

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie,

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. M. Hecht

Direktor (em.): Univ.-Prof. Dr. med. C. Rube

# **Die Bedeutung des prostataspezifischen Antigens während der Strahlentherapie für die Prognose des Prostatakarzinoms**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde*

**der Medizinischen Fakultät**

**der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2023

vorgelegt von:

Jana Burgard

geb. am 25.06.1996 in Homburg/Saar

Tag der Promotion: 28.11.2023

Dekan: Prof. Dr. med. M.D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Niewald

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Stöckle



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1	Deutsche Zusammenfassung .....	1
1.2	Abstract .....	3
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>4</b>
2.1	Anatomie und Physiologie der Prostata .....	4
2.2	Prostatakarzinom.....	5
2.2.1	Epidemiologie.....	5
2.2.2	Ätiologie und Risikofaktoren .....	6
2.2.3	Diagnostik.....	6
2.2.4	Klassifikation.....	10
2.2.5	Therapie.....	14
2.3	Zielsetzung der Arbeit.....	21
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>23</b>
3.1	Patientenauswahl und Datensammlung.....	23
3.2	Statistik.....	24
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>25</b>
4.1	Patientenkollektiv .....	25
4.2	Tumorparameter bei Diagnose .....	25
4.3	Bestrahlungstechnik .....	28
4.4	PSA-Verlauf und Tumorverhalten .....	30
4.5	Nebenwirkungen/Spätfolgen .....	35
4.6	Logistische Regressionsanalyse .....	36

<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>38</b>
5.1	Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchungen .....	38
5.2	Vergleich zur Literatur .....	40
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>42</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>53</b>
7.1	Abkürzungsverzeichnis .....	53
7.2	Abbildungsverzeichnis .....	54
7.3	Tabellenverzeichnis.....	55
7.4	Studienbögen.....	56
7.4.1	Aufklärungs- und Fragebögen.....	56
7.4.2	Dokumentationsbögen.....	60
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>64</b>
<b>9</b>	<b>LEBENS LAUF.....</b>	<b>65</b>

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Deutsche Zusammenfassung

### *Motivation*

Das Prostatakarzinom ist eine der häufigsten Krebserkrankungen der heutigen Zeit. Es besteht eine Vielzahl unterschiedlicher Ansätze zur Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung. Einen besonderen Stellenwert nimmt hierbei die Früherkennung durch verschiedene Untersuchungsmethoden und gegebenenfalls die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens ein. Letzteres wird in der Literatur kontrovers diskutiert, da eine Gefahr der Überdiagnose und damit verbunden auch der Übertherapie bestehen kann. Das prostataspezifische Antigen wird auch während der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms bestimmt. In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, inwiefern der Wert des prostataspezifischen Antigens während der Strahlentherapie eine Aussage auf die Prognose des Prostatakarzinoms zulässt.

### *Material und Methoden*

Aus einer ursprünglichen Kohorte von 566 Patienten, welche sich im Zeitraum zwischen 2009 und 2013 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes mit der Diagnose eines Prostatakarzinoms vorgestellt haben, ergab sich ein für diese retrospektive Studie relevantes Probandenkollektiv von 156 Patienten. Aus den vorliegenden Patientenakten wurden unter anderem Tumorparameter, Bestrahlungstechniken sowie das Verhalten des prostataspezifischen Antigens vor, während und nach der Bestrahlung erhoben. Des Weiteren wurde durch Anschreiben von niedergelassenen Urologen bzw. durch Datenerhebung in der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes Nachsorgetaten wie das aktuelle Tumorverhalten oder weiterführende Therapiemaßnahmen gesammelt. Die statistische Analyse erfolgte mittels MEDLOG® (Fa. Parox, Münster).

### *Ergebnisse*

Das mittlere Erkrankungsalter betrug 69,6 Jahre. Der Mittelwert des prostataspezifischen Antigens unmittelbar vor der Therapie bezifferte sich auf 3,09 ng/ml (primär bestrahlte Patienten: 5,19 ng/ml, postoperativ bestrahlte Patienten: 0,57 ng/ml). Im Vergleich hierzu ließ sich unmittelbar nach der Bestrahlung ein Mittelwert von 0,92 ng/ml finden (primär bestrahlte Patienten: 1,57 ng/ml, postoperativ bestrahlte Patienten: 0,19 ng/ml). 31 von 144 Patienten entwickelten ein biochemisches Rezidiv. In dieser Arbeit konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem PSA-Verhalten während der Radiotherapie und der Entstehung eines biochemischen Rezidivs im Follow-up festgestellt werden.

### *Diskussion und Schlussfolgerung*

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verhalten des prostataspezifischen Antigens während der Strahlentherapie und der anschließenden Entstehung eines Rezidivs konnte nicht gefunden werden. Es stellt sich daher die Frage, inwiefern eine Erhebung des Wertes im Verlauf der Strahlentherapie sinnvoll ist oder sie zu einer unbegründeten Verunsicherung der Patienten führen kann.

## 1.2 Abstract

### ***Motivation***

Nowadays, prostate cancer is one of the most common cancer diseases. In general, there are several different options to prevent and treat this disease. In this context, the early detection by different examination methods and potential determination of the prostate-specific antigen is of special importance. This is controversially discussed in literature because of a risk of over-diagnosis and over-therapy. The prostate-specific antigen is also measured during radiotherapy of the prostate cancer. This study focuses on the examination if the prostate-specific antigen allows the prognosis of the prostate cancer during radiotherapy.

### ***Material and methodology***

Based on an original cohort of 566 patients, who presented themselves with the diagnosis of prostate cancer in the Department of Radiotherapy and Radiooncology, Saarland University Hospital between 2009 and 2013, 156 patients were finally selected for this retrospective study. Tumour parameters, techniques for radiotherapy and the behaviour of the prostate-specific antigen before, during and after radiotherapy were determined, based on the available patient records. By contacting practising urologists and by data collection in the Department of Urology and Paediatric Urology, Saarland University Hospital, post-treatment data like the actual tumour behaviour or further therapy measures were collected. The statistical analysis was conducted with MEDLOG® (Parox comp., Münster, Germany).

### ***Results***

The mean age of onset was 69.6 years. The mean value of the prostate-specific antigen before therapy was 3.09 ng/ml (not operated patients: 5.19 ng/ml, operated patients: 0.57 ng/ml). Compared to that, a mean value of 0.92 ng/ml was determined after radiotherapy (not operated patients: 1.57 ng/ml, operated patients: 0.19 ng/ml). 31 of 144 patients developed a biochemical recurrence. No significant correlation between PSA-behaviour during radiotherapy and the development of a biochemical recurrence during follow-up was found.

### ***Discussion and conclusion***

A significant correlation between the behaviour of the prostate-specific antigen during radiotherapy and the following development of a recurrence could not be found. Thus, the question arises if the determination of the PSA-value during radiotherapy is reasonable or rather contributes to patient uncertainty.

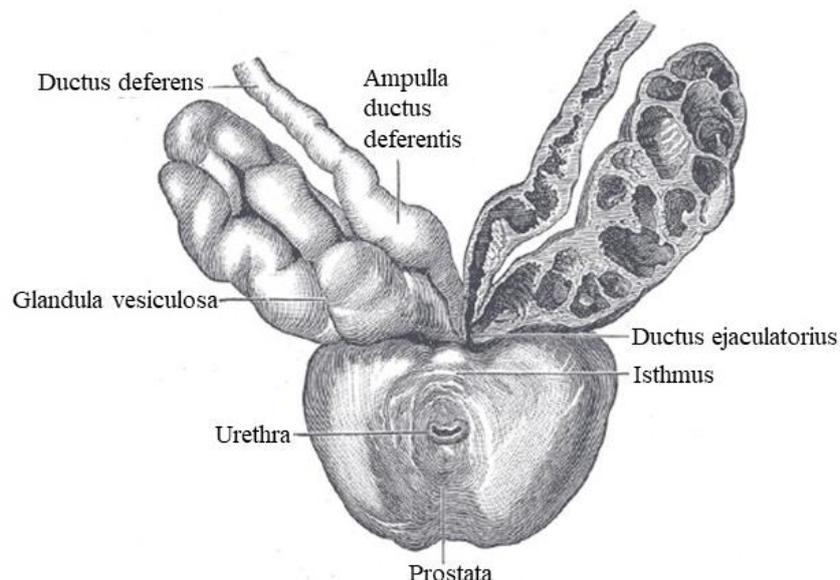
## 2 Einleitung

### 2.1 Anatomie und Physiologie der Prostata

Die Prostata zählt neben der Glandula vesiculosa und der paarig angelegten Cowper-Drüse (Glandula bulbourethralis) zu den akzessorischen Geschlechtsdrüsen. Sie hat die Größe einer Esskastanie, wird von einer fibrösen Kapsel umgeben und ist in einen Lobus dexter, sinister und medius unterteilt. Sie liegt kaudal der Harnblase und umschließt hier die Urethra. Ventral ist sie an der Symphysis pubica fixiert. Dorsal der Prostata befindet sich das Rektum, kaudal liegt sie dem Diaphragma urogenitale auf. Die Drüse wird histologisch nach McNeal in fünf Zonen unterteilt: die periphere Zone, die zentrale Zone, die Transitionszone, die anteriore und die periurethrale Zone. (4, 49)

Die ca. 15-20 Ausführungsgänge der Prostata, die auch als Ductuli prostatici bezeichnet werden, münden in die Urethra. Äste der Arteriae vesicalis inferior, pudendae internae sowie rectales mediae sind für die arterielle Versorgung der Prostata zuständig. Der venöse Abfluss erfolgt über die Plexus venosi vesicalis und prostaticus in die Venae vesicales. (4, 32)

Die Prostata ist eine exokrine Drüse, welche einen Teil der Samenflüssigkeit produziert (4). Das Prostatasekret ist schwach sauer (pH 6,4) und macht fast 30 % des Volumens des Ejakulats aus (4). In diesem Sekret befinden sich Zink, Phospholipide, Spermine und Phosphatasen (32). Die Anatomie der Prostata sowie ihre Lage werden in Abbildung 1 gezeigt.



**Abbildung 1: Anatomie der Prostata (30)**

## 2.2 Prostatakarzinom

### 2.2.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist eine der relevantesten Krebserkrankungen der heutigen Zeit. Im Jahr 2020 wurden weltweit über 1,4 Millionen neue Fälle registriert, wodurch das Prostatakarzinom nach Karzinomen der Brust, Lunge und des Colorektums den vierten Platz aller Krebsneuerkrankungen 2020 einnimmt (25). Wird allein das männliche Geschlecht betrachtet, ist das Prostatakarzinom nach dem Bronchialkarzinom weltweit das zweithäufigste diagnostizierte Karzinom (25, 26). 2020 wurden global 375304 Todesfälle durch das Prostatakarzinom dokumentiert (25). Die steigende Inzidenz kann auch durch den Vergleich mit Zahlen aus 2012 verdeutlicht werden. In jenem Jahr wurden weltweit ca. 1,1 Millionen Neuerkrankungen und 307000 Tote registriert (26). Dies sind ca. 300000 Neuerkrankungen weniger als im Jahr 2020. In Deutschland wurden im Jahr 2016 rund 58800 Neuerkrankungen bei einem mittleren Erkrankungsalter von 72 Jahren erfasst (60). Das saarländische Krebsregister verzeichnete in den Jahren 2018/2019 1988 Prostatakrebsneuerkrankungen (38). Die regionale Verteilung der häufigsten Krebsneuerkrankungen bei Männern zeigt Tabelle 1. Die relative fünf-Jahres-Überlebensrate liegt laut Robert Koch Institut bei 89 % (60).

