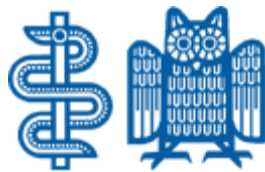


Aus dem Bereich der Urologie und Kinderurologie

Theoretische Medizin und Biowissenschaften bzw. Klinische Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar



**Dreifache Hormonblockade als Therapiealternative bei  
lokalem oder lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom:  
Studienergebnisse im Langzeit-Follow-Up**

*DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER MEDIZIN*

**DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT**

**DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

**2019**

vorgelegt von Lena Luisa Gabriel

geb. am 09 Mai 1986 in Göttingen

**Tag der Promotion: 11.02.2020**

**Dekan: Prof. Dr. med. Michael D. Menger**

**Berichterstatter: PD Dr. med. Jörn Kamradt  
Prof. Dr. med. Danilo Fliser**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>1 Zusammenfassung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Deutsche Fassung .....	1
1.2 Abstract.....	2
<b>2 Einleitung .....</b>	<b>4</b>
2.1 Das Prostatakarzinom .....	4
2.1.1 Epidemiologie .....	4
2.1.2 Ätiologie, Pathologie und Stadieneinteilung .....	4
2.1.3 Klinik und Diagnostik .....	9
2.2 Auswahl an Therapieverfahren.....	13
2.3 derzeitiger Therapiestandard in Deutschland .....	21
2.3.1 cT1-2 N0 M0.....	21
2.3.2 cT3-4 N0 M0.....	21
2.3.3 cT1-4 N1.....	22
2.3.4 cT1-4 M1 .....	22
2.3.5 Therapie des CRPC.....	22
2.4 DHB: Originalstudie nach Dr. Robert Leibowitz .....	23
2.4.1 Dr. Robert Leibowitz: Triple Hormone Blockade .....	23
2.4.2 Dreifachhormonblockaden-Therapie, aktuelle Studie.....	24
2.5 Zielsetzung und Fragestellung dieser Disseration .....	25
2.5.1 progressionsfreie Überlebensdauer unter DHB-Therapie .....	25
2.5.2 Reproduzierbarkeit der Originalstudie nach Leibowitz .....	25
2.5.3 Erektile Dysfunktion unter DHB-Therapie .....	26
2.5.4 Vergleich mit anderen Therapieverfahren .....	26
<b>3 Material und Methodik .....</b>	<b>27</b>
3.1 Studiendesign .....	27
3.1.1 Studienart.....	27
3.1.2 Studienablauf.....	27
3.2 Datenerhebung .....	28

Aufbau der Fragebogenstudie .....	28
Inhalte der Fragebögen .....	28
Patientenkollektiv .....	30
Ein- und Ausschlusskriterien .....	30
Erfasste Patientendaten .....	30
3.3 Datenbank.....	30
3.3.1 FileMaker Pro .....	30
3.3.2 Struktur der Datenbank.....	31
3.3.3 Auswertung der Datenbank .....	31
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>33</b>
4.1 Datenanalyse .....	33
4.2 Allgemeine Daten zur DHB-Therapie .....	33
4.2.1 Rücklaufquote der Fragebögen .....	33
4.2.2 Nachbeobachtungszeit .....	35
4.2.3 Medikation der DHB-Therapie .....	36
4.2.4 Erhaltungstherapie .....	36
4.2.5 Weitere Therapien .....	38
4.2.6 Progressionsverhalten .....	39
4.3 Unterschiedliche Voraussetzungen der Patienten .....	41
4.3.1 Verteilung der Risikogruppen.....	41
4.3.2 Einteilung nach CAPRA-Score .....	44
4.4 Progressionsfreie Überlebensdauer .....	45
4.4.1 PSA-Verlauf des Gesamtkollektivs .....	46
4.4.2 PSA-Verlauf innerhalb der Risikogruppen.....	47
4.4.3 PSA-Verlauf nach CAPRA-Score.....	57
4.5 Statistische Auswertung .....	59
4.5.1 Progressionsfreie Überlebenszeit – Gesamtkollektiv .....	59
4.5.2 Progressionsfreie Überlebenszeit – Risikogruppen.....	60
4.5.3 Progressionsfreie Überlebenszeit – Erhaltungstherapie.....	66
4.6 IIEF: Erektile Funktion vor und nach DHB .....	68
<b>5 Diskussion.....</b>	<b>71</b>
5.1 Progressionsfreie Überlebenszeit unter DHB-Therapie .....	71
5.2 Reproduzierbarkeit der Originalstudie nach Leibowitz .....	77
5.3 Erektile Dysfunktion unter DHB-Therapie .....	82
5.4 Vergleich mit anderen Therapieverfahren.....	84

5.5	Limitationen der DHB-Studie .....	91
5.6	Ausblick.....	92
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>94</b>
<b>7</b>	<b>Publikation .....</b>	<b>101</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>102</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>103</b>
<b>10</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>104</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
AJCC	American Joint Committee for Cancer
AP	Alkalische Phosphatase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUA	American Urological Association
BPS	Bundesverband für Prostatakrebs Selbsthilfe
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
DHB	Dreifache Hormonblockade
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRU	Digital-rektale Untersuchung
Hb	Hämoglobin
HDR	High-Dose-Rate (-Brachytherapie)
HRPC	Hormonrefraktäres Prostatakarzinom
LDR	Low-Dose-Rate (-Brachytherapie)
LH	Luteinisierendes Hormon
LH-RH	LH-Releasing Hormone
IAB	Intermittierende Androgenblockade
IIEF	International Index of Erectile Dysfunction
MAB	Maximale Androgenblockade
Matlab	Matrix Laboratory
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
PCa	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RKI	Robert-Koch-Institut
RPE	Radikale Prostatektomie
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
Tab	Tabelle
TRUS	Transurethraler Ultraschall
UICC	Union for International Cancer Control

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Die TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms: das Staging des Primärtumors (vgl. Schmelz et al, 2010, S. 321)	7
Abb. 2: Die TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms: das Staging der Lymphknoten (vgl. Schmelz et al, 2010, S. 321)	8
Abb. 3: Die TNM-Klassifikation: das Staging der Metastasierung (vgl. Schmelz et al, 2010, S. 321)	8
Abb. 4: Rücklaufquote der DHB-Studie, $n_{\text{gesamt}} = 457$ (a = beantwortete Fragebögen, b = kein weiterer Kontakt, c = verstorben, d = Empfänger nicht zu ermitteln, e = doppelt o.ä.)	34
Abb. 5: Relevantes Patientenkollektiv der DHB-Studie	35
Abb. 6: Erhaltungstherapie mittels 5- $\alpha$ -Reduktase-Hemmer nach Beendigung der DHB-Therapie, $n_{\text{gesamt}} = 143$	37
Abb. 7: Erhaltungstherapie mittels 5- $\alpha$ -Reduktase-Hemmer nach Beendigung der DHB-Therapie, $n_{\text{gesamt}} = 131$	37
Abb. 8: Anschlussstherapie nach Beendigung der DHB, $n_{\text{gesamt}} = 143$	38
Abb. 9: Anschlussstherapie nach Beendigung der DHB (Mehrfachantwort möglich, a = erneute DHB, b = Chemotherapie, c = Bestrahlung, d = Brachytherapie, e = Operation, f = andere), $n_{\text{gesamt}} = 57$	39
Abb. 10: Progressionsverhalten nach Beendigung der DHB, $n_{\text{gesamt}} = 143$	40
Abb. 11: Progressionsverhalten nach Beendigung der DHB (Mehrfachantwort möglich, a = Knochenmetastasen, b = Lymphknotenmetastasen, c = andere Metastasen, d = Miktionsprobleme, e = Nierenstau, f = andere), $n_{\text{gesamt}} = 6$	40
Abb.12: Risikogruppe 1, PSA-Wert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, $n_{\text{gesamt}} = 143$	41
Abb. 13: Risikogruppe 2, Gleason-Score zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, $n_{\text{gesamt}} = 143$	42
Abb. 14: Risikogruppe 3, prozentualer Anteil der positiven Stanzbiopsien, $n_{\text{gesamt}} = 143$	43
Abb. 15: Risikogruppe 4, Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, $n_{\text{gesamt}} = 143$	43
Abb. 16: Risikogruppe 5, klinisches T-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, $n_{\text{gesamt}} = 143$	44
Abb. 17: Einteilung in Risikogruppen nach CAPRA-Score, $n_{\text{gesamt}} = 143$	44
Abb. 18: PSA-Verlauf des Gesamtkollektivs über 2 Jahre, zweimonatlicher Messabstand	46
Abb. 19: PSA-Verlauf des Gesamtkollektivs über 7 Jahre, jährlicher Messabstand	47
Abb. 20: PSA-Verlauf der einzelnen Subgruppen der Risikogruppe „PSA-Wert bei Diagnose“, zweimonatlicher Messabstand	48
Abb. 21: PSA-Verlauf der einzelnen Subgruppen der Risikogruppe „PSA-Wert bei Diagnose“, jährlicher Messabstand	49
Abb. 22: PSA-Verlauf der Risikogruppe „Gleason-Score“ über 2 Jahre, zweimonatlicher Messabstand	50
Abb. 23: PSA-Verlauf der Risikogruppe „Gleason-Score“ über 7 Jahre, jährlicher Messabstand	51
Abb. 24: PSA-Verlauf der Risikogruppe „positive Stanzbiopsien“ über 2 Jahre, zweimonatlicher Messabstand	52
Abb. 25: PSA-Verlauf der Risikogruppe „positive Stanzbiopsien“ über 7 Jahre, jährlicher Messabstand	53
Abb. 26: PSA-Verlauf der Risikogruppe „Alter bei Diagnose“ über 2 Jahre, zweimonatlicher Messabstand	54
Abb. 27: PSA-Verlauf der Risikogruppe „Alter bei Diagnose“ über 7 Jahre, jährlicher	

---

Messabstand	55
Abb. 28: PSA-Verlauf der Risikogruppe „klinisches T-Stadium“ über 2 Jahre, zweimonatlicher Messabstand	56
Abb. 29: PSA-Verlauf der Risikogruppe „klinisches T-Stadium“ über 7 Jahre, jährlicher Messabstand	57
Abb. 30: PSA-Verlauf der Risikogruppe „CAPRA-Score“ über 2 Jahre, zweimonatlicher Messabstand	58
Abb. 31: PSA-Verlauf der Risikogruppe „CAPRA-Score“ über 7 Jahre, jährlicher Messabstand	59
Abb. 32: Progressionsfreie Überlebenszeit des Gesamtkollektives (n=143)	60
Abb. 33: Progressionsfreie Überlebenszeit der Risikogruppe „PSA-Wert bei Diagnose“	61
Abb. 34: Progressionsfreie Überlebenszeit der Risikogruppe „Gleason-Score“	62
Abb. 35: Progressionsfreie Überlebenszeit der Risikogruppe „positive Stanzbiopsien“	63
Abb. 36: Progressionsfreie Überlebenszeit der Risikogruppe „Alter bei Diagnose“	64
Abb. 37: Progressionsfreie Überlebenszeit der Risikogruppe „klinisches T-Stadium“	65
Abb. 38: Progressionsfreie Überlebenszeit der Risikogruppe „CAPRA-Score“	66
Abb. 39: Progressionsfreie Überlebenszeit unter Erhaltungstherapie	67
Abb. 40: Progressionsfreie Überlebenszeit nach Ende der Erhaltungstherapie	68
Abb. 41: Bestehen und Entwicklung einer erektilen Dysfunktion vor bzw. nach DHB-Therapie, ( $n_{\text{gesamt}} = 143$ bzw. $n_{\text{gesamt}} = 137$ )	69
Abb. 42: Tendenz bezüglich der Entwicklung einer erektilen Dysfunktion im Verlauf der DHB-Therapie ( $n_{\text{gesamt}} = 143$ )	70



## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Nachbeobachtungszeit der DHB-Studie, $n_{\text{gesamt}} = 143$	35
Tab. 2: unterschiedliche Medikationen der DHB-Therapie, $n_{\text{gesamt}} = 140$	36
Tab. 3: unterschiedliche Medikation der Erhaltungstherapie, $n_{\text{gesamt}} = 131$	38
Tab.: 4: Verbesserung bzw Verschlechterung der erektilen Dysfunktion unter DHB-Therapie; vertikal = vor DHB, horizontal = nach DHB; $n_{\text{gesamt}} = 143$	70
Tab. 5: Übersicht über Patientenkollektiv der Originalarbeit nach Leibowitz sowie der aktuell vorliegenden Studie vor Beginn der DHB-Therapie	77
Tab. 6: Clinical characteristics of 110 men treated with triple androgen blockade (Leibowitz et al, 2001)	78
Tab. 7: Klinische Parameter der aktuellen Studie vor Beginn der Therapie	78
Tab. 8: Vergleich der PSA-Verlaufsdaten der Originalstudie und der aktuellen Studie	79

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Deutsche Fassung

Die häufigste maligne Tumorerkrankung des Mannes ist das Prostatakarzinom. Bei lokalem bzw. lokal begrenztem Prostatakarzinom wird nach aktueller Leitlinie als Primärtherapie mit kurativer Intention die Durchführung einer radikalen operativen Therapie oder einer Radiatio empfohlen. Des Weiteren kann Patienten mit einem Niedrig-Risiko auch die Option der „Active Surveillance“ angeboten werden. Eine hormonablativende Medikation als alleinige Therapie ist aktuell nur in der Rezidiv oder primär metastasierten Situation empfohlen und verfolgt keinen kurativen Therapieansatz. 2001 veröffentlichte Dr. Robert Leibowitz, ein amerikanischer Onkologe, erstmals seine Daten zur Dreifachen Hormonblockade (DHB) bei 111 Patienten als Primärtherapie für das lokale bzw. lokal begrenzte Prostatakarzinom.

In der vorliegenden retrospektiv durchgeführten Fragebogenstudie wurden erstmalig 143 Patienten erfasst, welche sich für eine DHB als primäre Therapie bei lokalem bzw. lokal begrenztem Prostatakarzinom entschieden. Für die Diskussion der Primärergebnisse wird auf die entsprechende Dissertationsarbeit verwiesen. In der vorliegenden Dissertationsarbeit bestand der Schwerpunkt auf der Auswertung des Langzeit-Follow-Up hinsichtlich der progressionsfreien Überlebensdauer, der Reproduzierbarkeit der Langzeitergebnisse von Dr. Leibowitz, der Änderung der erektilen Funktion sowie des Vergleiches mit anderen primären Therapieverfahren.

Sowohl Design als auch Ausführung im Rahmen der aktuellen Studie waren vergleichbar gut reproduzierbar. In der vorliegenden Studie zeigte sich ein signifikanter Therapievorteil für Patienten mit einem niedrigen bzw. intermediären Risikoprofil sowie für Patienten unter Erhaltungstherapie mit Finasterid. Ebenso wie bei Dr. Leibowitz konnte bei fast allen Patienten ein rasches Abfallen des PSA-Wertes nach Beginn der DHB-Therapie verzeichnet werden. Im Vergleich der Ergebnisse zeigt sich jedoch, dass in der aktuellen Studie deutlich mehr Patienten eine Anschlusstherapie benötigten als in der Originalarbeit und dies auch zu einem deutlich früheren Zeitpunkt (39,9% der Patienten in der aktuellen Studie nach durchschnittlich 52 Monaten Beobachtungszeit vs. 23,6 % der Leibowitz-Patienten nach durchschnittlich 94 Monaten Beobachtungszeit). Die mediane progressionsfreie Überlebensdauer in der aktuellen Studie belief sich auf 4,59 Jahre. Die

von Dr. Leibowitz propagierten erfreulichen Langzeitergebnisse konnten nicht reproduziert werden. Die geringe Rate an erektiler Dysfunktion, die Dr. Leibowitz in seiner Originalstudie beschreibt, konnte in der aktuellen Studie ebenfalls nicht reproduziert werden bzw. es zeigte sich sogar eine signifikante Verschlechterung der erektilen Funktion. Insgesamt lässt sich aus den vorliegenden Daten schlussfolgern, dass die DHB als alleinige Therapieoption nur für Patienten mit einem niedrigen bis intermediären Risikoprofil interessant ist. Aufgrund des mittlerweile besseren Verständnisses des Prostatakarzinoms als meist klinisch lange inapparentes Karzinom erscheint die Therapieoption der „Active Surveillance“ zum heutigen Zeitpunkt für dieses Patientenkollektiv geeigneter.

## 1.2 Abstract

### **Triple hormone blockade for local or locally advanced prostate cancer: study results of a long-term follow-up**

Prostate cancer is the most common malignant tumor in men. Regarding curative treatment of local or locally advanced prostate cancer, radical operative therapy, radiation therapy or „active surveillance“ are well-known therapeutic options. Until now, sole hormonal ablative therapy with curative intention is not recommended. In 2001 the american oncologist Dr. Robert Leibowitz published his data analyzing triple hormone blockade in 111 patients as primary therapy for local or locally advanced prostate cancer.

The current doctoral thesis is based on 143 patients, who chose triple hormone blockade as initial therapy for local or locally advanced prostate cancer. The study was performed retrospectively, data was collected via standardized questionnaires. The main focus of this doctoral thesis was the evaluation of long-term follow-up data. Thematic priorities were set on progression-free survival, on the reproducibility of Dr. Leibowitz' long-term follow-up data, on changes of erectile function as well as on the comparability to other therapeutic strategies.

Both design and execution of the study were comparably well reproducible. A significant therapeutic benefit was shown for patients with low- or intermediate-risk constellation as well as for patients undergoing maintenance therapy with Finasterid. Alike to Dr. Leibowitz' results, there was a rapid drop of PSA-levels in almost all patients shortly after starting triple hormone blockade.

However, unlike to Dr. Leibowitz' data clearly more patients needed additional therapy at an earlier date (current study: 39,9% of patients after a mean of 52 months of observation vs. Dr. Leibowitz: 23,6% of patients after a mean of 94 months). Median progression-free survival was 4,59 years. Dr. Leibowitz' encouraging long-term data could not be reproduced. The same applies to Dr. Leibowitz' data concerning a low rate of erectile dysfunction. In contrast, a significant decline in erectile performance was found.

In conclusion, the results of the current study reveal the triple hormone blockade as sole primary therapy only to be of interest for patients with low- or intermediate-risk constellations. Nevertheless, as a consequence of a far better understanding of prostate cancer as a long-time inapparent carcinoma, the therapeutic strategy of „active surveillance“ seems more favourable for this patient population.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Das Prostatakarzinom**

#### **2.1.1 Epidemiologie**

2700 Jahre alt ist das Skelett eines Reiternormaden aus Sibirien, an dem Forscher der Universität Göttingen typische Knochenveränderungen in Folge eines metastasierten Prostatakarzinoms nachweisen konnten, der bislang älteste diagnostizierte Fall [59]. 1536 erkannte und beschrieb der Anatom Niccolo Massa zwar als Erster die Prostata als eigenständiges Organ [2], dennoch blieb das Phänomen des Prostatakrebs sehr lange unbekannt und selbst im 19. Jahrhundert galt Prostatakrebs noch als seltene Krankheit.

Rund 200 Jahre später ist das Prostatakarzinom mit 25% die am häufigsten diagnostizierte bösartige Tumorerkrankung des Mannes und mit c.a. 10% an dritter Stelle hinsichtlich der krebsbedingten Todesursachen bei Männern [54]. Die Inzidenz in der deutschen Bundesrepublik liegt bei etwa 120/100.000 Männer über alle Altersklassen hinweg gesehen. Die Prävalenz beträgt derzeit 49/100.000 Einwohner, wohingegen die Mortalitätsrate mit 11.000/Jahr bzw 24/100.000 Männern angegeben wird. Inzidenzzahl und Mortalitätsrate nehmen altersabhängig zu [69]. Das mittlere Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Diagnose beträgt 70 Jahre, bei Männern unter 50 Jahren ist das Prostatakarzinom praktisch unbekannt. Das mittlere Sterbealter liegt bei 78 Jahren -[69]. Das Lebenszeitrisiko für Männer, in ihrem Leben an Prostatakrebs zu erkranken, beläuft sich auf ca. 16% bzw. die Diagnose Prostatakarzinom trifft einen von sechs Männern. Die Lebenszeitwahrscheinlichkeit, an einem Prostatakarzinom zu versterben liegt bei c.a. 3% [69].

#### **2.1.2 Ätiologie, Pathologie und Stadieneinteilung**

##### **2.1.2.1 Ätiologie**

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist noch immer nicht vollständig geklärt. Der derzeitige Wissensstand geht von einer multifaktoriellen Genese aus, in der das Alter, eine gewisse genetische Disposition, die Rasse sowie Ernährungs- und Umweltfaktoren wichtige Rollen spielen [22].

Der führende Risikofaktor für die Erkrankung an einem Prostatakarzinom ist das zunehmende Alter. Über 90% der erkrankten Patienten haben das 60. Lebensjahr bereits überschritten [54]. Darüberhinaus stellt die genetische Disposition einen weiteren bedeutsamen Risikofaktor dar. Von einem familiären Prostatakarzinom spricht man im Allgemeinen wenn zwei Verwandte ersten Grades oder ein Verwandter ersten Grades und zwei Verwandte zweiten Grades von der Erkrankung betroffen sind. Dieses Erkrankungsmuster findet sich bei 10-12 % aller Prostatakarzinome in der Gesamtbevölkerung. In 5 -10 % der Fälle liegt ein echtes hereditäres Prostatakarzinom vor, im Falle dass wenigstens drei Verwandte ersten Grades, Verwandte in drei aufeinanderfolgenden Generationen oder aber zwei Verwandte ersten Grades vor Erreichen des 55.Lebensjahres an Prostatakrebs erkrankt sind [74]. Das generelle Erkrankungsrisiko verdoppelt sich, wenn bereits bei einem Verwandten ersten Grades eine Erkrankung vorliegt, wohingegen es bis 11-fach erhöht ist im Falle, dass wenigstens drei Verwandte ersten Grades an Prostatakrebs erkrankt sind [85]. Die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Rasse wird ebenfalls als Risikofaktor eingeschätzt. So erkranken farbige Menschen häufiger als weisse Menschen, Menschen asiatischen Ursprungs weisen wiederum kleinere Inzidenzzahlen auf als Weisse [33] [74]-. Neben den bereits genannten Risikofaktoren gibt es eine Reihe von weiteren Faktoren, die in Assoziation stehen mit dem Auftreten eines Prostatakarzinoms. So gelten z.B. Ernährungsgewohnheiten als bedeutsam für die Progression von einem latenten zu einem klinisch manifesten Prostatakarzinom [17].

### **2.1.2.2 Pathologie**

#### *Anatomie und Funktion der Prostata*

Die Prostata ist ein akzessorisches Drüsenorgan des männlichen Genitales und befindet sich anatomisch unterhalb des Blasengrundes am Blasenausgang gelegen. Sie umgibt die Urethra vollständig und grenzt nach dorsal, nur durch eine dünne Bindegewebsartige Faszie getrennt, an die Vorderwand des Rektums. Funktionell dient die Prostata der Produktion eines zähen, milchigen Sekretes, welches den Hauptbestandteil des Ejakulats bildet und motilitätsfördernd auf die Spermien wirkt [80].

Makroskopisch ist die Prostata von einer festen Bindegewebskapsel umgeben und lässt sich in zwei Seitenlappen, den Lobus dextra und Lobus sinistra, sowie einen Mittellappen, Lobus medianus oder Isthmus prostatae, unterteilen. Mikroskopisch besteht die Prostata aus 30-50 tubuloalveolären epithelialen Drüseneinheiten, die sich wiederum

in eine periurethrale Mantelzone (kleinste Zone), eine zentrale Innenzone (c.a. 25 % des Drüsengewebes) und eine perizentrale Außenzone (c.a. 70 % des Drüsengewebes) einteilen lassen [32] [80].

#### *Histologie, Lokalisation und Metastasierungsverhalten*

Die high grade prostatiche intraepitheliale Neoplasie (HG PIN) sowie die prostatiche inflammatorische Atrophie (PIA) gelten als mögliche Vorstufen eines Prostatakarzinoms, wohingegen die benigne Prostatahyperplasie (BPH) keine Präkanzerose ist. Klassifiziert man das Prostatakarzinom nach Zelltyp, erreicht man eine Unterteilung nach epithelialen Tumoren, z.B. den Adenokarzinomen oder den Übergangszellkarzinomen, nach Stromalen Tumoren wie z.B. den Leiomyosarkomen und nach sekundären Tumoren im Sinne von z.B. Metastasen eines anderorts lokalisierten Primärtumors.

Rund 98 % der Prostatakarzinome entstehen aus den Zellen des Drüsenepithels, wobei es sich hierbei überwiegend um Adenokarzinome handelt, die ihrerseits zu 85 % peripher lokalisiert sind und meist multifokal auftreten [74]. Das Metastasierungsverhalten des Prostatakarzinoms ist dem anderer Tumoren ähnlich, d.h. in erster Linie lymphogen, in weiter fortgeschrittenen Stadien auch hämatogen. Primär sind die iliakalen bzw. pelvinen Lymphknoten betroffen, später auch retroperitoneal gelegene bzw. paraaortale und paracavale Lymphknoten. Auf hämatogem Weg streut das Prostatakarzinom eher selten in viszerale Organe wie z.B. Leber, Lunge oder Nebennieren, sondern vorrangig in das Skelettsystem in Form von meist osteoblastischen Metastasen. Hier sind überwiegend die zentralen Anteile wie Wirbelsäule oder Becken betroffen, im späteren Verlauf aber auch die peripheren Skelettabschnitte [74] [35].

### **2.1.2.3 Stadieneinteilung und Prognose**

#### *Grading: Gleason-Score*

Von großer Wichtigkeit für die Prognose bzw. die Wahl einer geeigneten Therapie ist die genaue Kenntnis des Malignitätsgrades des diagnostizierten Prostatakarzinoms [35].

Die Klassifikation nach Gleason ist ein weltweit anerkanntes System zur Einteilung der Differenzierungsgrade eines Prostatakarzinoms und ergibt sich aus dem dominierenden Wachstumsmuster der vorliegenden Gewebeproben eines nicht vorbehandelten Prostatakarzinoms [58]. Ermittelt werden diejenigen Muster der Drüsenarchitektur, welche in der häufigsten bzw. zweithäufigsten Ausprägung vorliegen. Beiden Wachstumsmustern werden entsprechende Grade zugeteilt (Grad 1 = gut differenziert bis Grad 5 = wenig

differenziert) , welche wiederum addiert den Gleason-Score ergeben (Summe 2 = hochdifferenziert, Summe 10 = undifferenziert/anaplastisch) [74]. Im klinischen Alltag sind lediglich die Gleason-Score  $\geq 4$  gebräuchlich.

*Staging: TNM-Klassifikation*

Ausschlaggebend für die individuelle Behandlungsstrategie bzw. Prognose des Patienten ist ausserdem das Ergebnis des sog. Staging des Tumors, welches vor Therapiebeginn durch klinische und bildgebende Untersuchungsverfahren erhoben wird. Das sowohl von der Union for International Cancer Control (UICC) als auch von der American Joint Committee of Cancer (AJCC) empfohlene tumor-node-metastasis-System (TNM-System) teilt das Prostatakarzinom in verschiedene Stadien ein, wobei die klinische Kategorisierung eher für die Behandlungsstrategie bedeutungsvoll ist, wohingegen die patho-histologische Kategorie nach eventueller Organ- oder Lymphknotenentfernung für die individuelle Prognoseaussage ausschlaggebend ist [26].

Die TNM-Klassifikation enthält Informationen über den Primärtumor (T), über den Befall der regionalen Lymphknoten (N) sowie über Fernmetastasen (M).

<i>T – Ausdehnung des Primärtumor</i>	
T1	Tumor weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar
T1a	Zufälliger Befund, bis 5% des resezierten Gewebes
T1b	Zufälliger Befund, mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Diagnose durch Nadelbiopsie (nicht palpierbar, Diagnose durch PSA-Erhöhung)
T2	Tumor auf Prostata begrenzt
T2a	Tumor in <50% eines Seitenlappens
T2b	Tumor in $\geq 50\%$ eines Seitenlappens
T2c	Tumor in beiden Seitenlappen
T3	Extrakapsuläre Ausbreitung des Tumors
T3a	Kapselüberschreitung ohne Befall der Samenblasen
T3b	Samenblase(n) und/oder Blasen Hals befallen
T4	Befall anderer Nachbarstrukturen als Samenblasen oder Blasen Hals

Abb. 1: Die TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms: das Staging des Primärtumors [74]

Das klinische T-Staging setzt sich aus folgenden Untersuchungsverfahren zusammen: der digital rektalen Untersuchung (DRU), des transrektalen Ultraschalls (TRUS) sowie bei



Verdacht auf Metastasierung weitere Schnittbildgebung und Knochenszintigraphie. Desweiteren können zusätzliche Informationen aus der gemeinsamen Evaluation von Gleason-Score, PSA-Wert sowie Anzahl und Lokalisation der positiven Stanzbiopsien gewonnen werden [74].

<i>N – regionäre Lymphknoten</i>	
N0	Keine regionären LK-Metastasen
N1	Regionäre LK-Metastasen

Abb. 2: Die TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms: das Staging der Lymphknoten [74]

Das N-Staging sollte erfolgen, wenn eine potenziell kurative Therapie angestrebt werden kann, da korrekte Aussagen über den regionären Lymphknotenstatus nur durch die histologische Untersuchung nach Lymphknotenentfernung getroffen werden können [74].

<i>M – Fernmetastasierung</i>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden
M1a	LK-Metastasen in nichtregionären Lymphknoten
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Andere Fernmetastasen

Abb. 3: Die TNM-Klassifikation: das Staging der Metastasierung [74]

Angesichts der Tatsache, dass bis zu 85% der Patienten, die tatsächlich an ihrem Prostatakarzinom versterben, Knochenmetastasen aufweisen, gilt die Knochenszintigraphie als sensitivstes Untersuchungsverfahren der M-Klassifikation [20].

Entsprechend der neuesten *Leitlinien der DGU* ergibt sich definitionsgemäß:

- lokal begrenztes Prostatakarzinom: cT1-2 N0 M0
- lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom: cT3-4 N0 M0
- fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom:  
jedes T, N1-3 u/o M1

### *Prognose und Risikoeinschätzung*

Allem Anschein nach weisen Männer, die an einem Prostatakrebs versterben, immernoch eine durchschnittlich höhere Lebenserwartung auf als Männer, die aufgrund anderer maligner Erkrankungen versterben [54]. Entsprechend der verschiedenen Altersgruppen

kann bei bis zu zwei Dritteln der Verstorbenen im Rahmen einer Autopsie ein Prostatakarzinom, welches zeitlebens nicht in klinische Erscheinung getreten ist, entdeckt werden. So sind z.B. 85% der 85-Jährige von einem klinisch asymptomatischen Prostatakarzinom betroffen [69].

Prinzipiell haben organbegrenzte Prostatakarzinome eine bessere Prognose als organüberschreitende, ebenso wie ein negativer Lymphknotenstatus im Vergleich zu Lymphknotenmetastasen eine bessere Prognose verspricht. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate nach Diagnosestellung ist abhängig von der TNM-Klassifikation und beträgt nach aktuellen Berechnungen für Patienten mit einem Erkrankungsstadium von T1 oder T2 c.a. 93% [70].

Eine genaue Vorhersage über individuelle Prognosen bzw. Krankheitsverläufe ist sehr schwierig, da zahlreiche Faktoren berücksichtigt werden müssen. Neben dem Alter und Gesundheitszustand sind v.a. der Gleason-Score, das TNM-Stadium sowie die chirurgischen Resektionsränder des Karzinoms (im Falle einer Radikaloperation) ausschlaggebende Faktoren für das Erheben einer individuellen Prognoseaussicht [54].

### **2.1.3 Klinik und Diagnostik**

#### **2.1.3.1 Klinik**

Das Prostatakarzinom ist ein meist langsam und eher in der peripheren Zone der Prostata wachsender Tumor, so dass er aufgrund seiner Lokalisation im Frühstadium der Erkrankung weitestgehend asymptomatisch bleibt. Erst wenn das Prostatakarzinom weiter fortschreitet zeigen sich erste klinische Symptome [74].

Miktionsbeschwerden, erektile Dysfunktion und Hämaturie bzw. Hämatospermie können Zeichen von bereits lokal- infiltrativem Wachstum eines fortgeschrittenen Karzinoms in Blasenhalshals, Urethra und umliegendes neurovaskuläres Gewebe sein [42].

Im Spätstadium der Erkrankung können Symptome wie Anämie, Knochenschmerzen und periphere Lymphödeme als Folge der metastatischen Infiltration des Skelett- und Lymphsystems auftreten [74]. Ohne Früherkennung stellen sie häufig die ersten Symptome, die zur Diagnose Prostatakarzinom führen, dar.

#### **2.1.3.2 Diagnostik**

*Früherkennung und Screening*

Die Früherkennung von bzw. das Screening für Prostatakarzinome dient der Entdeckung von Karzinomen in Frühstadien und damit der Erhöhung der kurativen Therapierate [54] [69].

Im Rahmen des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogrammes wird Männern ab dem 45. Lebensjahr einmal jährlich eine Prostatakrebs-Vorsorgeuntersuchung angeboten, welche die Untersuchung der Genitalorgane sowie die digital-rektale Untersuchung (DRU) der Prostata beinhaltet [69]. Zusätzlich, obwohl gesundheitspolitisch noch umstritten, wird von den Fachgesellschaften das Serum-PSA-Screening in Kombination mit der DRU empfohlen [54]. Das PSA ist das sog. „Prostata-spezifische-Antigen“, eine Serinprotease, die ausschließlich von der Prostata gebildet wird, zur Verflüssigung des Ejakulats dient und deren Erhöhung auf eine Erkrankung der Prostata schließen lässt, wenn auch nicht spezifisch auf das Prostatakarzinom (vgl. Kapitel 2.1.3.2, Abschnitt Serum-PSA-Level). Wichtig für die Interpretation des PSA-Wertes ist die Beachtung der altersspezifischen Grenzwerte [74]:

→ ≤ 40 Jahre: Serum-PSA-Wert von 2,5 ng/ml

→ > 40 bis ≤ 50 Jahre: Serum-PSA-Wert von 3,5 ng/ml

→ > 50 bis ≤ 60 Jahre: Serum-PSA-Wert von 4,5 ng/ml

Bei einem initialen Serum-PSA-Wert von weniger als 4 ng/ml befindet sich bei 90% der Patienten das Prostatakarzinom noch im organbegrenzten Wachstumsstadium, wohingegen dies bei einem initialen Serum-PSA-Wert von über 10 ng/ml nur noch bei 50 % der Fall ist (vgl. RKI Heft 36).

Da das Prostatakarzinom auch ohne Behandlung meist einen tendenziell langsamen Verlauf zeigt, sollte es Ziel der Früherkennung und des Screenings sein, idealerweise alle organbegrenzten Tumoren bei asymptomatischen Patienten mit einer Mindestlebenserwartung von 10-15 Jahren zu entdecken, da diese sehr wahrscheinlich von einer kurativen Therapie profitieren [54].

### *Diagnostik*

Die definitive Diagnose Prostatakrebs kann erst nach histologischer Gewebesicherung, meist durch sog. ultraschallgesteuerte Prostatastanzbiopsien, gestellt werden. Die Indikation zur Prostatabiopsie ergibt sich, neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung, aus der digital-rektalen Untersuchung und der Bestimmung des Serum-PSA-Levels. Steht die Diagnose, erfolgt das Tumor-Staging anhand des TNM-Systems, um eine individuelle Behandlungsstrategie festlegen zu können [42] (s.a. Kapitel

### 2.1.2.3, Stadieneinteilung und Prognose).

#### Digital-rektale Untersuchung (DRU):

Ergibt sich bei der digital-rektalen Untersuchung ein positiver Tastbefund im Sinne einer derben, knotig-strukturierten Prostata, ist eine weiterführende Abklärung mittels Stanzbiopsie zur weiteren Differenzialdiagnostik indiziert [74]. Entsprechende Differentialdiagnosen zu einem derartigen Tastbefund sind u.a. Prostatakonglomerate, chronische Prostatitis oder die granulomatöse Prostatitis [35].

#### Serum-PSA-Level:

Das Serum-PSA ist ein äußerst wichtiger prostataspezifischer Tumormarker [21], dessen Erhöhung zum Einen durch ein Prostatakarzinom (PCa), zum Anderen aber auch durch eine benigne Prostatiahyperplasie (BPH) und andere Ursachen wie z.B. eine Prostatitis, mechanische Manipulation oder nach DRU verursacht sein kann. Obwohl sowohl BPH als auch PCa zu einem Anstieg des PSA-Levels führen, steigt der PSA-Wert bei Letzterem im Verlauf signifikant stärker und schneller an und die Wahrscheinlichkeit einer positiven Stanzbiopsie bei erhöhtem PSA-Wert nimmt deutlich zu [42]. Bei auffälligem DRU-Befund sollte der PSA-Wert vor der Durchführung einer Stanzbiopsie bestimmt werden. Der Grenzwert, ab dem trotz eines negativen DRU-Befundes eine Stanzbiopsie empfohlen wird, wird mit  $\geq 4$  ng/ml angegeben. Allerdings sollte in diesem Fall zunächst eine erneute Laborwertkontrolle des PSA-Wertes stattfinden, bevor eine Biopsie durchgeführt wird [74]. Bei jungen Patientin kann die Indikation zur Biopsie auch bei PSA-Werten  $<4$  ng/ml gestellt werden, wenn sich in PSA-Kontrollen ein kontinuierlicher Anstieg des PSA zeigt.

#### Transrektaler Ultraschall (TRUS):

Der transrektale Ultraschall an sich stellt keine Methode zur Früherkennung von Prostatakrebs dar, da das sonographische Bild eines Prostatakarzinoms relativ unspezifisch ist [74]. Dennoch kann manchmal die lokale Ausdehnung des Tumors bzw. ein kapselüberschreitendes Wachstum festgestellt werden [65]. Für die Durchführung von Stanzbiopsien zur Diagnosesicherung ist der TRUS wiederum eine geeignete und zuverlässige Methode, da er eine gezielte, systematische Probenentnahme unter Ultraschallsicht ermöglicht. Die Indikation zu einer TRUS-gesteuerten Stanzbiopsie beinhaltet einen positiven rektalen Tastbefund und bzw. oder einen altersspezifisch erhöhten PSA-Wert [74].

#### TRUS- gesteuerte Stanzbiopsien:

Während einer TRUS-gesteuerten Stanzbiopsie werden standardmäßig 10 bis 12 Gewebezylinder entnommen. Da sowohl Anzahl als auch Lokalisation der positiven Biopsien von prognostischer Relevanz sind, sollten diese nach einem einheitlichen Schema entnommen werden: Aus beiden Prostatalappen werden sowohl parasagittal als auch lateral parallel Biopsien aus Basis, Mitte und Apex genommen. Eine Wiederholungsbiopsie wird im Falle eines mehrfach kontrollierten erhöhten PSA-Wertes bzw. eines suspekten PSA-Wert-Verlaufes nach negativer Erstbiopsie sowie bei Nachweis einer HG-PIN oder einer Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP) in mindestens vier der Stanzzylinder [54] empfohlen.

In den letzten Jahren hat durch die Verbesserung der MRT Diagnostik die gezielte MRT gesteuerte Biopsie oder gezielte transrektale ultraschallgesteuerte Fusionsbiopsie (digitale real time Fusion von MRt und TRUS Bild) zunehmend Eingang in die klinische Praxis, gefunden, insbesondere bei Patienten mit weiter ansteigenden PSA-Werten nach negativer TRUS Biopsie. Inwieweit diese Techniken zukünftig die Diagnostikalgorithmen des Prostatakarzinoms verändern, lässt sich noch nicht abschließend beurteilen.

#### Bildgebende Verfahren:

Zu den bildgebenden Untersuchungsverfahren im Rahmen der Stagingdiagnostik gehören die Knochenszintigraphie und ggf. die Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT). Eine MRT/CT-Untersuchung ist indiziert bei V.a. auf ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom, bei V.a. Lymphknotenbefall oder bei initialen PSA-Werten von über 20 ng/ml. Hier geht es v.a. um den Nachweis bzw. Ausschluss von Lymphknoten und/oder Fernmetastasen. Die Aussagekraft des MRTs bezüglich der Tumorausbreitung innerhalb der Prostata hat in den letzten Jahren u.a. durch die Anwendung von 3 Tesla Geräten deutliche Verbesserungen erfahren, die zonale Gliederung der Prostata und die umliegenden Lymphknoten sind gut darstellbar, jedoch sind auffällige Veränderungen oft noch nicht spezifisch genug. Sowohl die Computertomographie als auch die Magnetresonanztomographie sind aufgrund der relativ geringen Sensitivität derzeit noch nicht Bestandteil der Routinediagnostik. Durch weitere Verbesserungen der MRT-Technik und eine standardisierte Auswertung ist aber mit einer zunehmendem Bedeutung dieser Untersuchungen in der Prostatakarzinomdiagnostik zu rechnen [23] [28] (vgl. D'Amico et al., 1998, vgl. Giannarini et al, 2014).

Die Knochenszintigraphie ist die sensitivste Methode zum Nachweis von Skelettmetastasen und ist indiziert bei PSA-Werten von über 20 ng/ml [54] [1] und/oder

schlechtem Gleason-Score [14] [15] [16].

## 2.2 Auswahl an Therapieverfahren

Da das Prostatakarzinom üblicherweise einen eher langsamen Verlauf nimmt, ist die Diagnose für viele Patienten nicht gleichbedeutend mit einer Minderung der Lebenserwartung. Die definitive Behandlungsstrategie sollte daher stets das Verhältnis zwischen Nutzen und Risiko bzw. zwischen gewonnener Lebenszeit und verlorener Lebensqualität berücksichtigen [43].

Die Basis jeder Therapieplanung ist die diagnostische Sicherung und das Staging des Tumors. Erst dann kann eine Aussage darüber getroffen werden, ob es sich um ein noch lokalisiertes oder bereits metastasiertes Prostatakarzinom handelt. Im Rahmen der individuellen Therapieplanung ist eine stetige und offene Kommunikation zwischen Arzt und Patient unabdingbar.

