. A., Xing, H. R., Salama, J. K., Khodarev, N. N., Huang, Y., Zhang, Q., Khan, S. A., Yang, X., Hasselle, M. D., Darga, T. E. et al. (2011), MicroRNA expression characterizes oligo-metastasis (es), *PLOS One* 6(12), e28650.
- Lutz, S., Berk, L., Chang, E., Chow, E., Hahn, C., Hoskin, P., Howell, D., Konski, A., Kachnic, L., Lo, S., Sahgal, A., Silverman, L., von Gunten, C., Mendel, E., Vassil, A., Bruner, D. W., Hartsell, W. and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) (2011), Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 79(4), 965–76.
- Mehta, N., Mauer, A. M., Hellman, S., Haraf, D. J., Cohen, E. E., Vokes, E. E. and Weichselbaum, R. R. (2004), Analysis of further disease progression in metastatic non-small cell lung cancer: implications for locoregional treatment, *International Journal of Oncology* 25(6), 1677–1683.
- Messing, E. M., Manola, J., Sarosdy, M., Wilding, G., Crawford, E. D. and Trump, D. (1999), Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer, *The New England Journal of Medicine* 341(24), 1781–1788.
- Milano, M. T., Katz, A. W., Muhs, A. G., Philip, A., Buchholz, D. J., Schell, M. C. and Okunieff, P. (2008), A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions, *Cancer* 112(3), 650–658.
- Moreno, A. J. C., Albiach, C. F., Soria, R. M., Vidal, V. G., Gómez, R. G. and Antequera, M. A. (2014), Oligometastases in prostate cancer: restaging stage IV cancers and new radiotherapy options, *Radiation Oncology* 9(1), 1.
- Morris, D. E., Emami, B., Mauch, P. M., Konski, A. A., Tao, M. L., Ng, A. K., Klein, E. A., Mohideen, N., Hurwitz, M. D., Fraas, B. A. et al. (2005), Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 62(1), 3–19.
- Muacevic, A., Kufeld, M., Rist, C., Wowra, B., Stief, C. and Staehler, M. (2013), Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 31-4, 455–460.
- Mundy, G. R. (2002), Metastasis: Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities, *Nature Reviews Cancer* 2(8), 584–593.
- Nestle, U., Hirschmüller, A., Schnell, D., Rischke, H. C. and Waller, C. F. (2013), Literatur Update: Prophylaktische und therapeutische Strategien bei Knochenmetastasen, *Onkologie Heute* September, 41–46.
- Niibe, Y. and Hayakawa, K. (2010), Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy, *Japanese Journal of Clinical Oncology* 40(2), 107–111.