**Tabelle 1: Verteilung der Krebsneuerkrankungen und -sterbefälle in den Jahren 2018/2019 bei Männern im Saarland sortiert nach Anzahl der Neuerkrankungen (38)**

Lokalisation/Krebsart	Neuerkrankungen	Todesfälle
1. Prostata	1988	538
2. Lunge	1271	1155
3. Darm	1086	496
4. Harnblase	400	165
5. Non-Hodgkin Lymphome	377	141
6. Mundhöhle und Rachen	342	181

### 2.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist noch nicht abschließend geklärt. Als bedeutender Risikofaktor gilt das Alter (60). Die Wahrscheinlichkeit eines 35-jährigen Mannes innerhalb der nächsten zehn Jahre zu erkranken liegt bei unter 0,1 %, während die Wahrscheinlichkeit eines 75-Jährigen bei 5 % liegt (60).

Bei Betrachtung der globalen Verteilung des Prostatakarzinoms fallen große regionale Unterschiede auf. Die Inzidenz in Asien, insbesondere in Süd-Zentral-Asien, ist deutlich geringer als in europäischen Regionen, von denen insbesondere Nord- und Westeuropa betroffen sind (Altersstandardisierte Rate (ASR) Südzentrasien 6,3/100000, ASR Nordeuropa: 83,4/100000) (25). Auch in der Karibik, Südafrika und Südamerika sind hohe Inzidenzraten zu verzeichnen (26). Dies lässt zunächst auf ethnische Unterschiede schließen. Allerdings wurde in einer Studie von Whittemore et al. gezeigt, dass es bei Asiaten, die in jungen Jahren in die USA emigrierten, zu einem Anstieg der Inzidenzrate auf das Niveau der US-amerikanischen Bevölkerung kommt, was die These der ethnischen Unterschiede wiederum entkräftet (83). Des Weiteren diskutieren die Autoren auch die Rolle der Ernährung (83): Sie fanden einen positiven Zusammenhang zwischen der Gesamtfettaufnahme und dem Risiko für ein Prostatakarzinom (83).

Daneben erhöht eine positive Familienanamnese das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken (69). Männer mit einem erkrankten Verwandten ersten Grades (Vater oder Bruder) haben eine ca. zweimal so hohe Wahrscheinlichkeit, ein Prostatakarzinom zu entwickeln als Männer ohne erkrankte Verwandte (69). Mit steigender Anzahl betroffener Familienmitglieder steigt das Risiko für ein Prostatakarzinom (69). Sind zwei bzw. drei erkrankte Verwandte ersten Grades vorhanden, steigt das Risiko sogar auf das fünf- bzw. elffache an (69). Weiterhin zeigt sich, dass Verwandte von Patienten, die in jungen Jahren ein Prostatakarzinom entwickelten, ein höheres kumulatives Risiko zur Entstehung eines Prostatakarzinoms haben, im Vergleich mit Verwandten von älteren Patienten (10).

### 2.2.3 Diagnostik

Eine genaue Diagnostik ist für die Therapie des Prostatakarzinoms unerlässlich. Im Folgenden wird auf die verschiedenen Möglichkeiten der Früherkennung sowie der speziellen Diagnostik eingegangen.

#### ***Früherkennung***

Früherkennungsuntersuchungen werden Patienten ab einem Alter von 45 Jahren oder, wenn ein erhöhtes Risiko besteht, ab einem Alter von 40 Jahren angeboten. Hierbei kann die Frage nach Beschwerden oder Auffälligkeiten, die Untersuchung der äußeren Geschlechtsorgane und die Tastuntersuchung der Prostata (digital rektale Untersuchung: DRU) erfolgen. Die Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) zählt nicht zu den gesetzlichen Früherkennungsuntersuchungen. (43)

### ***Prostata-spezifisches Antigen***

Die Isolierung des PSA gelang erstmals Wang et al. 1979 (81). Es handelt sich um ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 33 kDa und einer Polypeptidkette aus 237 Aminosäuren, welches zur Gruppe der extrazellulären Serinproteasen gehört (44, 47, 65). Die Primärstruktur des PSA zeigt eine große Ähnlichkeit mit anderen Serinproteasen der Kallikreinfamilie (58, 82). Eine der Aufgaben des PSA ist der Abbau der Hauptproteine der menschlichen Samenflüssigkeit, das Seminogelin I und II (44, 61). Diese werden dabei zu mehreren niedermolekularen Proteinen gespalten, wodurch sich das Ejakulat verflüssigt (44).

Die Erhöhung des PSA-Wertes kann im Rahmen einer Prostatakreberkrankung auftreten (9). Durch die Störung der Architektur der Epithelzellen kann es zu einem Verlust der physiologischen Sekretionswege kommen, wodurch PSA vermehrt aktiv in den extrazellulären Raum und in den Blutkreislauf abgegeben wird (71). Andere Autoren vermuten, dass Barrieren, welche den Übertritt von PSA in den systemischen Kreislauf verringern, durch das Prostatakarzinom verändert werden (9). Dadurch kann vermehrt PSA in das Kapillarbett austreten (9). Auch gutartige Erkrankungen, wie die benigne Prostatahyperplasie oder Entzündungen, können den PSA-Spiegel beeinflussen (9, 52, 71). Dies sind die beiden wichtigsten Faktoren, die zu einer Erhöhung des Serum-PSA bei Männern ohne klinisch nachweisbares Prostatakarzinom führen können (52).

Weiterhin wird der Einfluss der DRU auf den PSA-Spiegel diskutiert. Bossens et al. fanden heraus, dass die DRU fälschlich erhöhte PSA-Level verursachen kann, welche nach 30 bis 60 Minuten einen Peak erreichen und nach ca. 72 Stunden wieder auf die Basislinie zurückkehren (8). Die Autoren empfehlen daher die Bestimmung des PSA-Wertes erst drei Tage nach der DRU (8).

Auch der Einfluss der Ejakulation wurde in verschiedenen Studien untersucht. Hier belegen die Untersuchungen von Tchétgen et al., dass es zu einem signifikanten Anstieg des PSA-Spiegels durch Ejakulation bei Männern zwischen 49 und 79 Jahren kommen kann (77). Höchstwerte wurden nach einer Stunde gemessen und der Rückgang auf den Ausgangs-PSA-Wert nach ca. 48 Stunden beobachtet (77). Im Unterschied zu Bossens et al. und Tchétgen et al. kommen jedoch sowohl Glenski et al. als auch McAleer et al. zu den Ergebnissen, dass weder die DRU noch die Ejakulation einen signifikanten Effekt auf die Serum-PSA-Werte haben (29, 48). Daneben wird auch eine Erhöhung des PSA Spiegels durch sportliche Betätigung insbesondere Radfahren diskutiert (42).

Vorherige Beispiele zeigen, dass es eine Vielzahl von Gründen für einen Anstieg des PSA-Wertes gibt. Dennoch empfiehlt die aktuelle interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, PSA-Tests als Untersuchungsmethode in der Früherkennung anzubieten (43). Das Intervall richtet sich hierbei nach der Höhe des PSA-Ausgangswertes. Beträgt dieser weniger als 1 ng/ml, so wird eine Bestimmung alle vier Jahre empfohlen (43). Liegt der Wert zwischen 1 und 2 ng/ml, so liegt das Intervall bei zwei Jahren und ist der Wert größer als 2 ng/ml sollte die Erhebung jährlich stattfinden (43). Als Grenzwert für eine Prostatabiopsie

galt lange Zeit 4 ng/ml, was 1994 durch Catalona et al. empfohlen wurde (12, 43). Inzwischen wird dies in der klinischen Praxis jedoch meist anders bewertet (s. auch Kapitel 2.2.3, Abschnitt Prostatabiopsie).

Heute wird der Nutzen des PSA-Screenings gegenüber dem Risiko der Überdiagnose und Überbehandlung vielfach diskutiert (35, 66, 67). Das PSA-basierte Screening reduziert nach Schröder et al. die Todesrate durch Prostatakarzinome bei Männern in einem Alter zwischen 55 und 69 Jahren bei Studieneintritt zwar um 20 %, führt aber auch zu einem hohen Risiko der Überdiagnose (66). In einer weiteren Studie schätzen die Autoren, dass ca. 50 % der durch das Screening entdeckten Patienten mit einem Prostatakarzinom eine nicht notwendige Behandlung erhalten (67). Auch andere Studien belegen, dass das PSA-Screening die prostata-spezifische Mortalität nicht signifikant verringert, dafür aber die Gefahr der Überdiagnose und Übertherapie erhöht (35).

Um die Gefahr der Überdiagnose und Übertherapie zu verringern, wurden verschiedene Mechanismen eingeführt, die die Spezifität der PSA-Diagnostik erhöhen sollen. Dies kann durch die Messung verschiedener molekularer Formen des PSA erreicht werden. Zu nennen ist hierbei zunächst der Gesamt-PSA-Wert (tPSA), welcher sich aus dem komplexierten PSA (cPSA) und dem freien PSA (fPSA) zusammensetzt (63). In der komplexierten Form liegt das PSA als Komplex mit Protease-Inhibitoren, wie  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin oder  $\alpha_2$ -Makroglobulin vor (5, 14, 45). Stenman et al. zeigen, dass der Anteil von PSA, welcher einen Komplex mit  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin eingeht, bei Patienten mit einem Prostatakarzinom signifikant höher ist als bei Patienten mit einer benignen Prostatahyperplasie (70). Durch die Erhebung des cPSA können PSA-Erhöhungen durch gutartige Erkrankungen besser von bösartigen Prostatataerkrankungen differenziert werden (70). Auch Herrmann et al. sprechen cPSA eine höhere Sensitivität im Vergleich zu tPSA zu (33). Christensson et al. bestätigen, dass der Anteil von nicht-komplexiertem PSA bei Patienten mit Prostatakrebs signifikant kleiner ist als bei Patienten mit einer benignen Prostatahyperplasie (13). Eine bessere Differenzierung von gut- und bösartigen Erkrankungen wird auch durch Berechnung des Verhältnisses von fPSA zu tPSA erreicht (13, 46). Luderer et al. zeigen, dass insbesondere bei PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/ml ein signifikanter Unterschied in dem Verhältnis fPSA zu tPSA zwischen Patienten mit malignen und benignen histologischen Veränderungen besteht (46). Im Gegensatz dazu konnte jedoch kein signifikanter Unterschied innerhalb der Gesamt-PSA-Werte festgestellt werden (46). Bei gleicher Sensitivität ergibt sich durch die Bildung des Verhältnisses fPSA zu tPSA eine deutlich höhere Spezifität als bei Verwendung des tPSA, was als weitere Hilfe bei der Differentialdiagnostik von Prostatakarzinomen dienen kann (46). Die Veränderungen des PSA-Wertes über die Zeit können durch die PSA-Velocity (ng/ml/Jahr) oder die PSA-Verdopplungszeit (Anzahl an Monaten bis zur Verdopplung des PSA-Wertes) ausgedrückt werden (80). Eine weitere Erhöhung der Spezifität von PSA-Tests gelingt durch die Bestimmung der PSA-Dichte (PSA-Density) (ng/ml<sup>2</sup>) (53). Hierbei wird der Quotient aus dem PSA-Wert und dem Prostatavolumen gebildet (53). Auch durch die Verwendung altersspezifischer PSA-Werten, wie in Tabelle 2 zu sehen, kann die Gefahr der Überdiagnose und Übertherapie reduziert werden (68).