Um das individuelle Risikoprofil eines Patienten im Rahmen der Therapieplanung zu eruieren, wurden international anerkannte Scores zur Risikostratifizierung entwickelt. Einer dieser Scores ist die sog. D'Amico-Klassifizierung, erstmalig vom gleichnamigen Forscher bereits 1998 entwickelt. Patienten werden nach ihrem PSA-Wert, dem Gleason-Score und dem T-Stadium in drei verschiedene Risikogruppen eingeteilt (low – intermediate – high risk) (s. Anhang Nr. 5a). Eine weitere Möglichkeit zur Risikostratifizierung ist der sog. CAPRA-Score, welcher auch in der vorliegenden Dissertationsarbeit angewandt wurde, da mehr Variablen eines Patienten zur Evaluation herangezogen werden (s. Anhang Nr. 5b).

Liegt ein noch lokalisierter Befund vor, kann eine potenziell kurative Therapie durch entweder eine Radikaloperation, Strahlentherapie oder „Aktives Beobachten“ (Active Surveillance) angeboten werden. Handelt es sich um ein bereits metastasiertes Prostatakarzinom, sind derzeit anerkannte Therapieansätze Hormonentzugstherapie und das sog. „Beobachtende Abwarten“ (Watchful Waiting).

Die Entscheidung zu einer bestimmten Form der Behandlung ist oft schwierig und vom Einzelfall abhängig, daher sollte im Prozess der Entscheidungsfindung nicht nur die klinische Information, sondern immer auch das Alter, die persönlichen Wünsche, ggf. Komorbiditäten sowie die verbleibende Lebenserwartung des Patienten miteinbezogen werden [54] [74].

### Radikale Prostatovesikulektomie

Die radikale Prostatektomie (RPE) mit ggfs. pelviner Lymphadenektomie bei intermediate risk Tumoren gilt international als eine Standardtherapie eines klinisch lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Im Rahmen dieses Eingriffes erfolgt die komplette Entfernung der Prostata mitsamt der Samenblase und der pelvinen Lymphknoten [54]. Es existieren verschiedene Zugangswege: bei der offenen Operation retropubisch sowie perineal, alternativ laparoskopisch konventionell oder roboterassistiert (daVinci). Ziel der radikalen Prostatektomie ist immer die R0-Resektion sowie der Erhalt der Harnkontinenz. Wenn möglich sollte v.a. bei noch sexuell aktiven Patienten eine erektionserhaltende, nervenschonende Operationstechnik angewandt werden.

Zu den häufigsten Komplikationen bzw unerwünschten Nebenwirkungen der RPE zählen die intraoperative Blutung, Störungen der Kontinenz, Dick- und Enddarmverletzungen sowie die postoperative erektile Dysfunktion. Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen sollte frühestens nach zwei Monaten eine Kontrolle des PSA-Wertes erfolgen. Dieser sollte dann im Idealfall unterhalb der Nachweisgrenze sein. Zeigen sich in der Verlaufsbeobachtung erneut ansteigende PSA-Werte ( $>0,2$  ng/ml), muss von einem Lokalrezidiv oder einer Metastasierung ausgegangen werden. Verbleibt der PSA-Wert auch fünf Jahre nach Operation noch unterhalb der Nachweisgrenze, ist die kurativ intendierte operative Therapie als erfolgreich anzusehen [74] [54] [35].

### Strahlentherapie

Strahlentherapeutische Verfahren mit kurativer Intention sind die externe perkutane Radiatio und die interstitielle Brachytherapie. Ziel der Strahlenbehandlung ist der Einsatz von zytotoxischen Strahlendosierungen unter der Maßgabe von möglichst hoher örtlicher Präzision und möglichst geringer Strahlenbelastung benachbarter Organe.

Bei der perkutanen Strahlentherapie werden Strahlendosen in der Höhe von durchschnittlich 78 Gray in denjenigen Bereichen der Prostata appliziert, welche zuvor mittels hochspezialisierter Planungssoftware als Zielbereich errechnet wurden. Die interstitielle Brachytherapie kann über zwei verschiedene Anwendungswege erfolgen. Bei der sog. Low-dose-rate-Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) werden radioaktive  $^{125}\text{I}$ - oder  $^{103}\text{Pd}$ - Partikeln, sog. „Seeds“, TRUS-gesteuert in die Prostata implantiert, während bei der sog. High-dose-rate-Brachytherapie (HDR-Brachytherapie) bzw Afterloading-Therapie kurzzeitig  $^{192}\text{Ir}$ -Quellen über transperineal eingeführte Hohladeln eingesetzt werden. Im Vergleich zu der perkutanen Bestrahlung können bei

der interstitiellen Brachytherapie in kürzerer Zeit höhere Strahlendosen im Bereich von 120 – 160 Gray appliziert werden, ohne das Risiko für Strahlenschäden an Nachbarorganen zu erhöhen. Die HDR-Brachytherapie wird in der Regel mit einer perkutanen Radiatio kombiniert. Die LDR-Brachytherapie ist nur für sog. low risk Prostatakarzinome geeignet. Eine Kombination der Radiatio mit einer hormonablativen Therapie verbessert das therapeutische Ansprechen bei intermediate und high risk Prostatakarzinomen [82].

Die Vorteile der Strahlentherapie gegenüber der RPE sind die Vermeidung des Operations- und Narkoserisikos (zumindest bei der perkutanen Radiatio), die Möglichkeit zur ambulanten Behandlung sowie die geringere Einschränkung durch eventuell vorliegende Komorbiditäten. Als Nachteil anzusehen ist hingegen das Fehlen guter posttherapeutischer Prognoseparameter, die schwierige lokale Nachbehandlung bei Therapieversagen sowie die strahlentypischen langfristigen Nebenwirkungen wie Impotenz, intestinale Symptomatik im Sinne von rektalen Blutungen, Proktitis oder Ulzera, oder Strahlenzystitis [74] [54] [69]. Das Risiko strahlenbedingter Sekundärmalignome ist durch das späte Behandlungsalter zu vernachlässigen.

#### Active Surveillance

Mit diesem Begriff wird ein völlig anderer Therapieansatz beschrieben: Das aktive Zuwarten bei einem diagnostizierten Prostatakarzinom. Ziel dieses Konzeptes ist es, bei Patienten mit einem klinisch nicht-signifikantem Prostatakarzinom, welche keine relevanten Komorbiditäten aufweisen und prinzipiell von einer radikalen Therapie profitieren würden, den rechtzeitigen Therapiebeginn möglichst lange hinauszuzögern. Zugrunde liegt die Annahme, dass einige kleine und gut differenzierte Prostatakarzinome aufgrund der langsamen Progredienz zeitlebens keiner Therapie bedürfen. Rahmenbedingungen für die *Active Surveillance*-Strategie sind folgende Kriterien:

- PSA < 10 ng/dl
- Gleason-Score ≤ 6
- T1c und T2a
- Tumor in ≤ 2 Stanzen
- ≤ 50 % Tumor in einer Stanze [54]

Diese Defensivstrategie bedeutet für den Patienten ein größeres Maß an Lebensqualität, ist aber auch beratungs- und betreuungsintensiv. In den ersten zwei Jahren sollte dreimonatlich eine PSA-Wert-Kontrolle sowie eine DRU durchgeführt werden. Bei



unauffälligem Verlauf, kann das Untersuchungsintervall auf halbjährlich erweitert werden. Alle 12 – 18 Monate sollte eine Kontrollbiopsie der Prostata erfolgen. Tritt eine relevante Progression des Prostatakarzinoms auf, sollte nach Rücksprache mit dem Patienten eine aktive Therapie begonnen werden. In 48% der Fälle wird als sekundäre Therapie eine RPE durchgeführt [74] [54].

### Watchful Waiting

Zu unterscheiden von dem Prinzip der *Active Surveillance* ist das Konzept des sog. Beobachtenden Abwartens („*Watchful Waiting*“). Die Idee der *Watchful Waiting*-Strategie ist rein palliativer Natur und orientiert sich an der Tatsache, dass das Prostatakarzinom auch bei fortgeschrittenem Alter meist langsam wächst. Angeboten werden kann diese Therapieform demnach denjenigen Patienten, die ein klinisch asymptomatisches Prostatakarzinom aufweisen, jedoch aufgrund des fortgeschrittenen Alters eine Lebenserwartung von weniger als 10 – 15 Jahren haben. Weitere Parameter zur Indikationsstellung sind:

- beliebiger PSA-Wert
- Gleason-Score  $\leq 7$
- klinisches T-Stadium: cT1 – cT4 [54]

Ähnlich der *Active Surveillance*-Strategie besteht auch bei der Therapie nach dem *Watchful Waiting*-Konzept erst bei symptomatischer Progression Behandlungspflichtigkeit [54] [74].

### Hormontherapie

Neben den operativen Verfahren, der Strahlentherapie und den Defensivstrategien ist ein weiterer wichtiger Ansatzpunkt im Rahmen der Behandlung eines Prostatakarzinoms die Therapie auf hormoneller Ebene. Die wichtigste Rolle spielt dabei das Androgen. Die sog. Hormonentzugtherapie bzw. -blockade bezieht sich demnach auf den Androgenspiegel bzw. die Androgenwirkung.

Androgene im Allgemeinen sind verantwortlich für Entwicklung, Wachstum und Funktion der Prostata. Das bedeutsamste Androgenhormon in diesem Zusammenhang ist das Testosteron. Gesteuert wird die Testosteron-Produktion über die hypothalamisch-hypophysäre Achse. Das Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH) aus dem Hypothalamus bewirkt die Freisetzung des Luteinisierenden Hormons (LH) aus der Hypophyse, welches wiederum zur Ausschüttung von Testosteron aus den Leydig-Zellen

der Hoden sowie in deutlich geringerem Maße aus der Zona reticularis und der Zona fasciculata der Nebennierenrinde führt. In Form des aktiven 5-alpha-Dihydrotestosterons kann es nun seine stärkste Wirkung auf die Prostata entfalten. Da es sich bei den allermeisten Prostatakarzinomen um hormonabhängige Karzinome handelt, stellt sich ein deutlichen Rückgang bzw. Stillstand vieler Prostatakarzinome im fortgeschrittenen bzw. metastasiertem Stadium unter Androgenentzug ein. Allerdings existieren mit großer Wahrscheinlichkeit neben hormonsensitiven auch hormonresistente Zellen in ein- und demselben Tumor, die eine erfolgreiche kurative Behandlung durch eine alleinige Hormonentzugstherapie erschweren können [74].

Die chirurgische oder medikamentöse Kastration, die Androgenblockade mittels Antiandrogenen und die sog. maximale oder intermittierende Androgenblockade haben sich als hormonelle Therapieformen etabliert [54].

Ziel der operativen oder sog. chemischen Kastration ist die komplette Unterbindung der Hormonproduktion. Das Vorgehen bei chirurgischer Kastration besteht in der irreversiblen subkapsuläre Orchiektomie nach Riba unter Belassung der Tunica albuginea und des Nebenhodens oder der beidseitigen Orchiektomie. Wenige Stunden nach dem Eingriff sinkt der Serumtestosteronspiegel auf das sog. Kastrationsniveau von weniger als 5 ng/ml. Belastend für v.a. junge Patienten ist die Irreversibilität des Eingriffes. Aus diesem Grund wird diese Maßnahme immer seltener ergriffen, vielmehr setzt man auf die chemische Kastration durch den Einsatz von Medikamenten [74].

Bei der medikamentösen Kastration sind Mittel der Wahl überwiegend GnRH-Analoga wie z.B. Buserelin, Goserelin oder Leuprorelin. Die Applikation erfolgt subkutan in Form von Depot-Spritzen. GnRH-Analoga blockieren die Testosteronbildung im übergeordneten hormonellen Regelkreis der Hypophyse, woraufhin initial eine vorübergehend gesteigerte Freisetzung von LH bzw Testosteron erfolgt. Dieses Phänomen wird als "Flare-up" bezeichnet und kann mit der temporären Gabe von Antiandrogenen aufgefangen werden [19]. Der Plasmatestosteron-Spiegel liegt nach c.a. 2 bis 4 Wochen auf Kastrationsniveau. Zugelassen sind mittlerweile auch GnRH-Antagonisten, z.B. Abarelix oder Degarelix, welche die Senkung von LH/FSH und damit Testosteron bewirken [16]. Ein Flare-Up-Phänomen ist in diesem Fall nicht zu erwarten, eine vorübergehende Therapie mittels Antiandrogenen ist nicht erforderlich [44]. Daten zur Langzeittherapie fehlen aber noch.

Unter Gabe von steroidalen Antiandrogenen, z.B. Cyproteronacetat, kommt es zu einer kompetitiven Blockade aller peripheren Androgenrezeptoren einschließlich der

Rezeptoren des Prostatakarzinoms. Bei Einsatz von nicht-steroidalen Antiandrogene, z.B. Bicalutamid oder Flutamid, kommt es zur Blockade sowohl von peripheren als auch von zentralen Androgenrezeptoren, wodurch wiederum die periphere Testosteronwirkung blockiert wird.

In der aktuellen S3-Leitlinie für das Prostatakarzinom wird eine Hormontherapie bei einer PSA-Verdopplungszeit < 3 Monate, bei symptomatischer lokaler Progression, bei nachgewiesener Fernmetastasierung und in adjuvanter Anwendung im Rahmen einer Strahlentherapie oder nach radikaler Prostatektomie empfohlen [54]. Verschreibt man nun entweder GnRH-Agonisten oder Antiandrogene als Monotherapie, spricht man von einfacher Hormonblockade. Der Hauptunterschied zwischen den verschiedenen Medikamenten liegt im Nebenwirkungsspektrum.

GnRH-Agonisten als Monotherapie blockieren lediglich die testikuläre Androgenproduktion, wohingegen über die Nebenniere weiterhin schwach Androgene produziert werden, welche jedoch nur wenig auf das Zellwachstum innerhalb der Prostata einwirken. Da unter Hormonablation das männliche Klimakterium eingeleitet wird, treten als Nebenwirkungen gehäuft Hitzewallungen, Osteoporose und ein ausgeprägter Libido- und Potenzverlust auf [84] [25]. Insgesamt kommt es unter GnRH-Analoga zu einem ausgeprägteren Erscheinen von Nebenwirkungen als unter einer Monotherapie mit Antiandrogeneren.

Steroidale Antiandrogene als Monotherapie führen ebenfalls häufiger zu einer ausgeprägten sexuelle Funktionsstörung, Libidoverlust sowie einem deutlich erhöhten kardiovaskulärem Risiko. Hitzewallungen oder Gynäkomastie sind weniger stark ausgeprägt [29].

Nicht-steroidale Antiandrogene in der Monotherapie scheinen insgesamt besser verträglich zu sein [11]. An unerwünschten Nebenwirkungen kommt es unter nicht-steroidalen Antiandrogeneren am häufigsten zur starker Gynäkomastie und ausgeprägten Hitzewallungen, Libido- und Potenzverlust sind etwas geringer ausgeprägt [29]. Gynäkomastie und Hitzewallungen gelten dabei prinzipiell als gut behandelbare Nebenwirkungen.

*Kunath et al* konnten in ihrer aktuellen Studie zur Antiandrogeneren vs. chirurgische oder medikamentöse Kastration als Monotherapie für das fortgeschrittene Prostatakarzinom o.g. Aspekte zur Verträglichkeit der Medikamente bestätigen. Allerdings konnte für nicht-steroidale Antiandrogene im Vergleich zur medikamentösen Kastration kein Vorteil

hinsichtlich des Gesamtüberlebens oder des Progressionsverhaltens nachgewiesen werden [47].

Kombiniert man die GnRH-Analoga mit Antiandrogenen spricht man von der sog. *maximalen Androgenblockade* (MAB). Dies bedeutet eine Blockade sowohl der testikulären Androgene als auch der Nebennierenandrogene. *Akaza et al* untersuchten in ihrer Studie 2013 den Einfluss der einfachen vs. der maximalen Hormonblockade auf das Gesamtüberleben von Patienten mit Prostatakarzinom. Die Studie zeigte, dass eine MAB im Vergleich zu medikamentöser Kastration bei Patienten mit intermediate oder high risk Prostatakarzinom (evaluiert nach dem CAPRA-Score) einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens mit sich bringt [3].

Allerdings kann es unter MAB bei hormonsensiblen Prostatakarzinomen zu einer sog. Hormonresistenz kommen. Je länger dem Körper Antiandrogene zugeführt werden, desto geringer wird der Anteil an hormonsensiblen Prostatakarzinom-Stammzellen wohingegen der androgenunabhängige Anteil dieser Stammzellen proliferiert. Dieses Phänomen kann bereits 12-18 Monaten nach Beginn einer MAB auftreten. Man spricht fortan von einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom, wenn es unter endokriner Therapie zu einem kontinuierlichen Anstieg des PSA-Wertes kommt [74]. Als eine der neuesten Therapieoption eines CRPC hat sich die Therapie mittels eines CYP17-Inhibitor Abirateron etabliert. Abirateron (Zytiga®) wird nach Versagen einer IAB oder MAB eingesetzt, falls die Patienten noch keine oder nur mild ausgeprägte Symptome haben und der Schritt zur Chemotherapie noch nicht indiziert ist [12]. Abirateron hemmt die Testosteronsynthese intra- sowie extratestikulär. Als weiteres Medikament zur Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms wurde im letzten Jahr auch der hochselektive Androgenrezeptorantagonist Enzalutamid (Xtandi®) zugelassen.

Um die Entwicklung eines solchen kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zu vermeiden bzw. zu verzögern, etablierte sich eine weitere Form der Hormontherapie: die intermittierende Androgenblockade (IAB). Durch wiederholte Therapiepausen sollte die Entwicklung einer Hormonresistenz unterbunden werden. *Botrel et al* konnten in ihrer Metanalyse zu IAB vs. MAB jedoch keinen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens nachweisen. Eine wichtige Therapieoption bleibt die IAB trotz allem, denn das Nebenwirkungsspektrum zeigt einen deutlich geringeren Ausprägungsgrad [74] [18]. Die von Patienten als besser erlebte Lebensqualität durch die Abmilderung der typischen Nebenwirkungen und durch die Rückkehr von Libido und Potenz innerhalb der therapiefreien Intervalle bleibt ein wichtiges Argument bei der Therapiewahl [74] [54].

In der aktuellen S3-Leitlinie hat die hormonablativ Therapie als alleinige Therapie noch keinen Standpunkt als kurativer Therapieansatz; wohl jedoch in Kombinationstherapie. Einen festen Stellenwert hat die Hormontherapie in Hinsicht auf ein verlängertes progressionsfreies Überleben. Bei lymphknotenpositiven Prostatakarzinomen steht die hormonablativ Therapie als systemische Therapie zur Verfügung, v.a. in Kombination mit einer Strahlentherapie. Bei lokal begrenztem Prostatakarzinom besteht aktuell keine Empfehlung zur adjuvanten Hormontherapie nach RPE, wohingegen bei geplanter Radiatio bei Patienten mit hohem Risikoprofil die Empfehlung zur additiven Hormontherapie besteht [54].

### Chemotherapie

Chemotherapeutika spielen in der Primärtherapie des Prostatakarzinoms keine Rolle. Zum Einsatz von Chemotherapeutika (Docetaxel, Carbazitaxel, Mitoxantron) im Rahmen der Behandlung von Prostatakarzinomen kommt es nur dann, wenn sich das Karzinom unter Ausreizen der hormonellen Therapiemöglichkeiten als kastrationsresistent erweist. Nutzen und Nebenwirkungen der Chemotherapie sollten ausführlich mit dem Patienten besprochen werden. Unter Fortführung der Androgenablation sollte bei Patienten im metastasierten Stadium ferner die Gabe von Bisphosphonaten sowie Steroiden erfolgen [54] [69]. Ebenso wichtig ist eine gute schmerztherapeutische Betreuung, um dem Patienten eine möglichst hohe Lebensqualität zu erhalten [74].

### Radionuklidtherapie

Insbesondere bei ausgeprägter symptomatischer ossärer Metastasierung wurde über Jahre eine Radionuklidbehandlung mit Samarium oder Rhenium versucht. Diese Therapien zeichneten sich zum Teil durch eine ausgesprochene Knochenmarkstoxizität aus und zeigten in Studien auf keine Verlängerung des tumorspezifischen Überlebens. Seit gut einem Jahr ist nun Alpharadin (Xiofigo®) zur Therapie des symptomatischen, kastrationsresistenten, ossär metastasierten Prostatakarzinoms zugelassen. Dank der kurzstreckigen Alpha-Strahlung ist die Knochenmarkstoxizität deutlich geringer und in der Zulassungsstudie konnte gegen Placebo und best supportive care eine signifikante Verlängerung des tumorspezifischen Lebens gezeigt werden.

## 2.3 derzeitiger Therapiestandard in Deutschland

### 2.3.1 cT1-2 N0 M0

Zu den primären Therapieoptionen des klinisch lokal begrenzten Prostatakarzinoms (T1-2 N0 M0) zählen die *Active Surveillance*-Strategie, die radikale Prostatektomie, die perkutane Radiatio und die LDR-Brachytherapie (vgl. Leitlinien DGU). *Watchful Waiting* ist für asymptomatische Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren ebenfalls als Therapieoption des lokal begrenzten Prostatakarzinoms anzusehen [74].

Im Stadium T1a ist die RPE die Standardtherapieoption. In den Stadien T1b, T1c und T2 kann alternativ auch die perkutane oder interstitielle Strahlentherapie angewandt werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate, gemessen am PSA-Wert, beträgt nach RPE c.a. 85% , die 10-Jahres-Überlebensrate c.a.75%. Hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate unter der Anwendung von Strahlentherapie zeigten sich vergleichbare Werte, Zehnjahresergebnisse weisen aber einen deutlich geringeren Prozentsatz von 49% auf. Das progressionsfreie Überleben nach Strahlentherapie kann allerdings in Kombination mit einer adjuvanten Hormontherapie verbessert werden [54].

### 2.3.2 cT3-4 N0 M0

Im Stadium des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (T3-4 N0 M0) besteht keine Indikation für die *Active Surveillance*-Strategie, die Defensivstrategie ist in diesem Fall das Prinzip des *Watchful Waiting* lebenslimitierender Komorbiditäten des Patienten.

Die RPE kann im Stadium cT3 als potenziell kurative Therapie durchgeführt werden, im Stadium cT4 ist die RPE nicht mehr indiziert. Eine Lymphadenektomie ist obligat. Alternativ ist die Strahlentherapie in Kombination mit einer mindestens zwei Jahre dauernden adjuvanten Hormontherapie eine Option.

Im Vergleich der Überlebensraten nach RPE in Stadium cT2 und cT3 kann Folgendes gesagt werden: ein T2-Stadium kann mit einer 5-Jahresüberlebensrate von bis zu 80% einhergehen, die Langzeitüberlebensrate bei T3-Tumoren ohne Lymphknotenbefall liegt bei 60%; allerdings besteht in Stadium pT3 ein 30%-iges Risiko für ein Lokalreziv. Die adjuvante Anwendung von nicht-steroidalen Antiandrogen kann in Kombination mit jeder der Primärtherapien das allgemeine Progressionsrisiko um bis zu 45% senken [54] [74].

### 2.3.3 cT1-4 N1

Wenn ein Lymphknotenbefall diagnostiziert wurde, bedingt die Dimension des Befalls die Höhe des Progressionsrisikos. Ob sich nach RPE mit Lymphadenektomie eine sofortige oder verzögerte Hormontherapie als effizienter erweist, ist derzeit noch nicht wissenschaftlich belegt. Daher sollte immer eine Abwägung zwischen gewonnener Lebenszeit und verllorener Lebensqualität aufgrund der Nebenwirkungen einer Androgenablation erfolgen [54].

### 2.3.4 cT1-4 M1

Im Falle eines bereits metastasierten Prostatakarzinoms hat die Behandlungsstrategie einen rein palliativen Charakter. Lokale Therapieverfahren wie die RPE oder die Strahlentherapie sind im Prinzip keine Option mehr.

Gleichwohl gibt es derzeit Berichte über PREs mit extendierter Lymphadenektomie bei singulärer Knochenmetastasierung, deren Therapierationale darauf basieren, dass lediglich vom Primärtumor weitere Metastasen gebildet werden können. Diese Therapien sind aber noch als experimentell zu sehen und bedürfen ihrer Prüfung im Rahmen klinischer Studien.

Das Konzept des *Watchful Waiting* bietet sich nur für einen kurzen Zeitraum an, da es im metastasierten Stadium meist rasch zur Entwicklung von Krankheitssymptomen kommt. Die Behandlung mittels Androgendeprivation gilt als Standardtherapie, zusätzliche Gabe von Chemotherapeutika, Steroiden und Bisphosphonaten verringern das Komplikationsrisiko im weiteren Verlauf der Erkrankung. Lediglich 7 % der Patienten im metastasierten Stadium überleben weitere 10 Jahre, die mittlere Überlebenszeit liegt zwischen 28 und 53 Monaten [54] [74].

### 2.3.5 Therapie des CRPC

Unter Androgenablation kann es zur Proliferation von hormonresistenten Prostatakarzinom-Stammzellen und somit zur Entwicklung eines sog. kastrationsresistenten Prostatakarzinomes (CRPC) kommen. Trotz dieser Tatsache ist die Weiterführung der Hormontherapie noch obligat.

Die bestehende hormonelle Therapie wird zur MAB erweitert. Entzieht man den Patienten

nach Behandlung mit MAB wiederum die Antiandrogene, stellt sich bei bis zu 30% der Patienten ein temporärer Abfall des Serum-PSA-Wertes ein. Treten trotz MAB ansteigende PSA-Werte auf, ist der Austausch eines Antiandrogens gegen ein adäquates anderes Präparat eine Option zur Stabilisierung des PSA-Wertes [74] (vgl. Schmelz et al., 2010). Die nächsten Behandlungsoptionen des CRPC stellen aktuell Abirateron und Enzalutamid sowie die Chemotherapie mit Docetaxel oder Carbazitaxel als auch die Radiouklidtherapie mit Alpharadin dar (s. Kapitel 2.2). In welcher Reihenfolge diese Substanzen bzw. bei welchem Metastasierungsmuster welche Substanz bevorzugt werden sollte, ist Gegenstand aktueller klinischer Studien.

Bereits 1941 beschrieben *Huggins und Hodges* die Sensitivität der Prostatakarzinomzellen auf hormonelle Behandlung. Seitdem wurde die Hormontherapie des Prostatakarzinoms immer weiter entwickelt und erforscht. Während die Hormontherapie im metastasierten Stadium und in der adjuvanten Behandlung etabliert ist, hat sie derzeit keinen festen Stellenwert in der Therapie lokalisierter Prostatakarzinome von Patientin mit einer Lebenserwartung von >10 Jahren [37].

## **2.4 DHB: Originalstudie nach Dr. Robert Leibowitz**

### **2.4.1 Dr. Robert Leibowitz: Triple Hormone Blockade**

Dr. Robert L. Leibowitz ist praktizierender Hämatologe, Onkologe und Internist in Los Angeles, Kalifornien. Seit 1991 hat sich Dr. Leibowitz im Rahmen der „Compassionate Oncology Medical Group“ auf die Behandlung von Prostatakrebs spezialisiert und entwickelte für Patienten mit klinisch lokalisiertem oder lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinomen eigens eine neue Therapieform, die sog. Dreifache Hormonblockade.

Dr. Leibowitz' Überzeugung ist es, dass es nur unter einer längerfristigen hormontherapiefreien Zeit zu einer Verlängerung der Überlebenszeit kommt, da es sowohl unter maximaler Androgenblockade als auch unter intermittierender Androgenblockade zur gesteigerten Provokation von hormonresistenten Tumorzellen kommt [54]. Aus diesem Grund besteht die Dreifache Hormonblockade nach Leibowitz aus einem einmaligen Zyklus von 13-monatiger Dauer und der kombinierten Gabe von einem LH-RH-Agonisten, einem nichtsteroidalen Antiandrogen und einem 5- $\alpha$ -Reduktase-Hemmer. Anschließend erfolgte die sog. Erhaltungstherapie mit der kontinuierlichen



Weitereinnahme des 5- $\alpha$ -Reduktase-Hemmers auf unbestimmte Zeit.

Die Originalstudie zur Dreifachen Hormonblockade von Dr. Leibowitz schloss 110 Patienten ein, welche zwischen 1990 und 1999 an der Studie teilnahmen und retrospektiv evaluiert wurden. Voraussetzungen des Patientenkollektivs waren die hier aufgeführten Kriterien:

- Stadium cT1-3
- Histologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata
- Keine Vortherapie

Die Effektivität der Behandlung wurde an folgenden Parametern bemessen:

- Verlauf des PSA-Wertes
- Zeit bis zum Abfall des PSA-Wertes unter die Nachweisgrenze von  $\leq 1$ ng/ml
- Krankheitsspezifisches Überlebenszeit, sog. „disease-specific-survival“

Sowohl während des DHB als auch in der Zeit der Erhaltungstherapie wurde der PSA-Wert in 3-monatigem Abstand evaluiert. Ebenso wurden der Serum-Testosteron-Spiegel und das Auftreten von Nebenwirkungen im Verlauf beobachtet.

Eine detaillierte Darstellung und Diskussion der Ergebnisse finden sich in Kapitel 5.2. Obwohl die mittlere Nachbeobachtungszeit nur 3 Jahre umfasste, ließen die Ergebnisse der Originalstudie nach Dr. Leibowitz die Dreifache Hormonblockade mit anschließender Erhaltungstherapie als mögliche Alternative zur effektiven Behandlung von klinisch lokalisiertem oder lokal fortgeschrittenem Prostatakrebs erscheinen [51] [52].

#### **2.4.2 Dreifachhormonblockaden-Therapie, aktuelle Studie**

Aufgrund der erfolgsversprechenden Ergebnisse, die Dr. Leibowitz in den USA publiziert und praktiziert, haben auch im deutschsprachigen Raum zahlreiche Patienten diese Therapieform zur Behandlung ihres diagnostizierten Prostatakarzinoms gewählt, obwohl es sich um keine anerkannte oder in den Leitlinien erwähnte Behandlungsstrategie handelt. In Zusammenarbeit mit dem Bund für Prostatakrebs Selbsthilfe e.V. (BPS) wurde im Rahmen dieser Dissertationsarbeit die klinischen Daten dieser Patienten zusammengetragen und analysiert, um ein Vergleichskollektiv zu der Originalstudie von Dr. Leibowitz zu schaffen.

## 2.5 Zielsetzung und Fragestellung dieser Disseration

Die aktuelle Studie zur Dreifachen Hormonblockade ist Gegenstand zweier Doktorarbeiten. Die Interessensschwerpunkte der vorliegenden Dissertationsarbeit liegen v.a. auf der progressionsfreien Überlebensdauer unter alleiniger DHB-Therapie, auf der Reproduzierbarkeit der Pioneerstudie von Dr. Robert Leibowitz, auf dem Ausprägungsgrad der erektilen Dysfunktion unter DHB-Therapie und zuletzt auf dem Vergleich mit anderen Therapieverfahren.

### 2.5.1 progressionsfreie Überlebensdauer unter DHB-Therapie

Als Progression wurde ein ansteigender PSA-Wert im Verlauf der Nachbeobachtungszeit gewertet.

In dieser Dissertation wurden folgende konkreten Fragen bearbeitet:

- ***Welchen Einfluss haben unterschiedliche klinische und histopathologische Variablen der Karzinompatienten auf die progressionsfreie Überlebensdauer?***
- ***Welche Einteilung der Patienten in Risikogruppen ist sinnvoll?***
- ***Wie verhält sich der PSA-Verlauf des Gesamtkollektives und der Risikogruppen?***
- ***Gibt es eine Korrelation zwischen Risikogruppe und progressionsfreier Überlebensdauer?***

### 2.5.2 Reproduzierbarkeit der Originalstudie nach Leibowitz

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Dissertationsarbeit liegt in der Frage nach der Reproduzierbarkeit der Originalstudie nach Dr. Robert Leibowitz bzw. im Vergleich der Ergebnisse der aktuellen Studie mit denen der Erstpublikation.

- *Inwieweit lässt sich die Originalstudie von Dr. Leibowitz in Deutschland reproduzieren?*
- *Inwiefern lassen sich die Ergebnisse der beiden Studien miteinander vergleichen?*

### **2.5.3 Erektile Dysfunktion unter DHB-Therapie**

Da Sexualstörungen v.a. in Form von erektiler Dysfunktion oft unweigerlich auftretende Nebenwirkungen sowohl von lokaler als auch von hormoneller Therapie bei Prostatakarzinomen sind, hat die Frage nach entsprechenden Nebenwirkungen unter Anwendung der DHB ebenfalls hohe Relevanz.

- *Wie ausgeprägt ist die erektile Dysfunktion vor, während und nach einer DHB-Therapie?*

### **2.5.4 Vergleich mit anderen Therapieverfahren**

Zum Abschluss der Dissertationsarbeit ist ferner noch die Frage nach dem Vergleich zwischen den bereits unter Kapitel 2.2 genannten Therapieverfahren und dem Therapieansatz der DHB von besonderem Interesse.

- *Welche Schlüsse lassen sich aus dem Vergleich zwischen den derzeit angewandten Therapieformen bei Prostatakarzinom und der Behandlungsstrategie der DHB ziehen?*

## **3 Material und Methodik**

### **3.1 Studiendesign**

#### **3.1.1 Studienart**

Die vorliegende Studie wurde in Form einer retrospektiven Befragung von Patienten aus der gesamten Bundesrepublik Deutschland mittels einheitlicher Fragebögen durchgeführt. Im Folgenden wird in Kapitel 3.1.2 der Studienablauf, in Abschnitt 3.2 die Datenerhebung und in Abschnitt 3.3 das Patientenkollektiv vorgestellt. Untersucher der Studie sind Professor Dr. Michael Stöckle, Chefarzt der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums Homburg/Saar, Privatdozent Dr. Jörn Kamradt, ehemaliger leitender Oberarzt der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums Homburg/Saar, und Lena Gabriel, Fachärztin der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Universität des Saarlandes und Doktorandin der Klinik für Urologie.

#### **3.1.2 Studienablauf**

Ein erstes Treffen zur Umsetzung der DHB-Studie fand 2006 zusammen mit Rolf-Rainer Damm und Christian Ligensa statt, beide tätig beim Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS). Im darauffolgenden Jahr 2006/2007 kam es zur Ausarbeitung und Fertigstellung der Fragebögen. Im gleichen Jahr 2007 wurde das Ethikvotum der aktuellen Studie von der Ärztekammer des Saarlandes erteilt.

Daraufhin wurden noch im gleichen Jahr die ersten Fragebögen versandt und bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups in den Jahren 2009-2011 insgesamt 457 Patienten postalisch angeschrieben.

Die Teilnahme der Patienten war freiwillig; sie erhielten per Post ein Aufklärungsschreiben, eine Einwilligungserklärung und die Fragebögen mit der Bitte um Teilnahme und Rücksendung der ausgefüllten Fragebögen in einem beigefügten frankierten Rücksendeumschlag.

Sämtliche beantworteten Fragebögen wurden in einer für diese Studie erstellten Datenbank zusammengetragen, bearbeitet und unter entsprechenden Gesichtspunkten hinsichtlich der Fragestellungen und Interessensschwerpunkte dieser Disserationsarbeit

ausgewertet.

## **3.2 Datenerhebung**

Zur Erfassung der studienrelevanten Patientendaten wurden die im Anhang Nr. 1 bis Nr. 3 dargestellten Fragebögen verwendet.

### **Aufbau der Fragebogenstudie**

#### Fragebogen A

Der erste Fragebogen wurde an jeden Patienten nur einmalig versandt und diente der Ersterfassung und der Diagnosesicherung jedes Patienten vor Beginn der DHB-Therapie.

#### Fragebogen B

Der zweite Fragebogen, der ebenfalls nur einmalig an die Patienten verschickt wurde, diente der Verlaufsbeobachtung während und nach der DHB-Therapie. Fragebogen B wurde zusätzlich erweitert um ein Labordatenblatt, welches für die Studie relevante Parameter im zeitlichen Verlauf erfasste.

#### Fragebogen C

Der dritte Fragebogen diente ausschließlich der Verlaufsbeobachtung der Patienten nach Beendigung der DHB-Therapie und unter bestehender Erhaltungstherapie. Im Gegensatz zu Fragebogen A und Fragebogen B wurde Fragebogen C mehrmals an die Patienten versandt, um eine ausreichend lange Beobachtungszeit gewährleisten zu können.

### **Inhalte der Fragebögen**

#### Fragebogen A

Wie bereits vorweggenommen, beschäftigt sich der Fragebogen A inhaltlich mit der Ersterfassung zur Dreifach-Hormonblockade, mit Schwerpunkt zum Einen auf der Diagnosestellung des Prostatakarzinoms selbst und zum Anderen auf dem Gesundheitsstatus des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose.

Im Hinblick auf die Diagnosesicherung wurden folgende Angaben erfragt: das Datum der Diagnosestellung, der PSA-Wert bei Diagnose, die Art der Diagnosesicherung, das klinische Stadium nach der TNM-Klassifikation, die Histologie (Gleason Score, Grading),

weitere eventuell durchgeführte Diagnostikverfahren zur Abklärung der Tumorausbreitung und gegebenenfalls Angaben zu bereits angefangenen oder durchgeführten Vortherapien.

Von Interesse bezüglich des Status des Patienten bei Diagnosestellung waren v.a. das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose, der jeweilige Gesundheitszustand, welcher anhand des Karnofsky-Index erfragt wurde, und die erektile Funktion vor Beginn der DHB-Therapie, welche mit Hilfe des IIEF-Scores erfasst wurde. Desweiteren wurde festgehalten auf welchem Weg der Patient auf die DHB-Therapie aufmerksam wurde.

### Fragebogen B

Mit dem zweiten Fragebogen B sollte hauptsächlich der Verlauf während der DHB-Therapie erfasst werden. Hier wurde der Patient gebeten, Angaben zu machen zu der Therapiedauer, zu der entsprechenden Medikation der DHB sowie zu eventuellen Nebenwirkungen, die unter Behandlung aufgetreten waren. Zudem wurde nach etwaigen Zusatztherapien neben der DHB sowie nach der Dauer und Medikation der Anschlusstherapie, der sog. Erhaltungstherapie, gefragt.

Zuletzt wurden Angaben bezüglich der Laborkontrolluntersuchungen während der DHB-Behandlung abgefragt, um den Verlauf und den Effekt der DHB über einen längeren Zeitraum beurteilen zu können. Die entsprechend geforderten Laborwerte waren der PSA-Wert (ng/ml), der Testosteron-Wert (ng/ml), der Hb-Wert (g/dl) und der AP-Wert (U/l).

### Fragebogen C

Anhand des dritten Fragebogens C sollte der Krankheitsverlauf nach Abschluss der DHB-Therapie erfasst werden. In dieser Dissertationsarbeit liegt der Schwerpunkt v.a. auf der Aus- und Bewertung der Ergebnisse dieses letzten Fragebogens C.

Ein wichtiges Element des Fragebogen C ist die Frage nach weiteren zusätzlichen Therapien, die nach Beendigung der DHB noch in Anspruch genommen werden mussten, bzw. die Frage, von welcher Art diese Therapien gegebenenfalls waren. Ebenso bedeutsam in Fragebogen C war der Punkt, ob im Laufe der DHB-Behandlung bzw. der Nachbeobachtungszeit ein klinischer und/oder bildmorphologisch nachgewiesener Tumorprogress festgestellt werden konnte.

Gleichermaßen wie in Fragebogen A wurde auch im letzten Fragenbogen nochmals anhand des IIEF-Scores nach einer erektilen Dysfunktion gefragt, dieses Mal bezogen auf die Situation nach Beendigung der DHB-Behandlung. Abschließend wurde der Patient

erneut aufgefordert, die o.g. Laborparameter der regelmäßig erfolgten Kontrolluntersuchungen anzugeben, um die Nachbeobachtungszeit der DHB ausreichend beurteilen zu können.

## Patientenkollektiv

### Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Patienten Kriterien dienen dem Ein- oder Ausschluss in bzw. aus der DHB-Studie:

<u>Einschlusskriterien</u>	<u>Ausschlusskriterien</u>
- Alter $\geq$ 18 Jahre	- Alter $<$ 18 Jahre
- Erstmanifestation des PCa	- Rezidiv des PCa
- Kein Anhalt für Zweitkarzinom	- Weitere Karzinomvorkommen
- Keine Fernmetastasen	- Bestehende Vortherapien
- DHB als Ersttherapie	- Nur palliativer Therapieansatz

### Erfasste Patientendaten

Neben den Patientendaten, die sich im Detail mit der Diagnosestellung des Prostatakarzinoms und dem Status des Patienten vor, während und nach der DHB beschäftigen (s. Kap. 3.2 und Anhang Nr. 1 bis Nr. 3), sind folgende Stammdaten der Patienten erfasst worden: voller Name, Anschrift, eMail-Adresse und Telefonnummer. Zusätzlich wurde jedem Patienten eine persönliche ID-Nummer zugewiesen, um die Datenbank zu anonymisieren und den Prozess der Auswertung zu vereinfachen.

## 3.3 Datenbank

### 3.3.1 FileMaker Pro

Um alle Patientendaten übersichtlich verwalten zu können, wurden sämtliche Daten in einer Datenbank zusammengetragen. Die Datenbank dieser Studie wurde mit dem Programm *FileMaker Developer 7*, einer der führenden und sehr leistungsstarken Datenbank-Softwares, unter Leitung von PD Dr. med. Jörn Kamradt in einer weiteren Dissertationsarbeit kreiert und in der vorliegenden Dissertation entsprechend der

Fragestellungen erweitert und ausgewertet.

### **3.3.2 Struktur der Datenbank**

Prinzipiell liegen dieser Dissertationsarbeit zwei aufeinander aufbauende Datenbanken zugrunde. Das Datenmaterial zu den Datenbanken ergibt sich aus den rückgesandten Fragebögen der Patienten und den darin angegebenen Informationen.

Die erste Datenbank enthält sämtliche Stammdaten der Patienten und ermöglicht die Zuweisung einer persönlichen anonymen Patienten-ID bzw. das Bearbeiten der Patientenkontakte. Die zweite Datenbank ist die relevantere hinsichtlich der eigentlichen Auswertung der DHB-Studie. In dieser Datenbank liegen alle drei Fragebögen sowie ein Laborformular in Reinform vor. Hier wurden sämtliche Daten der Patienten unter der entsprechenden ID eingetragen, gesammelt und gespeichert.