- Nilsson, S., Franzén, L., Parker, C., Tyrrell, C., Blom, R., Tennvall, J., Lennernäs, B., Petersson, U., Johannessen, D. C., Sokal, M. et al. (2007), Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study, *The Lancet Oncology* 8(7), 587–594.
- Nilsson, S., Franzén, L., Parker, C., Tyrrell, C., Blom, R., Tennvall, J., Lennernäs, B., Petersson, U., Johannessen, D. C., Sokal, M. et al. (2013), Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases, *Clinical Genitourinary Cancer* 11(1), 20–26.
- Nilsson, S., Larsen, R. H., Fosså, S. D., Balthesgard, L., Borch, K. W., Westlin, J.-E., Salberg, G. and Bruland, Ø. S. (2005), First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases, *Clinical Cancer Research* 11(12), 4451–4459.
- Nilsson, S., Strang, P., Aksnes, A., Franzén, L., Olivier, P., Pecking, A., Staffurth, J., Vasanthan, S., Andersson, C. and Bruland, Ø. (2012), A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer, *European Journal of Cancer* 48(5), 678–686.
- Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T. and Carbone, P. P. (1982), Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group, *American Journal of Clinical Oncology* 5(6), 649–656.
- Ost, P., Bossi, A., Decaestecker, K., De Meerleer, G., Giannarini, G., Karnes, R. J., Roach, M. and Briganti, A. (2015), Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature, *European Urology* 67(5), 852–863.
- Ost, P., Decaestecker, K., Lambert, B., Fonteyne, V., Delrue, L., Lumen, N., Ameye, F. and De Meerleer, G. (2014), Prognostic factors influencing prostate cancer-specific survival in non-castrate patients with metastatic prostate cancer, *The Prostate* 74(3), 297–305.
- Parker, C. C., Pascoe, S., Chodacki, A., O’Sullivan, J. M., Germá, J. R., O’Byrne-Tear, C. G., Haider, T. and Hoskin, P. (2013), A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra 223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer, *European Urology* 63(2), 189–197.
- Parker, C., Nilsson, S., Heinrich, D., Helle, S. I., O’Sullivan, J. M., Foss, S. D., Chodacki, A., Wiechno, P., Logue, J., Seke, M., Widmark, A., Johannessen, D. C., Hoskin, P., Bottomley, D., James, N. D., Solberg, A., Syndikus, I., Kliment, J., Wedel, S., Boehmer, S., Dall’Oglio, M., Franzén, L., Coleman, R., Vogelzang, N. J., O’Byrne-Tear, C. G., Staudacher, K., Garcia-Vargas, J., Shan, M., Bruland, O. S., Sartor, O. and ALSYMPCA Investigators (2013), Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer, *The New England Journal of Medicine* 369(3), 213–23.
- Picchio, M., Briganti, A., Fanti, S., Heidenreich, A., Krause, B. J., Messa, C., Montorsi, F., Reske, S. N. and Thalmann, G. N. (2011), The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer, *European Urology* 59(1), 51–60.
- Pienta, K. J. and Bradley, D. (2006), Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer, *Clinical Cancer Research* 12(6), 1665–1671.

- Porter, A., McEwan, A., Powe, J., Reid, R., McGowan, D., Lukka, H., Sathyanarayana, J., Yakemchuk, V., Thomas, G., Erlich, L. et al. (1993), Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 25(5), 805–813.
- Potters, L., Kavanagh, B., Galvin, J. M., Hevezi, J. M., Janjan, N. A., Larson, D. A., Mehta, M. P., Ryu, S., Steinberg, M., Timmerman, R. et al. (2010), American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 76(2), 326–332.
- Pouget, J.-P., Navarro-Teulon, I., Bardiès, M., Chouin, N., Cartron, G., Pèlerin, A. and Azria, D. (2011), Clinical radioimmunotherapy—the role of radiobiology, *Nature Reviews Clinical Oncology* 8(12), 720–734.
- Rades, D., Veninga, T., Stalpers, L. J., Basic, H., Rudat, V., Karstens, J. H., Dunst, J. and Schild, S. E. (2006), Outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression in patients with oligometastases, *Journal of Clinical Oncology* 25(1), 50–56.
- Robert Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (2015), Krebs in Deutschland 2011/2012, RKI 10. Ausgabe.
- Rubin, P., Brasacchio, R. and Katz, A. (2006), Solitary metastases: illusion versus reality, *Seminars in Radiation Oncology* 16-2, 120–130.
- Salah, S., Tanvetyanon, T. and Abbasi, S. (2012), Metastatectomy for extra-cranial extra-adrenal non-small cell lung cancer solitary metastases: systematic review and analysis of reported cases, *Lung Cancer* 75(1), 9–14.
- Sartor, O., Coleman, R., Nilsson, S., Heinrich, D., Helle, S. I., O’Sullivan, J. M., Fossa, S. D., Chodacki, A., Wiechno, P., Logue, J. et al. (2014), Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial, *The Lancet Oncology* 15(7), 738–746.
- Scardino, P. T., Weaver, R. and M’Liss, A. H. (1992), Early detection of prostate cancer, *Human Pathology* 23(3), 211–222.
- Schicha, H. and Schober, O. (2013), *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung*, Schattauer Verlag.
- Schulman, K. L. and Kohles, J. (2007), Economic burden of metastatic bone disease in the US, *Cancer* 109(11), 2334–2342.
- Singh, D., Yi, W. S., Brasacchio, R. A., Muhs, A. G., Smudzin, T., Williams, J. P., Messing, E. and Okunieff, P. (2004), Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases?, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 58(1), 3–10.
- Singh, J., Greer, P. B., White, M. A., Parker, J., Patterson, J., Tang, C. I., Capp, A., Wratten, C. and Denham, J. W. (2013), Treatment-related morbidity in prostate cancer: a comparison of 3-dimensional conformal radiation therapy with and without image guidance using implanted fiducial markers, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 85(4), 1018–1023.