**Tabelle 2: Altersspezifische PSA-Grenzwerte in ng/ml (68)**

Alter in Jahren	PSA
40-49	0-2,5
50-59	0-3,5
60-69	0-4,5
70-79	0-6,5

### ***Digital rektale Untersuchung (DRU)***

Neben der Bestimmung des PSA-Wertes spielt die Palpation der Prostata zur Früherkennung von Prostatakarzinomen eine wichtige Rolle. Auch bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom gehört die DRU zu den Standardmethoden (43). Ein suspekter Befund, zum Beispiel eine derbe, knotige Veränderung, sollte biopsiert werden (32, 43).

### ***Bildgebung***

1985 wurde von Lee et al. berichtet, dass sich auffällige Befunde in der transrektalen Ultraschalluntersuchung (TRU) weniger echogen zeigen als eine unauffällige Prostata (40). Bei dieser Untersuchung kommt ein Schallkopf mit einer Ultraschallfrequenz von 7,5 MHz zum Einsatz (43). Der transrektale Ultraschall (TRUS) kann zur bildgebenden Diagnostik eingesetzt werden, wobei zu betonen ist, dass die S3-Leitlinie diesen aktuell nur als Ergänzung empfiehlt (43). Er eignet sich demnach nicht als alleinige Früherkennungsuntersuchung. Dies liegt vor allem darin begründet, dass die TRU aktuell mit einer eher schlechten Testgüte bewertet wird (11, 76). Tamsel et al. beschreiben beispielsweise eine Sensitivität von 64 % und eine Spezifität von 89 %, während Carter et al. eine 52 %-ige Sensitivität und eine 68 %-ige Spezifität angeben (11, 76). Daher wird die TRUS vor allem zur Durchführung der Prostatabiopsie verwendet, wodurch sich eine Verbesserung des positiven prädikativen Wertes ergibt (32, 41). In Kombination mit der TRU wird die Aussagekraft von PSA-Tests erhöht (22).

Als weiteres Verfahren zur Bildgebung eignet sich die Magnetresonanztomographie (MRT). Diese wird von der aktuellen Leitlinie im Rahmen der Primärdiagnostik empfohlen (43). Im Rahmen des Stagings können weitere Verfahren wie die Skelett-Szintigraphie und die Positronenemissionstomographie zur Anwendung kommen (43).

### ***Prostatabiopsie***

Die Durchführung einer Prostatabiopsie aufgrund von erhöhten PSA-Werten muss sorgfältig abgewogen werden. Die S3-Leitlinie gibt Handlungsempfehlungen, ab wann eine Biopsie durchgeführt werden sollte (43):

- Kontrollierter PSA-Wert über 4 ng/ml bei der erstmaligen Erhebung im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung
- Auffällige Befunde bei der DRU
- Auffälliger PSA-Anstieg

Das vorhandene Datenmaterial in Bezug auf PSA-Screening und damit verbundener Biopsie wird jedoch kritisch bewertet und in der klinischen Praxis erfolgt laut Leitlinie meist eine andere Umsetzung (43). Um das Risiko der Überdiagnose und Übertherapie zu reduzieren, werden grenzwertige PSA-Werte in der klinischen Praxis meist zunächst kontrolliert und erst nach auffälligen Anstiegen biopsiert (43). Außerdem werden, wie bereits erwähnt, altersspezifische PSA-Werte als Grenzwerte herangezogen (68).

Bevor eine Biopsie durchgeführt wird, sollten auch zusätzlich mögliche Einflussfaktoren berücksichtigt werden, die Auswirkungen auf den PSA-Wert haben könnten (43). Dies können vorherige Untersuchungen (DRU, Koloskopie, etc.), Harnverhalt oder gutartige Erkrankungen sein (9, 43, 52, 71).

Die Durchführung der Biopsie sollte dabei unter transrektal-sonographischer Kontrolle (vgl. Abschnitt *Bildgebung*, Kapitel 2.2.3) oder unter palpatorischer Führung erfolgen, wenn sich das entsprechende Areal palpatorisch als auffällig erweist (43). Eine weitere wichtige Rolle bei der Planung und Durchführung der Biopsie spielt die MRT-gezielte Biopsie (15, 43, 50). Bei dieser kann die Genauigkeit der Biopsie durch die Fusion einer multiparametrischen MRT mit der transrektalen Sonographie erhöht werden (27). Nach Saar et al. erreicht die multiparametrische MRT mittlerweile eine hohe Akzeptanz und häufige klinische Anwendung (64).

Auch Areale, welche in bildgebenden Verfahren suspekt erscheinen, sollten biopsiert werden. Unter Antibiotikaschutz sollten hierbei aus den Regionen Apex, Mitte und Basis zehn bis zwölf Gewebezylinder entnommen werden (43).

### 2.2.4 Klassifikation

Für eine genaue Behandlungsplanung ist die Einteilung des Prostatakarzinoms nach Größe, Wachstum, histologischem Befund und Rezidivrisiko notwendig. Dies geschieht mittels TNM-Klassifikation, Gleasonscore sowie der Risikoklassifikation nach D'Amico.

#### ***TNM-Klassifikation***

Zur Stadieneinteilung von Tumorerkrankungen werden die aktuellen *Union for International Cancer Control*-Klassifikationen (UICC-Klassifikationen) herangezogen. Dabei werden die Abkürzungen T für Tumorgöße und/oder die Tumordinfiltration, N für Lymphknotenmetastasen und M für Fernmetastasen

verwendet (85). Ziel dieser Klassifikation ist eine Erleichterung der Behandlungsplanung und eine bessere Einschätzung der Prognose (85). Tabelle 3 zeigt die aktuelle TNM-Klassifikation für das Prostatakarzinom.

**Tabelle 3: TNM-Klassifikation nach (85)**

<b>T – Primärtumor</b>	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar
T1a	Tumor als zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in 5 % oder weniger des resezierten Gewebes nachweisbar
T1b	Tumor als zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in mehr als 5 % des resezierten Gewebes nachweisbar
T1c	Tumor durch Nadelbiospie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhtem PSA)
T2	Tumor begrenzt auf Prostata
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Prostatalappens oder weniger
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Prostatalappens
T2c	Tumor in beiden Prostatalappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	Extraprostatische Ausbreitung (einseitig oder beidseitig); eingeschlossen mikroskopisch nachweisbare Infiltration des Blasenhalses
T3b	Tumor infiltrierte Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltrierte andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z. B. Sphincter externus, Rektum, und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert
<b>N – Regionäre Lymphknoten</b>	
NX	Keine Beurteilung der regionären Lymphknoten möglich
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

## Einleitung

<b>M – Fernmetastasen</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nichtregionäre Lymphknotenmetastasen
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Andere Lokalisationen

Außerdem kann die Einteilung in Tumorstadien, wie in Tabelle 4 dargestellt, erfolgen (85).

**Tabelle 4: Stadieneinteilung nach UICC (85)**

Stadium I	T1, T2a	N0	M0
Stadium II	T2b, T2c	N0	M0
Stadium III	T3, T4	N0	M0
Stadium IV	Jedes T	N1	M0
		Jedes N	M1

### ***Gleason-Score***

Der Gleason-Score beruht auf den verschiedenen Wachstumsmustern des Prostatakarzinoms. Es werden fünf verschiedene Muster (Grade) definiert, für die jeweils Punkte vergeben werden. Die Punkte des häufigsten und zweithäufigsten Wachstumsmusters werden addiert. (50)

Es ergibt sich die in Tabelle 5 aufgeführte Einteilung nach der Konsens-Konferenz 2014 der ISUP (International Society of Urological Pathology) zur Gleason-Graduierung des Prostatakarzinoms (24). Der Gleason-Score 1+1=2 sollte heute nicht mehr diagnostiziert werden (23).

### ***Risikoklassifikation nach D'Amico***

1997 veröffentlichten D'Amico et al. die am häufigsten angewandte Risikoeinteilung für Patienten mit einem Prostatakarzinom. Hierbei wurde untersucht, wie hoch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs innerhalb von fünf Jahren nach der Erstbehandlung ist (18). Tabelle 6 zeigt die Einteilung in ein geringes, mittleres und hohes Risikoprofil.

**Tabelle 5: Histologische Definition des neuen Grading Systems in Anlehnung an (24)**

Grade Group 1 / Gleason-Score $\leq 6$	einzelne umschriebene, gut geformte Drüsen
Grade Group 2 / Gleason-Score 3+4=7	überwiegend gut geformte Drüsen; geringer Anteil an schlecht geformten, fusionierten oder kribriformen Drüsen
Grade Group 3 / Gleason-Score 4+3=7	überwiegend schlecht geformte, fusionierte oder kribriforme Drüsen; geringer Anteil an gut geformten Drüsen
Grade Group 4 / Gleason-Score 8	nur schlecht geformte, fusionierte oder kribriforme Drüsen oder überwiegend gut geformte Drüsen; geringer Anteil ohne Drüsen oder vorwiegend Komponenten ohne Drüsen; geringer Anteil gut geformter Drüsen
Grade Group 5 / Gleason-Score 9-10	fehlende oder nekrotische Drüsenbildung mit oder ohne schlecht geformten, fusionierten oder kribriformen Drüsen

**Tabelle 6: Risikoklassifizierung nach D'Amico in Anlehnung an (18)**

Risiko	Kriterien
geringes Risiko (Rezidivrisiko < 25 %)	PSA < 10 ng/ml und Gleason-Score $\leq 6$ und Stadium: T1c, T2a
mittleres Risiko (Rezidivrisiko 25 % - 50 %)	10 ng/ml < PSA $\leq 20$ ng/ml oder Gleason-Score 7 oder Stadium: T2b
hohes Risiko (Rezidivrisiko > 50 %)	PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score $\geq 8$ oder Stadium: T2c

### ***Definition des Rezidivs***

Für das biochemische Rezidiv nach der Radiotherapie oder der radikalen Prostatektomie lassen sich verschiedene Definitionen finden. Je nachdem welche Definition verwendet wird, variiert laut Stephenson et al. nach radikaler Prostatektomie die Wahrscheinlichkeit für das progressionsfreie 10-Jahres-Überleben zwischen 63 % und 75 % (72). Auch der wahrgenommene Therapieerfolg wird durch die verwendete Spezifizierung des Rezidiv-Begriffs beeinflusst (28). Stephenson et al. schlagen als Definition für ein Rezidiv nach radikaler Prostatektomie einen PSA-Wert von mindestens 0,4 ng/ml gefolgt von einem weiteren Anstieg vor (72). Auch Amling et al. sowie die EAU (The European Association of Urology) empfehlen den Grenzwert von 0,4 ng/ml (2, 51). Freedland et al. hingegen definieren das PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie ab einem postoperativen PSA-Wert von 0,2 ng/ml (28). Auch die aktuelle S3-Leitlinie verwendet diesen Wert und bestätigt das Vorliegen eines PSA-Rezidivs, wenn in mindestens zwei Messungen der PSA-Wert größer als 0,2 ng/ml ist (43). Nach der Radiotherapie lassen sich wiederum andere Bestimmungen finden. Laut S3-Leitlinie sollte in mindestens zwei Messungen ein PSA-Anstieg von mehr als 2 ng/ml über dem PSA-Nadir (tiefster erreichter Wert) vorliegen, um von einem Rezidiv zu sprechen (43). Auch Roach et al. empfehlen einen PSA-Anstieg von mehr als 2 ng/ml über dem PSA-Nadir-Wert als Standarddefinition des biochemischen Rezidivs, was wiederum durch die EAU-Guidelines bestätigt wurde (51, 59). Hingegen definieren Perez et al. in ihrer Arbeit ein biochemisches Rezidiv ab einem PSA-Wert nach der Bestrahlung von über 1 ng/ml (55).