Alle Fragebögen und das Laborformular liegen in einem Such-Modus, Browse-Modus und Layout-Modus vor. Auf diese Weise kann das gesamte Patientenkollektiv hinsichtlich der Fragestellungen durchsucht, gefiltert und bearbeitet werden.

### **3.3.3 Auswertung der Datenbank**

Der Browse-Modus ermöglicht es, die Information aus den rückgesandten Fragebögen exakt in die Datenbank zu übertragen. Im Such-Modus der Datenbank ist es möglich, die entscheidenden Informationen hinsichtlich der konkreten Fragestellungen zu filtern und die Daten zur weiteren Auswertung zu exportieren. Der Layout-Modus erlaubt es, Verknüpfungen innerhalb der Datenbank zu schaffen, sodass die relevanten Daten strukturiert und zusammengestellt werden können.

In Bezug auf die Frage nach einer Einteilung des Patientenkollektivs in Risikogruppen wurde das bereits bestehenden Layout des Fragebogen A um folgende Gliederung in Risikogruppen erweitert:

- Risikogruppe: PSA-Wert bei Diagnose
- Risikogruppe: Gleason-Score
- Risikogruppe: positive Stanzbiopsien
- Risikogruppe: Alter bei Diagnose
- Risikogruppe: klinisches T-Stadium
- Risikogruppe: CAPRA-Score



Ebenso wurden Fragebogen A bzw. Fragebogen C um die Einteilung der erektilen Dysfunktion vor und nach DHB-Therapie nach dem IIEF-Score ergänzt (s. Anhang Nr. 4).

Die für die jeweilige Fragestellung relevanten Daten wurden aus der Datenbank in das Programm *Microsoft Office Excel* exportiert. Für die gezielte Sortierung sowie für die statistische Auswertung wurde das Programm *Matrix Laboratory (Matlab)* verwendet. *Matlab* ist ein dialogorientiertes Programmsystem für numerisches Rechnen und Visualisierung von Ergebnissen und ermöglicht u.a. das Filtern, die Integration und die Optimierung von Daten. Hierfür wird ein sog. Skript geschrieben, welches die aus der Datenbank exportierten Excel-Dateien nach bestimmten Regeln und Kriterien systematisiert. Eine detaillierte Beschreibung dieser Regeln befindet sich in Kapitel 4.4. Die analysierten Daten wurden wiederum in neuen Excel-Dateien angelegt. Sämtliche Graphiken und Tabellens dieser Dissertationsarbeit wurden anhand dieser Excel-Dateien erstellt und bearbeitet. Für den statistischen Teil dieser Dissertationsarbeit wurde mit dem bekannten Programm *IBM SPSS Statistics* gearbeitet.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Datenanalyse**

Die Vorgehensweise bezüglich der Datenanalyse wurde bereits in Kapitel 3.3 umschrieben. Anhaltspunkte hinsichtlich der Analyse waren die Fragestellungen dieser Dissertationsarbeit. Zunächst erfolgt in Kapitel 4.2 eine Auswertung von Daten zur DHB-Studie selbst wie z.B. der Behandlungs- und Beobachtungsdauer und der Daten des Patientenkollektivs. In Kapitel 4.3 wird die Frage nach den unterschiedlichen Voraussetzungen der Patienten bearbeitet. Hierzu wurden die Patienten in Risikogruppen eingeteilt und die entsprechenden Daten ausgewertet. Im Anschluss daran erfolgt in Kapitel 4.4 die Darstellung der verschiedenen PSA-Verläufe unter dem Aspekt der progressionsfreien Überlebensdauer. Abschnitt 4.5 enthält die Analyse der Daten aus Kap. 4.4 hinsichtlich der Korrelation zwischen Risikogruppe und progressionsfreiem Überleben. Das letzten Kapitel 4.6 stellt die Datenlage der Frage der erektilen Funktion vor, während und nach einer DHB-Therapie dar.

### **4.2 Allgemeine Daten zur DHB-Therapie**

#### **4.2.1 Rücklaufquote der Fragebögen**

Insgesamt wurden in der vorliegenden Studie 457 Patienten angeschrieben. Von diesen 457 versandten Fragebögen wurden 231 beantwortete Fragebögen zurückgesandt. Im Vergleich zur der Dissertationsarbeit von Herrn Dr. Schmitt differiert die Patientenzahl, da auch nach dem Erhebungs- und Rücksendeschluss für seine Arbeit noch einige Fragebögen versandt bzw. zurückgeschickt wurden. Die Angaben aus diesen Patientenbögen konnten bei der Dissertationsarbeit von Herrn Dr. Schmitt folglich nicht berücksichtigt werden und wurden in der vorliegenden Arbeit in die Datenbank eingepflegt und ausgewertet.

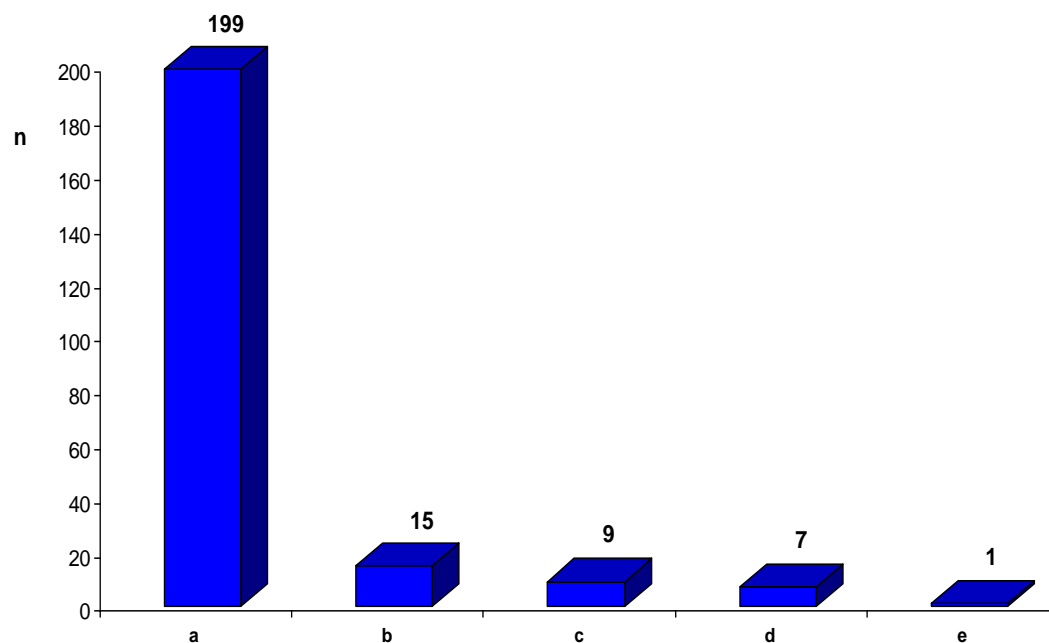


Abb. 4: Rücklaufquote der DHB-Studie,  $n_{\text{gesamt}} = 457$  (a = beantwortete Fragebögen, b = kein weiterer Kontakt, c = verstorben, d = Empfänger nicht zu ermitteln, e = doppelt o.ä.)

Somit beläuft sich die Rücklaufquote dieser Studie auf 50,6%. Alle Angaben der 199 Patienten, von denen ausreichend ausgefüllte Fragebögen vorliegen, wurden in der Datenbank festgehalten. Trotz weiterer Bemühungen waren keine Informationen zu den restlichen 32 Patienten erhältlich.

Nach ausreichender Prüfung der Patientendaten nach den festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie (vgl. Kapitel 3.2) erwiesen sich hinsichtlich der in Kap. 2.5 aufgeführten Fragestellungen insgesamt 143 der 199 Patienten relevant für die DHB-Studie.

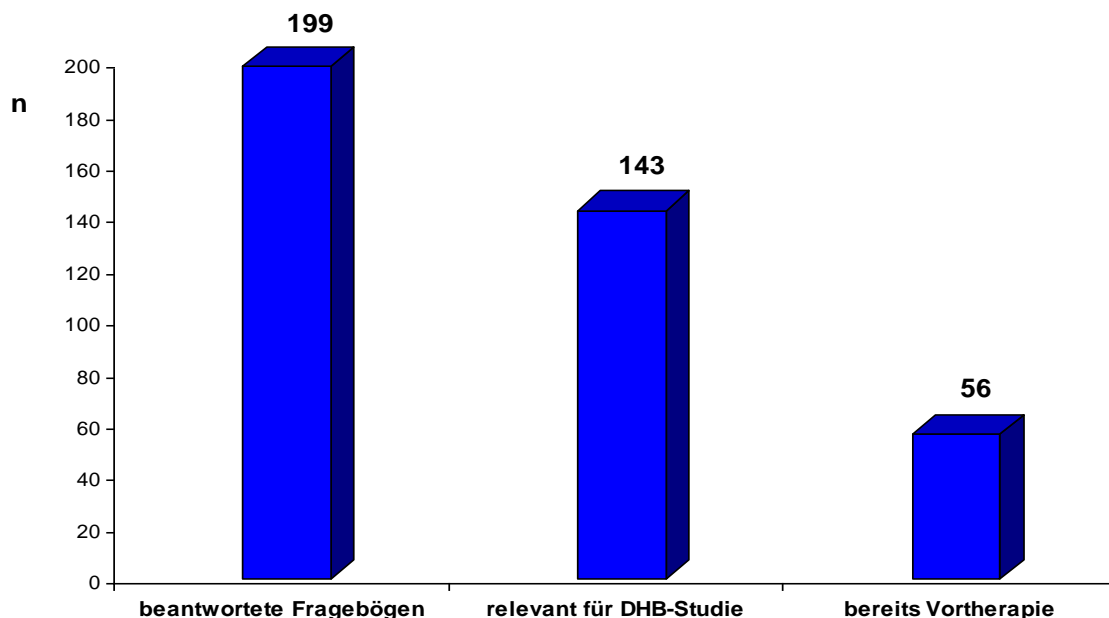


Abb. 5: Relevantes Patientenkollektiv der DHB-Studie

Die Auswertung und die Beurteilung dieser Studie stützte sich auf die Angaben dieser 143 Patienten, die die Voraussetzungen für die DHB-Studie gänzlich erfüllen.

#### 4.2.2 Nachbeobachtungszeit

	MW	SD
<b>Beobachtungsdauer DHB</b>	4,4 Jahre	1,70 Jahre
<b>Behandlungsdauer DHB</b>	13,6 Monate	1,85 Monate

Tab. 1: Nachbeobachtungszeit der DHB-Studie, n<sub>gesamt</sub> = 143

Im Durchschnitt erhielten die 143 Patienten für 13,6 Monate die DHB-Therapie und wurden ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns für durchschnittlich 4,4 Jahre im Verlauf beobachtet.

### 4.2.3 Medikation der DHB-Therapie

Medikation	n	in %
LH-RH Analoga, 150mg Bicalutamid / Tag, 0,5mg Dutasterid / Tag	8	5,71
LH-RH Analoga, 150mg Bicalutamid / Tag, 5mg Finasterid / Tag	95	67,86
LH-RH Analoga, 750mg Flutamid / Tag, 0,5mg Dutasterid / Tag	1	0,71
LH-RH Analoga, 750mg Flutamid / Tag, 5mg Finasterid / Tag	28	20,00
andere	8	5,71

Tab. 2: unterschiedliche Medikationen der DHB-Therapie, n<sub>gesamt</sub> = 140

Die medikamentöse Behandlung der DHB-Therapie setzt sich nach Leibowitz immer zusammen aus einem LH-RH-Analogen, einem nicht-steroidalen Antiandrogen und einem 5- $\alpha$ -Reduktase-Hemmer.

Die in der vorliegenden Studie mit 67,9% am häufigsten angewandte Kombination besteht aus einem LH-RH-Analogen, Bicalutamid als nicht-steroidales Antiandrogen und Finasterid als 5-  $\alpha$ -Reduktase-Hemmer.

### 4.2.4 Erhaltungstherapie

Ein weiterer essentieller Teil der DHB-Behandlung besteht in der Erhaltungstherapie mittels eines 5-  $\alpha$ -Reduktase-Hemmers auf unbestimmte Zeit nach Beendigung der Triple-Therapie. In den folgenden Graphiken beschreibt die x-Achse die beiden Variablen („begonnen“ vs. „nicht begonnen“ bzw. „beendet“ vs. „nicht beendet“), die z-Achse gibt die Anzahl „n“ des Patientenkollektives an.

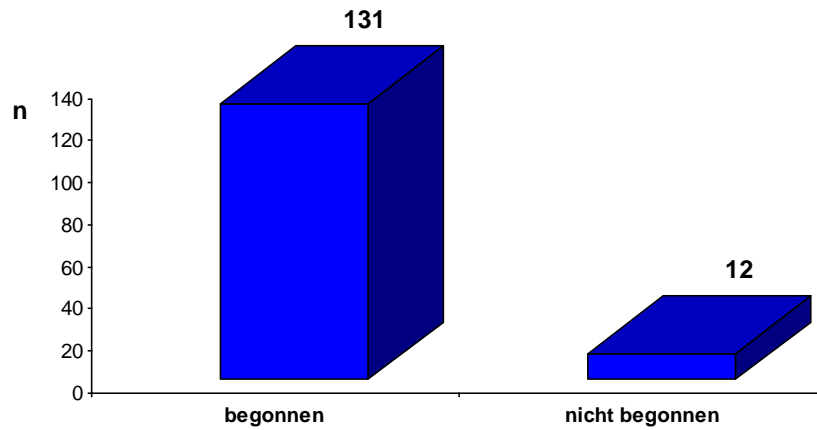


Abb. 6: Erhaltungstherapie mittels 5-  $\alpha$ -Reduktase-Hemmer nach Beendigung der DHB-Therapie,  $n_{\text{gesamt}} = 143$

131 (91,6%) von 143 Patienten haben unmittelbar nach Beendigung der DHB-Therapie mit der Erhaltungstherapie begonnen, von denen wiederum 111 Patienten (84,7%) zum Zeitpunkt des letzten Fragebogens C die Erhaltungstherapie immernoch fortführten.

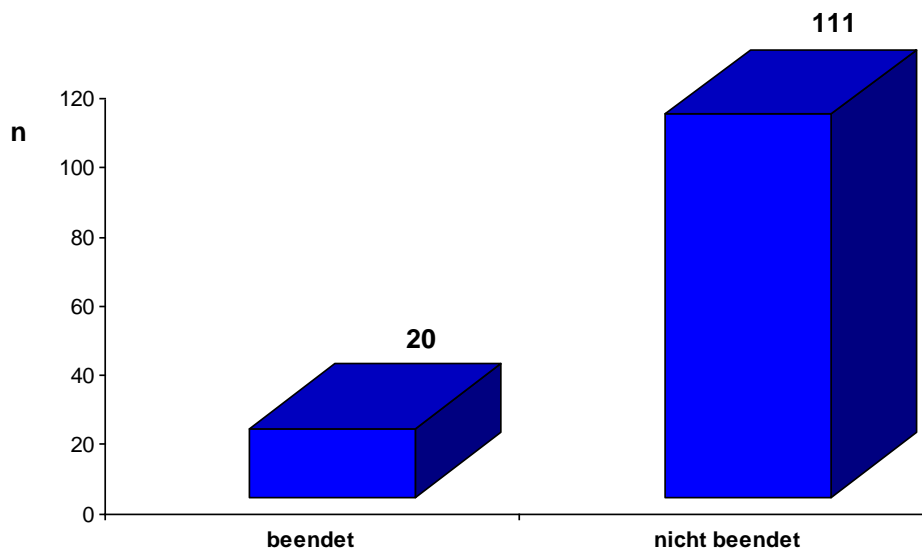


Abb. 7: Erhaltungstherapie mittels 5-  $\alpha$ -Reduktase-Hemmer nach Beendigung der DHB-Therapie,  $n_{\text{gesamt}} = 131$

Die Medikation der Erhaltungstherapie bestand aus einem 5-  $\alpha$ -Reduktase-Hemmer, die

Einnahme erfolgte einmal täglich. Der überwiegende Anteil der Patienten (88,5%) erhielt den 5- $\alpha$ -Reduktase-Hemmer Finasterid.

Medikation	n	in %
0,5 mg Dutasterid	13	9,9
5 mg Finasterid	116	88,5
andere	2	1,5

Tab. 3: unterschiedliche Medikation der Erhaltungstherapie, n<sub>gesamt</sub> = 131

#### 4.2.5 Weitere Therapien

Von großem Interesse ist die Frage, wieviele der Patienten nach Beendigung der DHB-Therapie eine weitere Therapie des Prostatakarzinoms in Anspruch genommen haben bzw. nehmen mussten. In den nachfolgenden Graphiken werden auf der x-Achse die Variablen („Anschlussstherapie“ vs. „keine Anschlussstherapie“ bzw. die Auswahlmöglichkeit an Anschlussstherapien) veranschaulicht, die z-Achse gibt erneut die Anzahl „n“ des Patientenkollektives wieder.

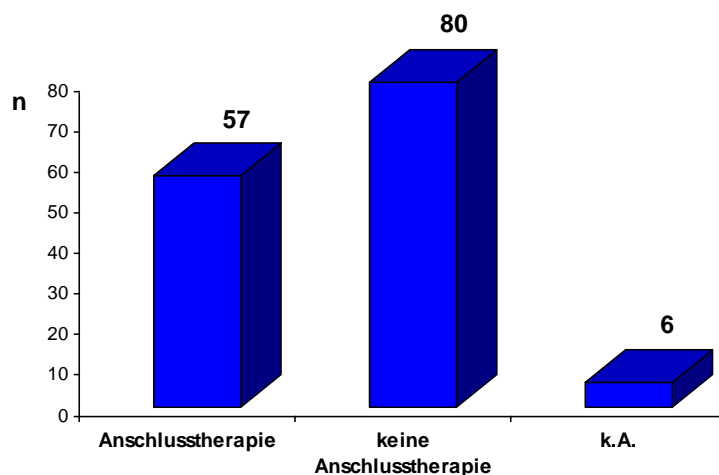


Abb. 8: Anschlussstherapie nach Beendigung der DHB, n<sub>gesamt</sub> = 143

Von 143 Patienten haben 80 der Patienten (55,9%) keiner weiteren Therapie mehr, 57 der Patienten eine weitere Therapie (39,9%) durchgeführt. Von 6 der Patienten (4,2%) gab es keine Angaben bezüglich einer Anschlussstherapie.

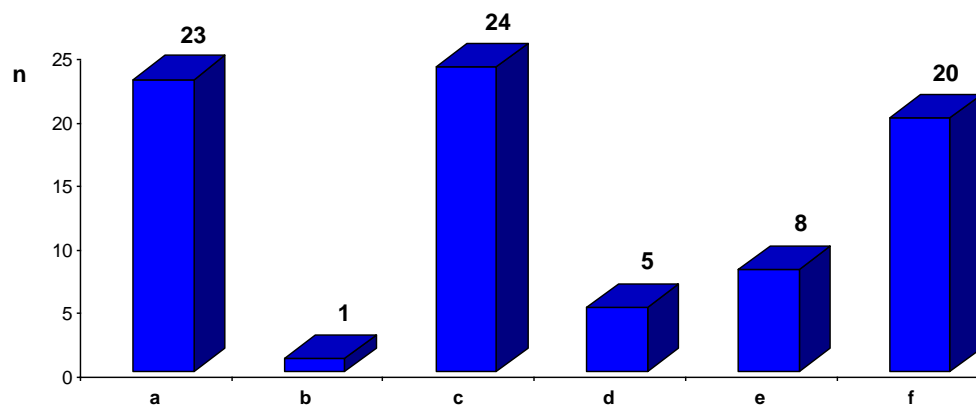


Abb. 9: Anschlusstherapie nach Beendigung der DHB (Mehrfachantwort möglich, a = erneute DHB, b = Chemotherapie, c = Bestrahlung, d = Brachytherapie, e = Operation, f = andere),  $n_{\text{gesamt}} = 57$

Wurden weitere Therapien in Anspruch genommen, bestanden diese überwiegend in einer Bestrahlungstherapie (50,9 %) oder in einer erneuten DHB-Therapie (40,4%).

#### 4.2.6 Progressionsverhalten

Unabhängig vom PSA-Verlauf des Patientenkollektivs (vgl. Kapitel 4.4) wurden bereits in Fragebogen C Angaben zum Progressionsverhalten des Prostatakarzinoms erhoben. Auf den nachfolgenden Graphiken stellt die x-Achse die Variablen dar („nein“ vs. „ja“ bzw. Antwortauswahl bezüglich der Tumorprogression), wohingegen die z-Achse wiederum die Anzahl „n“ der Patienten aufführt.



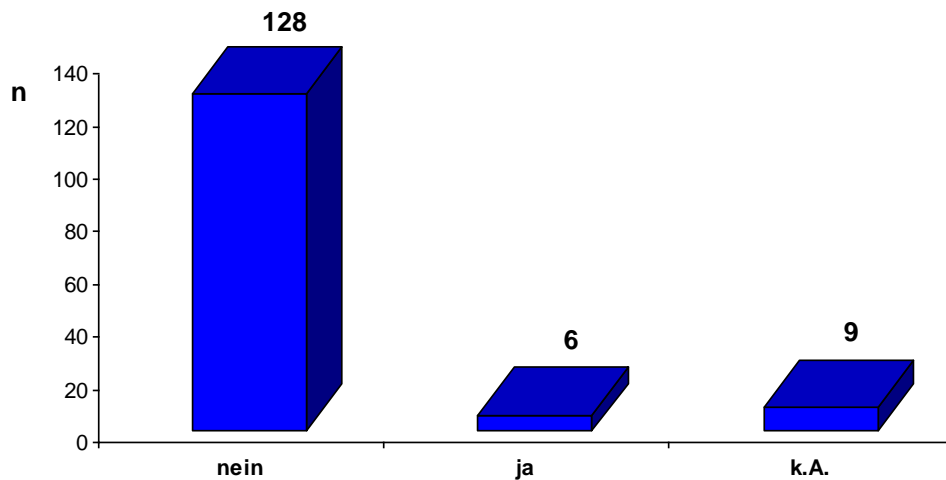


Abb. 10: Progressionsverhalten nach Beendigung der DHB,  $n_{\text{gesamt}} = 143$

Bei 128 der 143 Patienten (89,5%) war keine Tumorprogression (symptomatisch oder diagnostisch nachgewiesen; alleiniger PSA-Anstieg zählte nicht hierzu) zum Zeitpunkt des aktuellsten Fragebogens C bekannt.

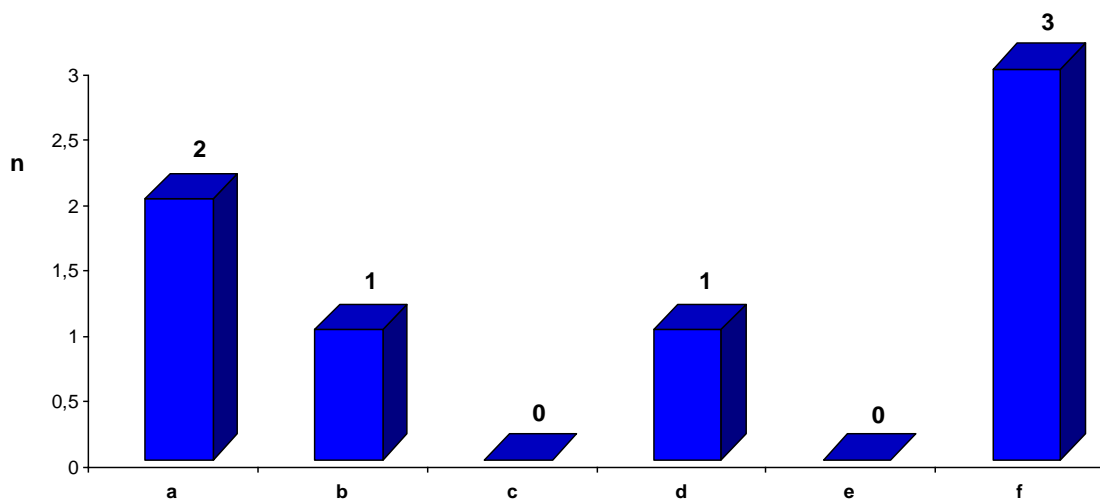


Abb. 11: Progressionsverhalten nach Beendigung der DHB (Mehrfachantwort möglich, a = Knochenmetastasen, b = Lymphknotenmetastasen, c = andere Metastasen, d = Miktionsprobleme, e = Nierenstau, f = andere),  $n_{\text{gesamt}} = 6$

Bei 6 Patienten (4,2% ) war der Tumor progredient, von denen wiederum 5 (83,3%) daraufhin eine Anschlussstherapie begannen, 1 Patient (16,7%) hingegen nicht.

## 4.3 Unterschiedliche Voraussetzungen der Patienten

### 4.3.1 Verteilung der Risikogruppen

Wie bereits in Kapitel 3.3.3 erwähnt, wurde das gesamte Patientenkollektiv in verschiedene Risikogruppen eingeteilt, um zwischen den unterschiedlichen Voraussetzungen der Patienten bezogen auf ihr Krankheitsschwere und damit das erhöhte Rezidivrisiko zu differenzieren.

Als eine sinnvolle und aussagekräftige Einteilung wurden die nachfolgend beschriebenen Risikogruppen erachtet. In den unten aufgeführten Abbildungen Nummer 13 bis 18 kennzeichnet die x-Achse die jeweilige Risikogruppe bzw. die Einteilung der Patienten innerhalb der Risikogruppe, während auf der z-Achse die Anzahl „n“ der Patienten dargestellt wird.

#### 4.3.1.1 PSA-Wert bei Diagnose

Die erste Risikogruppierung teilt das Patientkollektiv nach der Höhe des PSA-Wertes zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein. Innerhalb der Risikogruppe „PSA-Wert bei Diagnose“ wurde das Gesamtkollektiv der Patienten (n=143) unterteilt in weitere vier Einzelgruppen (vgl. Kapitel 4.4.2.1) :

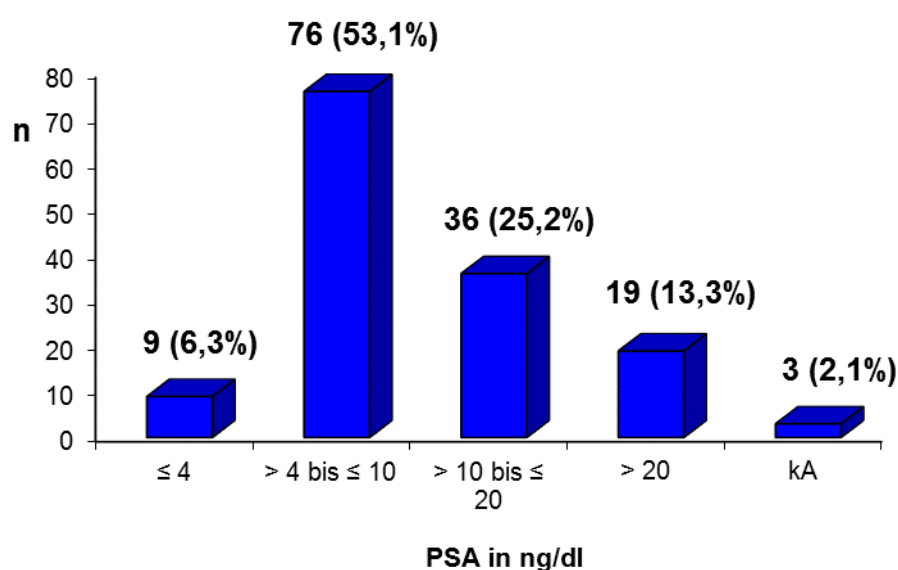


Abb.12: Risikogruppe 1, PSA-Wert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose,  $n_{\text{gesamt}} = 143$

### 4.3.1.2 Gleason-Score

Die zweite Risikogruppierung unterteilt das Patientenkollektiv nach der Gesamtsumme des individuellen Gleason-Scores zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Das Gesamtkollektiv der Risikogruppe „Gleason-Score“ (n=143) wurde nochmals aufgeteilt in zwei weitere Einzelgruppen (vgl. Kapitel 4.4.2.2):

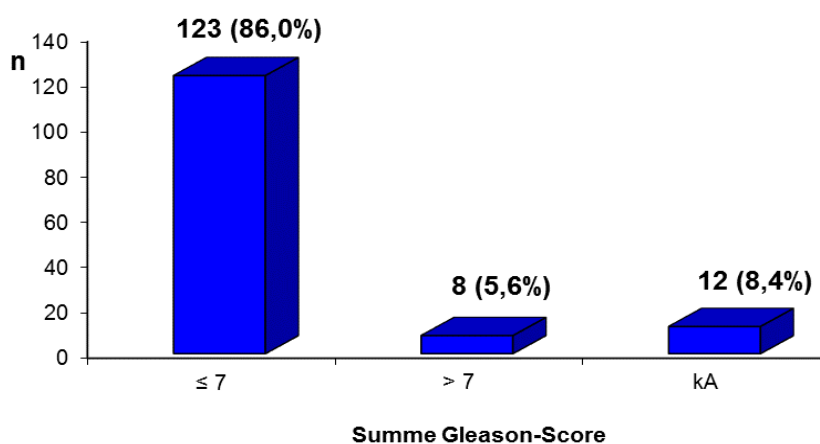


Abb. 13: Risikogruppe 2, Gleason-Score zum Zeitpunkt der Erstdiagnose,  $n_{\text{gesamt}} = 143$

### 4.3.1.3 Positive Stanzbiopsien

Die dritte Risikogruppierung gliedert das Patientenkollektiv nach dem Anteil der positiven Ergebnisse der Stanzbiopsien. Gemeint ist der prozentuale Anteil der tumortragenden Stanzen bezogen auf die Gesamtanzahl der entnommenen Proben. Innerhalb der Risikogruppe „positive Stanzbiopsien“ wurde das Gesamtkollektiv der Patienten (n=143) wiederum auf drei Untergruppen verteilt (vgl. Kapitel 4.4.2.3):

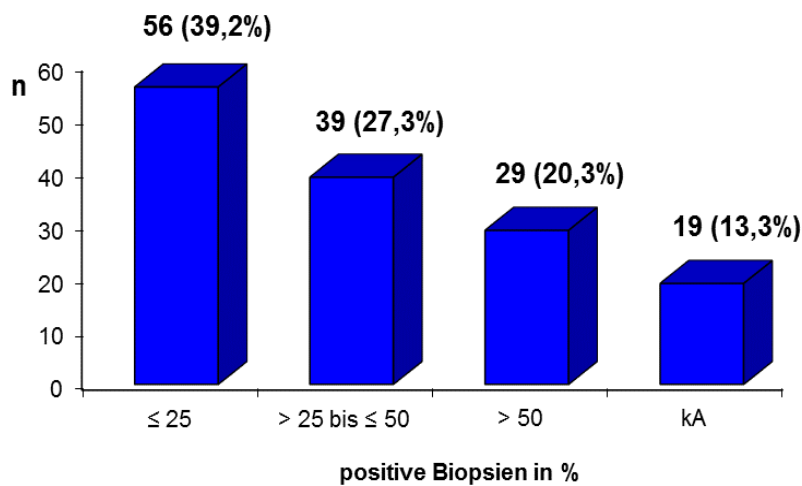


Abb. 14: Risikogruppe 3, prozentualer Anteil der positiven Stanzbiopsien,  $n_{\text{gesamt}} = 143$

#### 4.3.1.4 Alter bei Diagnose

Die vierte Risikogruppierung teilt das Patientenkollektiv nach dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein. Innerhalb der Risikogruppe „Alter bei Diagnose“ wurde das Gesamtkollektiv der Patienten ( $n=143$ ) unterteilt in drei weitere Einzelgruppen (vgl. Kapitel 4.4.2.4):

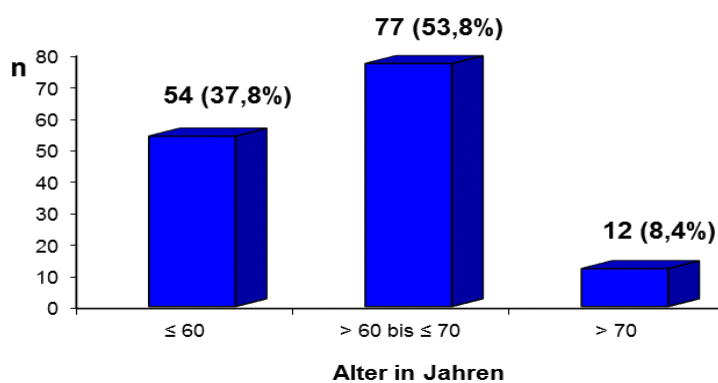


Abb. 15: Risikogruppe 4, Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose,  $n_{\text{gesamt}} = 143$

#### 4.3.1.5 cT-Stadium

Die fünfte Risikogruppierung unterteilt das Gesamtkollektiv der Patienten nach dem eruierten klinischen T-Stadium der TNM-Klassifikation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Das Gesamtkollektiv der Risikogruppe „klinisches T-Stadium“ (n=143) wurde wiederum in drei Einzelgruppen gegliedert (vgl. Kapitel 4.4.2.5):

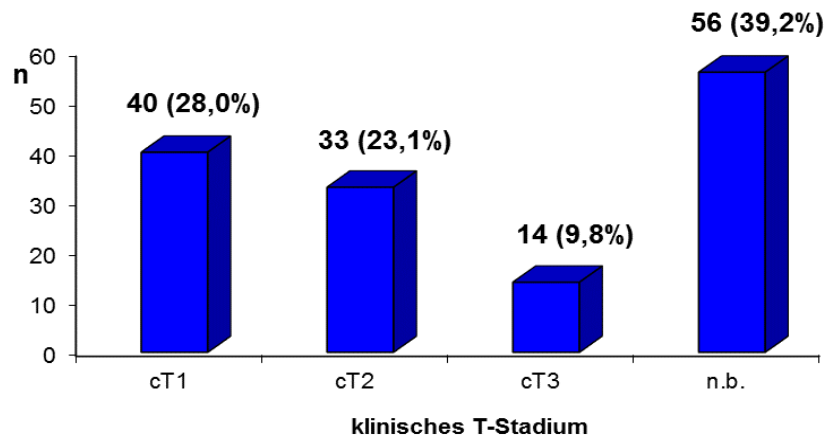


Abb. 16: Risikogruppe 5, klinisches T-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose,  $n_{\text{gesamt}} = 143$

### 4.3.2 Einteilung nach CAPRA-Score

Neben den bereits genannten fünf Risikogruppen erfolgte zusätzlich die Einteilung des Gesamtkollektivs der Patienten nach der Risikoeinschätzung nach dem international anerkannten CAPRA-Score (vgl. Anhang Nr. 5b + Kapitel 4.4.3):

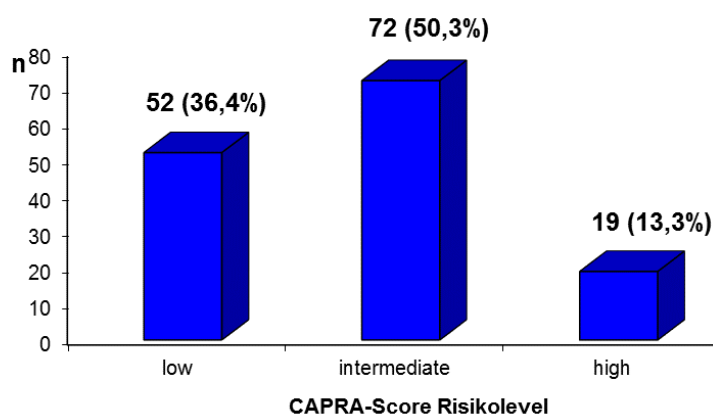


Abb. 17: Einteilung in Risikogruppen nach CAPRA-Score,  $n_{\text{gesamt}} = 143$

## 4.4 Progressionsfreie Überlebensdauer

Um die progressionsfreie Überlebensdauer beurteilen zu können, mussten die Daten über die gesamte Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer zeitlich eingeordnet und verfolgt werden. Dieser Schritt erfolgt anhand des Programmes *Matlab* (vgl. Kapitel 3.3.3). Das Skript, welches zur Sortierung der Daten geschrieben wurde enthielt folgende Regeln:

Da die progressionsfreie Überlebenszeit anhand des Verlaufes des PSA-Wertes bewertet wird, wurde zuerst für jeden Patienten ein Null- bzw. Startpunkt und damit ein Ausgangs-PSA-Wert festgelegt:

- 1) Existierte ein PSA-Wert exakt an Tag „0“ (= erster Tag der DHB-Therapie), wurde dieser Wert der Ausgangswert des Patienten
- 2) Griff Regel Nr. 1 nicht, wurde über lineare Interpolation der Suchabstand nach dem erstmöglichen Wert auf +/- 60 Tage erweitert. Fand sich ein Wert, wurde dieser der Ausgangswert des Patienten, hatte der Patient keinen Wert in diesem Zeitraum angegeben, entfiel er der Auswertung.
- 3) Es wurde eine Zeitachse über 7 Jahre festgelegt, in Abständen von 365 Tagen wurden die jeweiligen PSA-Werte gemessen. Auch hier trat Regel Nr. 2 in Kraft, falls exakt an Tag 365 kein PSA-Wert angegeben war.
- 4) Sobald der Patient nach Beendigung der DHB-Therapie eine Anschlusstherapie begann, entfiel er ab diesem Zeitpunkt für weitere Verlaufsanalysen.
- 5) Um Verfälschungen der Ergebnisse durch Extremwerte bzw. sog. „Ausreisser nach oben oder unten“ zu relativieren, wurden 10% der extremsten Werte aus der Analyse ausgeschlossen.

Die Verlaufsbeobachtung des PSA-Wertes wurde über zwei verschiedene Zeiträume durchgeführt. Zum Einen über 7 Jahre, um die gesamte Nachbeobachtungszeit zu umfassen, zum Anderen über 2 Jahre, um beurteilen zu können, wie schnell der PSA-Wert unter der DHB-Therapie unter die Nachweisgrenze fiel. Bei der PSA-Analyse über 2 Jahre galten bis auf nachfolgende Änderungen die gleichen o.g. Regeln:

- 1) Festlegung Null- bzw. Startpunkt (vgl. oben Regel Nr. 1)
- 2) Der Suchabstand wurde auf +/- 30 Tage (statt +/-60 Tage) verringert, um eine ausreichend Datenmenge zu erhalten.

- 3) Die Zeitachse beläuft sich auf die ersten zwei Jahre (Start = 1. Tag der DHB-Therapie), PSA-Werte werden im Abstand von 2 Monaten bzw. 60 Tagen erfasst.
- 4) Der Beginn einer Anschlusstherapie bedeutete den Ausschluss aus weiteren Analysen (vgl. oben Regel Nr. 4).
- 5) 10% der Extremwerte wurden der Analyse entzogen (vgl. oben Regel Nr. 5)

Im Folgenden werden sämtliche Ergebnisse der Datenanalyse in Kapitel 4.4.1, 4.4.2 sowie 4.4.3 jeweils nach zweijähriger sowie nach siebenjähriger Verlaufsbeobachtung dargestellt.

#### 4.4.1 PSA-Verlauf des Gesamtkollektivs

Im folgenden Kapitel wird der Verlauf des PSA-Wertes des Gesamtkollektivs dargestellt. Beide nachfolgenden Graphen beschreiben auf der x-Achse die Zeit seit Beginn der DHB-Therapie mit Messzeitpunkten in zweimonatlichem bzw. jährlichem Abstand. Auf der y-Achse ist die Höhe des PSA-Wertes in ng/dl aufgetragen, jeweils als berechneter Mittelwert aus den vorhandenen Labordaten der Patienten (genauere Angaben zu Messdaten: s. Anhang Nr. 6).

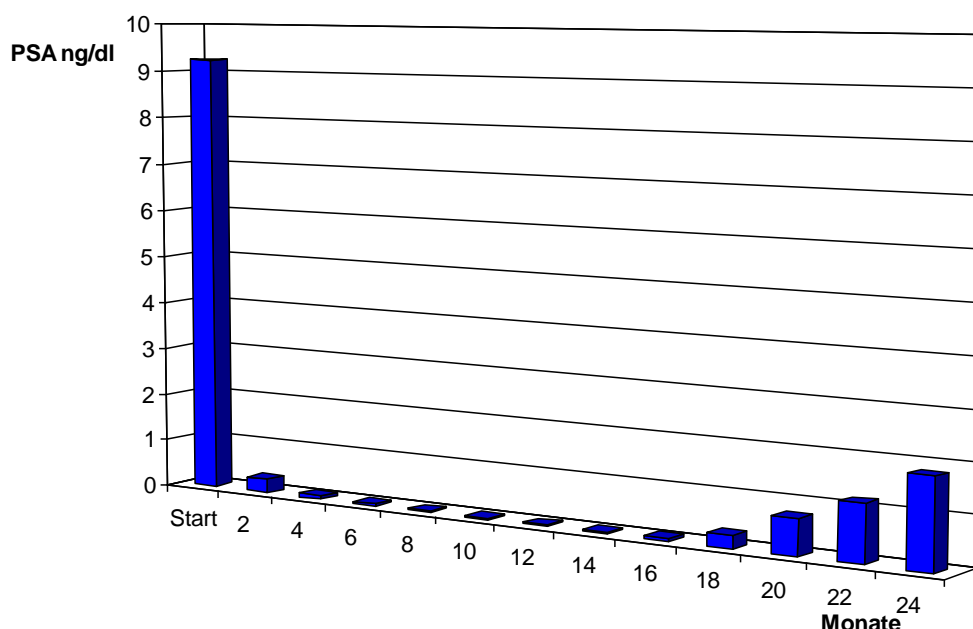


Abb. 18: PSA-Verlauf des Gesamtkollektivs über 2 Jahre, zweimonatlicher Messabstand

Durchschnittlicher PSA-Wert des Gesamtkollektivs:

- zu Therapiebeginn: 9,24 ng/dl (SD 6,87), n=76
- nach vier Monaten: 0,07 ng/dl (SD 0,04), n=37
- nach 24 Monaten: 1,84 ng/dl (SD 2,46) , n=13

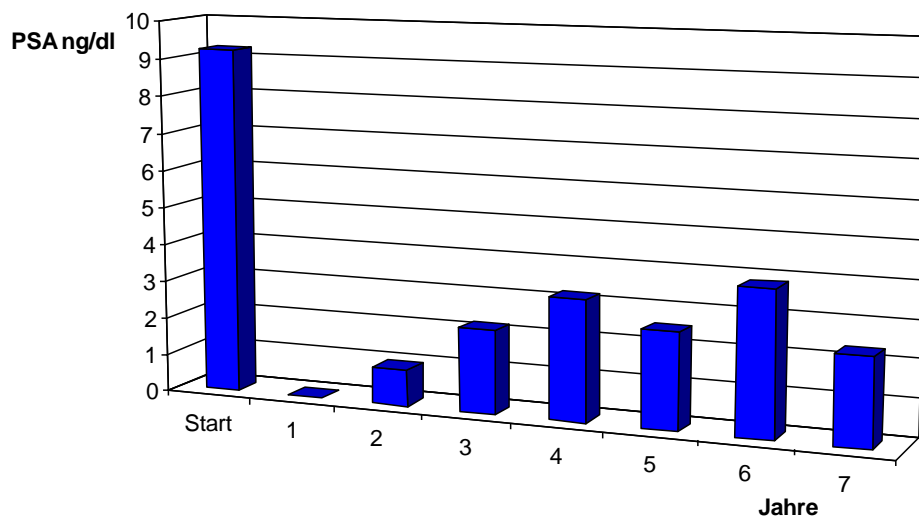


Abb. 19: PSA-Verlauf des Gesamtkollektivs über 7 Jahre, jährlicher Messabstand

Durchschnittlicher PSA-Wert des Gesamtkollektivs:

- zu Therapiebeginn: 9,24 ng/dl (SD 6,87), n=76
- nach einem Jahr: 0,03 ng/dl (SD 0,03), n=49
- nach sieben Jahren: 2,32 ng/dl (SD 1,6), n=8

#### 4.4.2 PSA-Verlauf innerhalb der Risikogruppen

In diesem Kapitel wird der PSA-Verlauf der jeweiligen Risikogruppen beschrieben. Für alle nachfolgenden Abbildungen des Kapitels 4.4.2 gelten die gleichen Charakteristiken, welche zu Beginn des Kapitels 4.4.1 beschrieben wurden. Detaillierte Angaben zu den Messdaten sind im Anhang Nr. 7 zu finden.