- Soloway, M. S., Hardeman, S. W., Hickey, D., Todd, B., Soloway, S., Raymond, J. and Moinuddin, M. (1988), Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan, *Cancer* 61(1), 195–202.
- Stamey, T. A., Yang, N., Hay, A. R., McNeal, J. E., Freiha, F. S. and Redwine, E. (1987), Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate, *The New England Journal of Medicine* 317(15), 909–916.
- Sun, Y., Wang, B.-E., Leong, K. G., Yue, P., Li, L., Jhunjhunwala, S., Chen, D., Seo, K., Modrusan, Z., Gao, W.-Q. et al. (2012), Androgen deprivation causes epithelial–mesenchymal transition in the prostate: implications for androgen-deprivation therapy, *Cancer Research* 72(2), 527–536.
- Tabata, K.-i., Niibe, Y., Satoh, T., Tsumura, H., Ikeda, M., Minamida, S., Fujita, T., Ishii, D., Iwamura, M., Hayakawa, K. et al. (2012), Radiotherapy for oligometastases and oligo-recurrence of bone in prostate cancer, *Pulmonary Medicine* 2012.
- Takeda, A., Sanuki, N., Tsurugai, Y., Oku, Y. and Aoki, Y. (2016), Stereotactic body radiotherapy for patients with oligometastases from colorectal cancer: risk-adapted dose prescription with a maximum dose of 83–100 Gy in five fractions, *Journal of Radiation Research* p. rrw029.
- Taylor, L. G., Canfield, S. E. and Du, X. L. (2009), Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer, *Cancer* 115(11), 2388–2399.
- Thompson, I., Thrasher, J. B., Aus, G., Burnett, A. L., Canby-Hagino, E. D., Cookson, M. S., D'Amico, A. V., Dmochowski, R. R., Eton, D. T., Forman, J. D. et al. (2007), Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update, *The Journal of Urology* 177(6), 2106–2131.
- Timmerman, R. D., Kavanagh, B. D., Cho, L. C., Papiez, L. and Xing, L. (2007), Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites, *Journal of Clinical Oncology* 25(8), 947–952.
- Tree, A. C., Khoo, V. S., Eeles, R. A., Ahmed, M., Dearnaley, D. P., Hawkins, M. A., Huddart, R. A., Nutting, C. M., Ostler, P. J. and van As, N. J. (2013), Stereotactic body radiotherapy for oligometastases, *The Lancet Oncology* 14(1), e28–e37.
- US Department of Health and Human Services and others (2010), 'Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03'.
- Wannemacher, M., Wenz, F. and Debus, J. (2013), *Strahlentherapie*, Springer Berlin Heidelberg.
- Weinfurt, K., Li, Y., Castel, L., Saad, F., Timbie, J., Glendenning, G. and Schulman, K. (2005), The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer, *Annals of Oncology* 16(4), 579–584.
- Wilt, T., Nair, B., MacDonald, R. and Rutks, I. (2001), Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4.
- Withers, H., Taylor, J. and Maciejewski, B. (1988), The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy, *Acta Oncologica* 27(2), 131–146.
- Wittekind, C. and Bertolini, J. (2010), TNM-System 2010: Änderungen in der neuen 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren (Außer der Reihe), *Der Onkologe* 16(2), 175–180.

- Wu, J.-X., Lin, L.-M., He, J.-Y., Hong, L. and Li, J.-L. (2016), Radiotherapy Combined With Androgen Deprivation for Bone Oligometastases After Primary Curative Radiotherapy for Prostate Cancer: A Retrospective Study, *Medicine* 95(6).
- Yamashita, K., Denno, K., Ueda, T., Komatsubara, Y., Kotake, T., Usami, M., Maeda, O., Nakano, S.-I. and Hasegawa, Y. (1993), Prognostic significance of bone metastases in patients with metastatic prostate cancer, *Cancer* 71(4), 1297–1302.
- Yano, T., Okamoto, T., Haro, A., Fukuyama, S., Yoshida, T., Kohno, M. and Maehara, Y. (2013), Local treatment of oligometastatic recurrence in patients with resected non-small cell lung cancer, *Lung Cancer* 82(3), 431–435.
- Yuen, K. K., Shelley, M., Sze, W. M., Wilt, T. J. and Mason, M. (2006), Bisphosphonates for advanced prostate cancer, *The Cochrane Library* .