### 2.2.5 Therapie

Sowohl für die palliative als auch für die kurative Therapie des Prostatakarzinoms sind verschiedene Therapieoptionen möglich, zu denen neben der Strahlentherapie und der radikalen Prostatektomie auch die Active Surveillance (Aktive Überwachung), das Watchful Waiting und die hormonablativ Therapie zählen. Andere interventionelle Verfahren, wie die high-intensity focused ultrasound Ganzdrüsen-Therapie oder die fokale Therapie sollen aktuell nur im Rahmen experimenteller Studien angewendet werden. (43)

#### ***Strahlentherapie***

Die primäre perkutane Strahlentherapie ist eine Therapieoption für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom jeder Risikogruppe (43). Im Vergleich zur radikalen Prostatektomie und zur Active Surveillance ergeben sich vergleichbare Behandlungsergebnisse im Bezug zur krankheitsspezifischen Mortalität (31, 62). Nach Kupelian et al. zeigen sich die radikale Prostatektomie und die externe Strahlentherapie auch hinsichtlich des biochemisch rezidivfreien Überlebens vergleichbar (39). Für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom wird eine perkutane Radiotherapie in Kombination mit einer Hormontherapie empfohlen oder auch als adjuvante Therapie nach einer radikalen Prostatektomie angeboten (43). Weiterhin kommt die perkutane Strahlentherapie als sogenannte Salvagestrahlentherapie bei

der Behandlung des PSA-Rezidivs oder der PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie zum Einsatz (43). Bei lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren und hohen Risikoprofils sollte eine begleitend-adjuvante Hormontherapie zur perkutanen Strahlentherapie verabreicht werden, welche vor der Radiatio beginnen kann (43). Eine adjuvante hormonablative Therapie ist für alle Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom mit einem hohen Risikoprofil von Vorteil (43). Diese sollte für eine Dauer von mindestens 24 Monaten durchgeführt werden (43). Nach D'Amico et al. wird das Gesamtüberleben der Patienten mit einem klinisch lokalisierten Prostatakarzinom und einer ungünstigen Risikoeinstufung durch die Kombination einer sechsmonatigen Androgendeprivationstherapie mit einer Radiotherapie im Vergleich zur Bestrahlung alleine signifikant verbessert (16, 17). Auch Tyrell et al. bestätigen die Vorteile einer antiandrogenen Therapie (hier: Bicalutamid) adjuvant zu einer Strahlentherapie, was sich in einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens äußert (78).

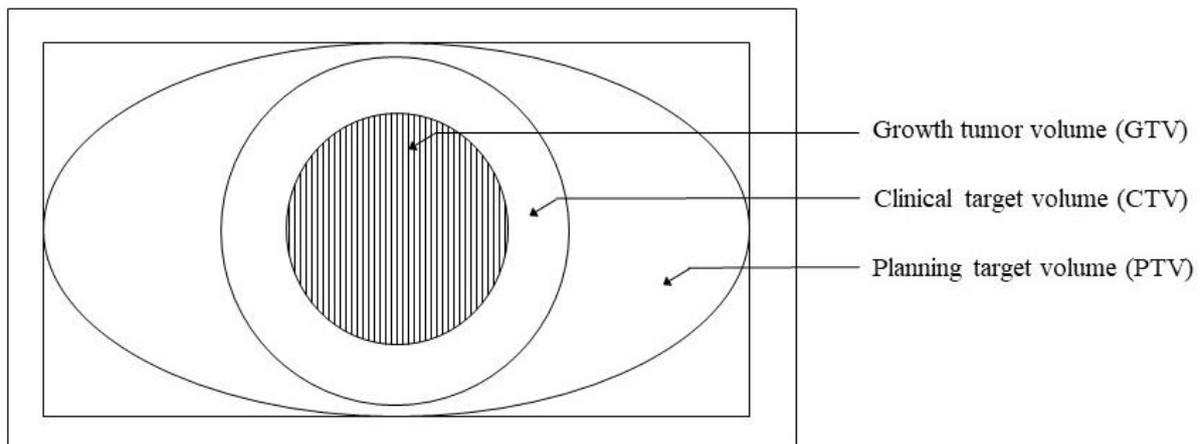
Obgleich die Strahlentherapie hinsichtlich des Behandlungserfolgs mit der radikalen Prostatektomie oder, je nach Tumorstadium, mit der Active Surveillance vergleichbar ist, ergeben sich Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen. Hierbei hat die Radiotherapie den größten negativen Einfluss auf die Darmfunktion (21). Nach Donovan et al. zeigen sich Beschwerden bei der Blasenentleerung, Nykturie, Harninkontinenz oder Beeinträchtigungen der sexuellen Funktion im Rahmen der Strahlentherapie insgesamt weniger ausgeprägt als bei der chirurgischen Therapie (21).

Bei der perkutanen Bestrahlung gilt die intensitäts- bzw. die volumenintensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT/VMAT) sowie die bildgeführte Strahlentherapie (Image-guided-radiotherapy: IGRT) als Standardverfahren (15, 43). Bei der IMRT-Technik kann die Dosis innerhalb des Bestrahlungsfeldes moduliert werden, wodurch die Strahlendosis im Tumor erhöht, gleichzeitig aber das umliegende Gewebe besser geschützt werden kann (15). Eine Sonderform der IMRT ist die VMAT (15). Das Bestrahlungsgerät rotiert dabei während der Bestrahlung um den Patienten, wodurch die Bestrahlungsdauer verkürzt werden kann (15). Die IMRT führt im Vergleich zur 3D-konformalen Bestrahlung des Prostatakarzinoms zu einer Reduktion des Risikos für späte, schwere gastrointestinale Komplikationen (79). Für das Gesamtüberleben oder das rezidivfreie Überleben ergeben sich laut Viani et al. keine signifikanten Unterschiede (79). Die IGRT ermöglicht durch eine bildgeführte Lagerungskontrolle des Patienten am Bestrahlungsgerät den genauen Vergleich mit dem Planungs-CT und kann somit eine exakte Lagerung gewährleisten (15). Dieses Planungs-CT ist ein wichtiger Bestandteil der Bestrahlungsplanung und dient dazu, die für die Therapie relevanten Volumina, wie in Abbildung 2 dargestellt, zu definieren (15). Abbildung 3 und Abbildung 4 zeigen jeweils eine perkutane Bestrahlungsplanung eines Prostatakarzinoms, angefertigt in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes.

In der Regel wird eine normofraktionäre Bestrahlung mit fünf Sitzungen pro Woche durchgeführt, bei der eine Einzeldosis von 1,8-2,0 Gy angewendet wird (15). Insgesamt sollten die Patienten mit einer Dosis von 74-80 Gy bestrahlt werden, sofern eine Standardfraktionierung gewählt wird (15, 43). Diese

Dosiseskalation führt zu einer Verbesserung der Rezidivrate, jedoch nicht zu einem Vorteil für das Gesamtüberleben (20, 86).

Der in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes verwendete Linear-Beschleuniger „Halcyon™“ der Firma Varian Oncology ist in Abbildung 5 zu sehen.