##### 4.4.2.1 Risikogruppe: „PSA-Wert bei Diagnose“

Wie bereits erwähnt, wurde die Risikogruppe „PSA-Wert bei Diagnose“ in vier weitere Untergruppen untergliedert. Nachfolgend wird der PSA-Verlauf der einzelnen Untergruppen dargestellt und beschrieben.



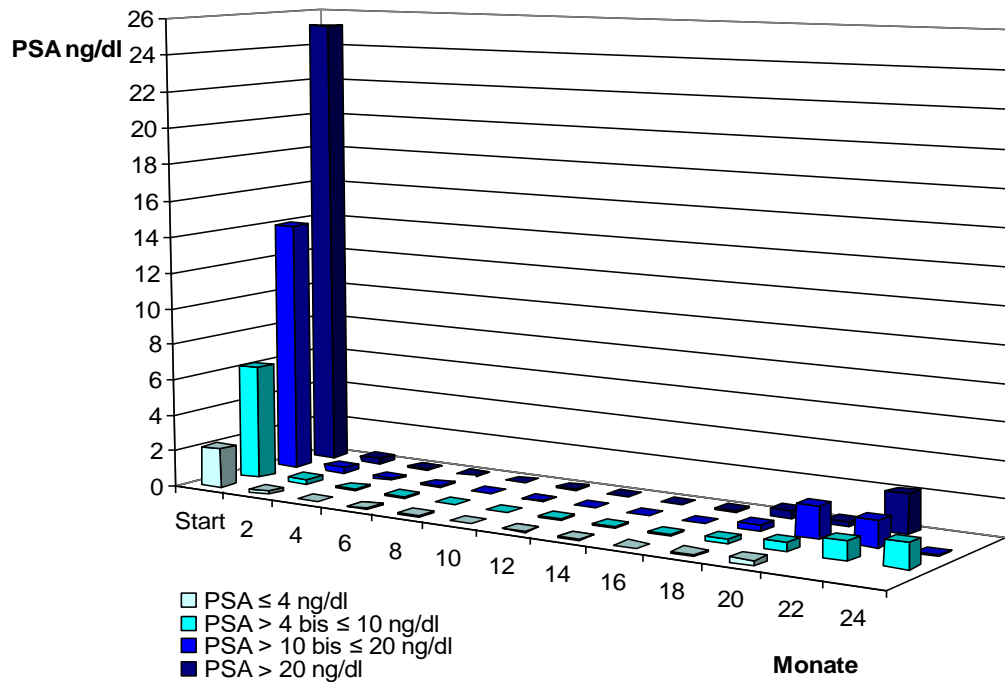


Abb. 20:PSA-Verlauf der einzelnen Subgruppen der Risikogruppe „PSA-Wert bei Diagnose“, zweimonatlicher Messabstand

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „PSA ≤ 4 ng/dl“:

- Therapiebeginn: 2,19 ng/dl (SD 1,19)
- nach 4 Monaten: 0,04 ng/dl (SD 0,02)
- nach 20 Monaten: PSA-Wert 0,27 ng/dl

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „PSA > 4 bis ≤ 10 ng/dl“:

- zu Therapiebeginn: 6,27 ng/dl (SD 3,05)
- nach 4 Monaten: 0,07 ng/dl (SD 0,03)
- nach 24 Monaten: 1,35 ng/dl (SD 1,31)

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „PSA > 10 bis ≤ 20 ng/dl“:

- zu Therapiebeginn: 13,97 ng/dl (SD 2,13)
- nach 4 Monaten: 0,1 ng/dl (SD 0,06)
- nach 22 Monaten: 1,4 ng/dl (SD 1,67)

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „PSA > 20 ng/dl“:

- zu Therapiebeginn: 25,2 ng/dl (SD 8,70)
- nach 4 Monaten: 0,06 ng/dl (SD 0,02)

→ nach 22 Monaten: 2,14 ng/dl

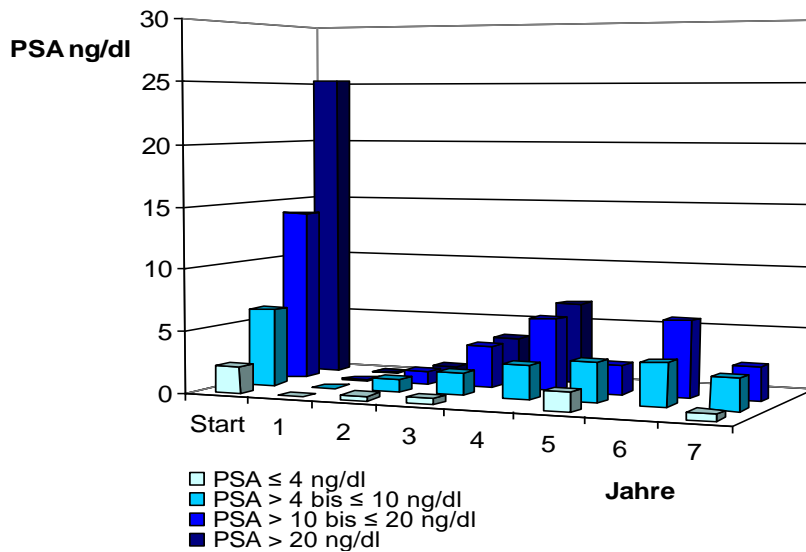


Abb. 21: PSA-Verlauf der einzelnen Subgruppen der Risikogruppe „PSA-Wert bei Diagnose“, jährlicher Messabstand

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „PSA ≤ 4 ng/dl“:

- zu Therapiebeginn: 2,19 ng/dl (SD 1,19)
- nach einem Jahr: 0,02 ng/dl (SD 0,01)
- nach fünf Jahren: 1,54 ng/dl (SD 1,47)

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „PSA > 4 bis ≤ 10 ng/dl“:

- zu Therapiebeginn: 6,27 ng/dl (SD 3,05)
- nach einem Jahr: 0,03 ng/dl (SD 0,03)
- nach sieben Jahren: 2,54 ng/dl (SD 1,69)

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „PSA > 10 bis ≤ 20 ng/dl“:

- zu Therapiebeginn: 13,97 ng/dl (SD 2,13)
- nach einem Jahr 0,03 ng/dl (SD 0,03)
- nach sechs Jahren: 6,14 ng/dl (SD 3,39)

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „PSA > 20 ng/dl“:

- Zu Beginn der Therapie: 25,2 ng/dl (SD 8,70)
- nach einem Jahr: 0,02 ng/dl (SD 0,02)
- nach vier Jahren: 6,56 ng/dl

#### 4.4.2.2 Risikogruppe: „Gleason-Score“

Die Risikogruppe „Gleason-Score“ enthält zwei Untergruppen, deren PSA-Verlauf im Folgenden aufgeführt wird.

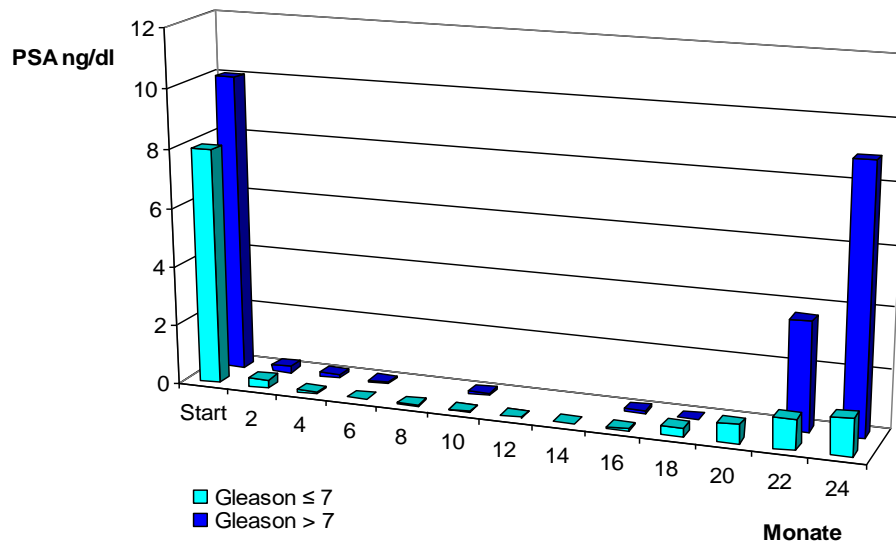


Abb. 22: PSA-Verlauf der Risikogruppe „Gleason-Score“ über 2 Jahre, zweimonatlicher Messabstand

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „Gleason ≤ 7“:

- zu Therapiebeginn: 7,97 ng/dl (SD 5,05)
- nach vier Monaten: 0,07 ng/dl (SD 0,04)
- nach zwei Jahren: 1,25 ng/dl (SD 1,3)

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „Gleason > 7“:

- zu Therapiebeginn: 10,05 ng/dl (SD 0,07)
- nach sechs Monaten: 0,06 ng/dl
- nach zwei Jahren: 8,9 ng/dl

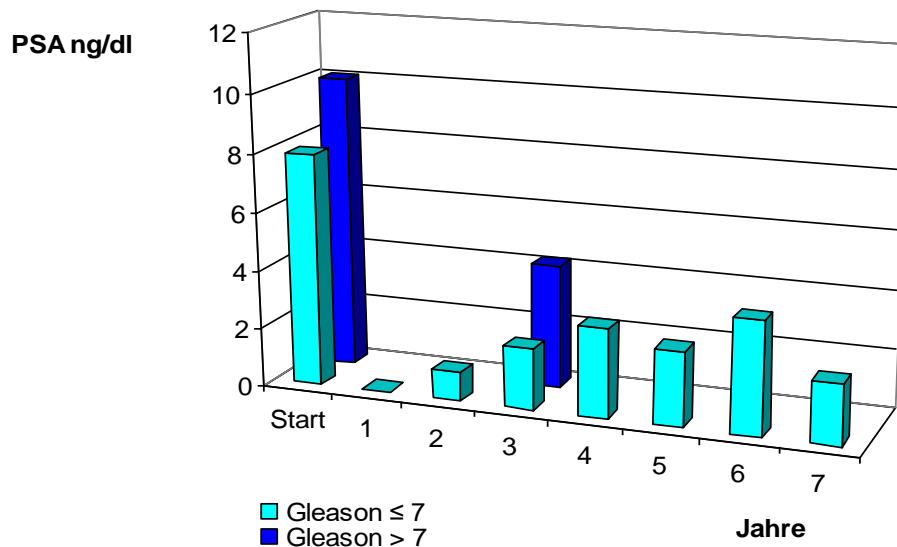


Abb. 23: PSA-Verlauf der Risikogruppe „Gleason-Score“ über 7 Jahre, jährlicher Messabstand

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „Gleason ≤ 7“:

- zu Therapiebeginn: 7,97 ng/dl (SD 5,05)
- nach einem Jahr: 0,03 ng/dl (SD 0,03)
- nach sieben Jahren: 2,05 ng/dl (SD 1,56)

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „Gleason > 7“:

- zu Therapiebeginn: 10,05 ng/dl (SD 0,07)
- nach drei Jahren: 4,21 ng/dl (SD 2,04)

Der niedrigere PSA-Wert nach 3 im Vergleich zu 2 Jahren ist am ehesten durch den Wegfall von Patienten durch Beginn einer Anschlusstherapie zu erklären.

#### 4.4.2.3 Risikogruppe: „positive Stanzbiopsien“

Im folgenden Kapitel wird der PSA-Verlauf der Untergruppen der Risikogruppe „positive Stanzbiopsien“ beschrieben.

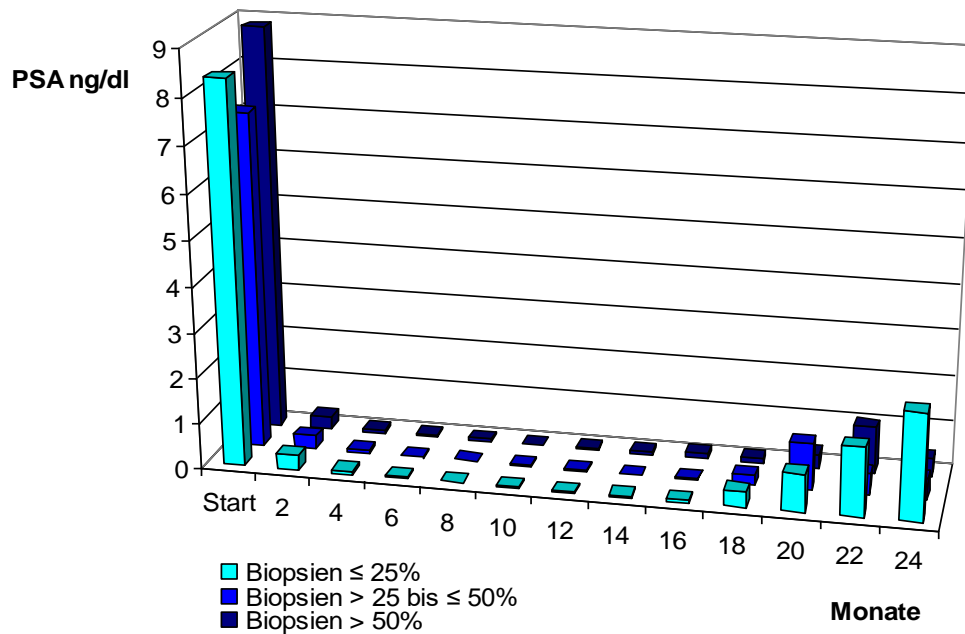


Abb. 24: PSA-Verlauf der Risikogruppe „positive Stanzbiopsien“ über 2 Jahre, zweimonatlicher Messabstand

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „Biopsien ≤ 25%“:

→ zu Therapiebeginn: 8,36 ng/dl (SD 5,32)

→ nach vier Monaten: 0,08 ng/dl (SD 0,44)

→ nach zwei Jahren: 2,35 ng/dl (SD 2,93)

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „Biopsien > 25 bis ≤ 50%“:

→ zu Therapiebeginn: 7,34 ng/dl (SD 4,09)

→ nach vier Monaten: 0,06 ng/dl (SD 0,03)

→ nach zwei Jahren: 0,47 ng/dl (SD 0,64)

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „Biopsien > 50%“:

→ zu Therapiebeginn: 8,86 (SD 5,55)

→ nach vier Monaten: 0,07 ng/dl (SD 0,03)

→ nach zwei Jahren: 0,41 ng/dl (SD 0,36)

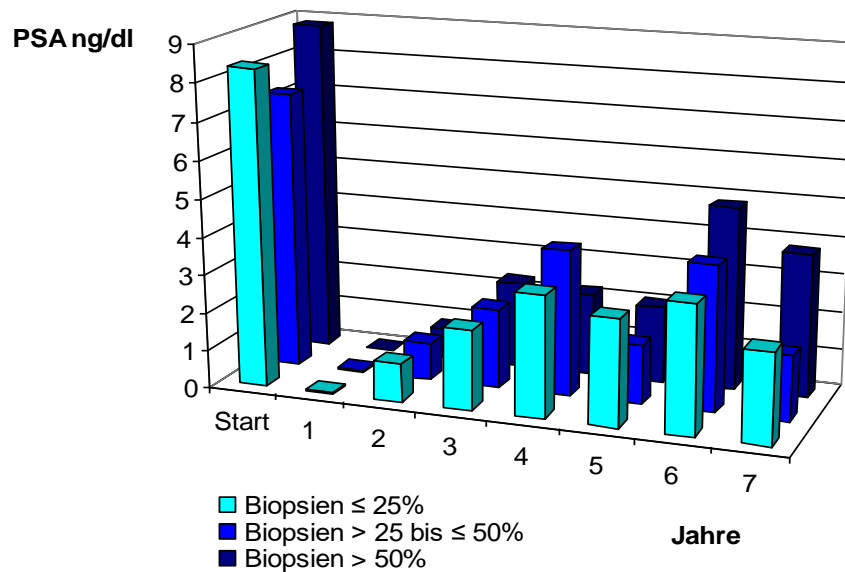


Abb. 25: PSA-Verlauf der Risikogruppe „positive Stanzbiopsien“ über 7 Jahre, jährlicher Messabstand

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „Biopsien ≤ 25%“:

- zu Therapiebeginn: 8,36 ng/dl (SD 5,32)
- nach einem Jahr: 0,03 ng/dl (SD 0,03)
- nach sieben Jahren: 2,41 ng/dl (SD 2,04)

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „Biopsien > 25 bis ≤ 50%“:

- zu Therapiebeginn: 7,34 ng/dl (SD 4,09)
- nach einem Jahr: 0,02 ng/dl (SD 0,01)
- nach vier Jahren: 3,86 ng/dl (SD 2,44)

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „Biopsien > 50%“:

- zu Therapiebeginn: 8,86 (SD 5,55)
- nach einem Jahr: 0,04 ng/dl (SD 0,03)
- nach sieben Jahren: 3,8 ng/dl

#### 4.4.2.4 Risikogruppe: „Alter bei Diagnose“

Die Risikogruppe „Alter bei Diagnose“ wurde in drei weitere Untergruppen gegliedert, deren jeweiliger PSA-Verlauf im Folgenden beschrieben wird.

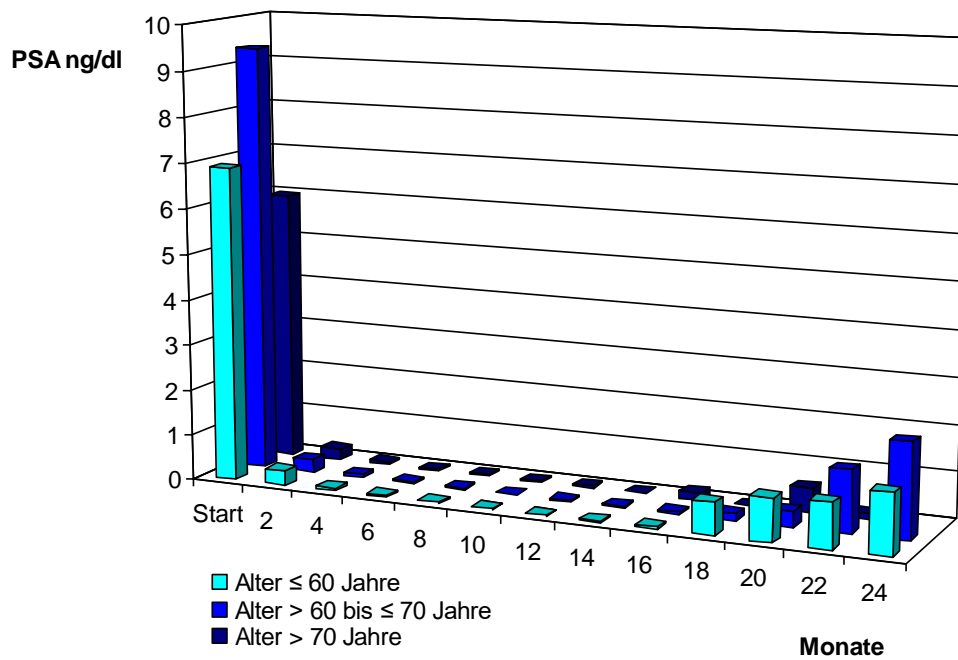


Abb. 26: PSA-Verlauf der Risikogruppe „Alter bei Diagnose“ über 2 Jahre, zweimonatlicher Messabstand

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „Alter ≤ 60 Jahre“ :

- zu Therapiebeginn: 6,92 ng/dl (SD 4,98)
- nach vier Monaten: 0,07 ng/dl (SD 0,03)
- nach zwei Jahren: 1,32 ng/dl (SD 1,52)

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „Alter > 60 bis ≤ 70 Jahre“:

- zu Therapiebeginn: 9,39 (SD 4,77)
- nach vier Monaten: 0,07 ng/dl (SD 0,04)
- nach zwei Jahren: 2,06 ng/dl (SD 2,84)

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „Alter > 70 Jahre“:

- zu Therapiebeginn: 5,96 ng/dl (SD 1,4)
- nach vier Monaten: 0,07 ng/dl (SD 0,05)
- nach 20 Monaten: 0,53 ng/dl (SD 0,69)

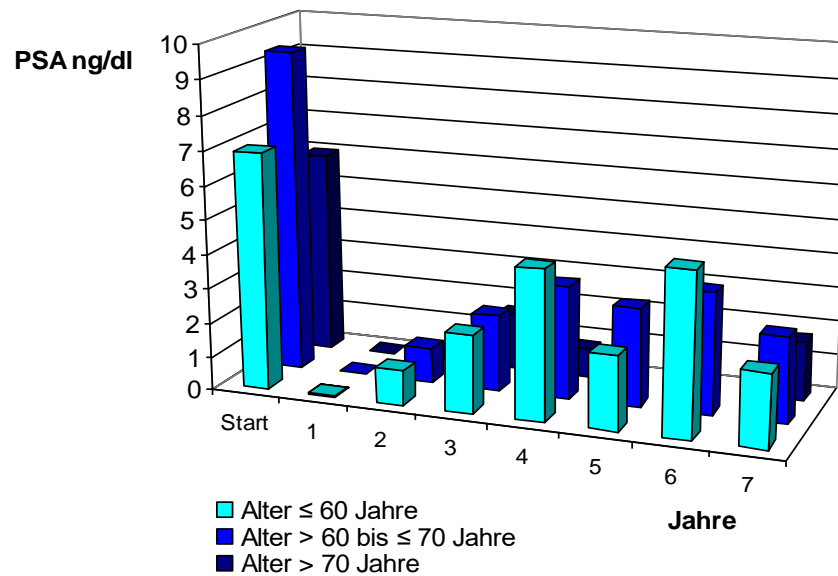


Abb. 27: PSA-Verlauf der Risikogruppe „Alter bei Diagnose“ über 7 Jahre, jährlicher Messabstand

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „Alter ≤ 60 Jahre“ :

- zu Therapiebeginn: 6,92 ng/dl (SD 4,98)
- nach einem Jahr: 0,04 ng/dl (SD 0,03)
- nach sechs Jahren: 4,76 ng/dl (SD 1,94)

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „Alter > 60 bis ≤ 70 Jahre“:

- zu Therapiebeginn: 9,39 (SD 4,77)
- nach einem Jahr: 0,03 ng/dl (SD 0,02)
- nach sieben Jahren: 2,51 ng/dl (SD 1,75)

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „Alter > 70 Jahre“:

- zu Therapiebeginn: 5,96 ng/dl (SD 1,4)
- nach einem Jahr: 0,02 ng/dl (SD 0,02)
- nach sieben Jahren: 1,73 ng/dl

#### 4.4.2.5 Risikogruppe: „klinisches T-Stadium“

Im nachfolgenden Kapitel wird der PSA-Verlauf der Risikogruppe „klinisches T-Stadium“ beschrieben.



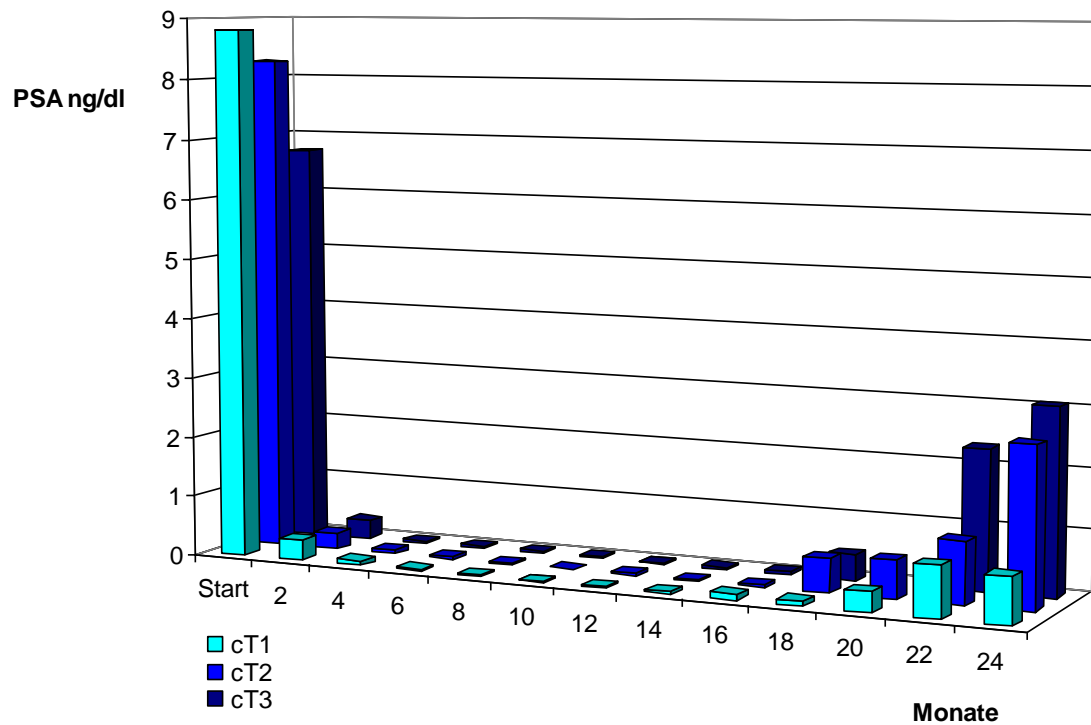


Abb. 28: PSA-Verlauf der Risikogruppe „klinisches T-Stadium“ über 2 Jahre, zweimonatlicher Messabstand

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „cT1“:

- zu Therapiebeginn: 8,81 ng/dl (SD 4,54)
- nach vier Monaten: 0,08 ng/dl (SD 0,05)
- nach zwei Jahren: 0,76 ng/dl (SD 0,98)

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „cT2“:

- zu Therapiebeginn: 8,28 ng/dl (SD 4,3)
- nach vier Monaten: 0,07 ng/dl (SD 0,04)
- nach zwei Jahren: 2,6 ng/dl (SD 1,46)

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „cT3“:

- zu Therapiebeginn: 6,7 ng/dl (SD 5,71)
- nach vier Monaten: 0,03 ng/dl (SD 0,03)
- nach zwei Jahre: 3,05 ng/dl (SD 5,08)

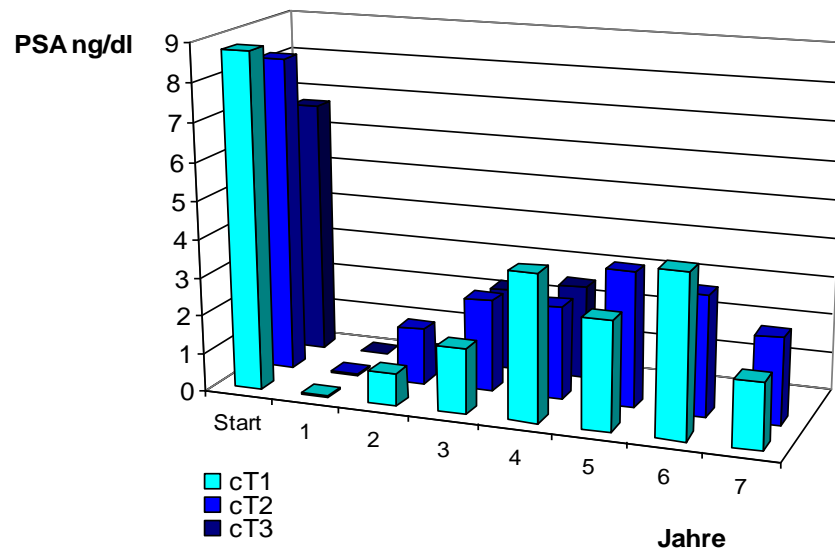


Abb. 29: PSA-Verlauf der Risikogruppe „klinisches T-Stadium“ über 7 Jahre, jährlicher Messabstand

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „cT1“:

- zu Therapiebeginn: 8,81 ng/dl (SD 4,54)
- nach einem Jahr: 0,03 ng/dl (SD 0,03)
- nach sechs Jahren: 4,25 ng/dl (SD 2,64)

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „cT2“:

- zu Therapiebeginn: 8,28 ng/dl (SD 4,3)
- nach einem Jahr: 0,03 ng/dl (SD 0,03)
- nach sieben Jahren: 2,25 ng/dl (SD 2,1)

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „cT3“:

- nach Therapiebeginn: 6,7 ng/dl (SD 5,71)
- nach einem Jahr: 0,03 ng/dl (SD 0,03)
- nach vier Jahren: 2,44 ng/dl

#### 4.4.3 PSA-Verlauf nach CAPRA-Score

Innerhalb der Risikogruppe „CAPRA-Score“ ergaben sich drei weitere Risikogruppen, deren entsprechender PSA-Verlauf im Folgenden beschrieben wird.

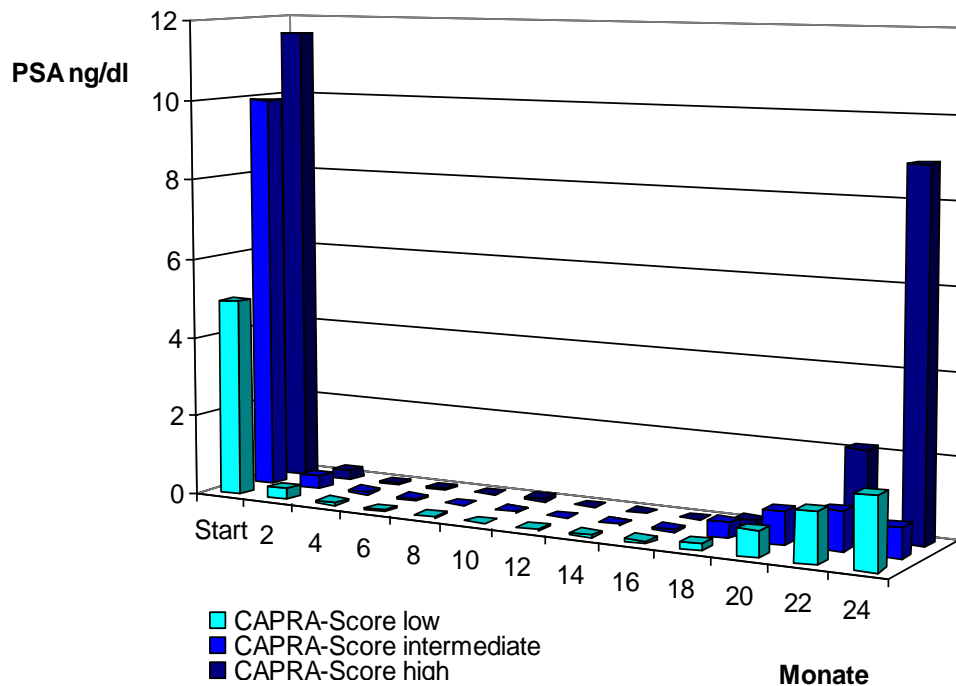


Abb. 30: PSA-Verlauf der Risikogruppe „CAPRA-Score“ über 2 Jahre, zweimonatlicher Messabstand

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „CAPRA-Score low“:

- zu Therapiebeginn: 4,93 ng/dl (SD 2,51)
- nach vier Monaten: 0,07 ng/dl (SD 0,04)
- nach zwei Jahre: 1,75 ng/dl (SD 1,2)

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „CAPRA-Score intermediate“:

- zu Therapiebeginn: 9,92 ng/dl (SD 4,93)
- nach vier Monaten: 0,08 ng/dl (SD 0,46)
- nach zwei Jahren: 0,74 ng/dl (SD 1,29)

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „CAPRA-Score high“:

- zu Therapiebeginn: 11,57 ng/dl (SD 4,91)
- nach vier Monaten: 0,03 ng/dl
- nach zwei Jahre: 8,9 ng/dl

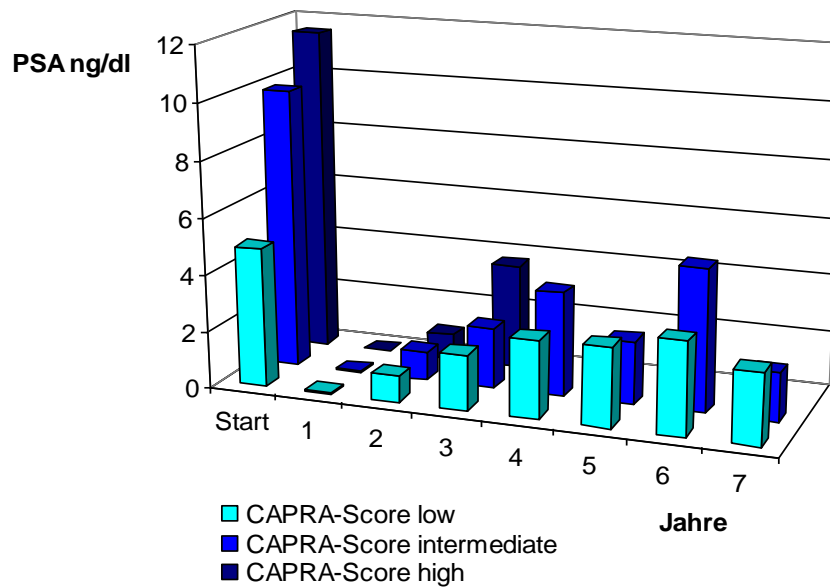


Abb. 31: PSA-Verlauf der Risikogruppe „CAPRA-Score“ über 7 Jahre, jährlicher Messabstand

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „CAPRA-Score low“:

- zu Therapiebeginn: 4,93 ng/dl (SD 2,51)
- nach einem Jahr: 0,03 ng/dl (SD 0,03)
- nach sieben Jahren: 2,52 ng/dl (SD 1,72)

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „CAPRA-Score intermediate“:

- zu Therapiebeginn: 9,92 ng/dl (SD 4,93)
- nach einem Jahr: 0,03 ng/dl (SD 0,02)
- nach sechs Jahren: 5,04 ng/dl (SD 3,39)

Durchschnittlicher PSA-Wert der Risikogruppe „CAPRA-Score high“:

- zu Therapiebeginn: 11,57 ng/dl (SD 4,91)
- nach einem Jahr: 0,03 ng/dl (SD 0,02)
- nach drei Jahren: 3,71 ng/dl (SD 1,68)

## 4.5 Statistische Auswertung

### 4.5.1 Progressionsfreie Überlebenszeit – Gesamtkollektiv

Die statistische Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte anhand des bekannten Programmes *IBM SPSS Statistics Version 19*. Nach Eingabe der zugrundeliegenden

Daten des Gesamtkollektives wurde die statistische Analyse sowie die graphische Darstellung der kumulativen Überlebenszeit nach der Methode nach Kaplan-Meier berechnet. Angegeben wird jeweils die mediane Überlebenszeit, also der Zeitpunkt, zu dem die Hälfte der Patienten eine Progression bzw. ein Rezidiv erlitten hat.

Im Hinblick auf die Frage nach der progressionsfreien Überlebensdauer wurden folgende Endpunkte festgelegt: Beobachtungsdauer bis zu dem

- Zeitpunkt des biochemischen Rezidives = Anstieg des PSA-Wertes nach Therapieende auf  $> 4$  ng/ml (entsprechend der Definition von Leibowitz in seiner Originalarbeit)
- Zeitpunkt des Einsetzens einer Anschlusstherapie

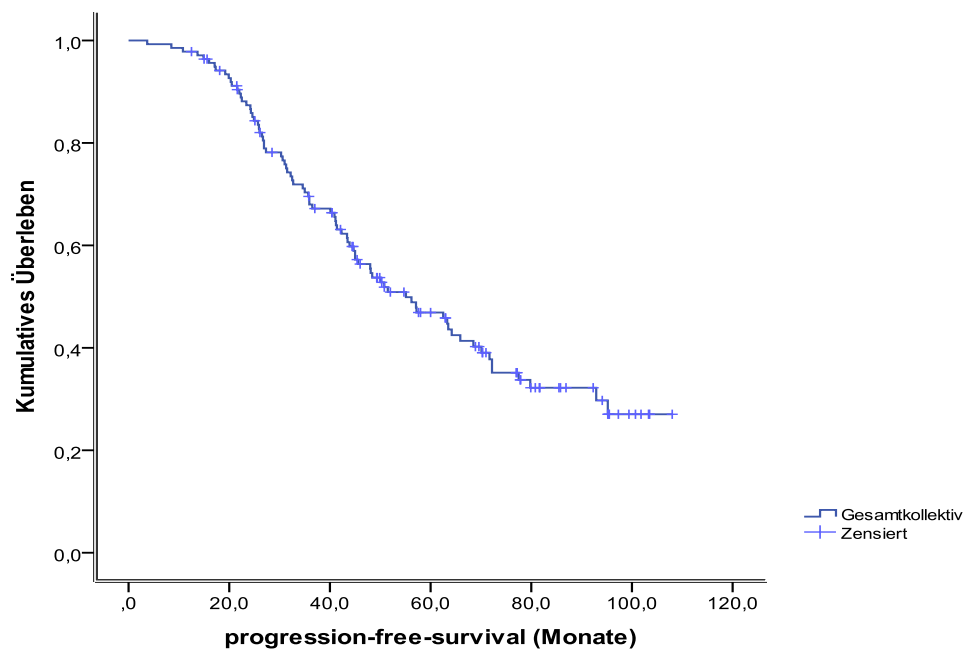


Abb. 32: Progressionsfreie Überlebenszeit des Gesamtkollektives (n=143)

Die mediane progressionsfreie Überlebensdauer des Gesamtkollektives beläuft sich auf 55,1 Monate mit einem 95%-Konfidenzintervall von 42,2 bzw. 67,7. Die entspricht einem rezidivfreien Überleben von 4,59 Jahren.

#### 4.5.2 Progressionsfreie Überlebenszeit – Risikogruppen

Nach gleicher Vorgehensweise wie in Kapitel 4.5.1 wurden anschließend auch die jeweiligen Risikogruppen auf das progressionsfreie Überleben untersucht um eine

mögliche Korrelation zwischen individuellem Risikoprofil und Rezidivfreiheit nach Therapieende festzustellen. Zum deskriptiven Vergleich der Überlebenszeiten der Risikogruppen dienen die Kaplan-Meier-Kurven. Um die Überlebenszeiten statistisch miteinander zu vergleichen wurde der Log-rank-Test unter Betrachtung des gesamten Beobachtungszeitraumes angewendet. Die p-Werte sind zweiseitig und auf ein Signifikanzniveau von 5% bezogen. Angegeben wird auch hier jeweils die mediane Überlebenszeit bis zum Eintreten eines Progress bzw. Rezidives.

#### Risikogruppe „PSA-Wert bei Diagnose“

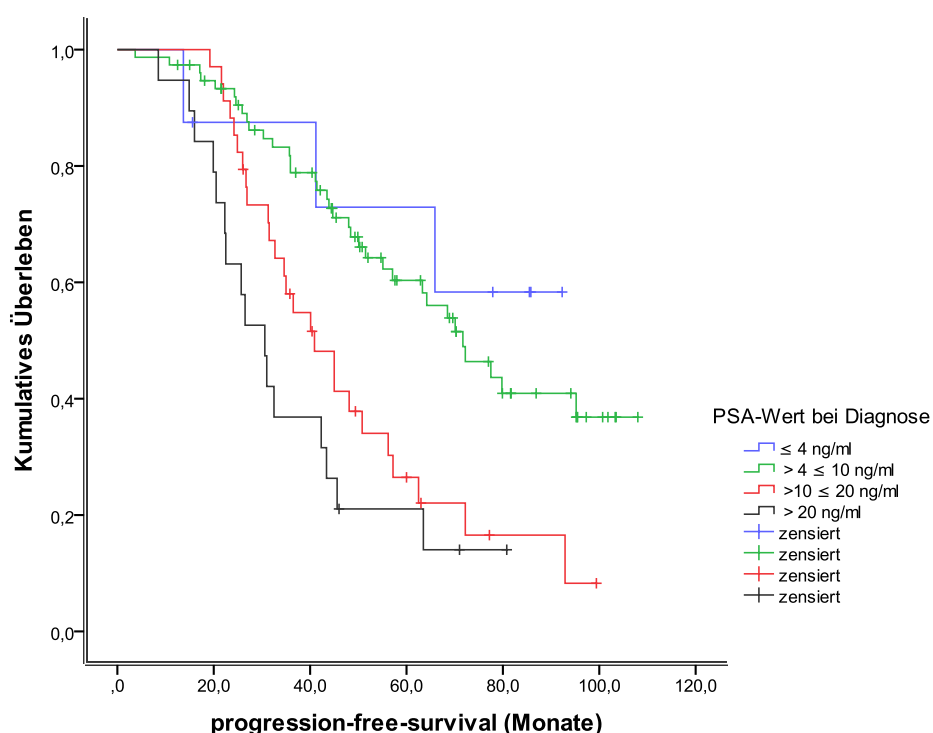


Abb. 33: Progressionsfreie Überlebenszeit der Risikogruppe „PSA-Wert bei Diagnose“

Die mediane Überlebensdauer der Risikogruppe „PSA ≤ 4 ng/ml“ konnte nicht bestimmt werden, da der Kaplan-Meier-Schätzer in der gesamten Beobachtungszeit über 50 % liegt. In diesem Fall ist bis zur maximalen Beobachtungszeit für weniger als die Hälfte der Patienten ein Rezidiv bzw. eine Progression aufgetreten.