Abbildungsverzeichnis

3.5	Anzahl der Knochenmetastasen zu Beginn der Strahlentherapie	54
3.6	Metastasengröße zu Beginn der Strahlentherapie	54
3.8	Verteilung der Merkmale Metastasengröße und Lokalisation der Metastasen . . .	55
3.9	Verteilung der Merkmale Bestrahlungsplanung und Lokalisation der Metastasen	57
3.13	Kaplan-Meier-Schätzer für das Auftreten eines lokalen Progress der bestrahlten Metastasen	60
3.15	Kaplan-Meier-Schätzer für das Auftreten neuer Knochenmetastasen	62
3.16	Zeit bis zum Auftreten neuer Knochenmetastasen unterteilt nach der Einnahme einer Hormontherapie	63
3.17	Kaplan-Meier-Schätzer für das Auftreten neuer nicht-ossärer Metastasen	63
3.18	Zeit bis zum Auftreten neuer nicht-ossärer Fernmetastasen unterteilt nach der Einnahme einer Hormontherapie	64
3.19	Boxplot-Diagramm für den PSA-Wert vor Beginn der Strahlentherapie	64
3.20	Boxplot-Diagramm für den PSA-Wert der ersten Nachsorgeuntersuchung	65
3.21	Kaplan-Meier-Schätzer für das Auftreten eines PSA-Progress	65
3.22	Zeit bis zum Auftreten eines PSA-Progress unterteilt nach der Einnahme einer Hormontherapie	66
3.23	Kaplan-Meier-Schätzer für das Auftreten von Skeletal-related Events	67
3.24	Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben	68
3.25	Gesamtüberleben unterteilt nach der Höhe der EQD2	69
3.26	Gesamtüberleben unterteilt nach dem Vorliegen einer Hormonresistenz	70
3.27	Gesamtüberleben unterteilt nach der 1 vs. > 1 Knochenmetastase	71
3.28	Gesamtüberleben unterteilt nach der Anzahl der Knochenmetastasen	72
3.29	Gesamtüberleben unterteilt nach der Lokalisation der Metastasen: Wirbelsäule .	72
3.30	Gesamtüberleben unterteilt nach der Lokalisation der Metastasen: Beckengürtel	73

A.2	Fraktionierungsschemata im Zeitverlauf von 2006 bis 2012	124
-----	--	-----

Tabellenverzeichnis

1.1	Stadium bei Erstdiagnose und Therapie	11
1.2	Radionuklidtherapie bei Knochenmetastasen des CRPC	28
2.1	Einschlusskriterien	38
2.2	Ausschlusskriterien I	39
2.3	Ausschlusskriterien II	40
2.5	Erhebungsbogen I - Allgemeine Patientendaten, Erstbehandlung, Lokalrezidiv	40
2.4	Verteilung der Ein- und Ausschlusskriterien	41
2.6	Erhebungsbogen II - Strahlentherapie der Knochenmetastasen	43
2.7	Erhebungsbogen III - Strahlentherapie: Details zur einzelnen Metastase	45
2.8	Erhebungsbogen IV - Nachsorgeuntersuchung	46
2.9	Erhebungsbogen V - Nachsorgeuntersuchung: Details zur einzelnen Metastasen	47
3.1	Verteilung der TNM-Kategorien	50
3.2	Gleason-Score	51
3.3	Erstbehandlung des Prostatakarzinoms	51
3.4	Patientencharakteristika	53
3.7	Lokalisation der bestrahlten Metastasen	54
3.10	EQD2, Gesamtdosis und Fraktionierung	57
3.11	Medikamentöse Therapie während der Strahlentherapie	58
3.12	Berichtete Nebenwirkungen nach der CTCAE-Klassifikation	59
3.14	Kreuztabelle Lokale Tumorkontrolle und Gesamtdosis in EQD2	61
A.1	TNM-Klassifikation für das Prostatakarzinom (nach der 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren der UICC von 2010).	123
A.3	Umwandlungstabelle für ECOG-Leistungsstatus und Karnofsky-Index.	125

Appendix

Tabelle A.1: TNM-Klassifikation für das Prostatakarzinom (nach der 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren der UICC von 2010).