**Abbildung 2: Zielvolumina der Strahlentherapie, in Anlehnung an (15)**

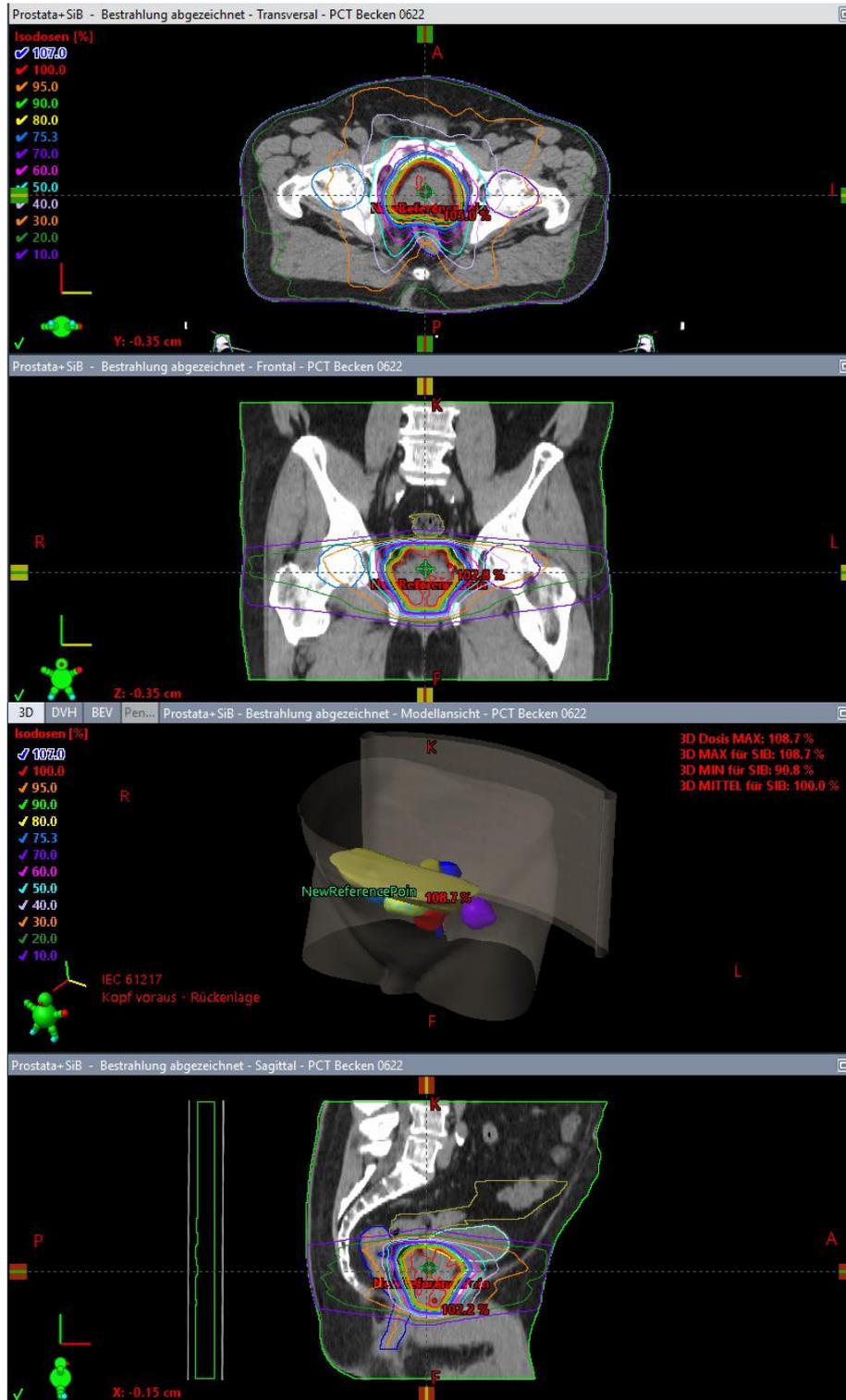


Abbildung 3: Perkutane Bestrahlungsplanung der Prostata

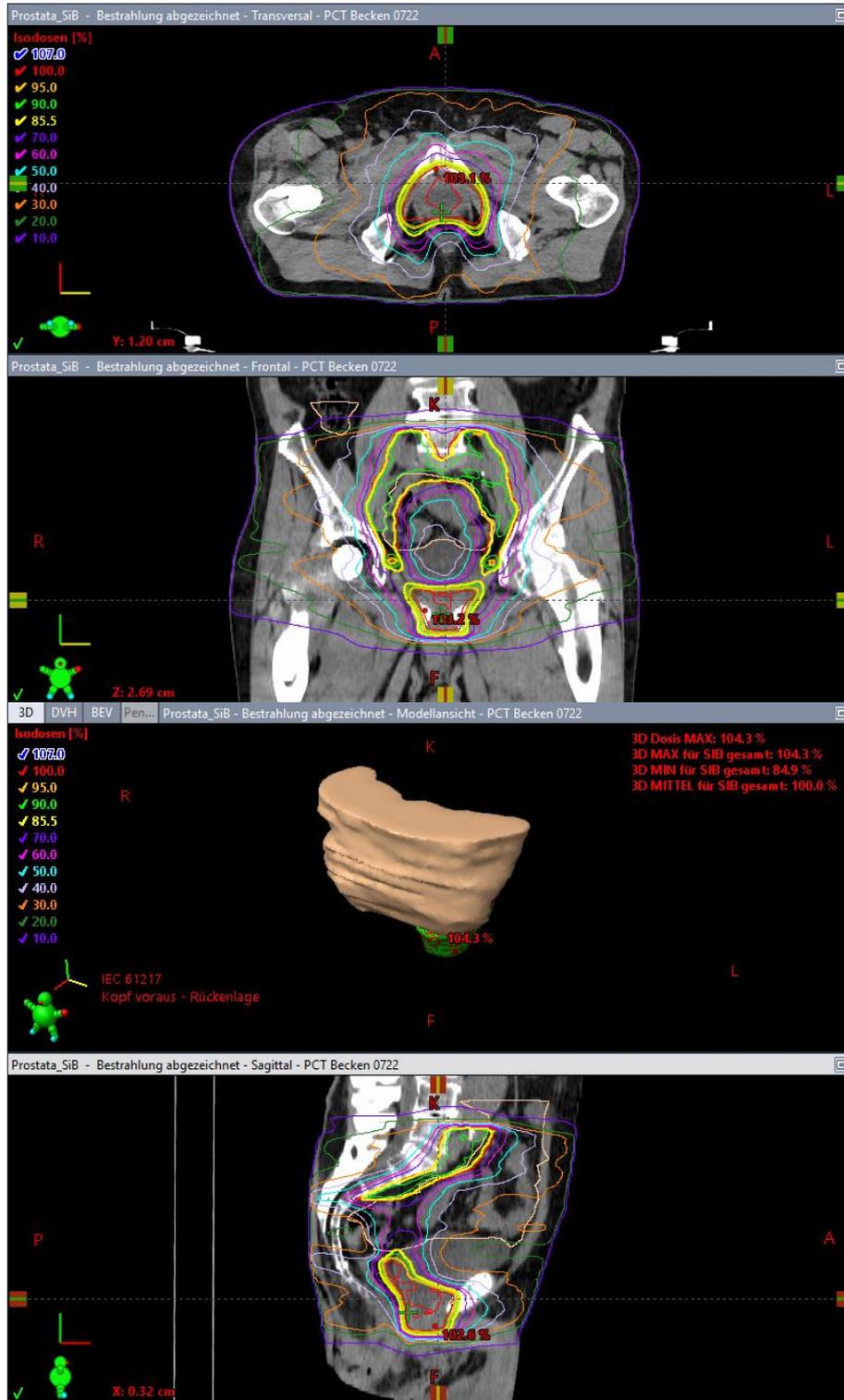
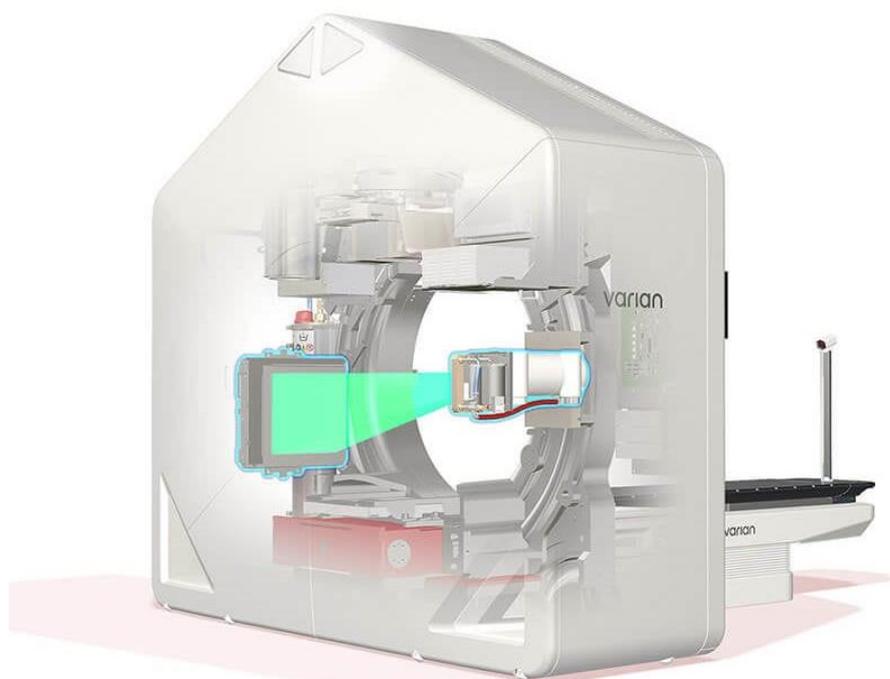


Abbildung 4: Perkutane Bestrahlungsplanung nach erfolgter Prostatektomie



**Abbildung 5: Partikel-Linearbeschleuniger Halcyon™, Fa. Varian Oncology (54)**

Diskutiert wird darüber hinaus auch die Therapieoption der Hypofraktionierung, bei der die Einzeldosis auf über 2,0 Gy erhöht, die Gesamtdosis jedoch reduziert und eine kürzere Behandlungsdauer für den Patienten ermöglicht wird (15, 19, 43). Die Ergebnisse des CHHIP-Trials von Dearnaley et al. ergeben, dass im fünfjährigen Follow-up die hypofraktionierte Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 60 Gy der konventionellen Bestrahlung mit 74 Gy nicht unterlegen ist, was das biochemisch und klinische rezidivfreie Überleben betrifft (19). Dies gilt allerdings nicht für die Gruppe der Patienten, welche eine Bestrahlung mit 57 Gy erhielten (19). Das fünf-Jahres biochemisch und klinisch rezidivfreie Überleben betrug in der Gruppe, welche mit 74 Gy bestrahlt wurden, 88,3 %, in der Gruppe mit 60 Gy 90,6 % und in der 57-Gy-Gruppe 85,9 % (19). Auch die Langzeitnebenwirkungen sind in den beiden Gruppen 60 Gy und 74 Gy vergleichbar (19). Die Hypofraktionierung wird laut aktueller Leitlinie allerdings noch nicht empfohlen (43).

Alternativ zur perkutanen Radiotherapie kann eine interstitielle Bestrahlung (Brachytherapie) erfolgen (3, 43). Diese kann bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom mit einem niedrigen Risikoprofil als „low dose rate“-Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) oder bei Patienten mit einem mittleren und hohen Risikoprofil als „high dose rate“-Brachytherapie (HDR-Brachytherapie) in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie durchgeführt werden (43). Auch bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen kann die HDR-Brachytherapie je nach Tumorstadium angewendet werden (43). Strnad et al. belegen, dass die fokale Dosisescalation im Rahmen der HDR-Brachytherapie für Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom eine sichere Therapieoption darstellt (74).

### ***Radikale Prostatektomie***

Die radikale Prostatektomie ist ein weiteres kuratives, primäres Therapieverfahren sowohl für Patienten mit einem lokal begrenzten als auch einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (43). Ziele dabei sind die R0-Resektion, der Erhalt der Harnkontinenz und wenn möglich auch der Erektionsfunktion (43). Neben der Prostata werden auch die Samenblase, ein Teil der Samenleiter und eventuell Teile des Blasenhalses entfernt (50). Zum Einsatz kommt der retropubische, der perianale, der laparoskopische oder der roboter-assistierte laparoskopische chirurgische Zugang (43). Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Karzinom und einem hohen Risikoprofil sollten zusätzlich eine Lymphadenektomie erhalten (43). Die radikale Prostatektomie und die perkutane Strahlentherapie sind bezüglich des biochemisch rezidivfreien Überlebens und der krankheitsspezifischen Mortalität miteinander vergleichbar (31, 39). Studien haben gezeigt, dass operative Therapieverfahren gegenüber der Watchful Waiting-Strategie sowohl die karzinomspezifische Mortalität als auch das Risiko für Metastasen bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom reduzieren (6, 7, 34). Nach Bill-Axelsson et al. senkt sich im langfristigen Verlauf nach über zehn Jahren auch die Gesamtmortalität (7).

### ***Watchful Waiting und hormonablativ Therapie***

Die Watchful Waiting-Strategie und die primäre hormonablativ Therapie sind Optionen für Patienten, bei denen keine Indikation für eine kurative Therapie vorliegt oder die sich gegen eine solche entscheiden (43). Watchful Waiting bedeutet, dass das Prostatakarzinom und dessen Symptome klinisch kontrolliert beobachtet werden und erst bei klinisch manifestem Progress eine Therapie eingeleitet wird (50). Dies kann aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung oder aufgrund der hohen Komorbidität des Patienten von Vorteil sein und eine mögliche Übertherapie mit belastenden Nebenwirkungen für den Patienten verhindern (50).

Eine Alternative zum Watchful Waiting bietet die hormonablativ Therapie. Grundlage für diese Therapieoption ist das androgenabhängige Wachstum des Prostatakarzinoms (50). Die Androgendeprivationstherapie kann mittels chirurgisch oder medikamentöser Kastration durch Östrogene, Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Analoga, LHRH-Antagonisten oder durch Antiandrogene erreicht werden (43). Eine hormonablativ Therapie kann bei Verzicht auf eine Therapie mit kurativer Absicht direkt oder erst in Abhängigkeit von Beschwerden eingesetzt werden (43). Nach Studer et al. haben Patienten, welche eine sofortige Androgendeprivation erhalten, einen kleinen signifikanten Vorteil bezogen auf das Gesamtüberleben gegenüber Patienten, bei denen ein aufgeschobener Therapiebeginn gewählt wurde (75). So empfehlen die Autoren bei Patienten mit einem Basis-PSA-Wert größer 50 ng/ml und/oder einer PSA-Verdopplungszeit kürzer als zwölf Monate eine direkte Androgendeprivationstherapie einzuleiten. Patienten mit einem Basis-PSA-Wert unter 50 ng/ml und einer PSA-Verdopplungszeit über zwölf Monate können die hormonablativ Therapie hingegen auch verzögert beginnen (75). Neben der primären hormonablativ Therapie kann diese für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des mittleren Risikoprofils auch

zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eingesetzt werden (43). Für das hormonsensitive, metastasierte Prostatakarzinom stellt die Hormontherapie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Chemotherapie, eine Behandlungsoption dar (43).