Die Risikogruppe „PSA > 4 bis ≤ 10 ng/ml“ hatte eine mediane Überlebenszeit bis zur Progression von 71,7 Monaten (95%-Konfidenzintervall 57,3 bzw. 86,0). Die Risikogruppe „PSA > 10 bis ≤ 20 ng/ml“ bzw. „PSA > 20 ng/ml“ wies eine mediane Überlebenszeit von 40,9 Monaten (95%-Konfidenzintervall 30,5 bzw. 51,2) bzw. von 30,6 Monaten (95%-

Konfidenzintervall 23,0 bzw. 38,1) auf.

Der p-Wert beträgt  $< 10^{-3}$ . Zum Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  ist der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten signifikant. Ersichtlich aus der Graphik leben die Risikogruppen „PSA  $\leq 4$  ng/ml“ und „PSA  $> 4$  bis  $\leq 10$  ng/ml“ länger rezidivfrei als die Risikogruppen „PSA  $> 10$  bis  $\leq 20$  ng/ml“ bzw. „PSA  $> 20$  ng/ml“.

#### Risikogruppe „Gleason-Score“

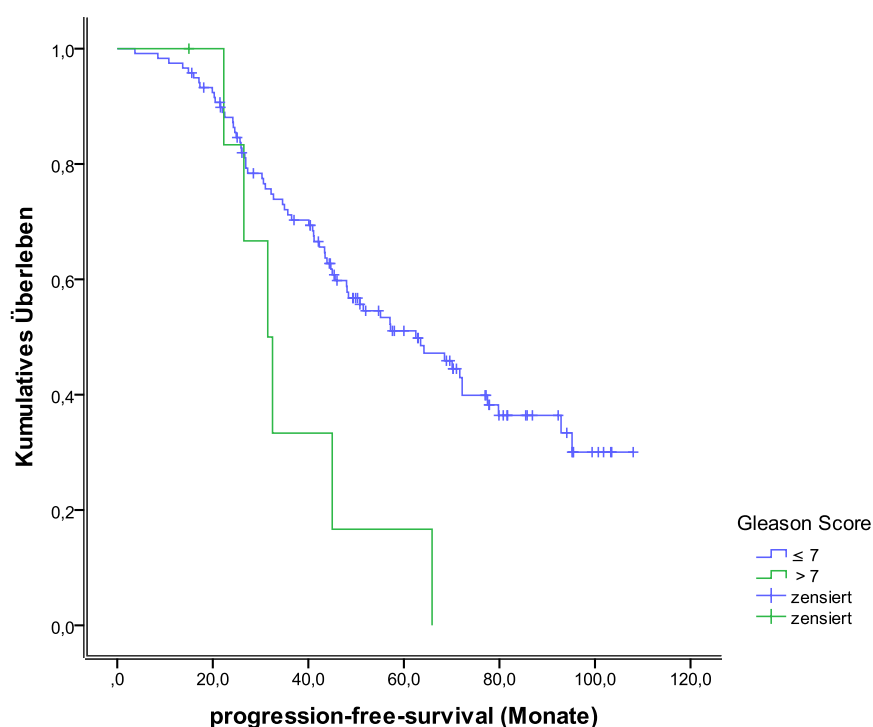


Abb. 34: Progressionsfreie Überlebenszeit der Risikogruppe „Gleason-Score“

In der Risikogruppe „Gleason-Score“ beträgt die mediane Überlebensdauer für die Subgruppe „Gleason-Score  $\leq 7$ “ 62,5 Monate (95%-Konfidenzintervall 45,7 bzw. 79,2), für die Subgruppe „Gleason-Score  $> 7$ “ nur 31,5 Monate (95%-Konfidenzintervall 24,2 bzw. 38,7). Der p-Wert beträgt 0,013. Somit ist der Unterschied in der Überlebensdauer zwischen den beiden Subgruppen signifikant. Patienten aus der Risikogruppe „Gleason-Score  $\leq 7$ “ leben länger rezidivfrei als Patienten aus der Risikogruppe „Gleason-Score  $> 7$ “.

### Risikogruppe „positive Stanzbiopsien“

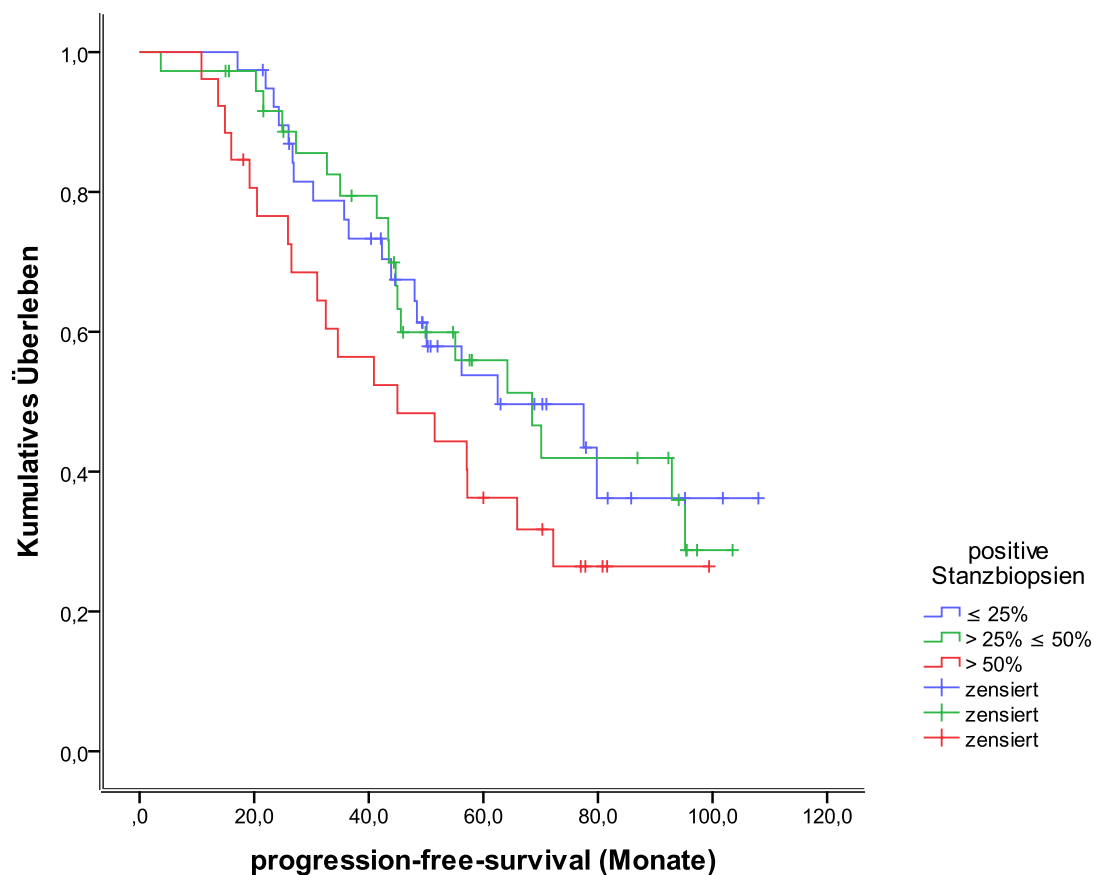


Abb. 35: Progressionsfreie Überlebenszeit der Risikogruppe „positive Stanzbiopsien“

Die mediane Überlebensdauer innerhalb der Risikogruppe „positive Stanzbiopsien“ beträgt für die jeweiligen Untergruppen „positive Stanzbiopsien  $\leq 25\%$ “ 62,5 Monate (95%-Konfidenzintervall 29,0 bzw. 95,9), „positive Stanzbiopsien  $> 25$  bzw.  $\leq 50\%$ “ 68,5 Monate (95%-Konfidenzintervall 48,3 bzw. 88,6) und für die Untergruppe „positive Stanzbiopsien  $> 50\%$ “ 45,0 Monate (95%-Konfidenzintervall 17,6 bzw. 72,3). Der p-Wert wurde mit 0,239 berechnet und gilt als nicht signifikant. Somit besteht hinsichtlich der medianen Überlebensdauer bis zum Eintreten einer Progression bzw. eines Rezidives kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen der Risikogruppe „positive Stanzbiopsien“.



### Risikogruppe „Alter bei Diagnose“

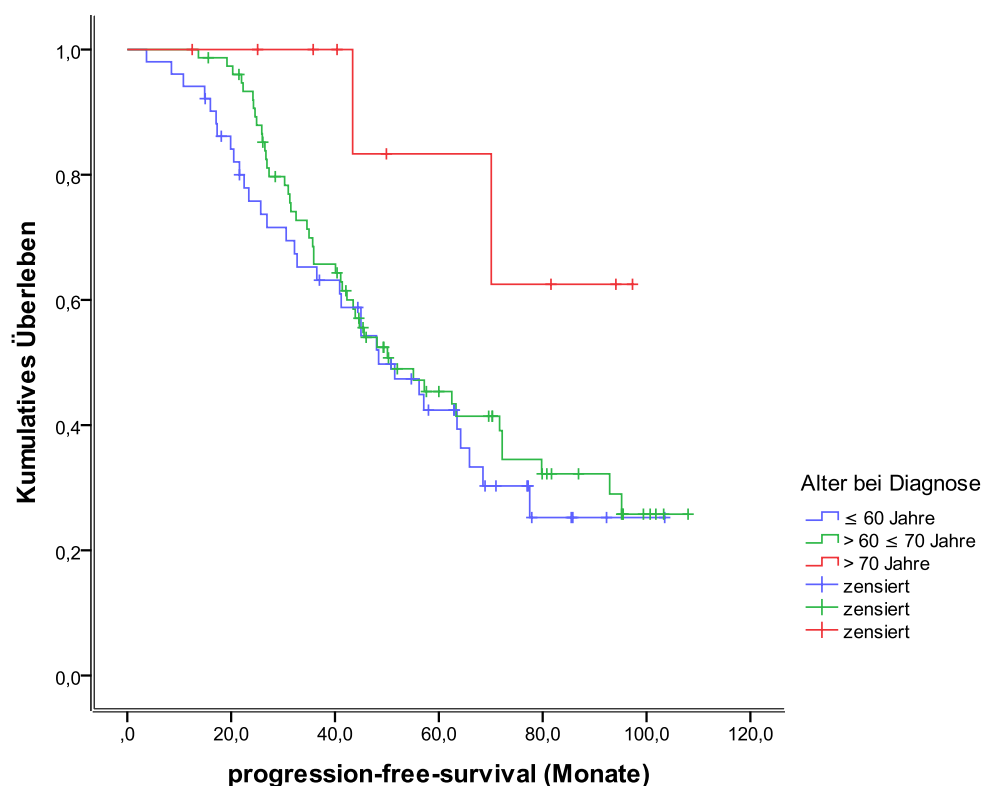


Abb. 36: Progressionsfreie Überlebenszeit der Risikogruppe „Alter bei Diagnose“

In der Risikogruppe „Alter bei Diagnose“ beträgt die mediane Überlebensdauer der Gruppe „Alter bei Diagnose ≤60 Jahre“ 48,4 Monate (95%-Konfidenzintervall 32,0 bzw. 63,8), die der Gruppe „Alter bei Diagnose >60 bzw. ≤70 Jahre“ 50,8 Monate (95%-Konfidenzintervall 33,4 bzw. 68,1). Für die Subgruppe „Alter bei Diagnose >70Jahre“ konnten keine mediane Überlebensdauer berechnet werden aufgrund von zu geringer Fallzahlen (n=2). Der p-Wert beträgt 0,120. Es besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der medianen Überlebensdauer innerhalb der Risikogruppe „Alter bei Diagnose“.

### Risikogruppe „klinisches T-Stadium“

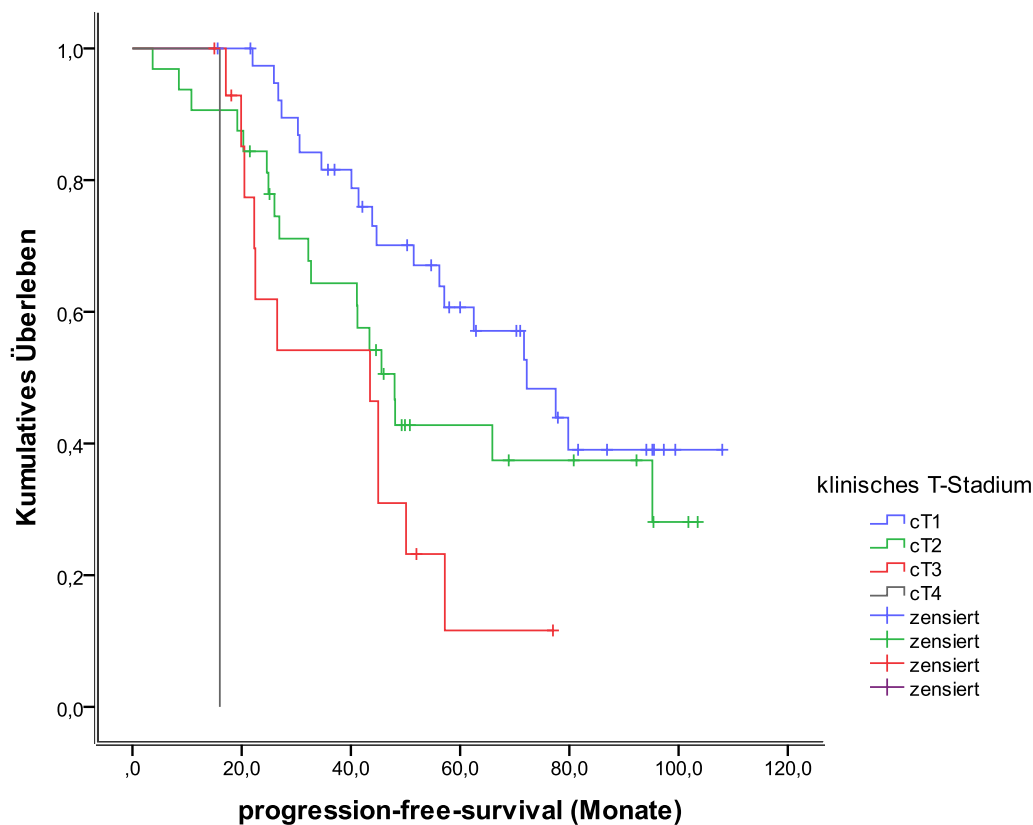


Abb. 37: Progressionsfreie Überlebenszeit der Risikogruppe „klinisches T-Stadium“

Die mediane Überlebensdauer der Risikogruppe „klinisches T-Stadium“ beträgt für die Risikogruppe „klinisches T-Stadium cT1“ 72,2 Monate (95%-Konfidenzintervall 51,6 bzw. 92,7) und für die Risikogruppe „klinisches T-Stadium cT2“ 48,0 Monate (95%-Konfidenzintervall 39,5 bzw. 56,4). Für die Risikogruppe „klinisches T-Stadium cT3“ wurde eine mediane Überlebenszeit von 43,5 Monaten berechnet (95%-Konfidenzintervall 23,7 bzw. 63,2), wohingegen für die Risikogruppe „klinisches T-Stadium cT4“ bei einer Fallzahl von  $n=1$  16,0 Monate berechnet wurde. Der  $p$ -Wert ist  $< 10^{-3}$ . Es besteht ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der progressionsfreien Überlebensdauer innerhalb der Risikogruppe „klinisches T-Stadium“.

### Risikogruppe „CAPRA-Score“

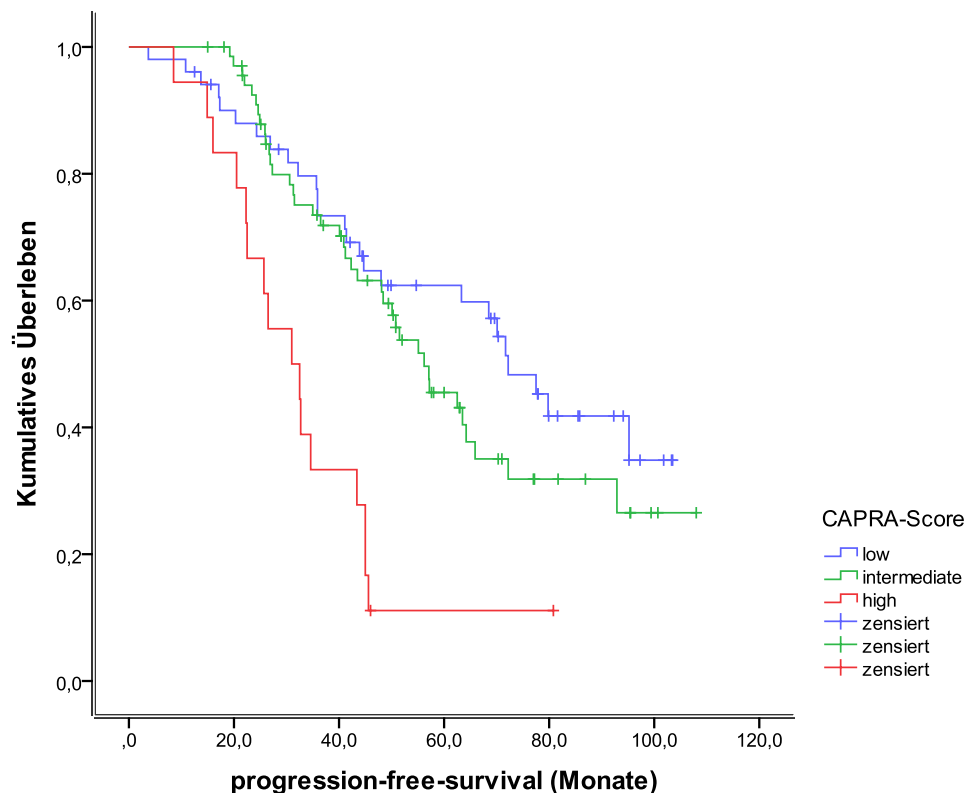


Abb. 38: Progressionsfreie Überlebenszeit der Risikogruppe „CAPRA-Score“

Innerhalb der Risikogruppe „CAPRA-Score“ beläuft sich die mediane Überlebensdauer in der Subgruppe „CAPRA-Score low risk“ auf 72,2 Monate (95%-Konfidenzintervall 60,9 bzw. 83,4). Die Subgruppe „CAPRA-Score intermediate risk“ hat eine mediane Überlebensdauer bis zum Rezidiv von 56,2 Monaten (95%-Konfidenzintervall 44,1 bzw. 68,2), für die Subgruppe „CAPRA-Score high risk“ beträgt die mediane Überlebensdauer 31,0 Monate (95%-Konfidenzintervall 18,5 bzw. 43,4). Der p-Wert wurde auf  $< 10^{-3}$  berechnet und ist somit signifikant. Patienten in der Subgruppe „CAPRA-Score low risk“ bzw. „CAPRA-Score intermediate risk“ leben signifikant länger ohne ein Rezidiv als Patienten der Risikogruppe „CAPRA-Score high risk“.

#### 4.5.3 Progressionsfreie Überlebenszeit – Erhaltungstherapie

Zusätzlich zur Auswertung der Daten zur progressionsfreien Überlebenszeit des Kollektives unter Beachtung der unterschiedlichen Risikoprofile erfolgte ebenso eine Auswertung der progressionsfreien Überlebenszeit in Bezug auf den Beginn bzw. das

vorzeitige Beenden der Erhaltungstherapie mittels eines 5- $\alpha$ -Reduktase-Hemmers. Auch diese Analyse erfolgte nach der Kaplan-Meier-Methode bzw. dem Log-rank-Test wie zuvor beschrieben (s. Kapitel 4.5.2).

Auf der nachfolgenden Abbildung Nr. 39 ist die progressionsfreie Überlebenszeit unter Beginn einer Erhaltungstherapie nach Beendigung der DHB-Therapie zu sehen.

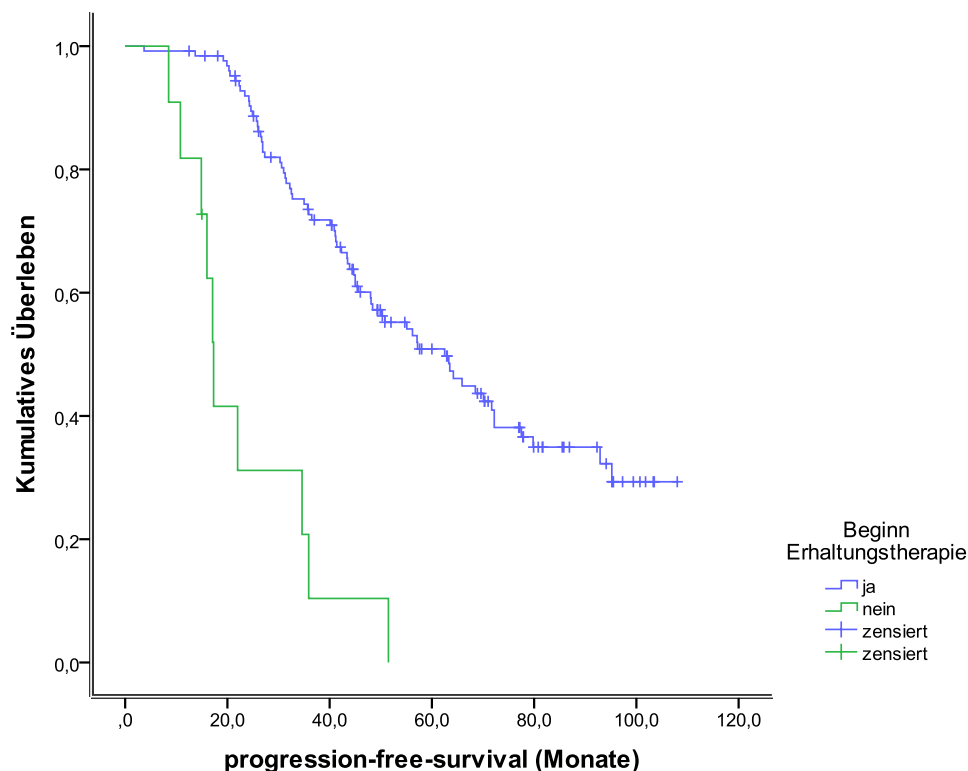


Abb. 39: Progressionsfreie Überlebenszeit unter Erhaltungstherapie

Die mediane Überlebenszeit bei den Patienten, welche eine Erhaltungstherapie begonnen hatten, beträgt 62,5 Monate (95%-Konfidenzintervall 48,7 bzw. 76,2), wohingegen die mediane Überlebenszeit der Patienten ohne Erhaltungstherapie 17,3 Monate beträgt (95%-Konfidenzintervall 15,3 bzw. 19,2). Der p-Wert ist  $< 10^{-3}$  und somit besteht ein signifikanter Unterschied bei den genannten Patientengruppen. Patienten mit Erhaltungstherapie leben länger rezidivfrei als Patienten ohne Erhaltungstherapie.

Abbildung Nr. 40 stellt die progressionsfreie Überlebenszeit nach Beendigung der der Erhaltungstherapie dar.

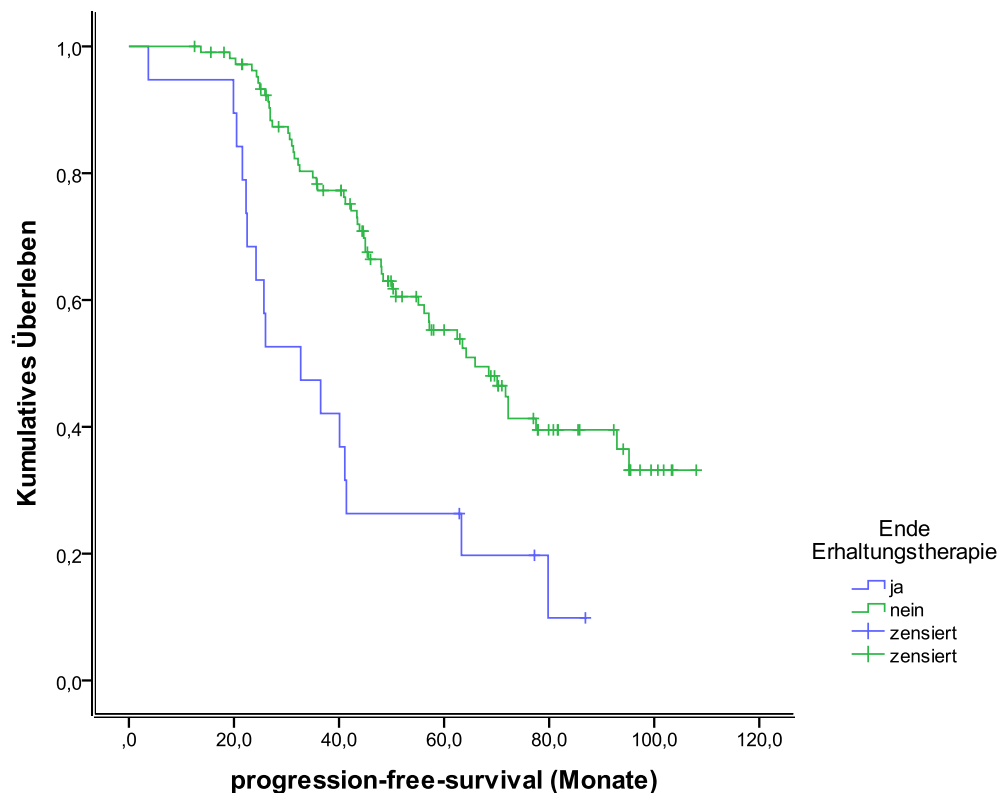


Abb. 40: Progressionsfreie Überlebenszeit nach Ende der Erhaltungstherapie

Vergleicht man die progressionsfreie Überlebenszeit derjenigen Patienten, die die Erhaltungstherapie beendet hatten, mit denjenigen, welche die Erhaltungstherapie weiter fortsetzten, zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 32,7 Monaten (95%-Konfidenzintervall 17,3 bzw. 48,0) bzw. von 65,9 Monaten (95%-Konfidenzintervall 51,1 bzw. 80,6). Der p-Wert ist auch hier  $< 10^{-3}$ . Der Unterschied innerhalb der verglichenen Patientengruppen ist signifikant. Patienten unter Fortsetzung der Erhaltungstherapie leben länger rezidivfrei als Patienten nach Abbruch der Erhaltungstherapie.

#### 4.6 IIEF: Erektile Funktion vor und nach DHB

Ein weiterer Interessensschwerpunkt dieser Dissertationsarbeit liegt in der Frage nach dem Bestehen bzw. der Entwicklung einer erektilen Dysfunktion vor, während und nach der DHB-Therapie. Die nachfolgenden Abbildungen Nr. 66 und Nr. 67 legen die Datenlage zu dieser Fragestellung dar.

Auf der x-Achse ist der Ausprägungsgrad der erektilen Dysfunktion vor und nach der

DHB-Therapie abgebildet, während auf der y-Achse die Anzahl „n“ der Patienten wiedergegeben wird.

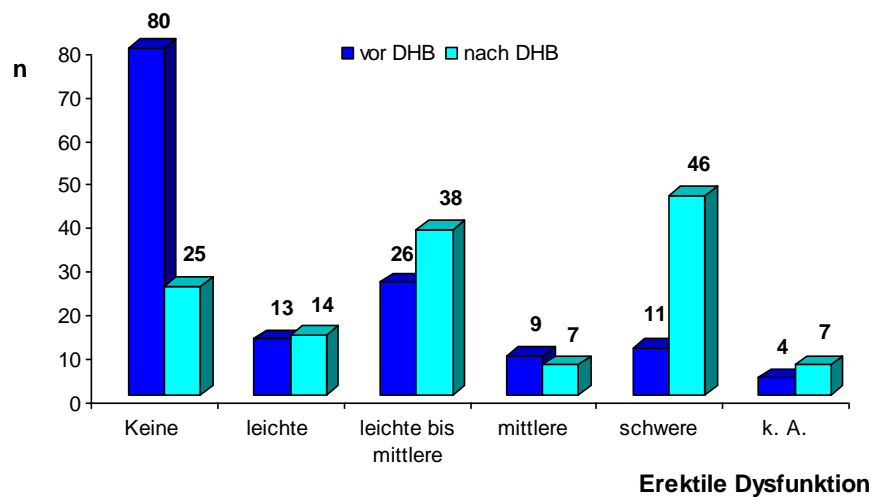


Abb. 41: Bestehen und Entwicklung einer erektilen Dysfunktion vor bzw. nach DHB-Therapie, ( $n_{\text{gesamt}} = 143$  bzw.  $n_{\text{gesamt}} = 137$ )

Vor Beginn der DHB-Therapie gaben 119 bzw. 83,22 % der Patienten an, an keiner ( $n = 80$  bzw. 55,94%) bzw. an einer leichten ( $n = 13$  bzw. 9,09%) bis mittleren ( $n = 26$  bzw. 18,18%) erektilen Dysfunktion zu leiden, wohingegen nach der DHB-Therapie nur 77 bzw. 53,85 % der Patienten in diese Kategorie fielen.

Die nachfolgende Abbildung stellt die Entwicklung der erektilen Dysfunktion unter der DHB-Therapie dar. Auf der x-Achse finden sich die Entwicklungsmöglichkeiten, während auf der z-Achse der Prozentsatz der betroffenen Patienten aufgeführt ist.

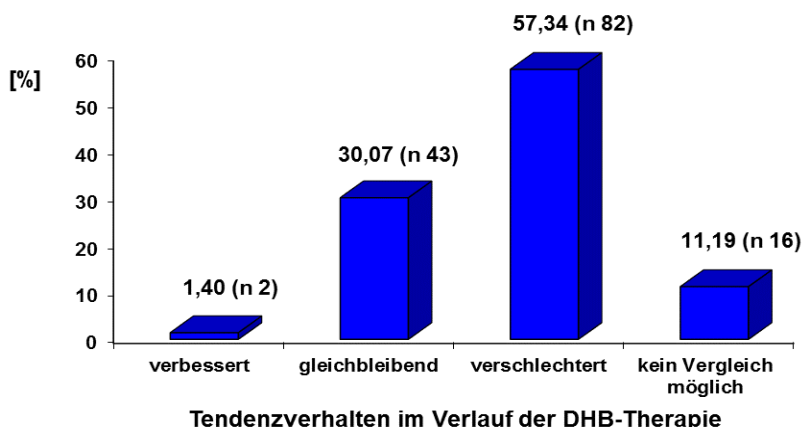


Abb. 42: Tendenz bezüglich der Entwicklung einer erektilen Dysfunktion im Verlauf der DHB-Therapie (n<sub>gesamt</sub> = 143)

Eine detailliertere Übersicht über die Verbesserung bzw. die Verschlechterung einer erektilen Dysfunktion unter der DHB-Therapie findet sich in der nachfolgend aufgeführten Tabelle. Ausgangspunkt der Patienten wird durch die Vertikale veranschaulicht, die Entwicklung in der Horizontalen.

Erektile Dysfunktion	keine	leichte	leichte bis mittlere	mittlere	schwere
keine	24 (16,67%)	12 (8,39%)	22 (15,38%)	2 (1,4 %)	13 (9,09%)
leichte		2 (1,4%)	4 (2,78%)	2 (1,4%)	5 (3,5%)
leichte bis mittlere			8 (5,59%)	3 (2,1%)	12 (8,39%)
mittlere			2 (1,4%)		7 (4,9%)
schwere	1 (0,7%)		1 (0,7%)		7 (4,9%)

Tab.: 4: Verbesserung bzw Verschlechterung der erektilen Dysfunktion unter DHB-Therapie; vertikal = vor DHB, horizontal = nach DHB; n<sub>gesamt</sub> = 143

In der statistischen Analyse wurde zur Signifikanztestung der Wilcoxon-Rangsummentest für zwei abhängige Stichproben durchgeführt. Die Mediane der IIEF-Score-Summen der beiden Gruppen „IIEF vor DHB“ und „IIEF nach DHB“ wurden miteinander verglichen. In der Gruppe „IIEF vor DHB“ (n=139) belief sich der Median auf 23,0 Punkte (95%-Konfidenzintervall 18,25 bzw. 22,06). Der Median der Gruppe „IIEF nach DHB“ (n=127) betrug 13,0 Punkte (95%-Konfidenzintervall 10,57 bzw. 13,58). Der p-Wert ist < 10<sup>-3</sup> und somit signifikant. Insgesamt zeigt sich also eine signifikante Verschlechterung der erektilen Funktion im Verlauf der DHB.

## 5 Diskussion

### 5.1 Progressionsfreie Überlebenszeit unter DHB-Therapie

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse des Gesamtkollektives sowie der einzelnen Risikogruppen hinsichtlich der progressionsfreien Überlebenszeit unter der DHB-Therapie diskutiert und mögliche Subgruppen identifiziert, die entweder besonders gut oder sehr wenig auf die DHB ansprechen.

#### PSA Gesamtkollektiv

Als Progression wurde in dieser Dissertationsarbeit der Anstieg des PSA-Wertes nach Beendigung der Therapie auf  $>4$  ng/ml definiert in Orientierung an die Originalarbeit von Leibowitz [51] und/oder der Beginn einer Anschlusstherapie nach regulärer Beendigung der DHB-Therapie. Betrachtet man den Verlauf des PSA-Wertes des Gesamtkollektives (vgl. Abb. 18, Abb. 19) zeigte sich ein rascher Abfall des PSA-Wertes bis  $<0,2$  ng/ml unter der DHB. Auch bis zum letzten Messzeitpunkt nach 7 Jahren unter laufender Erhaltungstherapie zeigt sich bei wenigen Patienten ein Anstieg des PSA-Wertes auf  $>4$  ng/ml. Dieses Phänomen konnte Dr. Leibowitz bei seinem eigenen Patientenkollektiv im Rahmen des 6-Jahres Follow-Up ebenfalls feststellen [93]. Dies spricht für eine erreichbare progressionsfreie Überlebensdauer nach DHB-Therapie auch noch Jahre nach Therapieende unter Erhaltungstherapie, jedoch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass nach 7 Jahren Beobachtungsdauer zum letzten Messzeitpunkt nur von 8 (= 5,6%) der 143 Patienten ausreichend Daten vorlagen und alle Patienten, die eine Anschlusstherapie begonnen, für die Auswertung wegfielen.

Die statistische Analyse ergab eine mediane Überlebensdauer bis zur Progression bzw. Eintreten eines Rezidives von 55,1 Monaten, was für den Patienten ohne Rücksicht auf sein individuelles Risikoprofil durchschnittlich 4,59 Jahre rezidiv- und progressionsfreies Überleben nach einmaliger DHB-Therapie bedeutet. Angaben zur medianen progressionsfreien Überlebensdauer in der Originalstudie fehlen. Das von Dr. Leibowitz angeführte disease-specific-survival bzw. overall-survival in dessen 10-Jahres Follow-Up liegt bei 98,5% bzw. 86,4% [72]. Aussagen über ein krankheitsspezifisches Überleben der Patienten in der DHB-Studie ist bei unzureichender Beobachtungsdauer nicht möglich.



Zum Zeitpunkt der letzten Befragung mittels des Fragebogens C gaben 89,5% bzw. 128 der 143 Patienten das Ausbleiben einer Tumorprogression an (vgl. [Abb.10](#)). Bei allen Patienten war ein schnelles und vollständiges Absinken des PSA-Wertes unter der DHB-Therapie zu verzeichnen; eine Ereignis, das mit anderen hormonellen Therapieansätzen ebenfalls erreicht wird. Bei einigen Patienten verblieb der PSA-Wert jedoch über den gesamten Zeitraum der Therapie auf niedrigem Niveau, was die DHB-Therapie zunächst als interessante Therapieoption erscheinen lässt.

#### Risikogruppe PSA

Nach genauer Betrachtung der PSA-Verläufe (vgl. Kapitel [4.4.2.1](#)) mit anschließender statistischer Auswertung (vgl. [Abb.33](#)) zeigt sich hinsichtlich der progressionsfreien Überlebenszeit für die Risikogruppe „PSA-Wert bei Diagnose“ ein signifikanter Überlebensvorteil für die Risikogruppen „PSA  $\leq$  4 ng/ml“ und „PSA  $>$  4 bis  $\leq$  10 ng/ml“. Diese leben länger rezidivfrei als die Risikogruppen „PSA  $>$  10 bis  $\leq$  20 ng/ml“ bzw. „PSA  $>$  20 ng/ml“, nämlich 5,97 Jahre vs. 3,4 vs. 2,55 Jahre.

Diesen signifikanten progressionsfreien Überlebensvorteil konnten auch *Khan* und *Partin* in ihrer Studie zum Management von Patienten mit erhöhtem Risikoprofil bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom bereits bestätigen. Sie wiesen für Patienten mit einem PSA-Wert  $>$ 10 ng/ml ein intermediäres, hingegen für Patienten mit einem PSA-Wert  $>$ 20 ng/ml ein erhöhtes Rezidivrisiko nach primär lokaler Therapie (RPE oder Radiatio) nach [41]. Auch *Koca et al* konnte in seiner Studie zu prädiktiven Faktoren bezüglich des Risikos eines biochemischen Rezidives nach primärer RPE einen PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose von  $>$ 10 ng/ml als signifikanten Risikofaktor nachweisen [45] (vgl. *Koca et al*, 2016).

Dass es nicht ausreichend ist, nur den PSA-Wert zur Risikostratifizierung heranzuziehen bestätigte die American Urological Association (AUA) in einem Artikel zum bestmöglichen Umgang mit PSA-Werten [7].

#### Risikogruppe Gleason Score

Für die Risikogruppe „Gleason-Score  $\leq$ 7“ konnte ein signifikanter Überlebensvorteil mit einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 5,20 Jahren gegenüber der Risikogruppe „Gleason-Score  $>$ 7“ mit einer medianen Überlebenszeit von 2,62 Jahren nachgewiesen werden (vgl. [Abb 34](#)).

Dass der Gleason-Score ein signifikanter Risikofaktor nicht nur im Zusammenhang mit

einer Hormontherapie sondern auch mit anderen Primärtherapien ist, wurde bereits in zahlreichen anderen Studien zum Prostatakarzinom bewiesen. So konnte z.B. auch *Berg et al* nachweisen, dass Patienten mit einem Gleason-Score  $\leq 7$  nach primärer Strahlentherapie ein signifikant besseres Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben zeigten als Patienten mit einem Gleason-Score  $>7$  [13]. *Pierorazio et al* konnte nach einer umfassenden Datenanalyse für einen Gleason Score  $>7$  ein signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich eines biochemischen Rezidives nach RPE nachweisen [67].

#### Risikogruppe positive Stanzbiopsie

In der statistischen Auswertung konnte kein signifikanter Überlebensvorteil für eine der Untergruppen festgestellt werden (vgl. [Abb. 35](#)). Unter der Annahme, dass der prozentuale tumortragende Anteil der Stanzbiopsien mit dem Tumolvolumen korreliert, scheint in der vorliegenden Studienpopulation das vermeintliche Tumolvolumen nicht mit der Rezidivneigung zu korrelieren. Ein Grund hierfür könnte in der Tatsache liegen, dass mit den durchgeführten Stanzbiopsien nicht immer das Tumoreal mit dem höchsten Entdifferenzierungsgrad erreicht wird. Kleinere und ggf. höhergradige Tumoreale können trotz Stanzbiopsien unentdeckt bleiben [96]. Bereits 2001 berichtete *Grossklaus et al*, dass eine grössere Anzahl an Biopsien ( $>6$ ) bei der Detektion von Karzinomen hilfreich zu sein scheint – wobei auch hier kleinere Tumoren nicht signifikant häufiger gefunden wurden - , bezüglich Prognoseaussagen jedoch durch eine erhöhte Anzahl an Biopsien keine zusätzliche Information gewonnen werden kann [31]. Auch *Konyalioglu et al* konnte zeigen, dass das durch TRUS-gesteuerte Biopsien erfasste vermeintliche Tumolvolumen nur mit Einschränkungen Vorhersagungen über das tatsächlich histopathologisch bestimmte Tumolvolumen zulässt [46].

Die durchschnittliche Biopsiezahl pro Patient betrug in der vorliegenden Studienpopulation 7,3 Stenzen, von denen wiederum durchschnittlich 3 Stenzen Tumorbefall aufzeigten. Ob die Angaben als valide einzustufen sind bleibt fraglich, da diese Angaben durch den Patienten selbst getätigt wurden und davon auszugehen ist, dass nicht jedem Patienten mit Gewissheit die entnommene Anzahl an Stanzbiopsien erinnerlich ist. Wie bereits in der Einleitung beschrieben sollten standardmäßig 10-12 Stanzproben pro Patient entnommen werden, um die Sicherheit der Diagnostik nicht zu vermindern. Desweiteren ist die Technik der Biopsieentnahme stark untersucherabhängig.

Im Rahmen von anderen wissenschaftlichen Arbeiten konnte jedoch die Signifikanz des Prozentsatzes an positiven Stanzbiopsien hinsichtlich des biochemischen Rezidives

durchaus nachgewiesen werden. *Kestin et al* untersuchte die Stanzbiopsien von 160 Patienten vor geplanter Strahlentherapie und konnte feststellen, dass 5 Jahre nach Therapie 83% jener Patienten mit <33% positiver Biopsien biochemisch rezidivfrei waren, wohingegen nur 57% der Patienten mit >67% positiven Biopsien das gleiche Ergebnis aufwiesen [43].