Stadium	Beschreibung
Tx	Es kann keine Aussage zur Ausdehnung des Primärtumors getroffen werden
T1	Der Tumor ist klein und nicht tastbar. Er wird zufällig im Rahmen einer Prostatektomie wegen BPH oder erhöhter PSA-Werte gefunden (Inzidental tumor)
T1a	Der Tumor befällt weniger als 5 % des Gewebes
T1b	Der Tumor befällt mehr als 5 % des Gewebes
T1c	Der Tumor wurde durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert
T2	Der Tumor liegt noch innerhalb der Prostatakapsel
T2a	Der Tumor befällt weniger als 50 % eines Seitenlappens
T2b	Der Tumor befällt mehr als 50 % eines Seitenlappens
T2c	Der Tumor befällt beide Seitenlappen
T3	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel hinaus ausgebreitet
T3a	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet ohne die Samenblasen zu befallen
T3b	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet und befällt die Samenblasen
T4	Der Tumor hat Nachbarstrukturen befallen (infiltriert) oder ist fixiert (unverschieblich)
Nx	Es kann keine Aussage zu regionären Lymphknotenmetastasen getroffen werden
N0	Keine Metastasen in den regionären Lymphknoten
N1	Metastasen in den regionären Lymphknoten
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Der Tumor hat Fernmetastasen gebildet
M1a	Metastasen in anderen Lymphknoten (nicht regionäre Lymphknoten)
M1b	Metastasen in den Knochen
M1c	Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen

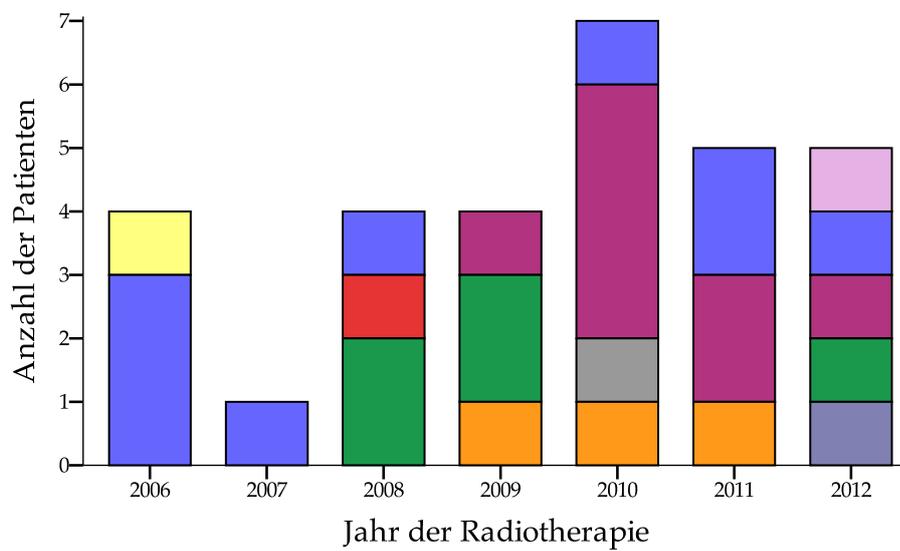


Abbildung A.2: Balkendiagramme mit der Verteilung der Fraktionierungsschemata über die Zeit zwischen den Jahren 2006 und 2012 (Gelb: 20 Gy in 10 x 2 Gy, Rosa: 21,6 Gy in 12 x 1,8 Gy, Blau: 30 Gy in 10 x 3 Gy, Dunkelrot: 35 Gy in 14 x 2,5 Gy, Grau: 36 Gy in 20 x 1,8 Gy, Rot: 36 Gy in 18 x 2 Gy, Grün: 36 Gy in 12 x 3 Gy, Lila: 39 Gy in 13 x 3 Gy, Orange: 40 Gy in 20 x 2 Gy).