### *Active Surveillance*

Nach Schröder et al. wird durch Screeninguntersuchungen die Gefahr für Überdiagnosen erhöht (66, 67). Um das damit verbundene Risiko der Überbehandlung zu verringern, besteht die Möglichkeit der sogenannten Active Surveillance für Prostatakarzinome des niedrig-Risiko Profils. Voraussetzungen für diese Therapiestrategie sind laut aktueller Leitlinie (43):

- PSA  $\leq$  10 ng/ml
- Gleason-Score  $\leq$  6
- Tumorstadium cT1 und cT2a
- Bei Entnahme von 10-12 Stanzten: Tumor in  $\leq$  2 Stanzten
- Pro Stanze:  $\leq$  50 % Tumor

In den ersten zwei Jahren wird eine PSA-Bestimmung und eine DRU alle drei Monate durchgeführt, anschließend, bei stabilem PSA-Wert, alle sechs Monate (43). Eine bioptische Abklärung erfolgt in den ersten drei Jahren alle zwölf bis 18 Monate (43). Bei stabilem Befund kann das Intervall auf drei Jahre verlängert werden (43). Bei Verdacht auf Progression der Erkrankung wird die Active Surveillance beendet und in eine kurative Therapieform übergegangen (43). Stöckle und Al-Kailani et al. hinterfragen die bisherigen Maßnahmen der Active Surveillance und die damit einhergehende klinische Sicherheit kritisch und sprechen sich dafür aus, die Patientengruppen für die Active Surveillance nur mit größter Sorgfalt auszuwählen (1, 73). Obwohl die Active Surveillance laut Wiegel et al. zunächst eine Verschlechterung der Lebensqualität verzögert, kommt es jedoch dennoch häufig zu einem Abbruch dieser Therapieform hin zu einer aktiven, radikalen Therapie (84).

## 2.3 Zielsetzung der Arbeit

Die Nutzen und Risiken von PSA-Screenings wurden in verschiedenen Studien vielfach diskutiert (35, 66, 67). Die Vorteile einer frühen Diagnose und der Beginn einer Therapie stehen im Gegensatz zu einer möglichen Überdiagnose und Übertherapie der Patienten, was mit einer Einschränkung der Lebensqualität durch therapiebedingte Nebenwirkungen einhergehen kann (35, 66, 67). Viele Autoren beschäftigen sich auch mit der Frage, ab welchem PSA-Wert von einem biochemischen Rezidiv auszugehen ist und ab wann eine weitere Therapie eingeleitet werden sollte (2, 28, 43, 51, 55, 59, 72). Die Bestimmung des PSA-Wertes spielt auch im Rahmen der Strahlentherapie eine wichtige Rolle. Dieser wird üblicherweise vor, während und nach der Therapie erhoben.

Das Ziel dieser Arbeit ist es daher herauszufinden, inwiefern der PSA-Wert während der Radiotherapie eine Aussage über die Prognose des Prostatakarzinoms zulässt. Besonders interessant ist hierbei die

Frage, ob die Höhe des Wertes die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs erhöht oder nicht. Ein hoher PSA-Spiegel oder ein geringer Abfall des PSA-Wertes kann zu einer Verunsicherung des Patienten führen, welche im Falle des nicht nachgewiesenen Zusammenhangs von PSA-Wert und Prognose unbegründet ist. Findet sich in dieser Arbeit hingegen eine Korrelation zwischen PSA-Wert und Prognose des Karzinoms können eventuell schon während der Radiotherapie mögliche Anpassungen der Therapie vorgenommen bzw. weitere Therapieoptionen bedacht werden. Zudem sollte ein Überblick über Nebenwirkungen und Spätfolgen durch die Bestrahlung gewonnen werden.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Patientenauswahl und Datensammlung

Das Patientenkollektiv setzt sich aus Patienten zusammen, welche sich in den Jahren 2009 bis 2013 aufgrund eines Prostatakarzinoms erstmals in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes vorgestellt haben. Zu Studienbeginn wurden 566 Patienten erfasst. Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom oder Patienten, die eine Brachytherapie erhielten, wurden direkt aus dem Kollektiv ausgeschlossen. Zu Beginn der Studie wurde auf postalischem Weg (vgl. Anhang 7.4.1) das Einverständnis der Patienten zur Teilnahme an der Studie sowie das Einverständnis, ihre behandelnden Urologen zu kontaktieren, eingeholt. Weitere Ausschlusskriterien konnten eine fehlende Rückmeldung seitens des Patienten und somit eine fehlende Einverständniserklärung sein oder, dass nach Erstvorstellung in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes doch keine weitere Behandlung (in hiesiger Klinik) stattgefunden hat. Alle Patienten der Studie erhielten eine Radiotherapie sowie die routinemäßigen Verlaufs- und Nachsorgeuntersuchungen. Nach Rückmeldung der Patienten durch entsprechende Rücksendebriefe und nach Ausschluss von Patienten mit oben genannten Kriterien konnten insgesamt 156 Patienten in die Studie aufgenommen werden.

Die Patientendaten lagen bis zum Ende der Strahlentherapie bzw. bis zum Ende des Nachsorgeintervalls in elektronischer Form vor und konnten über das klinikinterne System „Medstar®“ bzw. das „SAP®“-System des Universitätsklinikums des Saarlandes eingesehen werden. Hieraus wurden die klinischen Parameter der Erstvorstellung, die Bestrahlungsplanung sowie die Daten der entsprechenden Nachsorgeuntersuchungen, wie zum Beispiel Nebenwirkungen durch die Bestrahlung und das Verhalten des PSA-Wertes, erhoben. Die weiteren Nachsorgeuntersuchungen fanden in der Regel bei niedergelassenen Urologen statt. Nach der Zustimmung der Patienten erhielten die Urologen ein Schreiben sowie einen Fragebogen mit der Bitte, diesen für die entsprechenden Patienten auszufüllen (vgl. Anhang 7.4.1). Hierbei wurden der PSA-Verlauf, das aktuelle Tumorverhalten, das Auftreten von Metastasen oder Rezidiven sowie weitere tumorspezifische Behandlungsmaßnahmen erfragt. Die Daten von Patienten, welche sich zur Nachsorge in der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes befanden, wurden von der Verfasserin dieser Arbeit selbst erhoben. Die erhobenen Daten wurden zunächst in selbst erstellten Dokumentationsbögen (vgl. Anhang 7.4.2) festgehalten und anschließend in das Datenbank- und Statistiksystem MEDLOG® (Fa. Parox, Münster) eingegeben.

## 3.2 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels MEDLOG®. Für die metrischen Variablen wie Alter, Größe, Gewicht und die verschiedenen PSA-Werte wurden Mittelwert (Mean), Standardabweichung (S.D.), Standardfehler (SE) sowie minimale (Min) und maximale (Max) Werte ermittelt. Alle anderen Variablen, bei denen es sich um quantitative Variablen handelt, wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Die Abhängigkeit zwischen der binären Variablen „PSA-Rezidiv“ und den unabhängigen Variablen Alter, Gleason-Score, Gesamtreferenzdosis, Lymphknotenverhalten (N), PSA-Verhalten während der Radiotherapie, Einstufung des Primärtumors (TSUB) und Risikoeinstufung nach d'Amico wurde mittels logistischer Regressionsanalyse geprüft.

## 4 Ergebnisse

Im folgenden Ergebnis- sowie Diskussionsteil ändert sich die Bezugsgröße der Patientenzahl je nach vorhandener Datenlage. Nicht immer konnten vom Gesamtkollektiv (156 Patienten) alle Daten erhoben werden.

### 4.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv der Studie setzt sich, wie bereits in Kapitel 3 erläutert, aus insgesamt 156 Patienten zusammen. Das Durchschnittsalter betrug 69,6 Jahre mit einem Minimum von 49 und einem Maximum von 84 Jahren. 68 Patienten erhielten vor Bestrahlungsbeginn eine chirurgische Therapie. Ein signifikanter Unterschied lässt sich zwischen dem Alter der operierten (OP) und der nicht operierten (NOP) finden. Operierte Patienten waren im Mittel 67,3 Jahre alt, während die nichtoperierten 71,4 Jahre alt waren. Das durchschnittliche beobachtete Nachsorgeintervall betrug 7 Jahre mit einem Maximum von 11,5 Jahren.

### 4.2 Tumorparameter bei Diagnose

Von 156 Patienten erhielten 100 Patienten die Diagnose eines Ersttumors, während 52 sich mit einem rezidierten Prostatakarzinom in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes vorstellten. Von vier Patienten fehlte diese Angabe. Der überwiegende Teil der Patienten (83 von 154 Patienten, 53,9 %) ließ sich einem Karnofsky-Index von 90 % zuordnen. 37,0 % (57 von 154 Patienten) waren einem Karnofsky-Index von 100 % zuzuordnen, zeigten also eine normale Lebensaktivität wie vor der Erkrankung. Die weitere Verteilung des Karnofsky-Indexes lässt sich aus Tabelle 7 entnehmen.

**Tabelle 7: Verteilung des Karnofsky-Index**

Karnofsky-Index	Absolute Anzahl	%
70 %	4	2,60
80 %	10	6,49
90 %	83	53,90
100 %	57	37,01

Die Tumorstadien wurden mittels TNM-Klassifikation (vgl. Kapitel 2.2.4) bestimmt, wobei eine Metastasierung zum Studienausschluss führte. Von vier Patienten fehlten Informationen über die TNM-Klassifikation. Als häufigstes klinisches Tumorstadium wurde mit 42,1 % (64 von 152 Patienten) T2c verzeichnet, gefolgt von T3b, T3a und T2a. In der überwiegenden Zahl der Fälle wurde ein Adenokarzinom der Prostata ohne nähere Angaben diagnostiziert bzw. waren keine weiteren Angaben in der Patientenakte zu finden. Die genaue TN-Verteilung, aufgeschlüsselt in operierte und nicht operierte Patienten, ist in Tabelle 8 und Tabelle 9 zu sehen. Das Wachstumsmuster wurde mittels Gleason-Score (vgl. Kapitel 2.2.4) bestimmt. Bei 92 von 154 Patienten (59,7 %) entsprach dies dem Gleason-Wert 7. Eine genauere Übersicht über die Aufteilung des Gleason-Scores geben Tabelle 10, Tabelle 11 und Tabelle 12. Die Risikoklassifikation nach d'Amico wurde als weiterer Parameter herangezogen. 78,4 % (120 von 153 Patienten) wurden in die höchste Risikogruppe eingeteilt.