#### Risikogruppe: Alter bei Diagnose

In der statistischen Auswertung der Daten konnte kein signifikanter Überlebensvorteil für eine der Subgruppen festgestellt werden (vgl. [Abb. 36](#)). Ein junges Erkrankungsalter steht also nicht für einen signifikanten Überlebensnachteil, sollte jedoch im Rahmen der Therapiewahl durchaus Beachtung finden, da Patienten mit jungem Erkrankungsalter im Vergleich z.B. zu einem Erkrankungsalter von >70 Jahren noch eine insgesamt höhere Lebenserwartung haben. Umgekehrt sollte bei einem höheren Erkrankungsalter nicht grundsätzlich von einem besseren Risikoprofil z.B. im Sinne eines langsameren Wachstums eines Prostatakarzinoms ausgegangen werden. *Sweat et al* analysierte 2002 die Riskofaktoren Gleason-Score und Patientenalter bei nicht-metastasiertem Prostatakarzinom nach RPE. Hier konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter des Patienten und Gesamtüberleben festgestellt werden [88].

#### Risikogruppe: klinisches T-Stadium

Die statistische Auswertung ergab eine mediane Überlebensdauer bis zum Eintreten eines Rezidives bzw. einer Progression von 6,01 Jahren für die Risikogruppe „klinisches T-Stadium cT1“ respektive 4 bzw. 3,62 Jahre für die Risikogruppen „klinisches T-Stadium cT2“ bzw. „klinisches T-Stadium cT3“ (vgl. [Abb. 38](#)). Es konnte ein signifikanter Überlebensvorteil innerhalb der Risikogruppen insbesondere für die Subgruppe „klinisches T-Stadium cT1“ bewiesen werden. Ähnliche Ergebnisse erzielte bereits *Berg et al* 2007. Es konnte ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben bei Patienten mit einem klinisches T-Stadium 1-2 gegenüber einem T-Stadium 3-4 nach erfolgter primärer Strahlentherapie bei Prostatakarzinompatienten festgestellt werden [13]. Und auch für die radikale Prostatektomie konnte ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben nachgewiesen werden für Patienten mit einem klinischen T-Stadium  $\leq 2$  [87].

#### Risikogruppe: CAPRA-Score:

Der Unterschied zu den bisherigen Risikogruppen ist, dass der CAPRA-Score bereits eine Risikostratifizierung an sich beinhaltet. Die Auswertung der Daten zu den jeweiligen Subgruppen scheint die bereits bestehende Risikozuteilung in niedriges, mittleres und

erhöhtes Risiko zu bestätigen. In der statistischen Auswertung bestätigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil der Subgruppe „CAPRA-Score low“ vs. „CAPRA-Score intermediate“ vs. „CAPRA-Score high“ mit einer medianen Überlebensdauer von 6,01 vs. 4,68 vs. 2,58 Jahren (vgl. [Abb. 39](#)). Der CAPRA Score erweist sich nicht nur bezüglich einer primären Hormontherapie als valides Mittel zur Risikostratifizierung, sondern auch bei primärer Radiotherapie (vgl. Delouya G et al, 2014) wie auch bei primärer RPE [60].

Abschließend lässt sich aus der Auswertung der erhobenen Daten zusammenfassen, dass die unterschiedlichen Voraussetzungen der Patienten einen signifikanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben hinsichtlich eines niedrigen, intermediären oder hohen Risikos für das Eintreten eines Rezidives. Auch Dr. Leibowitz konnte feststellen, dass Patienten, welche einen Ausgangs-PSA-Wert von <10 ng/ml bzw. einen Gleason-Score von ≤6 hatten, 5 Jahre nach DHB-Therapie einen niedrigen PSA-Wert aufwiesen, wohingegen bei Patienten mit einem Ausgangs-PSA-Wert von >20 ng/ml bzw. einem Gleason-Score >8 zum gleichen Zeitpunkt nach DHB-Therapie deutlich schlechtere PSA-Werte zu verzeichnen waren [92]. Insgesamt lässt sich aus den vorliegenden Daten schlussfolgern, dass die DHB als Therapieoption nur für Patienten mit einem niedrigem bis intermediären Risikoprofil interessant ist.

#### Erhaltungstherapie mit einem 5alpha-Reduktasehemmer

Wichtiger Bestandteil der DHB-Therapie ist die sog. Erhaltungstherapie mittels Fortführung des 5α-Reduktasehemmers (Finasterid oder Dutasterid) auf unbestimmte Zeit im Anschluss an die DHB-Medikation. 5α-Reduktase-Hemmer greifen inhibierend in den Testosteron-Stoffwechsel der Prostata ein, bewirken eine Senkung des PSA Wertes auf ca. 50% des Wertes vor Behandlungsbeginn und führen langfristig zu einer Größenreduktion der Prostata-drüse, weshalb diese Präparate zur Therapie der benignen Prostatahyperplasie eingesetzt werden. Die PSA-Verläufe der vorliegenden Studie müssen unter dem Wirkungseffekt von Finasterid beurteilt werden.

Bereits 1995 testete *Andriole et al.* an 120 Patienten mit einem PSA-Wert zwischen 0,6 und 10 ng/ml den Effekt von Finasterid auf das PSA-Level nach radikaler Prostatektomie. Es konnte gezeigt werden, dass Finasterid einen direkten Effekt auf das Tumorgewebe hat und somit bei einer Therapielänge von 12 Monaten den erneuten Anstieg des PSA-Wertes zwar nicht verhindern jedoch im Schnitt bis zu 14 Monate verzögern konnte. Insgesamt wurde über eine gut erhaltene Lebensqualität bei direktem Therapiebeginn nach Ende der Ersttherapie berichtet. Aufgetretene Nebenwirkungen zeigten sich

überwiegend in gastrointestinalen, pulmonalen und urogenitalen Beschwerdebildern, der Verlust von Libido oder unerwünschte Nebenwirkungen im Sexualleben wurden nur in Einzelfällen beschrieben [9].

*Thompson et al* führte über 7 Jahre eine grosse randomisierte Studie, die PCPT (The Prostate Cancer Prevention Trial), mit 18,882 Patienten durch, welche mind. 55 Jahre alt waren und einem PSA-Wert  $\leq 3$  ng/ml hatten, mit der Frage nach dem Einfluss von Finasterid auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms. Die im Jahr 2003 veröffentlichten Ergebnisse zeigten, dass der Einsatz von Finasterid die Entwicklung eines Prostatakarzinoms insgesamt verzögern wenn nicht sogar verhindern konnte. Als Nebenwirkung wurde die Verschlechterung der sexuellen Funktion sowie die Zunahme der high-grade Prostatakarzinome unter den detektierten Karzinomen genannt [89]. Vergleichbare Ergebnisse zeigte auch eine Multicenter-Studie (REDUCE) für Dutasterid, ebenfalls ein  $5\alpha$ -Reduktase-Hemmer, welcher jedoch beide Isoformen der  $5\alpha$ -Reduktase inhibiert im Vergleich zu Finasterid. Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms wurden in die Placebo-kontrollierte Studie eingeschlossen, die Beobachtungsdauer der Studie betrug 4 Jahre. Dutasterid senkte nachweislich die Inzidenzrate von Prostatakarzinomen [10].

Beide o.g. Studien (PCPT und REDUCE) ergaben auf der einen Seite die gerade beleuchteten Effekte bezüglich der niedrigeren Inzidenzrate von Prostatakarzinomen, auf der anderen Seite schien aber das Risiko für höhergradige Prostatakarzinome unter Therapie mit einem  $5\alpha$ -Reduktase-Hemmern erhöht zu sein. *Lacy et al* werteten in einer großen Review-Arbeit die Originaldaten sowie Daten aus Folgearbeiten, welche die vermeintlich erhöhte Inzidenzrate von high-grade Prostatakarzinomen untersuchten, aus. Ein Zusammenhang konnte nicht bestätigt werden [50].

In der vorliegenden Studie begannen 91,6% der Patienten unmittelbar nach Beendigung der DHB-Therapie die Erhaltungstherapie, von denen zum letztmöglichen Zeitpunkt der Patientenbefragung 84,7% die Finasterid-Therapie weiterhin fortsetzten (vgl. [Abb.6+7](#)). Dies spricht für die gute Verträglichkeit der Therapie sowie den Zufriedenheitsgrad der Patienten mit dem Krankheitsverlauf unter der Erhaltungstherapie. Statistisch konnte in der vorliegenden Studie ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebenszeit unter Einnahme der Erhaltungsmedikation bewiesen werden. Dr. Leibowitz berichtet ebenfalls von einer ausserordentlich guten Compliance seitens seiner Patienten bezüglich der Einnahme bzw. Verträglichkeit der Finasterid-Therapie [51] [92].

## 5.2 Reproduzierbarkeit der Originalstudie nach Leibowitz

Aufgrund welcher Überzeugung und mit welcher Intention Dr. Robert Leibowitz seine Dreifache Hormonblockaden-Therapie durchführte, wurde bereits in [Kapitel 2.4.1](#) erläutert.

### Umsetzung der Originalstudie

Die Grundvoraussetzungen sowie die verabreichte Medikation der Originalarbeit und der aktuellen Studie waren vergleichbar (Tabelle 5). Die Durchführbarkeit der Originalstudie war somit prinzipiell gewährleistet.

	<b>Leibowitz et al</b>	n	<b>Aktuelle Studie</b>	n
Anzahl Patienten	110		143	
Behandlungsdauer (Monate)	13		13,6	
Serum PSA (ng/ml)	13,2 (0,39-100)	110	12,2 (1,76-77,3)	140
Gleason Score	6,6 (4-10)	110	6,1 (3-10)	131
Alter in Jahren	67,0 (51-68)	110	62,4 (42-77)	142
Medikation	LHRH-Agonist (Leuporelidacetat 7,5 mg, Goserelin acetat 3,6mg)  Antiandrogen (Flutamid 750 mg, Bicalutamid 150 mg)  5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer (Finasterid 5 mg, Dutasterid 0,5mg)	110	LHRH-Agonist (Leuporelidacetat 7,5 mg, Goserelin acetat 3,6mg)  Antiandrogen (Flutamid 750 mg, Bicalutamid 150 mg)  5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer (Finasterid 5 mg, Dutasterid 0,5mg)	143
Erhaltungstherapie	Finasterid 5 mg		Finasterid 5 mg	131

Tab. 5: Übersicht über Patientenkollektiv der Originalarbeit nach Leibowitz sowie der aktuell vorliegenden Studie vor Beginn der DHB-Therapie

Unterschiede zwischen den beiden Studien finden sich bei der Ausführung selbst.

Während Dr. Leibowitz sein Patientenkollektiv ausschließlich aus seiner eigenen onkologischen Praxis bezog, wurde in der aktuellen Studie ein Patientenkollektiv aus ganz Deutschland zusammengestellt. Das Follow-Up wurde nicht wie bei Dr. Leibowitz innerhalb der eigenen Praxis durchgeführt, sondern erfolgte über die von uns verschickten Fragebögen. Somit sind die medizinischen Informationen unserer Studie nur basierend auf Patientenangaben.

Ein weiterer Unterschied bestand bei der Unterteilung des Patientenkollektives in Risikogruppen. Auch Dr. Leibowitz unterteilte sein Patientenkollektiv in Hinblick auf drei verschiedene Risikofaktoren: PSA-Wert, Gleason-Score und klinisches T-Stadium [51] bzw. nach der international bekannten D'Amico-Risikostratifizierung [72]. In der vorliegenden Studie wurde die Einteilung des Patientenkollektives nicht nur um die Risikogruppe „positive Stanzbiopsien“ und „Alter bei Diagnose“ erweitert, sondern zusätzlich noch nach dem international anerkannten CAPRA-Score eingeteilt.

Der Vergleich zwischen den Patientenkollektiven der zwei Studien ergibt Folgendes:

klinisches T-Stadium		Gleason Score		PSA	
cT1	44%	≤6	51%	<10	59%
cT2a	40%	7	34%	≥10, ≤20	23%
cT2/T3	16%	≥8	15%	>20	18%

Tab. 6: Clinical characteristics of 110 men treated with triple androgen blockade [51]

klinisches T-Stadium		Gleason Score		PSA	
cT1	39,2%	≤7	86%	≤4	6,30%
cT2	23,1%	>7	5,6%	>4 bis ≤10	53,1%
cT3	9,8%	k.A.	8,4%	>10 bis ≤20	25,2%
k.A.	27,9%			>20	13,3%
				k.A.	2,1%

Tab. 7: Klinische Parameter der aktuellen Studie vor Beginn der Therapie

Insgesamt fällt die Verteilung der Patienten innerhalb der Risikogruppen auf vergleichbare Prozentzahlen. Zu den zusätzlichen Gruppen „Alter bei Diagnose“, „positive Stanzbiopsien“ und „CAPRA-Score“ liegen keine Daten aus der Originalstudie zum Vergleich vor.

Die Determinanten, anhand derer die Effektivität der Originalstudie bestimmt werden sollte, waren der PSA-Verlauf hinsichtlich des Abfalls unter die Nachweisgrenze sowie der Langzeitverlauf und das krankheitsspezifische Überleben. In der aktuellen Studie wurden die Interessensschwerpunkte um die progressionsfreie Überlebenszeit, die Änderung der erektilen Funktion sowie den Vergleich mit anderen Therapieverfahren erweitert.

### PSA-Verlauf

Sowohl in der Originalstudie als auch in der aktuellen DHB-Studie war nach Therapiebeginn bereits nach 3-4 Monaten bei allen Patienten ein rasches Absinken des PSA-Wertes bis <0,2 ng/ml zu verzeichnen. Ein Vergleich, soweit möglich, der PSA-Verlaufsdaten der Originalarbeit sowie der aktuellen Studie ergab Folgendes [51] [92] [93] [72]:

Mediane Beobachtungszeit (Monate)	<b>Leibowitz et al</b> <b>PSA ng/dl</b>	n	<b>Aktuelle Studie</b> <b>PSA ng/dl</b>	n
36	1,3 (±0,1)	110	2,22 (±1,53)	36
60	2,57	75	2,55 (±1,17)	9
75 bzw. 72	3,3	100	3,84 (±2,34)	13
94 bzw. 84	4,49		2,32 (±1,6)	9

Tab. 8: Vergleich der PSA-Verlaufsdaten der Originalstudie und der aktuellen Studie

Die durchschnittlichen PSA-Werte in der Verlaufsbeobachtung scheinen über einen Zeitraum von ca 6 Jahren nach Beginn der DHB-Therapie vergleichbar. Allerdings ist die Aussagekraft durch die sehr geringe Patientenzahl der aktuellen Studie zu diesem späten Zeitpunkt eingeschränkt.

Bei einer medianen Beobachtungszeit von 126 Monaten in der Originalarbeit betrug das Gesamtüberleben (overall-survival) 86,4% und das krankheitsspezifische Überleben (disease-specific-survival) 98,5% [72]. Die durchschnittliche progressionsfreie



Überlebensdauer in der aktuellen Studie belief sich für das Gesamtkollektiv auf 4,59 Jahre bzw. 55,1 Monate (vgl. [Abb. 32](#)), konkret vergleichbare Angaben in der Originalstudie lassen sich nicht finden. Den PSA-Anstieg nach Therapieende bei den meisten seiner Patienten erklärt Dr. Leibowitz durch die Wiederaufnahme der normalen Zellfunktion des gesunden Drüsengewebes und nicht durch die Existenz von okkulten Metastasen oder durch ein Wiederwachsen des Ursprungstumors. Dr. Leibowitz beschrieb in seinem Artikel zum 5-Jahres Follow-Up, dass er zwei unterschiedliche Muster des PSA-Anstieges identifizieren konnte. Zum Einen einen „stufenförmigen“ Anstieg bis zum Erreichen eines stabilen Niveaus, zum Anderen ein sog. „Sägezahnmuster“ ohne Anstiegstendenz. Betrachtet man den Verlauf der PSA-Werte der aktuellen Studie, können die beiden von Dr. Leibowitz genannten Verlaufsmuster zumindest teilweise nachvollzogen werden.

#### Anschluss therapie

Dr. Leibowitz berichtet zum Zeitpunkt des 10-Jahres Follow-up (mittlere Beobachtungszeit 94 Monate), dass 76,4% der Patienten bis zu diesem Zeitpunkt keine Zusatztherapie in Anspruch nahmen, wohingegen er allerdings ebenfalls berichtet, dass 20,6% der Patienten einen zweiten Zyklus der Hormonblockade durchführten, 8,54% eine lokale Therapie angeschlossen hatten und 10,55% eine andere Therapie im Sinne von z.B. Chemotherapie in Anspruch nahmen [72]. Er schlussfolgerte aus den Ergebnissen seiner Studie, dass Patienten mit lokalisiertem bzw. lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom unter nur 13-monatiger Hormontherapie mit anschließender Erhaltungstherapie einen PSA-Wert auf niedrig-stabilem Niveau erreichen und durchaus auch längerfristig halten können.

In der vorliegenden Studie hatten zum Zeitpunkt der letzten Befragung (mittlere Beobachtungszeit 52 Monate) 39,9% der Patienten eine Anschluss therapie in Anspruch genommen, davon wiederum 40,4% einen erneuten Zyklus der DHB und 50,9% eine Radiatio (vgl. [Abb. 8+9](#)). In der vorliegenden Studie hatten also deutlich mehr Patienten eine erneute Therapie innerhalb eines kürzeren Nachbeobachtungszeitraumes begonnen. Desweiteren lässt sich aus der Originalarbeit bzw. den Follow-Up-Berichten nicht sicher ausschließen, dass Dr. Leibowitz seine Patienten trotz biochemischem Rezidiv mit Beginn einer Anschluss therapie nicht trotzdem weiter im Rahmen seiner Studie beobachtete und nicht – wie in der aktuellen Studie – von der weiteren Verlaufsbeobachtung ausschloß [72]. Weiterhin berichtet er im 5-Jahres Follow-Up davon, dass seine Patienten zu diesem Zeitpunkt über 75% der Nachbeobachtungszeit ohne Hormonblockade waren [52], was

vermuten lässt, dass ca. 25% der Patienten während der Nachbeobachtungszeit zumindest intermittierend weiterhin eine Hormonblockade durchführten.

### Erhaltungstherapie

Der Aspekt der Erhaltungstherapie mittels Finasterid wird im Verlauf der Originalstudie nicht weiter beleuchtet, wobei anzunehmen ist, dass Dr. Leibowitz die allermeisten seiner Patienten mit der Erhaltungsmedikation behandelt. Die in der aktuellen Studie erhobenen Daten bezüglich der Erhaltungstherapie der aktuellen Studie sind bereits im vorherigen Kapitel ausführlich diskutiert worden.

### Nebenwirkungen der DHB-Therapie

Einen der grössten Vorteile sieht Dr. Leibowitz in der guten Verträglichkeit der Dreifachen Hormonblockaden-Therapie. Obwohl Nebenwirkungen durch die androgene Deprivation bei fast allen Patienten zu verzeichnen waren während der Therapie, konnte er von seinen Patienten berichten, dass nur wenige nach Therapieende unter permanenten Nebenwirkungen zu leiden hatten [52]. Dies erklärt er durch die Wiederaufnahme der Testosteron-Produktion durch gesunde Drüsenzellen, da die Erhaltungstherapie mit Finasterid lokal an der Prostata wirke und damit keinen Einfluss auf den Testosteron-Plasmaspiegel habe. Ein Schwerpunkt der aktuellen Studie lag auf der Änderung der erektilen Funktion als wichtigste Nebenwirkung der Hormontherapie. Dr. Leibowitz berichtete zumindest in seiner Erstpublikation über das Nebenwirkungsspektrum, welches bei seinen Patienten zu finden war: Vorübergehender Libido- und Potenzverlust, Hitzwallungen, mild ausgeprägte Arthralgien sowie leichte Gynäkomastie war bei ungefähr  $\frac{1}{4}$  der Patienten aufgetreten [51]. Dr. Leibowitz berichtet, dass sich bei der Mehrheit der Patienten eben genannte Nebenwirkungen innerhalb weniger Monate nach Therapieende einstellten; lediglich bei 5% seiner Patienten wäre es zu einer permanenten Libido- und Potenzstörung gekommen [51]. In den folgenden Berichten über die verschiedenen Verlaufsbeobachtungen waren Details über die Entwicklung von Nebenwirkungen ausser der Aussage, dass die zu erwartende Toxizität der antihormonellen Therapie größtenteils reversibel waren, nicht zu finden. In der aktuellen Studie konnte die geringe Rate an erektiler Dysfunktion unter der DHB nicht reproduziert werden. Die Ergebnisse hierzu werden in dem nachfolgenden Kapitel 5.3 diskutiert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl Design als auch Ausführung im Rahmen der aktuellen Studie vergleichbar gut reproduzierbar waren. Das Patientenkollektiv der aktuellen Studie wurde im Vergleich zur Originalstudie in mehr

Risikogruppen unterteilt und während der gesamten Nachbeobachtungszeit vor diesem Hintergrund evaluiert. Im Vergleich der Ergebnisse zeigt sich, dass in der aktuellen Studie deutlich mehr Patienten eine Anschlusstherapie benötigten als in der Originalarbeit und dies auch zu einem deutlich früheren Zeitpunkt. Die von Dr. Leibowitz propagierten erfreulichen Langzeitergebnisse konnten nicht reproduziert werden. In der vorliegenden Studie wurde ein deutlich höheres Maß an Aufmerksamkeit auf die Problematik der erektilen Dysfunktion unter hormoneller Therapie gelegt. Die geringe Rate an erektiler Dysfunktion, die Dr. Leibowitz in seiner Originalstudie beschreibt, konnte in der aktuellen Studie ebenfalls nicht reproduziert werden.

### **5.3 Erektile Dysfunktion unter DHB-Therapie**

Eine erektile Dysfunktion ist für viele Patienten gleichbedeutend mit einem Verlust von Lebensqualität mit weitreichenden Folgen für das Selbstbewusstsein, die Partnerschaft und die eigene emotionale Stabilität. Eine ausgiebige Beratung der Patienten bei der Wahl der optimalen Behandlungsstrategie sollte auch immer in dieser Hinsicht erfolgen.

In der Originalarbeit wird beschrieben, dass nur annähernd 5% der Patienten an einem fortbestehenden Verlust von Libido und/oder Potenz litten, wohingegen während der Therapie fast alle Patienten sexuelle Dysfunktionen aufwiesen. Dr. Leibowitz beschrieb eine deutliche Besserung der sexuellen Funktion nach Ende der Therapie, auch unter Zuhilfenahme von Sildenafil [51].

Bei der Beurteilung der Ergebnisse der vorliegenden Studie hinsichtlich des Auftretens einer erektilen Dysfunktion ist unbedingt zu beachten, dass Patienten, die keinerlei Angaben zur erektilen Funktion machten oder – ob aus physiologischen, psychologischen oder anderweitigen Gründen ist nicht bekannt - angaben keinen Geschlechtsverkehr mehr zu haben, nach dem IIEF-Score automatisch zu der Patientengruppe mit schwerer erektiler Dysfunktion gerechnet wurden, auch wenn sie vor der Behandlung doch noch Geschlechtsverkehr hatten. Ausserdem sollte beachtet werden, dass Patienten, die explizit um Aufmerksamkeit bezüglich ihres Sexualleben gebeten werden, wesentlich sensibler auf Veränderungen der sexuellen Funktion reagieren und somit ggf. zu falsch-positiven oder auch falsch-negativen Angaben verleitet werden. Des Weiteren darf sicherlich nicht davon ausgegangen werden, dass jeder Patient bereitwillig und wahrheitsgemäß intime Details über sich preisgibt. Dies gilt sowohl für das vorliegende Patientenkollektiv als auch für das Patientenkollektiv von Dr. Leibowitz. Aus den

Ergebnissen der aktuellen DHB-Studie (vgl. Kapitel 4.6) lässt sich schließen, dass das Auftreten einer erektilen Dysfunktion unter der DHB-Therapie und vorallem unter der Erhaltungstherapie mit einem 5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer durchaus häufig auftritt bzw. sich verschlechtert. Die geringe Rate an Libidio- und Erektionsverlust der Originalstudie von Leibowitz ließ sich nicht reproduzieren.

Im Vergleich mit anderen Therapieverfahren scheint die Verschlechterung der erektilen Funktion im Rahmen der DHB-Studie mit 57,34% der Patienten nicht weniger ausgeprägt zu sein als unter lokaler Therapie oder anderweitiger Hormontherapie. *Alemozaffar et al* beschrieb, 2011 in seiner Studie zur erektilen Funktion bei lokalem Prostatakarzinom bei insgesamt 52% der Patienten, welche eine ausreichende erektile Funktion vor der Therapie hatten, eine erektile Dysfunktion 2 Jahre nach Ende der lokalen Therapie; hiervon beschrieben 60% der Patienten eine erektile Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie, 42% der Patienten nach lokaler Radiatio und 37% der Patienten nach Brachytherapie [5].

*Van den Bergh* untersuchte die sexuelle Funktion bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, welche entweder „Active Surveillance“ oder eine RPE bzw. Radiatio als Therapie erhielten. Er konnte zeigen, dass Patienten unter „Active Surveillance“ sexuell aktiver waren und insgesamt weniger unter sexueller Dysfunktion litten als diejenigen Patienten, welche sich einer RPE bzw. Radiatio unterzogen [95]. *Whelan et al* beschrieb in seiner Studie 2014 einen günstigeren Effekt auf Potenzraten nach Roboter-assistierter laparoskopischer Prostatektomie im Vergleich zur offenen radikalen Prostatektomie aufgrund einer höhergradig entwickelten Nerven-sparenden Operationstechnik [97]. Ähnliche Ergebnisse erzielte *Haglund et al* 2015 in Schweden [34]. *Jae Saog Hyun* berichtet über den Zusammenhang zwischen Prostatakrebs und sexueller Funktion. Er vertritt die Position, dass nicht alleine der Prostatakrebs einen Verlust der sexuellen Funktion bedingt, sondern entweder die Psyche des Patienten oder das Nebenwirkungsspektrum während bzw. nach Therapie für eine Beeinträchtigung der Libido bzw. Potenz verantwortlich zu machen sei. Im Hinblick auf eine intermittierende sowie maximale Hormonblockade beschrieb er in Relation zu der Dauer der Therapie eine zunehmende Verschlechterung der erektilen Funktion [40].

Wie wichtig ein ausführliches Gespräch mit genauer Sexualanamnese vor Beginn einer Therapie ist, bekräftigten *Steinsvik et al*. In ihrer Studie konnten sie zeigen, dass Patienten, die vor Beginn der RPE noch sexuell aktiv waren bzw. mit der bereits vor Therapie bestehenden sexuellen Funktion unzufrieden waren, ein signifikant höheres

Risiko aufwiesen, postoperativ eine zunehmende Verschlechterung der sexuellen Funktion zu erleiden [86]. Ausführliche Aufklärungsgespräche, eine realistische Erwartungshaltung des Patienten sowie bei Bedarf eine psychologische Betreuung spielen im Hinblick auf das wichtige Thema der erektilen Funktion trotz Prostatakreberkrankung eine bedeutende Rolle.

## 5.4 Vergleich mit anderen Therapieverfahren

In Abgrenzung zur Dissertationsarbeit von Herrn Dr. Schmitt „Wer macht eine Dreifachhormontherapie zur Behandlung eines Prostatakarzinoms? Eine deutschlandweite Fragebogenstudie“, die überwiegend auf die Auswahl eines passenden Patientenkollektives für die DHB abzielte, soll in dieser Dissertationsarbeit vor allem auch die Einordnung in die gängigen Therapien herausgearbeitet werden.

### RPE:

Die radikale Prostatektomie ist ein bekannter Therapiestandard für das lokal bzw. lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom. *Emmanuel et al* und *Koca et al* konnten eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit nach RPE bis zum Eintritt eines biochemischen Rezidives, definiert als ein PSA-Anstieg  $\geq 0,2$  ng/ml, von 3,1 Jahren nachweisen [27] [45]. Eine vergleichbare Zeitspanne mit 2,9 Jahren beschrieb auch *Shahabi et al* [83]. Eine deutliche größere Zeitspanne mit 8,2 Jahren bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidives nach RPE konnte *Aktas et al* nachweisen [4], ähnlich zu *Suardi et al.*, der nach Roboter-assoziiertes RPE eine durchschnittliche Zeit von 6,9 Jahren bis zum Eintreten eines biochemischen Rezidives nachwies [87]. Die unterschiedliche Spanne an progressionsfreiem Überleben nach RPE ist a.e. durch unterschiedliche Operationstechniken und deren Entwicklung zu erklären sowie durch die unterschiedlichen Voraussetzungen in der Tumorbilogie der Patienten.

Im Vergleich hierzu lag die mediane progressionsfreie Überlebensdauer bis zu einem biochemischen Rezidiv in der vorliegenden Studie bei 4,59 Jahren. Allerdings muss hierbei beachtet werden, dass in der vorliegenden Studie ein biochemisches Rezidiv erst ab einem PSA-Wert  $\geq 4$  ng/ml definiert wurde, auch trotz nachweislich bis unter die Nachweisgrenze gefallener PSA-Werte unter der DHB-Therapie. Dies wird durch das Vorhandensein von gesunden Prostatazellen, welche neben den Tumorzellen weiterhin PSA produzieren, gerechtfertigt. Auf die Änderung der erektilen Funktion nach RPE bzw.

nach DHB-Therapie wurde bereits im vorherigen Diskussionsabschnitt eingegangen.

### Radiatio:

In der Literaturrecherche fällt auf, dass in vielen Studien zur primären Strahlentherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom unterschiedliche Definitionen der PSA- Rezidivfreiheit, unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiten, verschiedene Risikogruppeneinteilungen und in ihrer Dosierung und Länge unterschiedliche Bestrahlungstechniken beschrieben sind. Dies erschwert den Vergleich innerhalb der Studien sowie mit der vorliegenden DHB-Studie und sollte im Folgenden beachtet werden. Zu beachten ist weiterhin, dass Fluktuationen im Serum-PSA nach Radiatio nicht selten sind. Dieses sog. PSA-Bouncing ist nicht als biochemisches Rezidiv zu werten [71] [68].

*Berg et al* veröffentlichte 2007 Daten zur 10-Jahres-Verlaufsbeobachtung bezüglich einer Studie zur primären Strahlentherapie bei Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom zwischen 1989 und 1996. Es wurden 203 Patienten in die Studie eingeschlossen. Im Vergleich zu der DHB-Studie, in der u.a. der Gleason-Score und der PSA-Wert bei Diagnose als signifikanter Risikofaktor nachgewiesen wurden, zeigte sich für das progressionsfreie Überleben der Gleason-Score ( $\leq 7$  bzw.  $> 7$ ) und das T-Stadium (cT1-2 und cT3-4) als signifikant, der PSA-Wert ( $\leq 10$  ng/ml,  $> 10$  bis  $\leq 20$  ng/ml,  $> 20$  ng/ml) hingegen nicht. Das progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren betrug 66%. Verglichen soweit möglich mit der medianen progressionsfreien Überlebenszeit der DHB-Studie mit insgesamt 4,59 Jahren (dies bedeutet, dass bereits 50% der Patientin zu diesem Zeitpunkt ein Rezidiv erlitten) scheint das PFS nach primärer Radiatio besser [13].

### Hormontherapie

*Antonarakis et al.* beschrieb 2007 in seiner großen Literaturstudie den Stellenwert der Hormontherapie bei nicht-metastasiertem Prostatakarzinom als alleinige Therapie verglichen zur Kombinationstherapie mit Radiatio / OP hinsichtlich progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben. Hierbei konnte er aufzeigen, dass das DFS unter alleiniger Hormontherapie mit durchschnittlich 6 Jahren ein vergleichbar gutes Ergebnis aufwies wie unter Kombinationstherapien (Hormontherapie + Radiatio: DFS 5,4 Jahre; Hormontherapie + operative Therapie DFS  $> 6$  Jahre). Den allgemeinen Stellenwert einer alleinigen Hormontherapie im nicht-metastasiertem Setting sieht er bekräftigt. Zu beachten ist jedoch, dass *Antonarakis et al* in seiner Auswertung die unterschiedlichen Arten der primären Hormontherapie nicht im Einzelnen untersucht und verglichen hat [6].

In der DHB-Studie wurde das Patientenkollektiv in Risikogruppen eingeteilt, um Faktoren

mit signifikantem Einfluss auf das progressionsfreie Überleben zu bestimmen. 2015 untersuchte *Tomioka et al.* bei 649 Patienten retrospektiv ebenfalls Risikofaktoren mit Einfluss auf die PSA-Progression und das Gesamtüberleben bei Patienten unter Hormonblockade mit lokalem bzw. lokal begrenztem Prostatakarzinom. Vergleichbar mit den Ergebnissen der DHB-Studie konnte ein signifikanter Vorteil im PSA-progressionsfreien Überleben für den Risikofaktor „PSA-Wert bei Diagnose“ (10-20 vs. >20 ng/ml) und „Gleason-Score“ (7 vs. 8≤) gezeigt werden. Für den Risikofaktor „Alter“ und „T-Stadium“ konnte ebenso wie in der DHB-Studie kein signifikanter Vorteil gezeigt werden. Tomioka unterteilte das Patientenkollektiv sowohl nach der D'Amico-Risikoklassifizierung sowie nach dem J-CAPRA-Score. Innerhalb der Risikogruppen nach dem J-CAPRA-Score konnte Tomioka einen signifikanten Vorteil für die Niedrigrisikogruppe aufzeigen; auch in der DHB-Studie war die Niedrigrisikogruppe signifikant [90]. Aufgrund dieser vergleichbaren Ergebnisse scheinen die Ergebnisse der DHB-Studie hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens innerhalb der Risikogruppen trotz ihrer kleinen Patientenzahl als valide eingestuft werden zu können.

Die beiden etabliertesten Behandlungsstrategien auf hormoneller Ebene sind die intermittierende und die dauerhafte Androgenblockade (einfachen vs. kombiniert). Interessant im Vergleich mit der DHB-Therapie ist v.a. das Prinzip der intermittierenden Hormonblockade. Die Hauptargumente für eine primäre intermittierende Hormonblockade für ein ausgewähltes Patientenkollektiv sind zum Einen die Erholung von Nebenwirkungen in Therapiepausen und einer damit verbundenen besseren Lebensqualität sowie zum Anderen das erfolgreiche Hinauszögern einer definitiven lokalen Therapie und das Verhindern / Verzögern der Entwicklung von kastrationsresistenten Prostatakrebszellen. Je länger ein therapiefreies Intervall dauert, umso höher ist die Lebensqualität der Patienten. Ein Nachteil der intermittierenden Androgenblockade liegt in der Verkürzung der therapiefreien Intervalle mit konsekutiver Verlängerung der Therapieintervalle im Laufe der Behandlung, was wiederum ein Hinweis auf die Entwicklung von kastrationsresistenten Tumorzellen sein kann [30].

*Scholz et al* untersuchte 2006 den Effekt von Finasterid auf die Dauer der therapiefreien Intervalle während einer intermittierenden Hormonblockade (LHRH-Agonist + Antiandrogen) bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom. Er konnte nachweisen, dass nach einer durchschnittlichen Therapiedauer von 15,8 Monaten das durchschnittliche therapiefreie Intervall durch die Gabe von Finasterid von 15 auf 31 Monate verdoppelt werden konnte. Des Weiteren fand er heraus, dass v.a. nach einer

Therapiephase von 13 Monaten der Effekt von Finasterid auf das therapiefreie Intervall signifikant am längsten war [75]. Dies unterstützt die Therapiestrategie der vorliegenden DHB-Studie mit 13 Monaten Therapie und nachfolgender Erhaltungstherapie: hier konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für das Gesamtkollektiv bezüglich der progressionsfreien Überlebenszeit unter einer Erhaltungstherapie mit Finasterid nachgewiesen werden.

*Scholz et al.* nahm seine Erkenntnisse zum Anlass, ein weiteres Therapieprotokoll ähnlich dem der DHB-Studie zu untersuchen: 12 Monate Hormonblockade (LHRH-Agonist und Antiandrogen) mit nachfolgender Erhaltungstherapie mit Finasterid bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom. Primärer Endpunkt war u.a. das progressionsfreie Überleben gemessen an wiederholten Stanzbiopsien nach Abschluss der Therapie, an klinischen Untersuchungsbefunden (DRU) und/oder an einem PSA-Anstieg >5ng/ml. Insgesamt wurden 102 Patienten in die Studie eingeschleust und nach der D'Amico-Risikostratifizierung in 3 unterschiedliche Risikogruppen eingeteilt [77]. Im Vergleich hierzu wurden in die DHB-Studie 143 Patienten eingeschleust und u.a. nach dem CAPRA-Score in 3 Risikogruppen eingeteilt. Bezogen auf das progressionsfreie Überleben konnte *Scholz et al* für seine Patienten in der niedrigen bzw. intermediären Risikogruppe feststellen, dass wenn es zu einer Progression kam diese nach durchschnittlich 47 Monaten Beobachtungsdauer eintrat. In der DHB-Studie konnte mit 72,2 Monaten in der niedrig-Risikogruppe und mit 56,2 Monaten in der intermediär-Risikogruppe eine vergleichsweise längere progressionsfreie Überlebenszeit erzielt werden. Zu beachten ist hier die größere Patientenzahl in der DHB-Studie, die längere Therapiedauer mit durchschnittlich 13,6 Monaten sowie die Unterschiede in der Einteilung zwischen CAPRA- und D'Amico-Score. Ebenso wie in der DHB-Studie schloss *Scholz et al* aus seiner Studie, dass ein solches Therapieregime a.e. für Patienten mit einem niedrigen bzw. intermediären Risikoprofil interessant ist. Die durchschnittliche Verlaufsbeobachtung betrug bei *Scholz et al* 7,25 Jahre, in der vorliegenden DHB-Studie durchschnittlich 5,5 Jahre. Da es sich beim Prostatakarzinom bekannterweise meist eher um eine langsam wachsende Tumorentität mit langer Latenzzeit handelt, ist jedoch ein Langzeitverlauf von über 10 Jahren notwendig, um wirklich valide Aussagen bezüglich des Krankheitsverlaufes treffen zu können. Dies ist weder bei *Scholz et al* noch in der vorliegenden DHB-Studie der Fall.

Aktuelle Daten zur intermittierenden Hormontherapie liegen vornehmlich für Patienten mit einem bereits metastasiertem Prostatakarzinom vor. Dies sollte für den Vergleich mit den



Ergebnissen der DHB-Therapie beachtet werden, da vermutlich ein bereits metastasiertes Prostatakarzinom im Vergleich zu lokal begrenztem Karzinom ein anderes Wachstumspotential aufweist. Die aktuelle Studienlage bezüglich der Gleichwertigkeit bzw. der Überlegenheit einer intermittierenden oder kontinuierlichen Androgenblockade ist nicht eindeutig. In einer großen multizentrischen Studie konnte *Mottet et al* keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die mediane progressionsfreie Überlebensdauer, das Gesamtüberleben oder die erhaltene Lebensqualität für eine intermittierende oder kontinuierliche Hormonblockade nachweisen. Nach 6-monatiger primärer Androgenblockade trat bei den Patienten unter intermittierender Hormonblockade nach 20,7 Monaten ein Progress ein, bei Patienten unter kontinuierlicher Androgenblockade nach durchschnittlich 15,1 Monaten [63]. In der bisher größten randomisierten Studie (*SWOG, Southwest Oncology Group*) zeigte sich in der Gruppe der intermittierenden Hormontherapie sogar eine geringere Lebenserwartung mit 5,1 Jahren entgegen 5,8 Jahre in der Gruppe der kontinuierlichen Hormontherapie. Einen Vorteil der intermittierenden Therapie bezüglich der erektilen Funktion konnte nur kurzfristig nachgewiesen werden [39]. Auch in der DHB-Studie mit kurativer Intention bei lokal begrenztem Tumor konnte keine Besserung sondern sogar eine Verschlechterung der erektilen Funktion gezeigt werden entgegen der Argumentation, dass unter einer intermittierenden Hormonblockade eine Besserung der erektilen Funktion zu erwarten ist. *Hershman et al* untersuchte bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom aufgetretene Nebenwirkungen unter entweder intermittierender oder kontinuierlicher Androgensuppression. Auch er konnte entgegen der Annahme, dass es unter intermittierender Hormonblockade zur Minderung der Nebenwirkungen kommt, keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieregimen feststellen; für Patienten unter intermittierender Hormonblockade zeigte sich sogar ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse [36]. Aufgrund dieser Daten wird aktuell die Durchführung einer kontinuierlichen Androgenblockade bevorzugt. *Samson et al.* beschreibt in seiner Metaanalyse bezüglich des Vergleiches zwischen einfacher (nur LHRH-Agonist) vs. kombinierter (LHRH-Agonist + Antiandrogen) dauerhafter Androgenblockade bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom einen geringen Vorteil hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate für die kombinierte maximale Hormonblockade. Dieser eher bescheidene Überlebensvorteil sollte unter Beachtung der deutlich höheren Rate an belastenden Nebenwirkungen und einer verminderten Lebensqualität beurteilt werden [73].

Um die DHB-Therapie abschließend bewerten zu können, muss diese im zeitlichen

Verlauf betrachtet werden. Seit Einführung des PSA-Screenings Ende der 80er Jahre war die Inzidenz des PCA in allen Ländern deutlich angestiegen [38] [56]. Bis 1990 konnte eine Zunahme der Inzidenz um 30% und seit Einführung der PSA-Diagnostik um 70% aufgezeigt werden [65] [56]. Zu dieser Zeit erlebte die PSA-Testung ein wissenschaftliches Hoch und wurde stark propagiert. Viele Patienten wurden diagnostiziert und kurativ intendiert operiert oder bestrahlt, wobei zum damaligen Zeitpunkt die Komplikationsraten und Nebenwirkungen deutlich höher waren als zum heutigen Zeitpunkt mit einer hochentwickelten minimalinvasiven Chirurgie und optimierten Bestrahlungstechniken. Die DHB wurde also zu einer Zeit bekannt, als therapeutische Alternativen zur Operation und Radiatio gesucht wurden. Im Laufe der Zeit kam es jedoch zu einem Wandel in der Wertung des PSA-Screenings aufgrund des besseren Verständnisses des Prostatakarzinoms als in der Regel lange klinisch latentes oder sogar zeitlebens asymptomatisches Karzinom. 2009 wurden die Daten der *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)* veröffentlicht, in der Schröder *et al* ein Ungleichgewicht zwischen der vergleichsweise geringen Anzahl an durch Screening-Prozesse neu entdeckten Prostatakarzinomen zu der Anzahl der Patienten beschreibt, welche vermutlich aufgrund des langsamen Wachstums des Prostatakarzinoms zeitlebens beschwerdefrei geblieben wären und im Rahmen der PSA-Testung nun belastenden Therapien mit teils starker Einschränkung der Lebensqualität ausgesetzt wurden [78]. Auch nach 13 Jahren Nachbeobachtungszeit sprechen sich Schröder *et al* weiterhin trotz Senkung der Sterblichkeit immernoch zurückhaltend aus bezüglich eines PSA-Screenings [79]. Auch die Leitlinie mahnt aktuell eher zur Zurückhaltung bei der Verwendung der PSA-Testung zur Früherkennung, da ein Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens bisher nicht sicher nachgewiesen werden konnte. Dies scheint mitunter ein Grund zu sein, warum sich die DHB-Therapie nicht durchsetzen konnte. Die meisten Patienten mit einem niedrigen oder intermediären Risikoprofil, welche als das Kollektiv definiert wurden, die von einer DHB-Therapie profitieren könnten, wählen heutzutage meist das Behandlungsprinzip der „Active Surveillance“, da sie per se ein sehr günstiges Profil im Hinblick auf den Krankheitsverlauf haben.