Tabelle A.3: Umwandlungstabelle für ECOG-Leistungsstatus und Karnofsky-Index.

ECOG Leistungsstatus		Karnofsky-Index (%)	
0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung	100	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
		90	Minimale Krankheitssymptome
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich	80	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung
		70	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich alleine versorgen
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen	60	Gelegentliche fremde Hilfe
		50	Krankenpflegerische und ärztliche Hilfe, nicht dauernd bettlägrig
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50 % oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden	40	Bettlägrig, spezielle Pflege erforderlich
		30	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden	20	Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
		10	Moribund, Krankheit schreitet schnell fort
5	Tod	0	Tod

Karnofsky DA, Burchenal JH. *The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer*. In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia University Press, 1949:196.
 Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: *Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group*. *American Journal of Clinical Oncology* 5:649- 655, 1982.

The ECOG Performance Status is in the public domain therefore available for public use. To duplicate the scale, please cite the reference above and credit the Eastern Cooperative Oncology Group, Robert Comis M.D., Group Chair.

Publikationsverzeichnis

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden im Rahmen der 20. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (03.-06.07.2014 in Düsseldorf) als Posterbeitrag vorgestellt (Titel: „Radiotherapy in patients with osseous oligometastatic prostate cancer - a retrospective single center analysis“).

Anlage 2

Zum Antrag auf Zulassung zur Promotion

Zum Dr. med.

(med. / med.dent.)

van Gemmeren, Constanze

(Name)

(Vorname)

Eidesstattliche Versicherung

gemäß § 8 Absatz 1 Nr. 3 der Promotionsordnung der Universität Freiburg für die Medizinische Fakultät

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema

Retrospekt. Analyse d. Strahlentherapie ossärer Oligometastasen beim Prostatakarzinom

handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.

2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

3. Die Dissertation oder Teile davon habe ich
(Zutreffendes bitte ankreuzen)



bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.



wie folgt an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt:

Titel der andernorts vorgelegten Arbeit:

Name der betreffenden Hochschule:

Jahr der Vorlage der Arbeit:

Art der Prüfungs- oder Qualifikationsleistung:

4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.
5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erklärt und nichts verschwiegen habe.

Köln, 07.12.2016

Ort und Datum

Unterschrift

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die zu der Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben. Ich danke Frau Prof. Dr. Ursula Nestle für die Bereitstellung des Promotions-themas und für die kontinuierliche und zuverlässige Betreuung über den gesamten Zeitraum hinweg. Besonders die alljährlichen Promotionskolloquien waren motivierende Begegnungen mit den anderen Promotionsstudenten und ihren Betreuern, wo wir in einer sehr unterstützenden Atmosphäre viele Anregungen bekommen haben und neue Ideen entwickeln konnten.

Ganz besonders danken möchte ich auch Herr Dr. Daniel Schnell für die intensive Betreuung und Unterstützung. Er war mir ein wichtiger Ansprechpartner, an den ich mich mit allen kleinen und großen Fragen wenden konnte. Besonders bedanken möchte ich mir für die Hilfe beim Ausmessen der Knochenmetastasen, das sich manchmal bis in seinen Feierabend hinein-zog.

Ich danke Frau Priv.-Doz. Dr. Cordula Jilg für die freundliche Übernahme des Zweitgut-achtens für diese Arbeit.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. Gerta Rücker vom Institut für Medizinische Biometrie und Statistik für die Unterstützung bei allen statistischen Fragestellungen.

Ferner möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Klinik für Strahlenheilkunde bedanken, die alle zur der angenehmen und freundlichen Arbeitsatmosphäre dort beigetragen haben.

Zuletzt gilt mein Dank meinem Freund, meiner Familie und meinen Freunden, die mir mit ihrer Unterstützung und ihren Aufmunterungen während der ganzen Zeit zur Seite standen und zuletzt durch intensives Korrekturlesen und Hilfe bei der grafischen Gestaltung der Arbeit unschätzbare Unterstützung geleistet haben.