**Tabelle 8: TN-Verteilung, operierte Patienten**

	T1	T2	T3	T4
NX	1	0	0	0
N0	0	28	33	1
N1	0	0	4	1

**Tabelle 9: TN-Verteilung, nicht operierte Patienten**

	T1	T2	T3	T4
NX	1	10	0	0
N0	11	52	8	1
N1	0	0	0	0

**Tabelle 10: Verteilung des Gleason-Score, gesamt**

Gleason-Score	Absolute Anzahl	%
5	2	1,30
6	24	15,58
7	92	59,74
8	18	11,69
9	18	11,69

**Tabelle 11: Verteilung des Gleason-Score, operierte Patienten**

Gleason-Score	Absolute Anzahl	%
5	2	2,99
6	3	4,48
7	42	62,69
8	9	13,43
9	11	16,42

**Tabelle 12: Verteilung des Gleason-Score, nicht operierte Patienten**

Gleason-Score	Absolute Anzahl	%
5	0	0
6	21	24,14
7	50	57,47
8	9	10,34
9	7	8,05

Vor dem Beginn der Radiatio klagten 18,8 % (29 von 154 Patienten) über Pollakisurie, 26,6 % (41 von 154 Patienten) über Nykturie, 33,3 % (48 von 144 Patienten) über erektile Dysfunktion und 31,0 % (48 von 155 Patienten) über eine leichte bis schwere Inkontinenz. Eine genaue Verteilung der einzelnen Beschwerdebilder bei operierten und nicht operierten Patienten zeigen Tabelle 13 und Tabelle 14. 20,1 % (31 von 154 Patienten) erhielten keine Vorbehandlung, während 123 Patienten eine chirurgische,

eine hormonelle oder eine Kombination aus beiden Therapieformen vor Beginn der Bestrahlung erhielten. Von den 68 operierten Patienten stellten sich 17 Patienten mit einer R0-Resektion und 28 Patienten mit einer R1-Situation in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes vor.

**Tabelle 13: Beschwerdebild operierter Patienten vor Beginn der Radiotherapie**

	Absolute Anzahl	%
Pollakisurie (n=66)	10	15,15
Nykturie (n=67)	21	31,34
Erektile Dysfunktion (n=65)	33	50,77
Inkontinenz (n=67)	36	53,74

**Tabelle 14: Beschwerdebild nicht operierter Patienten vor Beginn der Radiotherapie**

	Absolute Anzahl	%
Pollakisurie (n=88)	19	21,59
Nykturie (n=87)	20	22,99
Erektile Dysfunktion (n=79)	15	18,99
Inkontinenz (n=88)	12	13,64

### 4.3 Bestrahlungstechnik

In 141 von 153 (92 %) Fällen erfolgte eine Bestrahlung der Beckenregion sowie eine Boost-Applikation. Die Einzelreferenzdosis (ERD) betrug bei 146 Patienten 2 Gy und bei 10 Patienten 1,8 Gy (vgl. Tabelle 15). In der Mehrzahl der Fälle ergab sich nach beendeter Radiatio inklusive Boost eine Gesamtreferenzdosis (GRD) von 66 Gy bzw. 75 Gy. (vgl. Tabelle 16). Die Patienten, die zuvor eine Prostataresektion erhielten, wurden überwiegend mit einer Gesamtreferenzdosis von 66 Gy bestrahlt, während Patienten ohne vorhergehende Operation mehrheitlich eine Dosis von 75 Gy erhielten. 87 Patienten erhielten nach der Radiotherapie keine weiterführende Therapie. 46 Patienten erhielten eine adjuvante hormonablativ Therapie.

## Ergebnisse

**Tabelle 15: Einzelreferenzdosen in Gy**

ERD	Absolute Anzahl			%		
	Gesamt	NOP	OP	Gesamt	NOP	OP
1,8	10	4	6	6,41	4,55	8,82
2,0	146	84	62	93,59	95,45	91,18

**Tabelle 16: Gesamtreferenzdosen in Gy**

GRD	Absolute Anzahl			%		
	Gesamt	NOP	OP	Gesamt	NOP	OP
55,2	1	0	1	0,64	0	1,47
63,5	1	1	0	0,64	1,14	0
64,2	1	1	0	0,64	1,14	0
66,0	50	2	48	32,05	2,27	70,59
66,1	1	0	1	0,64	0	1,47
66,2	4	0	4	2,56	0	5,88
66,6	7	0	7	4,48	0	10,29
66,8	1	0	1	0,64	0	1,47
68,0	1	0	1	0,64	0	1,47
69,6	1	0	1	0,64	0	1,47
69,9	1	0	1	0,64	0	1,47
70,0	1	0	1	0,64	0	1,47
71,4	7	6	1	4,49	6,82	1,47
73,6	1	1	0	0,64	1,14	0
74,0	5	5	0	3,21	5,68	0
74,9	1	1	0	0,64	1,14	0
75,0	71	70	1	45,51	79,55	1,47
75,6	1	1	0	0,64	1,14	0

## 4.4 PSA-Verlauf und Tumorverhalten

Die PSA-Werte wurden zu verschiedenen Zeitpunkten der Therapie bzw. der Diagnose betrachtet. Darunter fielen die PSA-Werte bzw. das PSA-Verhalten

- bei Erstdiagnose (PSAED),
- vor der ersten Bestrahlung (PSAPRAE),
- bei 50 Gy (PSA50GY),
- während der Bestrahlung (PSAVERRT),
- nach der Bestrahlung (PSAPOST) und
- während des Follow-up (PSAVERH).

Das PSA bei Erstdiagnose ist der Wert, welcher bei Diagnosestellung und noch vor jeglicher Therapie erhoben wurde. Dieser betrug im Mittel 16,4 ng/ml (OP: 15,4 ng/ml; NOP: 17,0 ng/ml) bei einem Minimum von 0,04 ng/ml und einem Maximum von 146,0 ng/ml (vgl. Tabelle 17 und Tabelle 18).

**Tabelle 17: Verteilung der initialen PSA-Werte in ng/ml**

Initiales PSA	Absolute Anzahl	%
0-8	55	37,41
8-16	59	40,14
16-24	9	6,12
24-32	9	6,12
32-40	3	2,04
40-48	4	2,72
48-56	1	0,68
56-64	2	1,36
64-72	1	0,68
72-104	0	0
104-112	1	0,68
112-120	1	0,68
120-136	0	0
136-144	1	0,68
144-152	1	0,68

**Tabelle 18: Initiale PSA-Werte in ng/ml**

Behandlungsmodus	N	Mittelwert	S.D.	Min.	Max.
Gesamt	147	16,36	22,51	0,04	146,00
NOP	84	17,07	22,13	0,65	143,40
OP	63	15,41	23,16	0,04	146,00

Der Wert, welcher zu Beginn der Radiatio festgestellt wurde, kann durch die verstrichene Zeit, je nach bereits erfolgter Therapie oder dem Tumorprogress von dem Wert bei Erstdiagnose abweichen. Dieser lag zwischen 0 und 73,4 ng/ml bei einem Mittelwert von 3,1 ng/ml (vgl. Tabelle 19). Der PSA-Wert zu Beginn der Strahlentherapie operierter Patienten unterscheidet sich signifikant von Patienten ohne vorausgegangene Operation ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 19: PSA in ng/ml zu Beginn der Strahlentherapie**

Behandlungsmodus	n	Mittelwert	S.D.	Min.	Max.
Gesamt	145	3,09	6,94	0	73,40
NOP	79	5,19	8,81	0	73,40
OP	66	0,57	1,34	0	10,20

Während der Radiotherapie erfolgt in der Regel bei ca. 50 Gy die Bestimmung des PSA-Wertes. In vorliegenden Daten wurde dieser bei 37 nicht bestimmt bzw. nicht vermerkt. Es ergibt sich ein Wert von durchschnittlich 1,5 ng/ml (vgl. Tabelle 20).

**Tabelle 20: PSA in ng/ml bei 50 Gy**

Behandlungsmodus	n	Mittelwert	S.D.	Min.	Max.
Gesamt	119	1,51	2,20	0	9,80
NOP	67	2,47	2,54	0	9,80
OP	52	0,27	0,30	0	1,80

Die PSA-Werte, die im Rahmen der Abschlussuntersuchung in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes bestimmt wurden, betragen im Mittel 0,9 ng/ml (OP: 0,2 ng/ml, NOP: 1,6 ng/ml) (vgl. Tabelle 21).

**Tabelle 21: PSA in ng/ml bei Abschluss der Strahlentherapie**

Behandlungsmodus	n	Mittelwert	S.D.	Min.	Max.
Gesamt	112	0,92	1,81	0	15,40
NOP	59	1,57	2,30	0	15,40
OP	53	0,19	0,22	0	0,90

Ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) zeigt sich auch bei den PSA-Werten während (bei 50 Gy) und direkt nach der Strahlentherapie zwischen Patienten mit und ohne Operation (vgl. Tabelle 20 und Tabelle 21). Wie in Tabelle 22 zu sehen ist, konnte so bei insgesamt 114 Studienteilnehmern ein PSA-Abfall während der Radiotherapie verzeichnet werden.

**Tabelle 22: PSA-Verhalten während der Strahlentherapie (50 Gy)**

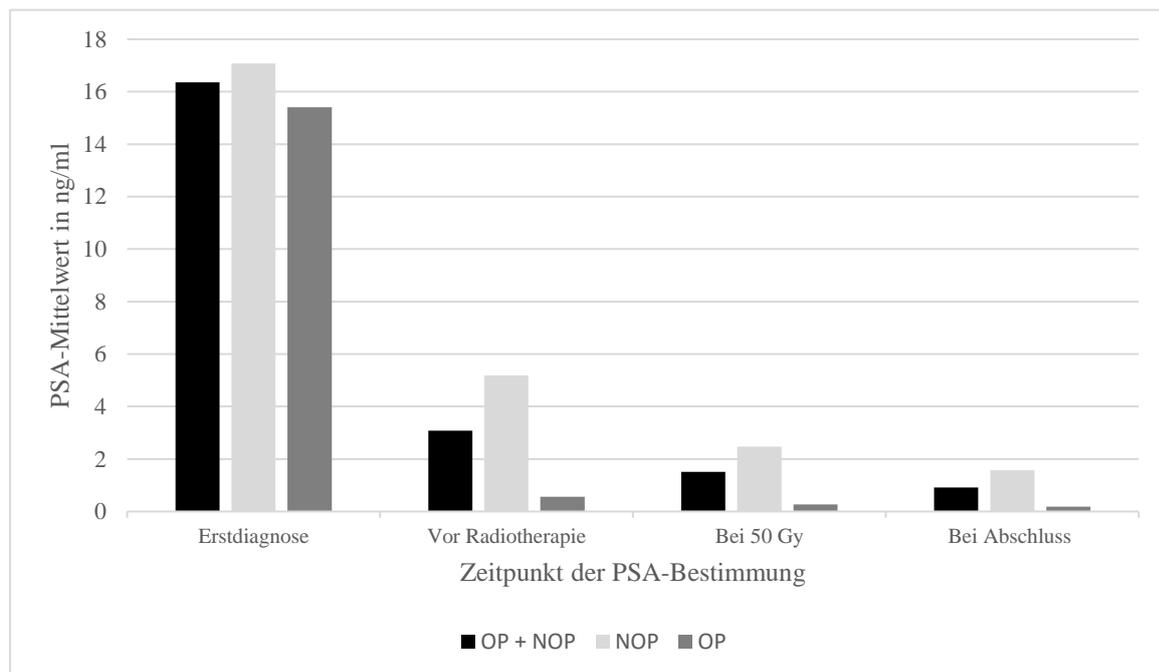
PSA-Verhalten	Gesamt (n=144)		NOP (n=80)		OP (n=64)	
	Absolute Anzahl	%	Absolute Anzahl	%	Absolute Anzahl	%
Abfall	114	79,17	72	90,00	42	65,62
Gleich	17	11,81	5	6,25	12	18,75
Anstieg	13	9,03	3	3,75	10	15,63

Neben dem Verhalten des PSA-Wertes während der Therapie war vor allem auch das Verhalten während der Nachsorge der Patienten von Interesse. Bei insgesamt 33,6 % (49 von 146) konnte so zuletzt im Follow-up ein Abfall des PSA-Wertes festgestellt werden, was durch Tabelle 23 veranschaulicht wird.