Eine ähnliche Argumentation führt auch Scholz *et al.* an, der 2011 die Auswirkungen einer primären intermittierenden Androgenblockade bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom vor 1999 retrospektiv untersuchte. Er konnte feststellen, dass v.a. Patienten mit einem niedrigen bzw. intermediären Risikoprofil nach D'Amico von einer intermittierenden Hormonblockade profitieren könnten. Diese Ergebnis zeigt sich

deckungsgleich zu den Ergebnissen der DHB-Studie. Eben diese Patienten würden jedoch auch seiner Meinung nach heutzutage a.e. in die „Active Surveillance“ gehen [76].

#### Active Surveillance:

Das Prinzip hinter der Behandlungsstrategie der „Active Surveillance“ ist die Vermeidung der „Übertherapie“ von klinisch asymptomatischen Patienten mit Prostatakarzinom. Wie bereits im Vorkapitel beschrieben war zum Zeitpunkt der DHB-Therapie nach Leibowitz das Prinzip der „Active Surveillance“ noch nicht hinreichend bekannt. Heutzutage gehen viele Patienten im frühen Stadium ihrer Krebserkrankung in die „Active Surveillance“ eben aufgrund der geringen Nebenwirkungen bei fehlender aktiver Therapie und gutem Verlauf bei meist klinisch inapparenten Prostatakarzinomen. *Tosoian et al* veröffentlicht 2011 seine Studie über 769 Patienten, welche im Rahmen der Erkrankung an einem lokal begrenzten Prostatakarzinom nach dem Therapieprinzip der „Active Surveillance“ behandelt wurden. Die mediane Beobachtungszeit bis zur Intervention war 6,5 Jahre nach Diagnosestellung [91]. *Morash et al* empfehlen nach einer aktuellen Literaturstudie die „Active Surveillance“ als Therapie der Wahl für Patienten mit einem low-risk Prostatakarzinom. Patienten mit einem intermediären Risikoprofil oder Re-Klassifizierung nach Re-Biopsie sollte eine aktive Therapie angeboten werden. Des Weiteren kann Patienten nach Risikoauflärung die Einnahme eines 5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer (Dutasterid oder Finasterid) während der „Active Surveillance“ empfohlen werden [62].

#### Watchful Waiting:

Angeboten werden kann diese Form der Therapie als eine alternative Behandlungsmöglichkeit gegenüber einem aktiven Therapieverfahren jenen Patienten mit einem asymptomatischen Prostatakarzinom, die eine voraussichtlich Lebenserwartung von <10 Jahren haben, ein höheres Erkrankungsalter und/oder einen niedrig-malignen Tumor aufweisen. Insbesondere für diese Patienten gilt es, eine möglichst hohe Lebensqualität mit dem Nutzen bzw. den Risiken einer Therapie mit ggf. permanenten Nebenwirkung zu diskutieren. Da dies ein Patientenkollektiv beschreibt, welches nicht dem Patientenkollektiv der DHB-Studie (mit einem niedrigen bzw intermediären Risikoprofil mit kurativem Therapieansatz) entspricht, wird an dieser Stelle auf einen Vergleich der Therapieverfahren verzichtet.

#### Chemotherapie:

Die Therapieoption der Chemotherapie soll hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden. Eine Chemotherapie stellt für das lokale bzw. lokal fortgeschrittene

Prostatakarzinom nur in Einzelfällen eine primäre Therapieoption dar. Allerdings bleibt zu erwähnen, dass Dr. Leibowitz seine Patienten mit einem hohen Risikoprofil, die vermutlich mehr als einen Zyklus der DHB-Therapie brauchen, als geeignete Kandidaten ansieht für eine erneute DHB-Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie [92].

## 5.5 Limitationen der DHB-Studie

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Patientenbefragung anhand von Fragebögen, welche von den Patienten selbst ausgefüllt und zurückgesandt wurden. Die Rücklaufquote der Studie beträgt zufriedenstellende 50,6%. Vorteile einer Fragebogenstudie liegen in der relativ kostengünstigen Natur und der schnellen Durchführbarkeit. Mit einem tendenziell eher geringem Zeitaufwand können verhältnismäßig grosse Mengen an Daten erhoben werden. Nachteile bestehen zum Einen in der Frage nach Objektivität bzw. im Auftreten des sog. Informationsbias, welcher durch eine fehlerhafte oder ungenaue Erhebung individueller Faktoren entsteht; die Informationsgewinnung in dieser Studie erfolgt direkt durch die Patienten selbst und ist somit abhängig von deren individueller Beurteilung von Fakten und der gesundheitlichen Situation. Zum Andere können nicht alle medizinischen Daten zu einem einzelnen Patienten erfasst werden. Nahezu unvermeidlich ist der sog. Selektions-Bias, der entsteht, wenn die Studienpopulation keine Zufallsauswahl aus der Zielpopulation ist, für die eine Aussage getroffen werden soll. Ebenso tritt bei Fragebogenstudien mitunter die sog. „Schweigeverzerrung“, ein non-response-bias, auf, die entsteht, wenn die sog. „responder“ andere Antworten geben als die sog. „non-responder“.

Zusätzliche Limitationen bestehen in der Messung der für diese Studie interessanten Laborwerte bzw. in der pathologischen Beurteilung. Die unterschiedlichen Messungen erfolgten aufgrund der deutschlandweiten Durchführung der Studie nicht in den gleichen Laboreinrichtungen, die PSA-Testung unterliegt also testabhängigen Schwankungen, welche in der aktuellen Studie bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnten. Ähnliches gilt für die Angaben des ursprünglichen Gleason-Scores bzw. der histologischen Auswertung der Stanzbiopsien bezüglich des positiven Tumoranteils. Auch diese wurden in vielen unterschiedlichen pathologischen Instituten durchgeführt und in der aktuellen Studie nicht erneut überprüft.

Im Rahmen der Auswertung der progressionsfreien Überlebensdauer stellte sich zunächst das Problem, sämtlich vorhandene Patientendaten für die gesamte

Nachbeobachtungszeit zeitlich zu systematisieren. Nicht alle Patienten hatten zu exakt den gleichen Zeitpunkten vor, während bzw. nach der DHB-Therapie einen PSA-Kontrollwert angegeben. Zu vermeiden waren hier Fehlerquellen bei der Auswertung aufgrund von insuffizienter Datenlage trotz eines ausreichend grossen Patientenkollektives. Bestmöglichst gelöst wurde diese Problematik durch den Einsatz des mathematischen Mittels der „linearen Interpolation“, anhand derer der Verlauf zwischen bekannten Punkten, in diesem Fall bekannten PSA-Werten, als Funktion abgeschätzt wurde. In gewisser Weise limitiert ist auch die Beurteilung der unterschiedlichen PSA-Verläufe, da die meisten Patienten die Verlaufsmessungen unter Fortsetzung der Erhaltungstherapie durchführten. Dass Finasterid modulierend auf den Testosteronspiegel wirkt und somit auch das messbare PSA-Level beeinflusst, wurde bereits ausführlich erläutert.

Bei der Beurteilung bzw. Betrachtung der Graphiken fällt eine Diskrepanz zwischen z.B. Patientenanzahl „n=143“ des Gesamtkollektives (vgl. [Abb. Nr. 5](#)) und Patientenanzahl „n=76“ zum Startzeitpunkt der Graphik zum PSA-Verlauf des Gesamtkollektives (vgl. [Abb. Nr. 19](#)) auf. Dem liegt ebenfalls das im vorhergehenden Absatz bereits geschilderte Problem zugrunde. Das Gesamtkollektiv setzt sich zwar aus 143 Patienten zusammen, deren Voraussetzungen die geforderten Kriterien der Studie vollständig erfüllen, jedoch wiesen nicht alle Patienten zum Startzeitpunkt, definiert als erster Tag der DHB-Therapie, einen PSA-Wert auf. Auch hier griff erneut das Prinzip der linearen Interpolation. Bei der Bewertung der Graphiken zu den einzelnen PSA-Wert-Verläufen ist der Einsatz dieses mathematischen Mittels sowie die abnehmende Patientenzahl im Verlauf der Nachbeobachtungszeit zu beachten. Die Verlust an Datenmaterial über die Zeit der Verlaufsbeobachtung ist begründet einerseits durch den Ausschluss von Patienten aus der Studie ab dem Zeitpunkt des Auftreten eines Rezidives/einer Progression oder durch Ausschluss aus der Studie ab dem Zeitpunkt der Aufnahme einer Anschlussstherapie, andererseits aber auch durch fehlende Angaben der Patienten aufgrund von abnehmender Compliance und Motivation. Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie sollten die hier aufgeführten Gesichtspunkte beachtet werden.

## 5.6 Ausblick

Die Tatsache, dass auch weiterhin an der optimalen Therapie zur hormonellen Behandlung von lokalem bzw. lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom geforscht wird ist

Ausdruck eines aufregenden Forschungsgebietes mit dem Ziel des größtmöglichen Benefits für jeden einzelnen Patienten. Aktuelle Erkenntnisse zeigen, dass auch kastrationsresistente Karzinome auf Hormonmanipulationen reagieren. Es wird vermutet, dass eine de-novo Androgensynthese in den Tumorzellen stattfindet, welche zu einer Reaktivierung der Androgenrezeptoren führt [55] [61]. Enzalutamid ist ein neues Medikament, welches inhibierend in den Signalweg des Androgenrezeptors und somit in die Genexpression eingreift. Ein weiteres Medikament ist Abirateron, ein selektiver Inhibitor des Enzyms Steroid-17 $\alpha$ -Hydroxylase, einem wichtigen Enzym in der Androgensynthese. Beide Medikamente sind für die Therapie des CRPC zugelassen und verlängern das Gesamtüberleben signifikant um 2,2-4,8 Monate [49]. In Einzelfällen wurde bereits ein positiver Effekt auf den Krankheitsverlauf mit Reduktion des Tumolvolumens sowie stabil niedrigem PSA-Level für 6 Monate während sowie nach der Therapie beschrieben. Vereinzelt aufgetretene Nebenwirkungen wurden als tolerabel beschrieben und waren größtenteils reversibel [63]. Diese vielversprechenden neuen Erkenntnisse könnten nach weiterer Erforschung eine Rolle in der primären Tumorbehandlung mit potentieller Kuration spielen.

## 6 Literaturverzeichnis

- (1) Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H: Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer. A summary of the literature. *J Urol.* 2004 jun; 171 (6 Pt 1): 2122 - 7
- (2) Adams J.: The case of scirrhus of the prostate gland with corresponding affliction of the lymphatic glands in the lumbar region and in the pelvis. In: *Lancet* 1853; 1:393
- (3) Akaza H, et al: Evaluation of primary androgen deprivation therapy in prostate cancer patients using the J-CAPRA risk score. *Prostate Int.* 2013;1(2):81-8
- (4) Aktas BK, et al: Evaluation of biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy by cancer of the prostate risk assessment post-surgical (CAPRA-S) score. *Asian Pac J Cancer Pre.* 2015; 16(6):2527:30
- (5) Alemozaffar M. et al: Prediction of Erectile Function Following Treatment for Prostate Cancer, *JAMA* 2011, Sept 21; 306(11):10
- (6) Antonarakis ES et al: Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer Treated With Hormone Therapy: A Quantitative Systematic Review. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 November 1:25(31): 4998-5008
- (7) Urological Association (AUA): Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. *Oncology (Williston Park).* 2000 Feb;14(2):267-72, 277-8, 280 passim.
- (8) Urological Association (AUA): PSA Testing for the pretreatment staging and posttreatment management of prostate cancer: 2013 revision of 2009 best practice statement; <https://www.auanet.org/education/guidelines/prostate-specific-antigen.cfm>
- (9) Andriole G., et al: treatment with finasteride following radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology*, March 1995, Volume 45, Number 3
- (10) Andriole G., et al: Effect of Dutasteride on the Risk of Prostate Cancer; *NEJM* 2010;362:1192-202
- (11) Anderson J: The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003 Mar;91(5):455-61
- (12) Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Zytiga® (Abitateron), [www.akdae.de](http://www.akdae.de), 2013
- (13) Berg A, et al: 10-year survival and quality of life in patients with high-risk pN0 prostate cancer following definitive radiotherapy. *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.*, Vol 69, No.4, pp1074-1083, 2007
- (14) Bill-Axelson A et al: Radical prostatectomy versus Watchful Waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100;1144-1154
- (15) Bill-Axelson A, et al: Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in early prostate cancer. *The New England Journal of Medicine* 364;18, December 2011
- (16) Boccon-Gibod L et al: Degarelix as an intermittent androgen deprivation therapy for one or more treatment cycles in patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2014, Oct;66(4):655-63

- (17) Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004; 179: 892 – 895
- (18) Botrel TE, et al: Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol.* 2014 Jan 25;14:9
- (19) Bruchovsky N, Goldenberg SL, Akakura K et al.: Luteinizing hormone-releasing hormone agonists in prostate cancer. Elimination of flare reaction by pretreatment with cproterone acetate and low-dose diethylstilbestrol, *Cancer* 1993; 72: 1685 – 1691
- (20) Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, Gasser TC, Mihatsch MJ: Metastatic patterns of prostate cancer. An autopsy study of 1,589 Patients. *Hum Pathol* 2000; 31: 578 - 83
- (21) Carter HB, Partin AW: Diagnosis and staging of prostate cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Caughan ED et al., eds. *Campbell's Urology*, Eighth Edition. New York: Elsevier Science, 2002: 3055 – 3079
- (22) Crawford ED: Understanding the epidemiology, natural history, and key pathways involved in prostate cancer. *Urology*, 2009; May;73(5 Suppl):S4-10
- (23) D'Amico AV, Schnall M, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Tomaszewski JE, Wein A.: Endorectal coil magnetic resonance imaging identifies locally advanced prostate cancer in select patient with clinically localized disease. *Urology* 1998, 51: 449 – 454
- (24) Delouya G. et al: Analysis of the Cancer of the Prostate Risk Assessment to Predict for Biochemical Failure After External Beam Radiotherapy or Prostate Seed Brachytherapy; *Urology*. 2014 Sep;84(3):629-33
- (25) Diamond T.H., et al: Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer* 100 (2004), Nr. 5, S. 892-9
- (26) Edge SB, Compton CC: The American Joint Committee on Cancer: the 7<sup>th</sup> edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010 Jun; 17 (6): 1471 – 4
- (27) Emmanuel SA., et al: Long-term survival and metastasis-free survival from men with prostate-specific antigen-recurrent prostate cancer after prostatectomy: analysis of the Center for Prostate Disease Research National Database; *BJU Int.* 2011 Aug 108 (3); 378-385
- (28) Giannarini G., et al: Will Multi-Parametric Magnetic Resonance Imaging be the Future Tool to Detect Clinically Significant Prostate Cancer? *Front Oncol.* 2014 Nov 4;4:294. doi: 10.3389/fonc.2014.00294. eCollection 2014
- (29) Gillatt D.: Antiandrogen treatments in locally advanced prostate cancer: are they all the same? *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006 Aug;132 Suppl 1:S17-26
- (30) Grossfeld GD et al: Intermittent androgen deprivation: update of cycling characteristics in patients without clinically apparent metastatic prostate cancer. *Urology*, August 2001 Volume 58, Issue 2, Pages 240–245



- (31) Grossklaus D.J. et al: Prediction of tumor volume and pathological stage in radical prostatectomy specimens is not improved by taking more prostate needle-biopsy cores. 2001 BJU International 88, 722±726
- (32) Haag P., Hanhart N., Müller M.: Gynäkologie und Urologie, Für Studium und Praxis, 4. Auflage, Medizinische Verlags- und Informationsdienste Breisach, 2008/2009
- (33) Haass GP, Sakr WA: Epidemiology of prostate cancer, CA Cancer J Clin 1997; 47: 273 – 287
- (34) Haglind E., et al: Urinary incontinence and erectile dysfunction after robotic versus open radical prostatectomy: a prospective, controlled, nonrandomised trial. European Urology 68 (2015), 216-225
- (35) Hautmann, R.: Urologie, 4. Auflage, Springer Medizin Verlag, 2010
- (36) Hershman DL, Unger SM, Wright JD et al: Adverse Health Events Following Intermittent and Continuous Androgen Deprivation in Metastatic Prostate Cancer Patients. JAMA Oncology, 2016 April 1;2(4):453-461
- (37) Huggins C, Hodges C.: Studies in prostate cancer. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941; 1: 293 – 297
- (38) Huland H: Therapieoptionen für das frühe Prostatakarzinom. Deutsches Ärzteblatt 2000; 97:A2163-A2168.
- (39) Hussain M, Tangen CM, Berry DL et al: Intermittent versus Continuous Androgen Deprivation in Prostate Cancer. NEJM, 2013 April 4; 368 (14):1314-1325
- (40) Hyun JS: Prostate cancer and sexual function, The World Journal of Men's Health, 2012 August; 30(2):99-107
- (41) Kahn MA, Partin AW: Expectant management of prostate cancer. Rev Urol. 2003 Fall;5(4):247-50
- (42) Kantoff P.W., Taplin M.-E.: Clinical presentation, diagnosis, and staging of prostate cancer, Official Reprint from UpToDate, www.uptodate.com, 2010
- (43) Kestin LL, et al: percentage of positive biopsy cores as predictor of clinical outcome in prostate cancer treated with radiotherapy. J Urol 2002; 168:1944-1999.
- (44) Klotz L, et al: The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int. 2008 Dec; 102(11):1531-8
- (45) Koca O et al: the factors predicting biochemical recurrence in patients with radical prostatectomy; Arch Ital Urol Androl. 2016 Jan 14;87(4):270-5
- (46) Konyalioglu E. Et al: Prostate cancer volume estimations based on transrectal ultrasonography-guided biopsy in order to predict clinically significant prostate cancer. Int. Braz. J. Urol., 2015 May-Jun, 41(3):442-448
- (47) Kunath F, et al: Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. Cochrane Database Sys Rev 2014 Jun 30

- (48) Labrie F, Candas B, Gomez J-L, Cusan L: Can combined androgen blockade provide long-term control or possible cure of localized prostate cancer?, *Urology* 60: 115-119, 2002, Elsevier
- (49) Labrie F: *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, Volume 145, January 2015, Pages 144–156
- (50) Lacy JM, Kyprianou N: A tale of two trials: the impact of 5 $\alpha$ -reductase inhibition on prostate cancer (Review); *oncology letters* 8, 2014, 1391-1396
- (51) Leibowitz R.L., Tucker S.J.: Treatment of Localized Prostate Cancer With Intermittent Triple Androgen Blockade: Preliminary Results in 110 Consecutive Patients. In: *The Oncologist* 2001;6:177-182
- (52) Leibowitz R.L.: The Emperor's New Clothes or „The Platinum And Diamond Standard“. *Compassionate Oncology Medical Group*. 04/2004 (revised)
- (53) Leibowitz R.L.: Hormone Blockade; Continuous, Intermittent, or? Update on Antiandrogenic Cocktail. *Compassionate Oncology Medical Group*. 03/2006 (revised)
- (54) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0, 2018, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 19.06.2018)
- (55) Locke, J. A., Guns, E. S., Lubik, A. A., Adomat, H. H., Hendy, S. C., Wood, C. A., Ettinger, S. L., Gleave, M. E., Nelson, C. C., Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res*, 2008. 68(15): p. 6407-15.
- (56) Luboldt H-J, Hüsing J, Altwein JE et al.: Früherkennung des Prostatakarzinoms in der urologischen Praxis mit digitaler rektaler Untersuchung und prostataspezifischem Antigen. *Urologe A* 2000; 39:330-333. (=2000a)
- (57) Manyak MJ, Hinkle GH, Olson JO et al.: Immunoscintigraphy with indium-111-capromab pendetide: evaluation before definitive therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 1999; 54: 1058 – 1063
- (58) Mazzuccheli R, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, Fellegara G, Algaba F: Gleason grading of prostate cancer in needle biopsies or radical prostatectomy specimens: contemporary approach, current clinical significance and sources of pathology discrepancies. *BJU Int* 2005; 95: 1146 - 1152
- (59) Metastasen beim Skythen-Fürst. In: *bild der wissenschaft* 3/2008. Konradin Medien GmbH, Leinefelden-Echterdingen. ISSN 0006-2375.
- (60) Meurs P., et al: Prognostic value of the CAPRA clinical prediction rule: a systematic review and meta-analysis; *BJU Int*. 2013 Mar;111(3):427-36
- (61) Montgomery, R. B., Mostaghel, E. A., Vessella, R., Hess, D. L., Kalhorn, T. F., Higano, C. S., True, L. D., Nelson, P. S., Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res*, 2008. 68(11): p. 4447-54.
- (62) Morash C, Tey R, Agbassi C, et al.: Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Can Urol Axxoc J* 2015;9(5-6):171-8

- (63) Mottet, N., Van Damme, J., Loulidi, S., Russel, C., Leitenberger, A., Wolff, J. M., Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int*, 2012. 110(9): p. 1262-9.
- (64) Moayd MA, Scholz MC: Short-term enzalutamide treatment for the potential remission of active surveillance or intermediate-risk prostate cancer: a case study, review, and the need for a clinical trial. *Res Rep Urol*. 2014 Jul 16;6:71-7
- (65) Murphy M, Johnston C, Whelan P et al.: Changing trends in prostatic cancer. *BJU* 1999; 83:786-791.
- (66) Perrapato SD, Carothers GG, Maatman TJ et al., Comparing clinical staging plus transrectal ultrasound with surgical-pathologic staging of prostate cancer. *Urology* 1989; 33: 103 – 105
- (67) Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI: Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int* 2013 May, 111(5): 753-760
- (68) Pickles T.: Prostate-specific antigen (PSA) bounce and other fluctuations: which biochemical relapse definition is least prone to PSA false calls? An analysis of 2030 men treated for prostate cancer with external beam or brachytherapy with or without adjuvant androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Apr 1;64(5):1355-9
- (69) Robert Koch Institut: Heft 36 Prostataerkrankungen - Gesundheitsberichterstattung des Bundes.
- (70) Robert Koch Institut: „Krebs in Deutschland“, Zentrum für Krebsregisterdaten, Prostata – C61, 13.12.2013
- (71) Rosser CJ et al: Prostate specific antigen bounce phenomenon after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2002 Nov;168(5):2001-5
- (72) Roundy JN, Turner JS, Leibowitz RL: Primary Triple Androgen Blockade® (TAB) followed by Finasteride Maintenance® (FM) for clinically localized prostate cancer (CL-PC): Ten- year follow-up. *Journal of Clinical Oncology* 29: 2011 (suppl;abstr e15198)
- (73) Samson DJ et al: Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer*. 2002 Jul 15;95(2):361-76
- (74) Schmelz H.U., Sparwasser C., Weidner W.: *Facharztwissen Urologie, Differenzierte Diagnostik und Therapie*, 2.Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2010
- (75) Scholz MC et al: Intermittent Use of Testosterone Inactivating Pharmaceuticals Using Finasterid Prolongs the Time Off Period. *The Journal of Urology*, Vol 175, 1673-1678, Mai 2006
- (76) Scholz MC et al: Primary Intermittent Androgen Deprivation As Initial Therapy for Men with Newly Diagnosed Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2011 Dec;9(2):89-94. doi: 10.1016/j.clgc.2011.07.002. Epub 2011 Oct 10
- (77) Scholz MC et al: Primary Androgen Deprivation (AD) Followed by Active Surveillance (AS) for Newly Diagnosed Prostate Cancer (PC): a Retrospective Study. *The Prostate* 73:83 – 88, 2013

- 
- (78) Schröder FH et al: Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *NEJ Med*, 2009. 360:1320-8
- (79) Schröder FH et al: Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study for Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet*, 7 August 2014; S0140-6736(14)60525-0
- (80) Schünke M., Schulte E., Schumacher U.: Prometheus, LernAtlas der Anatomie, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2005
- (81) Scott LM., et al: Finasterid and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *Journal of National Cancer Inst.*, 2007; 99:1375-83
- (82) Shelley MD et al: Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Cancer Treatment Reviews* 35, 540-546, 2009, Elsevier
- (83) Shahabi A., et al: Predicors of time to biochemical recurrence in a radical prostatectomy cohort within the PSA-era; *Can Urol Assoc J.* 2016 Jan-Feb; 10(1-2):E17-E22
- (84) Sieber P.R. et al: Bicalutaminde 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for licalized or locally advanced prostate cancer, *J Urol* 171 (2004), Nr 6, S 2272-6
- (85) Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17: 337 – 47
- (86) Steinsvik EA, et al: Can sexual bother after radical prostatectomy be predicted peroperativley? Findings from a prospective national study of the relation between sexual function, activity and bother. *BJU Int.* 2012 May; 109(9):1366-74
- (87) Suardi N, et al: Long-term Biochemical Recurrence Radtes After Robot-assisted Radical Prostatectomy: Analysis of a Single-center Series of Patients With a Minimum Follow-up of 5 Years, *Urology*, 2012 Jan, Volume 79, Issue 1, Pages 133-138
- (88) Sweat S.D., et al: Competing risk analysis after radical prostatectomy for clinically nonmetastatic prostate adenocarcinoma according to clinical Gleason score and patient age. *The Journal of Urology*, Vol 168, 525-529, August 2002
- (89) Thompson, IM et al: The Influence of Finasteride on the Development of Prostate Cancer. *The New england Journal of Medicine* 2003; 349:215-24.
- (90) Tomioka A, et al: Risk factors of PSA progression and overall survival in patients with localized and locally advanced prostate cancer treated with primary androgen deprivation therapy. *BMC Cancer* (2015) 15:420
- (91) Tosoian JJ, Trock BJ, et al: active surveillance program for prostate cancer: an update of the John Hopkins Experience. *Journal of Clinical Oncology*, Vol.29, No. 16., Juni 2011
- (92) Tucker S, Leibowitz R, Compassionate Oncology Medical Group, Los Angeles, CA: Five-year follow-up of intermittent triple androgen blockade (TAB) for clinically localized prostate cancer (PC): prognostic features and preliminary patterns of failure. 2002 ASCO Annual Meeting, *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 2002, abstr 2481

- (93) Tucker S, Roundy JN, Leibowitz R: Primary Triple Androgen Blockade (TAB) followed by finasteride maintenance (FM) for clinically localized prostate cancer (CL-PC): Long term follow-up and quality of life (QOL), 2005 Prostate Cancer Symposium, Abstract 106
- (94) UICC: [www.uicc.org](http://www.uicc.org)
- (95) Van den Bergh RC et al: Sexual funktion with localized prostate cancer: active surveillance vs radical therapy. *BJU Int.* 2012 Oct; 110(7):1032-9
- (96) Washington S.L. et al: Transrectal ultrasonography-guided biopsy does not reliably identify dominant cancer location in men with low-risk prostate cancer. *BJU International*, 2011, 110, 50-55
- (97) Whelan P., Ekbal S., Nehra A: erectile dysfunction in robotic radical prostatectomy: outcomes and management. *Indian J Urol.* 2014 Oct.-Dec; 30(4):434-442

## 7 Publikation

## 8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Jörn Kamradt für die Überlassung dieses interessanten Themas, der Durchsicht und der Korrektur des Manuskriptes, sowie der Hilfe und Unterstützung bei der gesamten Arbeit. Zahlreiche Anregungen und Hilfestellungen sowie Ausdauer trugen maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit bei. Für all diese Bemühungen, Unterstützung und Geduld ein großes Dankeschön.

Mein herzlicher Dank gilt auch Herrn Professor Dr. med. M. Stöckle, dem Direktor der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik des Saarlandes für das Ermöglichen dieses Dissertationsprojektes an seiner Klinik.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. S. Wagenpfeil vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gebührt unseren Patienten für ihre Motivation und Bereitschaft zur Mitarbeit an dieser Studie durch die Beantwortung der durchaus ausführlichen und intimen Fragebögen.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, die mir durch ihre Liebe und Unterstützung ein sorgenfreies Leben ermöglicht haben und stets mit Rat und Tat in allen Lebenslagen zur Seite stehen. Meinen Geschwistern Jana und Phillip, die mir stets als Vorbilder, Beschützer und Freunde zur Seite stehen. Meinen Großeltern (auch in Gedanken), welche mich seit frühester Kindheit mit großer Liebe und Unterstützung auf meinem Lebensweg begleiten.

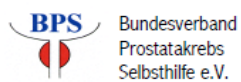
## 9 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.




# 10 Anhang

## Anhang Nr. 1: Fragebogen A



FRAGEBOGEN A  
Ersterfassung

Klinik für Urologie und Kinderurologie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar 

### Fragebogen A

ERSTERFASSUNG ZUR DREIFACH-HORMONBLOCKADE

Fragebogen ID: «ID\_Fragebogen\_A»

Datum: ..

Name:

Vorname:

Geburtsdatum: ..

Patientencode:

(Feld bitte unausgefüllt lassen)



Bundesverband  
Prostatalkrebs  
Selbsthilfe e.V.

FRAGEBOGEN A  
Ersterfassung

Klinik für Urologie und Kinderurologie  
Universitätsklinikum des  
Saarlandes, Homburg/Saar



### 1.1 Bei Ihnen wurde ein Prostatakarzinom diagnostiziert.

Wann wurde der Prostatakrebs festgestellt: |T|T|. |M|M|. |J|J|J|J|

Bitte nennen Sie einen PSA-Wert, der zum Zeitpunkt der Diagnose bestimmt wurde bzw. aufgrund dessen die Prostatakarzinomdiagnostik veranlasst wurde.

Gesamt-/Total-PSA | | | | |, | | | | ng/ml vom |T|T|. |M|M|. |J|J|J|J|

### 1.2 Die Diagnose des Prostatakarzinoms wurde gestellt (bitte ankreuzen)

- durch eine Stanzbiopsie der Prostata.
- im Rahmen einer TUR-Prostata oder Prostataadenomektomie über einen Bauchschnitt aufgrund einer gutartigen Prostatavergrößerung.
- als Metastase/n. (Lokalisation/en: | | | | | )
- ohne eine histologische / feingewebliche Sicherung (z.B. Stanzbiopsie).

### 1.3 Das klinische Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose:

Bitte nicht das pathologische Stadium (pT, pN, pM) eintragen! Stadien Tx, Nx, Mx entsprechen n.b.!

- | T Stadium:                    |   |                               | N Stadium:                    |                               | M Stadium: |  |
|-------------------------------|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------|--|
| <input type="checkbox"/> cT1a | <input type="checkbox"/> cT1b                 | <input type="checkbox"/> cT1c | <input type="checkbox"/> cN0  | <input type="checkbox"/> M0   |            |  |
| <input type="checkbox"/> cT2a | <input type="checkbox"/> cT2b                 | <input type="checkbox"/> cT2c | <input type="checkbox"/> cN1  | <input type="checkbox"/> M1   |            |  |
| <input type="checkbox"/> cT3a | <input type="checkbox"/> cT3b                 | <input type="checkbox"/> cT3c | <input type="checkbox"/> n.b. | <input type="checkbox"/> n.b. |            |  |
| <input type="checkbox"/> cT4  | <input type="checkbox"/> nicht bekannt (n.b.) |                               | TNM-Klassifikation:  J J J J  |                               |            |  |

### 1.4 Die histologischen Befunde:

Gleason Score: | | | + | | | = | | | (z.B. 3+3=6) Grading (I-IV): | | | |

Bei histologischem Befund aus Prostatabiopsien, bitte die folgenden Zusatzinformationen soweit vorhanden eintragen. Tragen Sie hier nur den Erstbefund ein. Sollten Sie eine Zweitmeinung eingeholt haben, wird diese später abgefragt. Wurde bei Ihnen keine Stanzbiopsie durchgeführt, fahren Sie bitte mit 1.5 fort.

Anzahl der Stanzbiopsien: | | | | Anzahl der Stanzungen mit Tumornachweis: | | | |

Anteil Gleason 4 und 5: | | | % Anzahl der Stanzungen mit Tumoranteil <50% | | | |

Wurde im histologischen Befund das Tumolvolumen oder der Tumoranteil angegeben?

- nein  ja, Befund: | | | | |  
wie viele Stanzungen hatten einen Tumoranteil >50% | | | |

Haben Sie eine histologische Zweitmeinung eingeholt?

- nein  ja falls ja, bitte geben Sie die erhobenen Befunde an:  
Gleason Score: | | | + | | | = | | | Anteil Gleason 4 und 5: | | | %  
Grading: | | | | Tumolvolumen/-anteil: | | | | |

### 1.5 Ausgangswert des Testosterons:

Haben Sie vor Beginn irgendeiner Hormonblockade den Testosteronwert bestimmen lassen?

- nein  ja, der Wert betrug: | | | | |, | | | | ng/ml (andere Einheit | | | | / | | | | )

**1.6 Weitere Diagnostik: (Mehrfachnennungen möglich)**
Untersuchungstechnik:

- Knochenszintigraphie  
 Computertomographie  
 Kernspintomographie  
 Positronenemissionstomographie

Untersuchungsbefund:

- unauffällig     Knochenmetastasen  
 unauffällig     Metastasenverdacht  
 unauffällig     Metastasenverdacht  
 unauffällig     Metastasenverdacht  
 unauffällig     Metastasenverdacht

**1.7 Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Diagnose des Prostatakarzinoms:**

Welche Beschreibung charakterisiert am besten ihren Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Diagnose des Prostatakarzinoms? (nur eine Nennung möglich)

- Körperlich voll belastbar, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung  
 Normale Leistungsfähigkeit, Krankheiten vorhanden aber nur minimale Symptome  
 Gering eingeschränkte Leistungsfähigkeit, geringe Symptome durch Krankheiten  
 Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Selbstversorgung möglich  
 Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, gelegentlich wird fremde Hilfe benötigt  
 Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, krankenpflegerische und häufige ärztliche Betreuung notwendig  
 Bettlägerig, spezielle Hilfe wird benötigt  
 Schwere Grunderkrankung, Notwendigkeit der Krankenhauspflege

**1.8 Erektionsfähigkeit bis zum Zeitpunkt der Diagnose des Prostatakarzinoms:**

Kreuzen Sie zu den fünf folgenden Fragen jeweils eine am besten passende Antwort an.

Wie hatten Sie Ihre <u>Zuversicht</u> eingeschätzt, eine Erektion (Penissteife) zu bekommen und zu halten?		sehr niedrig	niedrig	mittelmäßig	hoch	sehr hoch
Wenn Sie bei sexueller Stimulation Erektionen hatten, wie oft waren Ihre Erektionen hart genug für eine Penetration (in die Scheide einzudringen)?	keine sexuelle Aktivität	fast nie oder nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	fast immer oder immer
Wie oft waren Sie beim Geschlechtsverkehr in der Lage, Ihre Erektion aufrecht zu erhalten, nachdem Sie Ihre Partnerin penetriert hatten (in sie eingedrungen waren)?	ich hatte keinen Geschlechtsverkehr versucht	fast nie oder nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	fast immer oder immer
Wie schwierig war es beim Geschlechtsverkehr, Ihre Erektion bis zur Vollendung des Geschlechtsverkehrs aufrecht zu erhalten?	ich hatte keinen Geschlechtsverkehr versucht	äußerst schwierig	sehr schwierig	schwierig	ein bisschen schwierig	nicht schwierig
Wenn Sie versuchten, Geschlechtsverkehr zu haben, wie oft war er befriedigend für <u>Sie</u> ?	ich hatte keinen Geschlechtsverkehr versucht	fast nie oder nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	fast immer oder immer

### 1.9 Behandlungen des Prostatakarzinoms VOR der Dreifach-Hormonblockade (DHB)

- Keine (bitte fahren sie direkt bei 1.9 fort)
- Nicht-operative Verfahren (z.B. Hormonblockade, Bestrahlung, Brachytherapie)
- Therapiebeginn:                      Behandlungsart (welche Medikamente):                      Therapieende:
- |T|T|.M|M|.J|J|                      \_\_\_\_\_                      |T|T|.M|M|.J|J|
- |T|T|.M|M|.J|J|                      \_\_\_\_\_                      |T|T|.M|M|.J|J|
- |T|T|.M|M|.J|J|                      \_\_\_\_\_                      |T|T|.M|M|.J|J|
- |T|T|.M|M|.J|J|                      \_\_\_\_\_                      |T|T|.M|M|.J|J|
- |T|T|.M|M|.J|J|                      \_\_\_\_\_                      |T|T|.M|M|.J|J|
- |T|T|.M|M|.J|J|                      \_\_\_\_\_                      |T|T|.M|M|.J|J|
- Operative Verfahren (RRP: Totalentfernung der Prostata oder Prostatektomie)
- Datum:                      Behandlungsart:
- |T|T|.M|M|.J|J|                       TUR-P     RRP     Hodenausschälung
- |T|T|.M|M|.J|J|                       TUR-P     RRP     Hodenausschälung
- |T|T|.M|M|.J|J|                      \_\_\_\_\_
- |T|T|.M|M|.J|J|                      \_\_\_\_\_
- Histologischer Befund des OP-Präparates: TNM-Klassifikation: |J|J|J|J| (falls vorhanden)
- pT | |    pN | |    M | |    R | |    Gleason Score | | + | | = | |    Grading: | |

### 1.10 Der Weg zur DHB

Wie sind Sie auf die Therapie der Dreifach-Hormonblockade aufmerksam geworden?  
(Mehrfachnennungen möglich)

- Hausarzt/ärztin                       Bücher, Zeitschriften, Fernsehen
- Urologe/in                               Selbsthilfegruppen
- Freunde, Bekannte                       Internet

### 1.11 Behandlungszustand des Prostatakarzinoms bei Beginn der DHB

- DHB stellt die erste Therapie des Prostatakarzinoms dar (keine Vorbehandlungen).
- Wechsel von der unter 1.8 genannten Therapie auf die DHB
- Nach der unter 1.8 genannten Therapie/n ist ein erneutes Tumorwachstum nachgewiesen durch:
- nur PSA-Anstieg (biochemisches Rezidiv)     Lokalrezidiv, histologisch gesichert
- Metastase/n (Lokalisation/en: \_\_\_\_\_ )

## Anhang Nr. 2: Fragebogen B



Bundesverband  
Prostatakrebs  
Selbsthilfe e.V.

FRAGEBOGEN B  
DHB Therapie

Klinik für Urologie und Kinderurologie  
Universitätsklinikum des  
Saarlandes, Homburg/Saar



### Fragebogen B

VERLAUFSBEOBACHTUNG WÄHREND UND NACH EINER  
DREIFACH-HORMONBLOCKADE

Fragebogen ID: «ID\_Fragebogen\_B»

Datum: ||||||||||

Name:

Vorname:

Geburtsdatum: ||||||||||

Patientencode: ||||||||

(Feld bitte unausgefüllt lassen)

Sie haben die dreifache Hormonblockade (DHB) zur Therapie eines Prostatakarzinoms durchgeführt.

### 1.1 Wann haben Sie mit der Therapie begonnen?

Datum des Therapiebeginns: |T|T|. |M|M|. |J|J|J|J|

Haben Sie während der DHB begleitende Therapien des Prostatakarzinoms durchgeführt?  
(Mehrfachantworten möglich)

- Nein, es wurden keine weiteren Präparate eingenommen.
- Mistelpräparate.
- Bisphosphonate (z.B. Zometa®, Bondronat®).
- Nahrungsergänzung, Vitaminpräparate.
- Andere: |\_\_\_\_\_|

### 1.2 Nebenwirkungen der DHB

Bitte schätzen Sie die Nebenwirkungen, die Sie unter der DHB hatten ein.

Nebenwirkung:	Ausprägungsgrad			
	Keine/n	Selten	Gelegentlich	Häufig
Hitzewallungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ödeme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muskelschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gelenk-/Knochenschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depressive Verstimmung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Probleme beim Wasserlassen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aktivitätsverlust	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blutarmut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Libidoverlust (Verlust der sexuellen Begierde)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Impotenz (Verlust der Gliedsteife)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durchfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere:  _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere:  _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erhöhung der Leberwerte	ja <input type="checkbox"/>		nein <input type="checkbox"/>	

### 1.3 Beendigung der DHB

Ende der DHB entspricht dem Ende der Wirksamkeit der letzten Depotspritze mit gleichzeitigem Absetzen von Flutamid (z.B. Fugerel®) oder Bicalutamid (z.B. Casodex®).

- Ich habe die DHB regulär beendet am |T|T|. |M|M|. |J|J|J|J|
- Ich habe die DHB vorzeitig abgebrochen am |T|T|. |M|M|. |J|J|J|J|  
auf Grund  der oben genannten Nebenwirkungen.  
 eines fortschreitenden Tumorwachstums / PSA Anstieg unter DHB.  
 Andere: |\_\_\_\_\_|

### 1.4 Medikation der DHB:

Bitte geben Sie nachfolgend Ihre verwendeten Medikamente der DHB an. (Wurde die Medikation während der DHB gewechselt, geben Sie dies bitte unter „andere“ an)

- LH-RH Analoga (z.B. Zoladex®, Trenantone®), 750mg Flutamid (z.B. Fugerel®) / Tag und 5mg Finasterid (Proscar®) / Tag
- LH-RH Analoga (z.B. Zoladex®, Trenantone®), 750mg Flutamid (z.B. Fugerel®) / Tag und 0,5mg Dutasterid (z.B. Avodart®) / Tag
- LH-RH Analoga (z.B. Zoladex®, Trenantone®), 150mg Bicalutamid (z.B. Casodex®) / Tag und 5mg Finasterid (Proscar®) / Tag
- LH-RH Analoga (z.B. Zoladex®, Trenantone®), 150mg Bicalutamid (z.B. Casodex®) / Tag und 0,5mg Dutasterid (z.B. Avodart®) / Tag
- Andere als die o. g. Medikamentenkombinationen (bitte auch Dosierung nennen):  
|\_\_\_\_\_  
|\_\_\_\_\_

Haben Sie im Anschluss an die DHB eine sog. Erhaltungstherapie mit einem 5alpha-Reduktase-Hemmer (z.B. Proscar® oder Avodart®) durchgeführt? (Wechsel der Medikation bitte unter „andere“ vermerken)

- Nein. (Bitte fahren Sie bei **1.5** fort)
- Ja, begonnen im Anschluss an die DHB am |T|T|. |M|M|. |J|J|J|J| mit  
 5mg Finasterid / Tag  0,5mg Dutasterid / Tag  andere |\_\_\_\_\_  
(z.B. Proscar®) (z.B. Avodart®) |\_\_\_\_\_

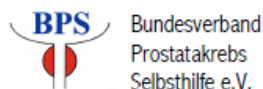
Haben Sie die Erhaltungstherapie beendet?

- Nein.
- Ja, am |T|T|. |M|M|. |J|J|J|J|






## Anhang Nr. 3: Fragebogen C



FRAGEBOGEN C  
DHB Nachbeobachtung

Klinik für Urologie und Kinderurologie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar 

### Fragebogen C

VERLAUFSBEOBACHTUNG NACH EINER  
DREIFACH-HORMONBLOCKADE

Fragebogen ID: «ID\_Fragebogen\_C»

Datum:    |   |

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:    |   |

Patientencode:

(Feld bitte unausgefüllt lassen)

Sie haben die Dreifach-Hormonblockade (DHB) zur Therapie eines Prostatakarzinoms abgeschlossen. Mit diesem Fragebogen möchten wir Informationen über Ihren weiteren Krankheitsverlauf erhalten.

### 1.1 Therapien nach der DHB:

Haben Sie nach Abschluss der DHB weitere Behandlungen gegen das Prostatakarzinom erhalten?

Nein.

Ja, die folgende/n Behandlung/en wurde/n durchgeführt: (Mehrfachnennungen möglich)

<u>Behandlung/en:</u>	<u>Datum:</u>
<input type="checkbox"/> Erneute DHB, wenn ja mit welchen Medikamenten:	von
<input type="text"/>	<input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>
<input type="text"/>	bis
<input type="text"/>	<input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Chemotherapie wenn ja, welche: <input type="text"/>	von
<input type="text"/>	<input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>
<input type="text"/>	bis
<input type="text"/>	<input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Bestrahlung (von außen)	<input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Brachytherapie (Einbringen radioaktiver Seeds)	<input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Operation wenn ja, welche: <input type="text"/>	von
<input type="text"/>	<input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>

Wurde bei der Operation ein histologischer Befund erhoben?

Nein.  Ja, pT  pN  R  Gleason Score  +  =

TNM-Klassifikation:  |  |  |  |  |

<input type="checkbox"/> Andere: <input type="text"/>	von
<input type="text"/>	<input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>
<input type="text"/>	bis
<input type="text"/>	<input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>

## 1.2 Erektionsfähigkeit nach DHB

Bitte kreuzen Sie zu den fünf folgenden Fragen jeweils eine am besten passende Antwort an, die Ihre Erektionsfähigkeit nach Abschluss der DHB in den letzten 1-2 Monaten beschreibt.

Wie würden Sie Ihre <u>Zuversicht</u> einschätzen, eine Erektion (Penissteife) zu bekommen und zu halten?		sehr niedrig	niedrig	mittelmäßig	hoch	sehr hoch
Wenn Sie bei sexueller Stimulation Erektionen hatten, wie oft waren Ihre Erektionen hart genug für eine Penetration (in die Scheide einzudringen)?	keine sexuelle Aktivität	fast nie oder nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	fast immer oder immer
Wie oft waren Sie beim Geschlechtsverkehr in der Lage, Ihre Erektion aufrecht zu erhalten, nachdem Sie Ihre Partnerin penetriert hatten (in sie eingedrungen waren)?	ich habe keinen Geschlechtsverkehr versucht	fast nie oder nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	fast immer oder immer
Wie schwierig war es beim Geschlechtsverkehr, Ihre Erektion bis zur Vollendung des Geschlechtsverkehrs aufrecht zu erhalten?	ich habe keinen Geschlechtsverkehr versucht	äußerst schwierig	sehr schwierig	schwierig	ein bisschen schwierig	nicht schwierig
Wenn Sie versuchten, Geschlechtsverkehr zu haben, wie oft war er befriedigend für Sie?	ich habe keinen Geschlechtsverkehr versucht	fast nie oder nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	fast immer oder immer

## 1.3 Tumorprogress

Sind seit der Beendigung der DHB Befunde erhoben worden, die durch ein fortschreitendes Prostatakarzinomwachstum verursacht sind (alleinige Laborwertveränderungen sind unter 1.4 erfasst)?

- Bis dato keine klinischen Zeichen eines weiteren Prostatakarzinomwachstums.
- Es wurde/n der/die Befund/e erhoben: (Mehrfachnennungen möglich)

Befund/e:

Datum:

- Knochenmetastasen wenn ja, wo:   |  |  |  |  |
- Lymphknotenmetastasen wenn ja, wo:   |  |  |  |  |
- Andere Metastasen wenn ja, wo:   |  |  |  |  |
- Blasenentleerungsstörungen, Harnverhaltung  |  |  |  |  |
- Nierenstauung durch Harnleitereinengung  |  |  |  |  |
- Andere:   |  |  |  |  |



**Anhang Nr 4: International Index of Erectile Dysfunction (IIEF)**

		sehr niedrig	niedrig	mittel-mäßig	hoch	sehr hoch
Wie zuversichtlich sind Sie, eine Erektion zu bekommen und aufrechterhalten zu können?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
	Kein Sex	nie oder fast nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	fast immer oder immer
Wenn Sie bei sexueller Stimulation Erektionen hatten, wie oft waren Ihre Erektionen hart genug um in Ihre Partnerin einzudringen?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
	Ich habe keinen GV versucht	nie oder fast nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	fast immer oder immer
Wie oft waren Sie beim GV in der Lage, die Erektion nach dem Eindringen in Ihre Partnerin aufrechtzuerhalten?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
	Ich habe keinen GV versucht	äußerst schwierig	sehr schwierig	schwierig	etwas schwierig	nicht schwierig
Wie schwierig war es beim GV die Erektion bis zum Ende des GV aufrechtzuerhalten?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
	Ich habe keinen GV versucht	nie oder fast nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	fast immer oder immer
Wenn Sie GV versuchten, wie oft war er befriedigend für Sie?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
<b>Ihre Punkte</b>						
						Gesamtsymptomen-Summe

## Auswertung

Punkte	ED-Klassifizierung
1 - 7	schwere ED
8 - 11	mittlere ED
12 - 16	leichte bis mittlere ED
17 - 21	leichte ED
22 - 25	keine ED

Quelle: <http://www.urologie-kall.de>

### Anhang Nr 5a: D'Amico risk stratification for clinically localized Prostate Cancer

Medscape® <a href="http://www.medscape.com">www.medscape.com</a>	
Risk Group	Definition
Low risk	T1–T2b, Gleason score < 6, PSA < 10 ng/mL
Intermediate risk	T2b and/or Gleason score 7 and/or PSA 10 to 20 ng/mL
High risk	> T2c and/or Gleason score 8–10 and/or PSA > 20 ng/mL
PSA = prostate-specific antigen	
Source: Cancer Control © 2006 H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Inc.	

## Anhang Nr 5b: The UCSF-CAPRA-Score

Variable	Specific patient's level	Points to be assigned
<b>Age at diagnosis</b>	Under 50	0 <input type="radio"/>
	50 or older	1 <input type="radio"/>
<b>PSA at diagnosis (ng/ml)</b>	less than or equal to 6	0 <input type="radio"/>
	between 6.1 and 10	1 <input type="radio"/>
	between 10.1 and 20	2 <input type="radio"/>
	between 20.1 and 30	3 <input type="radio"/>
	more than 30	4 <input type="radio"/>
<b>Gleason score of the biopsy (primary/secondary)</b>	no pattern 4 or 5	0 <input type="radio"/>
	secondary pattern 4 or 5	1 <input type="radio"/>
	primary pattern 4 or 5	3 <input type="radio"/>
<b>Clinical stage (T-stage)</b>	T1 or T2	0 <input type="radio"/>
	T3a	1 <input type="radio"/>
<b>Percent of biopsy cores involved with cancer (positive for cancer)</b>	less than 34 percent	0 <input type="radio"/>
	34 percent or more	1 <input type="radio"/>

CAPRA-Score: 0 bis 2 → *low-risk*

CAPRA-Score: 3 bis 5 → *intermediate-risk*

CAPRA-Score: 6 bis 10 → *high-risk*

Quelle: [http://urology.ucsf.edu/patientguides/uroOncPt\\_Assess.html](http://urology.ucsf.edu/patientguides/uroOncPt_Assess.html)

## Anhang Nr. 6: PSA-Verlauf des Gesamtkollektivs über 2 bzw. 7 Jahre

	Startpunkt	60 Tage	120 Tage	180 Tage	240 Tage
<b>Monate</b>	Start	2	4	6	8
<b>n</b>	76	48	37	30	31
<b>MW</b>	9,24	0,30	0,07	0,04	0,03
<b>SD</b>	6,87	0,18	0,04	0,03	0,02
<b>MinMax</b>	0,47 -42,99	0,1 - 0,8	0,01 - 0,2	0,01 - 0,1	0,01 - 0,09
		<b>300 Tage</b>	<b>360 Tage</b>	<b>420 Tage</b>	<b>480 Tage</b>
		10	12	14	16
		24	26	22	24
		0,02	0,03	0,03	0,06
		0,02	0,03	0,03	0,06
		0,01 - 0,08	0,01 - 0,1	0,01 - 0,1	0,01 - 0,3
		<b>540 Tage</b>	<b>600 Tage</b>	<b>660 Tage</b>	<b>720 Tage</b>
		18	20	22	24
		18	17	17	13
		0,27	0,76	1,18	1,84
		0,36	0,98	1,17	2,46
		0,01 - 1,1	0,02 - 3,4	0,01 - 3,7	0,01 - 8,9

	Startpunkt	365 Tage	730 Tage	1095 Tage	1460 Tage
<b>Jahre</b>	Start	1	2	3	4
<b>n</b>	76	49	50	36	19
<b>MW</b>	9,24	0,03	0,99	2,22	3,21
<b>SD</b>	6,87	0,03	1,10	1,53	2,19
<b>MinMax</b>	0,47 -42,99	0,01 - 0,1	0,01 - 4,2	0,1 - 5,8	0,01 - 6,5
			<b>1825 Tage</b>	<b>2190 Tage</b>	<b>2555 Tage</b>
			5	6	7
			9	13	8
			2,55	3,84	2,32
			1,17	2,34	1,60
			0,5 - 4,35	0,74 - 8,54	0,56 - 4,56

## Anhang Nr. 7: PSA-Verlauf der Risikogruppen

PSA-Verlauf der Risikogruppen „PSA-Wert bei Diagnose“ über 2 bzw. 7 Jahre

	Startpunkt	60 Tage	120 Tage	180 Tage	240 Tage
<b>"PSA ≤ 4 ng/dl "</b>	Start	2	4	6	8



n	5	1	3	3	4
MW	2,19	0,18	0,04	0,03	0,03
SD	1,19		0,02	0,03	0,02
MinMax	0,55 - 3,8	0,18	0,03 - 0,07	0,01 - 0,06	0,01 - 0,06
		<b>300 Tage</b>	<b>360 Tage</b>	<b>420 Tage</b>	<b>480 Tage</b>
		10	12	14	16
		1	3	1	1
		0,01	0,01	0,03	0,01
			0,00		
		0,01	0,01	0,03	0,01
		<b>540 Tage</b>	<b>600 Tage</b>	<b>660 Tage</b>	<b>720 Tage</b>
		18	20	22	24
		1	1		
		0,12	0,27		
		0,1	0,3		

	<b>Startpunkt</b>	<b>365 Tage</b>	<b>730 Tage</b>	<b>1095 Tage</b>	<b>1460 Tage</b>
"PSA ≤ 4 ng/dl "	Start	1	2	3	4
n	5	3	1	1	
MW	2,19	0,02	0,39	0,48	
SD	1,19	0,01			
MinMax	0,55 - 3,8	0,01 - 0,03	0,39	0,48	
			<b>1825 Tage</b>	<b>2190 Tage</b>	<b>2555 Tage</b>
			5	6	7
			2		1
			1,54		0,56
			1,47		
			0,5 - 2,6		0,56

	<b>Startpunkt</b>	<b>60 Tage</b>	<b>120 Tage</b>	<b>180 Tage</b>	<b>240 Tage</b>
"PSA > 4 bis ≤ 10 ng/dl "	Start	2	4	6	8
n	46	27	24	15	18
MW	6,27	0,27	0,07	0,04	0,03
SD	3,05	0,13	0,04	0,03	0,02
MinMax	0,53 - 15,4	0,1 - 0,63	0,01 - 0,15	0,01 - 0,1	0,01 - 0,09
		<b>300 Tage</b>	<b>360 Tage</b>	<b>420 Tage</b>	<b>480 Tage</b>
		10	12	14	16
		14	17	16	15
		0,02	0,04	0,04	0,08
		0,02	0,03	0,03	0,07
		0,01 - 0,06	0,01 - 0,1	0,01 - 0,1	0,01 - 0,3
		<b>540 Tage</b>	<b>600 Tage</b>	<b>660 Tage</b>	<b>720 Tage</b>
		18	20	22	24
		11	10	11	11
		0,22	0,52	1,03	1,35

0,32	0,53	0,93	1,31
0,01 - 1	0,04 - 0,8	0,07 - 3	0,01 - 3,6

	Startpunkt	365 Tage	730 Tage	1095 Tage	1460 Tage
"PSA > 4 bis ≤ 10 ng/dl "	Start	1	2	3	4
n	46	32	32	25	16
MW	6,27	0,03	1,04	1,79	2,67
SD	3,05	0,03	1,18	1,22	1,94
MinMax	0,53 - 15,4	0,01 - 0,1	0,01 - 3,8	0,1 - 4,9	0,01 - 6,3
			<b>1825 Tage</b>	<b>2190 Tage</b>	<b>2555 Tage</b>
			5	6	7
			4	11	6
			3,23	3,42	2,54
			0,99	2,04	1,69
			1,97 - 4,35	0,74 - 6,95	0,68 - 4,56

	Startpunkt	60 Tage	120 Tage	180 Tage	240 Tage
"PSA > 10 bis ≤ 20 ng/dl "	Start	2	4	6	8
n	18	14	6	7	5
MW	13,97	0,35	0,10	0,04	0,03
SD	2,13	0,23	0,06	0,02	0,01
MinMax	10,1 - 19	0,14 - 0,78	0,02 - 0,2	0,01 - 0,06	0,01 - 0,05
		<b>300 Tage</b>	<b>360 Tage</b>	<b>420 Tage</b>	<b>480 Tage</b>
		10	12	14	16
		6	3	3	3
		0,02	0,01	0,02	0,03
		0,01	0,01	0,02	0,01
		0,01 - 0,04	0,01 - 0,02	0,01 - 0,04	0,02 - 0,04
		<b>540 Tage</b>	<b>600 Tage</b>	<b>660 Tage</b>	<b>720 Tage</b>
		18	20	22	24
		3	4	3	1
		0,31	1,78	1,40	0,06
		0,45	1,53	1,67	
		0,01 - 0,8	0,02 - 3,4	0,01 - 3,3	0,06

	Startpunkt	365 Tage	730 Tage	1095 Tage	1460 Tage
"PSA > 10 bis ≤ 20 ng/dl "	Start	1	2	3	4
n	18	9	12	6	2
MW	13,97	0,03	0,99	3,41	5,85
SD	2,13	0,03	1,19	1,79	0,43
MinMax	10,1 - 19	0,01 - 0,1	0,03 - 4,2	1,3 - 5,8	5,5 - 6,2
			<b>1825 Tage</b>	<b>2190 Tage</b>	<b>2555 Tage</b>
			5	6	7
			3	2	1

	2,32	6,14	2,77
	0,92	3,39	
	1,56 - 3,34	3,74 - 8,54	2,77

	Startpunkt	60 Tage	120 Tage	180 Tage	240 Tage
"PSA > 20 ng/dl "	Start	2	4	6	8
n	6	6	3	4	4
MW	25,20	0,32	0,06	0,05	0,03
SD	8,70	0,23	0,02	0,04	0,02
MinMax	20,6 - 42,9	0,17 - 0,78	0,03 - 0,08	0,01 - 0,09	0,01 - 0,04
		300 Tage	360 Tage	420 Tage	480 Tage
		10	12	14	16
		2	2	1	4
		0,05	0,01	0,01	0,06
		0,05			0,03
		0,01 - 0,08	0,01	0,01	0,03 - 0,1
		540 Tage	600 Tage	660 Tage	720 Tage
		18	20	22	24
		3	1	2	
		0,46	0,25	2,14	
		0,55		2,13	
		0,1 - 1	0,25	0,64 - 3,7	

	Startpunkt	365 Tage	730 Tage	1095 Tage	1460 Tage
"PSA >20 ng/dl"	Start	1	2	3	4
n	6	4	4	3	1
MW	25,20	0,02	0,83	3,48	6,56
SD	8,70	0,02	0,32	1,90	
MinMax	20,6-42,99	0,01 - 0,05	0,52 - 1,2	2,1 - 5,6	6,5
			1825 Tage	2190 Tage	2555 Tage
			5	6	7

PSA-Verlauf der Risikogruppe „Gleason-Score“ über 2 bzw. 7 Jahre

	Startpunkt	60 Tage	120 Tage	180 Tage	240 Tage
"Gleason ≤ 7"	Start	2	4	6	8
n	67	42	36	28	31
MW	7,97	0,29	0,07	0,04	0,03
SD	5,05	0,18	0,04	0,03	0,02
MinMax	0,47 - 19	0,1 - 0,78	0,01 - 0,2	0,01 - 0,1	0,01 - 0,09
		300 Tage	360 Tage	420 Tage	480 Tage
		10	12	14	16

22	25	22	22
0,02	0,03	0,03	0,06
0,02	0,03	0,03	
0,01 - 0,06	0,01 - 0,1	0,01 - 0,1	0,01 - 0,3
<b>540 Tage</b>	<b>600 Tage</b>	<b>660 Tage</b>	<b>720 Tage</b>
18	20	22	24
16	16	16	12
0,30	0,63	1,02	1,25
0,37	0,86	1,01	1,30
0,01 - 1	0,02 - 3,4	0,01 - 3,3	0,01 - 3,6

	Startpunkt	365 Tage	730 Tage	1095 Tage	1460 Tage
"Gleason $\leq$ 7"	Start	1	2	3	4
n	67	47	49	31	18
MW	7,97	0,03	1,01	2,08	3,05
SD	5,05	0,03	1,11	1,46	2,14
MinMax	0,47 - 19	0,01 - 01,1	0,01 - 4,2	0,1 - 5,8	0,01 - 6,5
			<b>1825 Tage</b>	<b>2190 Tage</b>	<b>2555 Tage</b>
			5	6	7
			9	12	6
			2,55	3,84	2,05
			1,17	2,45	1,56
			0,5 - 4,35	0,74 - 8,54	0,56 - 3,8

	Startpunkt	60 Tage	120 Tage	180 Tage	240 Tage
"Gleason $>$ 7"	Start	2	4	6	8
n	2	2	1	1	
MW	10,05	0,22	0,13	0,06	
SD	0,07	0,04			
MinMax	10 - 10,1	0,19 - 0,25	0,13	0,06	
		<b>300 Tage</b>	<b>360 Tage</b>	<b>420 Tage</b>	<b>480 Tage</b>
		10	12	14	16
		1			1
		0,08			0,10
		0,08			0,1
		<b>540 Tage</b>	<b>600 Tage</b>	<b>660 Tage</b>	<b>720 Tage</b>
		18	20	22	24
		1		1	1
		0,01		3,65	8,91
		0,01		3,654	8,9

	Startpunkt	365 Tage	730 Tage	1095 Tage	1460 Tage
"Gleason $>$ 7"	Start	1	2	3	4
n	2			2	

<b>MW</b>	10,05			4,21	
<b>SD</b>	0,07			2,04	
<b>MinMax</b>	10 - 10,01			2,76 - 5,6	
			<b>1825 Tage</b>	<b>2190 Tage</b>	<b>2555 Tage</b>
			5	6	7

PSA-Verlauf der Risikogruppe „positive Stanzbiopsien“ über 2 bzw. 7 Jahre

	<b>Startpunkt</b>	<b>60 Tage</b>	<b>120 Tage</b>	<b>180 Tage</b>	<b>240 Tage</b>
"Biopsien ≤ 25%"	Start	2	4	6	8
<b>n</b>	33	21	17	14	17
<b>MW</b>	8,36	0,33	0,08	0,04	0,03
<b>SD</b>	5,32	0,20	0,05	0,03	0,02
<b>MinMax</b>	0,55 - 19	0,1 - 0,79	0,01 - 0,2	0,01 - 0,09	0,01 - 0,06
		<b>300 Tage</b>	<b>360 Tage</b>	<b>420 Tage</b>	<b>480 Tage</b>
		10	12	14	16
		11	10	10	14
		0,03	0,02	0,04	0,05
		0,02	0,03	0,04	0,03
		0,01 - 0,08	0,01 - 0,1	0,01 - 0,1	0,01 - 0,1
		<b>540 Tage</b>	<b>600 Tage</b>	<b>660 Tage</b>	<b>720 Tage</b>
		18	20	22	24
		9	8	6	8
		0,35	0,84	1,52	2,35
		0,44	0,95	1,52	2,93
		0,01 - 1	0,02 - 2,7	0,01 - 3,7	0,04 - 8,9

	<b>Startpunkt</b>	<b>365 Tage</b>	<b>730 Tage</b>	<b>1095 Tage</b>	<b>1460 Tage</b>
"Biopsien ≤ 25%"	Start	1	2	3	4
<b>n</b>	33	20	23	13	9
<b>MW</b>	8,36	0,03	1,03	2,11	3,24
<b>SD</b>	5,32	0,03	0,97	1,23	1,72
<b>MinMax</b>	0,55 - 19	0,01 - 0,1	0,04 - 3,7	0,3 - 4,9	0,53 - 6,5
			<b>1825 Tage</b>	<b>2190 Tage</b>	<b>2555 Tage</b>
			5	6	7
			5	7	4
			2,81	3,38	2,41
			1,45	2,91	2,04
			0,5 - 4,35	0,74 - 8,54	0,56 - 4,56

	Startpunkt	60 Tage	120 Tage	180 Tage	240 Tage
"Biopsien > 25 bis ≤ 50%"	Start	2	4	6	8
n	22	13	9	6	9
MW	7,34	0,30	0,06	0,03	0,03
SD	4,09	0,14	0,03	0,01	0,01
MinMax	0,53 - 16,4	0,17 - 0,63	0,01 - 0,1	0,02 - 0,06	0,01 - 0,04
		<b>300 Tage</b>	<b>360 Tage</b>	<b>420 Tage</b>	<b>480 Tage</b>
		10	12	14	16
		5	6	7	3
		0,02	0,03	0,02	0,05
		0,01	0,03	0,01	0,05
		0,01 - 0,04	0,01 - 0,1	0,01 - 0,04	0,01 - 0,1
		<b>540 Tage</b>	<b>600 Tage</b>	<b>660 Tage</b>	<b>720 Tage</b>
		18	20	22	24
		7	4	4	2
		0,22	1,04	0,48	0,47
		0,29	1,56	0,24	0,64
		0,01 - 0,8	0,04 - 3,4	0,12 - 0,64	0,01 - 0,9

	Startpunkt	365 Tage	730 Tage	1095 Tage	1460 Tage
"Biopsien > 25 bis ≤ 50%"	Start	1	2	3	4
n	22	16	14	13	6
MW	7,34	0,02	0,99	2,11	3,86
SD	4,09	0,01	1,34	1,88	2,44
MinMax	0,53 - 16,4	0,01 - 0,06	0,01 - 4,2	0,1 - 5,8	0,45 - 6,15
			<b>1825 Tage</b>	<b>2190 Tage</b>	<b>2555 Tage</b>
			5	6	7
			1	2	3
			1,56	3,84	1,72
				1,96	1,04
			1,56	2,46 - 5,23	0,68 - 2,77

	Startpunkt	60 Tage	120 Tage	180 Tage	240 Tage
"Biopsien > 50%"	Start	2	4	6	8
n	15	9	7	7	4
MW	8,86	0,27	0,07	0,05	0,05
SD	5,55	0,21	0,03	0,04	0,03
MinMax	0,47 - 17	0,12 - 0,8	0,02 - 0,12	0,01 - 0,1	0,02 - 0,09
		<b>300 Tage</b>	<b>360 Tage</b>	<b>420 Tage</b>	<b>480 Tage</b>
		10	12	14	16
		6	6	3	4
		0,02	0,02	0,05	0,13
		0,02	0,02	0,01	0,12
		0,01 - 0,05	0,01 - 0,05	0,04 - 0,06	0,02 - 0,3
		<b>540 Tage</b>	<b>600 Tage</b>	<b>660 Tage</b>	<b>720 Tage</b>
		18	20	22	24

	2	3	4	2
	0,13	0,31	1,01	0,41
	0,05	0,28	0,85	0,36
	0,1 - 0,16	0,05 - 0,6	0,07 - 2,13	0,15 - 0,7

	Startpunkt	365 Tage	730 Tage	1095 Tage	1460 Tage
"Biopsien > 50%"	Start	1	2	3	4
n	15	9	9	8	4
MW	8,86	0,04	0,81	2,30	2,17
SD	5,55	0,03	0,96	1,63	2,94
MinMax	0,47 - 17	0,01 - 0,1	0,03 - 3,1	0,1 - 5,6	0,01 - 6,3
			<b>1825 Tage</b>	<b>2190 Tage</b>	<b>2555 Tage</b>
			5	6	7
			2	3	1
			2,02	4,85	3,80
			0,08	1,83	
			1,97 - 2,08	3,7 - 6,96	0,38

## PSA-Verlauf der Risikogruppe „Alter bei Diagnose“ über 2 bzw. 7 Jahre

	Startpunkt	60 Tage	120 Tage	180 Tage	240 Tage
"Alter ≤ 60 Jahre "	Start	2	4	6	8
n	30	16	13	12	12
MW	6,92	0,32	0,07	0,04	0,03
SD	4,98	0,23	0,03	0,03	0,02
MinMax	0,47 - 17,8	0,1 - 0,79	0,01 - 0,12	0,01 - 0,1	0,01 - 0,09
		<b>300 Tage</b>	<b>360 Tage</b>	<b>420 Tage</b>	<b>480 Tage</b>
		10	12	14	16
		9	11	11	10
		0,02	0,02	0,03	0,05
		0,02	0,02	0,03	0,04
		0,01 - 0,05	0,01 - 0,06	0,01 - 0,1	0,01 - 0,1
		<b>540 Tage</b>	<b>600 Tage</b>	<b>660 Tage</b>	<b>720 Tage</b>
		18	20	22	24
		4	11	5	4
		0,71	0,94	0,99	1,32
		0,45	1,16	1,21	1,52
		0,1 - 1,1	0,05 - 3,4	0,07 - 3	0,15 - 3,6

	Startpunkt	365 Tage	730 Tage	1095 Tage	1460 Tage
"Alter ≤ 60 Jahre "	Start	1	2	3	4
n	30	19	16	11	3
MW	6,92	0,04	1,01	2,28	4,38
SD	4,98	0,03	0,96	1,06	2,06

<b>MinMax</b>	0,47 - 17,8	0,01 - 0,1	0,09 - 3,7	0,48 - 3,7	2,5 - 6,5
			<b>1825 Tage</b>	<b>2190 Tage</b>	<b>2555 Tage</b>
			5	6	7
			4	3	2
			2,15	4,76	2,15
			1,28	1,94	2,25
			0,5 - 3,55	3,3 - 6,95	0,56 - 3,74

	<b>Startpunkt</b>	<b>60 Tage</b>	<b>120 Tage</b>	<b>180 Tage</b>	<b>240 Tage</b>
<b>"Alter &gt; 60 bis ≤ 70 Jahre "</b>	Start	2	4	6	8
<b>n</b>	42	29	22	16	17
<b>MW</b>	9,39	0,29	0,07	0,04	0,03
<b>SD</b>	4,77	0,15	0,04	0,02	0,02
<b>MinMax</b>	0,53 - 19	0,13 - 0,8	0,01 - 0,2	0,01 - 0,09	0,01 - 0,06
		<b>300 Tage</b>	<b>360 Tage</b>	<b>420 Tage</b>	<b>480 Tage</b>
		10	12	14	16
		14	14	9	12
		0,02	0,03	0,04	0,06
		0,02	0,03	0,03	0,04
		0,01 - 0,08	0,01 - 0,1	0,01 - 0,1	0,01 - 0,1
		<b>540 Tage</b>	<b>600 Tage</b>	<b>660 Tage</b>	<b>720 Tage</b>
		18	20	22	24
		13	4	11	9
		0,16	0,35	1,35	2,06
		0,22	0,24	1,20	2,84
		0,01 - 0,8	0,02 - 0,6	0,01 - 3,7	0,01 - 8,9

	<b>Startpunkt</b>	<b>365 Tage</b>	<b>730 Tage</b>	<b>1095 Tage</b>	<b>1460 Tage</b>
<b>"Alter &gt; 60 bis ≤ 70 Jahre "</b>	Start	1	2	3	4
<b>n</b>	42	26	32	23	14
<b>MW</b>	9,39	0,03	1,03	2,24	3,30
<b>SD</b>	4,77	0,02	1,19	1,75	2,17
<b>MinMax</b>	0,53 - 19	0,01 - 0,1	0,01 - 4,2	0,1 - 5,8	0,01 - 6,3
			<b>1825 Tage</b>	<b>2190 Tage</b>	<b>2555 Tage</b>
			5	6	7
			5	10	5
			2,88	3,56	2,51
			1,09	2,47	1,75
			1,56 - 4,35	0,74 - 8,54	0,68 - 4,56

	<b>Startpunkt</b>	<b>60 Tage</b>	<b>120 Tage</b>	<b>180 Tage</b>	<b>240 Tage</b>
<b>"Alter &gt; 70 Jahre "</b>	Start	2	4	6	8
<b>n</b>	4	3	2	2	2
<b>MW</b>	5,96	0,25	0,07	0,02	0,04
<b>SD</b>	1,40	0,14	0,05	0,01	0,01



<b>MinMax</b>	4,31 - 7,18	0,17 - 0,4	0,03 - 0,1	0,01 - 0,03	0,03 - 0,04
		<b>300 Tage</b>	<b>360 Tage</b>	<b>420 Tage</b>	<b>480 Tage</b>
		10	12	14	16
		1	1	2	2
		0,03	0,05	0,02	0,17
				0,01	0,19
		0,028	0,05	0,01 - 0,03	0,03 - 0,3
		<b>540 Tage</b>	<b>600 Tage</b>	<b>660 Tage</b>	<b>720 Tage</b>
		18	20	22	24
		1	2	1	
		0,01	0,53	0,12	
			0,69		
		0,01	0,04 - 1	0,12	

	<b>Startpunkt</b>	<b>365 Tage</b>	<b>730 Tage</b>	<b>1095 Tage</b>	<b>1460 Tage</b>
"Alter > 70 Jahre "	Start	1	2	3	4
<b>n</b>	4	4	2	2	2
<b>MW</b>	5,96	0,02	0,12	1,65	0,83
<b>SD</b>	1,40	0,02	0,05	1,70	1,08
<b>MinMax</b>	4,31 - 7,8	0,01 - 0,04	0,09 - 1,6	0,44 - 2,9	0,07 - 1,6
			<b>1825 Tage</b>	<b>2190 Tage</b>	<b>2555 Tage</b>
			5	6	7
					1
					1,73
					1,73

PSA-Verlauf der Risikogruppe „klinisches T-Stadium“ über 2 bzw. 7 Jahre

	<b>Startpunkt</b>	<b>60 Tage</b>	<b>120 Tage</b>	<b>180 Tage</b>	<b>240 Tage</b>
"cT1"	Start	2	4	6	8
<b>n</b>	24	13	14	11	13
<b>MW</b>	8,81	0,35	0,08	0,03	0,03
<b>SD</b>	4,54	0,21	0,05	0,03	0,02
<b>MinMax</b>	1,06 - 17	0,13 - 0,8	0,01 - 0,2	0,01 - 0,1	0,01 - 0,06
		<b>300 Tage</b>	<b>360 Tage</b>	<b>420 Tage</b>	<b>480 Tage</b>
		10	12	14	16
		13	12	7	8
		0,02	0,02	0,05	0,10
		0,02	0,02	0,03	0,09
		0,01 - 0,06	0,01 - 0,06	0,01 - 0,1	0,01 - 0,3
		<b>540 Tage</b>	<b>600 Tage</b>	<b>660 Tage</b>	<b>720 Tage</b>
		18	20	22	24
		7	6	6	4
		0,08	0,33	0,84	0,76

0,11	0,19	0,78	0,98
0,01 - 0,3	0,05 - 0,6	0,07 - 2,1	0,04 - 2,2

	Startpunkt	365 Tage	730 Tage	1095 Tage	1460 Tage
"cT1"	Start	1	2	3	4
n	24	21	19	10	7
MW	8,81	0,03	0,84	1,72	3,83
SD	4,54	0,03	1,09	1,11	2,82
MinMax	1,06 - 17	0,01 - 0,1	0,03 - 3,8	0,1 - 3,4	0,01 - 6,5
			<b>1825 Tage</b>	<b>2190 Tage</b>	<b>2555 Tage</b>
			5	6	7
			5	4	1
			2,86	4,25	1,73
			0,99	2,64	
			1,97 - 4,35	0,82 - 6,95	1,73

	Startpunkt	60 Tage	120 Tage	180 Tage	240 Tage
"cT2"	Start	2	4	6	8
n	20	14	10	8	7
MW	8,28	0,26	0,07	0,04	0,03
SD	4,30	0,14	0,04	0,03	0,01
MinMax	1,96 - 16,6	0,12 - 0,63	0,01 - 0,12	0,01 - 0,1	0,02 - 0,04
		<b>300 Tage</b>	<b>360 Tage</b>	<b>420 Tage</b>	<b>480 Tage</b>
		10	12	14	16
		4	5	11	8
		0,02	0,04	0,03	0,04
		0,01	0,04	0,03	0,03
		0,01 - 0,03	0,01 - 0,1	0,01 - 0,1	0,01 - 0,1
		<b>540 Tage</b>	<b>600 Tage</b>	<b>660 Tage</b>	<b>720 Tage</b>
		18	20	22	24
		5	5	7	3
		0,56	0,63	1,02	2,60
		0,38	0,76	1,01	1,46
		0,16 - 1	0,04 - 1,8	0,12 - 3	0,9 - 3,3

	Startpunkt	365 Tage	730 Tage	1095 Tage	1460 Tage
"cT2"	Start	1	2	3	4
n	20	13	15	11	7
MW	8,28	0,03	1,46	2,43	2,44
SD	4,30	0,03	1,34	1,43	1,86
MinMax	1,96 - 16,6	0,01 - 0,1	0,1 - 4,2	0,5 - 4,8	0,45 - 5,5
			<b>1825 Tage</b>	<b>2190 Tage</b>	<b>2555 Tage</b>
			5	6	7
			1	5	2
			3,55	3,15	2,25
				1,69	2,10

3,55	0,74 - 5,23	0,78 - 3,74
------	-------------	-------------

	Startpunkt	60 Tage	120 Tage	180 Tage	240 Tage
"cT3"	Start	2	4	6	8
n	8	6	3	4	3
MW	6,70	0,31	0,03	0,04	0,04
SD	5,71	0,24	0,03	0,02	0,04
MinMax	0,53 - 17,8	0,1 - 0,78	0,01 - 0,07	0,01 - 0,06	0,02 - 0,09
		<b>300 Tage</b>	<b>360 Tage</b>	<b>420 Tage</b>	<b>480 Tage</b>
		10	12	14	16
		4	2	2	5
		0,03	0,01	0,04	0,06
		0,03	0,01	0,04	0,03
		0,01 - 0,08	0,01 - 0,02	0,01 - 0,06	0,02 - 0,1
		<b>540 Tage</b>	<b>600 Tage</b>	<b>660 Tage</b>	<b>720 Tage</b>
		18	20	22	24
		3		2	3
		0,43		2,30	3,05
		0,58		1,92	5,08
		0,1 - 1,1		0,9 - 3,7	0,01 - 8,9

	Startpunkt	365 Tage	730 Tage	1095 Tage	1460 Tage
"cT3"	Start	1	2	3	4
n	8	3	3	4	1
MW	6,70	0,03	0,18	2,17	2,44
SD	5,71	0,03	0,16	0,85	
MinMax	0,53 - 17,8	0,01 - 0,07	0,01 - 0,3	1,3 - 3	2,45
			<b>1825 Tage</b>	<b>2190 Tage</b>	<b>2555 Tage</b>
			5	6	7

PSA-Verlauf der Risikogruppe „CAPRA-Score“ über 2 bzw. 7 Jahre

	Startpunkt	60 Tage	120 Tage	180 Tage	240 Tage
"CAPRA low"	Start	2	4	6	8
n	28	19	20	10	13
MW	4,93	0,27	0,07	0,03	0,03
SD	2,51	0,14	0,04	0,03	0,02
MinMax	0,47 - 9,8	0,1 - 0,63	0,01 - 0,15	0,01 - 0,1	0,01 - 0,06
		<b>300 Tage</b>	<b>360 Tage</b>	<b>420 Tage</b>	<b>480 Tage</b>
		10	12	14	16

8	11	8	13
0,02	0,03	0,05	0,07
0,02	0,03	0,04	0,08
0,01 - 0,06	0,01 - 0,1	0,01 - 0,1	0,01 - 0,3
<b>540 Tage</b>	<b>600 Tage</b>	<b>660 Tage</b>	<b>720 Tage</b>
18	20	22	24
7	5	4	6
0,17	0,64	1,24	1,75
0,21	0,67	1,30	1,20
0,01 - 0,6	0,3 - 1,8	0,09 - 3	0,04 - 3,6

	Startpunkt	365 Tage	730 Tage	1095 Tage	1460 Tage
"CAPRA low"	Start	1	2	3	4
n	28	21	18	14	10
MW	4,93	0,03	0,93	1,97	2,77
SD	2,51	0,03	1,06	1,35	1,85
MinMax	0,47 - 9,8	0,01 - 0,1	0,04 - 3,7	0,44 - 4,9	0,07 - 6,05
			<b>1825 Tage</b>	<b>2190 Tage</b>	<b>2555 Tage</b>
			5	6	7
			5	9	6
			2,81	3,30	2,52
			1,45	1,70	1,72
			0,5 - 4,35	0,74 - 5,49	0,56 - 4,56

	Startpunkt	60 Tage	120 Tage	180 Tage	240 Tage
"CAPRA intermediate"	Start	2	4	6	8
n	41	25	16	18	16
MW	9,92	0,33	0,08	0,04	0,03
SD	4,93	0,21	0,05	0,03	0,02
MinMax	0,53 - 19	0,13 - 0,8	0,01 - 0,2	0,01 - 0,1	0,01 - 0,09
		<b>300 Tage</b>	<b>360 Tage</b>	<b>420 Tage</b>	<b>480 Tage</b>
		10	12	14	16
		15	14	13	10
		0,02	0,02	0,03	0,05
		0,01	0,03	0,02	0,03
		0,01 - 0,05	0,01 - 0,1	0,01 - 0,06	0,01 - 0,1
		<b>540 Tage</b>	<b>600 Tage</b>	<b>660 Tage</b>	<b>720 Tage</b>
		18	20	22	24
		9	12	11	6
		0,38	0,81	0,98	0,74
		0,46	1,10	1,00	1,29
		0,01 - 1,1	0,02 - 3,4	0,01 - 3,3	0,01 - 3,3

	Startpunkt	365 Tage	730 Tage	1095 Tage	1460 Tage
"CAPRA intermediate"	Start	1	2	3	4
n	41	26	29	19	9

<b>MW</b>	9,92	0,03	1,03	2,17	3,69
<b>SD</b>	4,93	0,02	1,20	1,58	2,54
<b>MinMax</b>	0,53 - 19	0,01 - 0,1	0,01 - 4,2	0,1 - 5,8	0,01 - 6,5
			<b>1825 Tage</b>	<b>2190 tage</b>	<b>2555 Tage</b>
			5	6	7
			4	4	2
s			2,23	5,04	1,72
			0,77	3,39	1,48
			1,56 - 3,34	0,9 - 8,54	0,68 - 2,77

	<b>Startpunkt</b>	<b>60 Tage</b>	<b>120 Tage</b>	<b>180 Tage</b>	<b>240 Tage</b>
"CAPRA high"	Start	2	4	6	8
<b>n</b>	7	4	1	2	2
<b>MW</b>	11,57	0,21	0,03	0,04	0,03
<b>SD</b>	4,91	0,04		0,03	0,01
<b>MinMax</b>	1,9 - 16,6	0,17 - 0,25	0,03	0,02 - 0,06	0,02 - 0,04
		<b>300 Tage</b>	<b>360 Tage</b>	<b>420 Tage</b>	<b>480 Tage</b>
		10	12	14	16
		1	1	1	1
		0,08	0,01	0,01	0,01
		0,08	0,01	0,01	0,01
		<b>540 Tage</b>	<b>600 Tage</b>	<b>660 Tage</b>	<b>720 Tage</b>
		18	20	22	24
		2		2	1
		0,15		2,14	8,91
		0,06		2,13	
		0,1 - 0,2		0,64 - 3,7	8,9

	<b>Startpunkt</b>	<b>365 Tage</b>	<b>730 Tage</b>	<b>1095 Tage</b>	<b>1460 Tage</b>
"CAPRA high"	Start	1	2	3	4
<b>n</b>	7	2	3	3	
<b>MW</b>	11,57	0,03	0,93	3,71	
<b>SD</b>	4,91	0,02	0,30	1,68	
<b>MinMax</b>	1,9 - 16,6	0,01 - 0,05	0,6 - 1,2	2,7 - 5,6	
			<b>1825 Tage</b>	<b>2190 Tage</b>	<b>2555 Tage</b>
			5	6	7