**Tabelle 23: PSA-Verhalten am individuellen Ende des Follow-up**

PSA-Verhalten	Gesamt (n=146)		NOP (n=84)		OP (n=62)	
	Absolute Anzahl	%	Absolute Anzahl	%	Absolute Anzahl	%
Abfall	49	33,56	32	38,10	17	27,42
Gleich	52	35,62	26	30,95	26	41,94
Anstieg	45	30,82	26	30,95	19	30,65

Im Vergleich der verschiedenen erhobenen Werte fällt auf, dass im Mittel ein genereller Abfall der PSA-Werte durch die Strahlentherapie zu verzeichnen ist, unabhängig ob operiert oder nicht operiert. Dies verdeutlicht Abbildung 6.

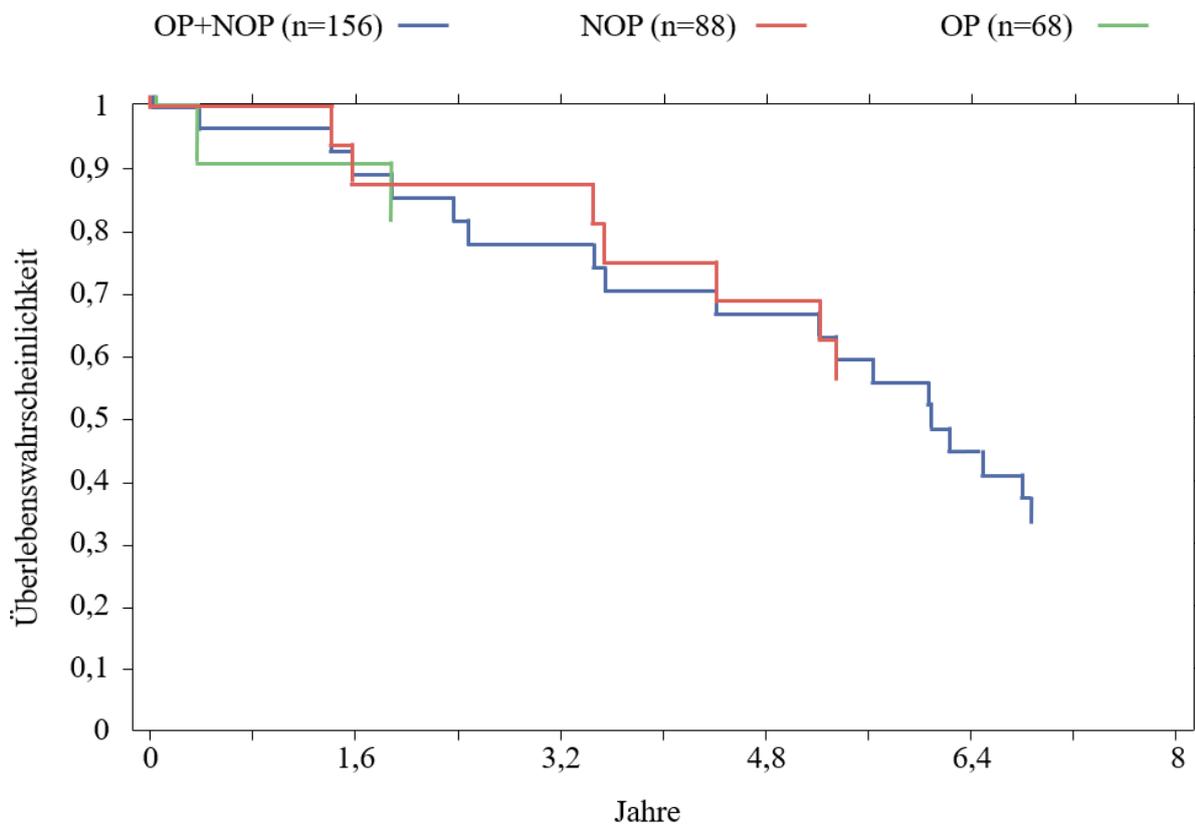


**Abbildung 6: PSA-Werte bei Erstdiagnose vor, während (50 Gy) und direkt nach der Bestrahlung**

Von besonders großem Interesse ist das Tumorverhalten nach der Therapie mit der Frage, ob sich ein (erneutes) Rezidiv entwickelt hat. In vorliegender Arbeit wird von einem Rezidiv ausgegangen, wenn der PSA-Wert bei Patienten mit einem Zustand nach radikaler Prostatektomie zwei Mal größer als 0,2 ng/ml war. Das PSA-Rezidiv bei Patienten, die nicht operiert wurden, wurde definiert als ein Anstieg des PSA-Wertes um mehr als 2 ng/ml über das individuelle Minimum zweimal hintereinander. Bei 113

von 144 Patienten war dies nicht der Fall (NOP: 83,3 %, OP:71,7 %). Bei 31 Patienten konnte im Laufe des Recalls ein Rezidiv festgestellt werden. Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug im Mittel 5,5 Jahre. Die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit wird in Abbildung 7 dargestellt.

Bei einem Patienten konnte eine tumorabhängige Todesursache festgestellt werden. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang der Überlebenswahrscheinlichkeit bezüglich operierten und nicht operierten Patienten ( $p = 0,46$ ).



**Abbildung 7: Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit**

## 4.5 Nebenwirkungen/Spätfolgen

Zusätzlich wurden im Follow-up mögliche Nebenwirkungen der Strahlentherapie verzeichnet. Da in den Fachrichtungen Strahlentherapie und Urologie unterschiedliche Definitionen von therapiebedingten Spätfolgen verwendet werden (Strahlentherapie: Spätfolgen ab drei Monaten; Urologie: Spätfolgen ab ca. 10 Jahren), wird im Folgenden nur von Nebenwirkungen gesprochen. Tabelle 24 zeigt alle erfassten Beschwerden nach der Radiotherapie, während Tabelle 25 und Tabelle 26 eine Verbesserung oder Verschlechterung der Nykturie und Pollakisurie im Vergleich zu Beginn der Therapie aufdecken.

**Tabelle 24: Beschwerden nach Radiotherapie bei nicht operierten (operierten) Patienten**

	n	Absolute Anzahl	%
Blasenbeschwerden	72 (47)	8 (6)	11,11 (12,77)
Inkontinenz	70 (53)	16 (40)	22,85 (75,47)
Erektile Dysfunktion	51 (36)	16 (13)	31,37 (36,11)
Urethralstenose	61 (37)	4 (2)	6,56 (5,41)
Diarrhö	69 (45)	14 (11)	20,29 (24,44)
Haut	60 (37)	2 (1)	3,33 (2,70)
Fistel	60 (36)	1 (0)	1,67 (0)
Schleim-/Blutabgang	61 (40)	4 (4)	6,56 (10,00)
Schmerzen Analkanal	60 (38)	2 (1)	3,33 (2,63)
Rektales Ulcus	59 (37)	0 (0)	0 (0)
Rektale Stenose	59 (37)	0 (2)	0 (5,41)

**Tabelle 25: Nykturie im Follow-up im Vergleich zur Erstvorstellung**

	Gesamt (n = 129)		NOP (n = 75)		OP (n = 54)	
	Absolute Anzahl	%	Absolute Anzahl	%	Absolute Anzahl	%
Keine	59	45,74	35	46,67	24	44,44
Besser	5	3,88	4	5,33	1	1,85
Gleich	30	23,26	15	20,00	15	27,78
Schlechter	35	27,13	21	28,00	14	25,93

**Tabelle 26: Pollakisurie im Follow-up im Vergleich zur Erstvorstellung**

	Gesamt (n = 113)		NOP (n = 67)		OP (n = 46)	
	Absolute Anzahl	%	Absolute Anzahl	%	Absolute Anzahl	%
Keine	86	76,11	53	79,10	33	71,74
Besser	5	4,42	4	5,97	1	2,17
Gleich	7	6,19	2	2,99	5	10,87
Schlechter	15	13,27	8	11,94	7	15,22

## 4.6 Logistische Regressionsanalyse

Durch die logistische Regressionsanalyse wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen den unabhängigen Variablen Alter, Gleason-Score, Gesamtreferenzdosis, Lymphknotenverhalten, PSA-Verhalten während der Strahlentherapie, Risikoklassifikation nach d'Amico sowie Tumorstadium und der Diagnose eines PSA-Rezidivs im Follow-up zu finden. Von besonderem Interesse war hierbei das PSA-Verhalten während der Therapie (PSAVERRT). Als abhängige Variable wurde das PSA-Rezidiv (PSAREZ) verwendet. Die Analyse zeigt, dass zwischen den Variablen PSAVERRT und PSAREZ kein signifikanter Zusammenhang besteht ( $p = 0,14$ ). Auch bei allen anderen unabhängigen Variablen zeigt sich keine signifikante Abhängigkeit, was durch Tabelle 27 verdeutlicht wird.

**Tabelle 27: Logistisches Regressionsmodell für die Variable „PSA-Rezidiv“ (PSAREZ)**

Kovariate	S.D.	p-Wert
ALTER	0,35	0,94
GLEASONG	0,26	0,48
GRDGES	0,06	0,63
N	1,83	0,24
PSAVERRT	0,32	0,14
RISIKO	0,63	0,78
TSUB	0,24	0,10

PSAREZ: PSA-Rezidiv, GLEASONG: Gleason-Scores addiert, GRDGES: Gesamtdosis der Strahlentherapie in Gy, N: Lymphknotenverhalten, PSAVERRT: PSA-Verhalten während der Therapie, RISIKO: Risikoklassifikation nach D'Amico, TSUB: Subklassifikation der TNM-Klassifikation

## 5 Diskussion

### 5.1 Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchungen

Die Forschungsfrage dieser Arbeit beschäftigt sich damit, ob nach erfolgter Strahlentherapie ein Rezidiv der Erkrankung aufgetreten ist oder nicht. Aufgrund der Tatsache, dass Rezidive auch nach längerem regredienten Zustand auftreten können, war es notwendig, den zu untersuchenden Zeitraum über mehrere Jahre zu erstrecken. Es hat somit nicht ausgereicht, nur die Daten direkt im Anschluss an die Strahlentherapie zu erheben, sondern vielmehr waren die Werte der Nachsorgeuntersuchungen in den Jahren nach der Therapie von besonderer Bedeutung. Die Patienten wurden nach Abschluss der Strahlentherapie und der damit verbundenen Nachsorge zum urologischen Recall entlassen. Diese Daten konnten somit nicht mehr durch die klinikeigene Datenbank der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes erfasst werden. Nur ein Teil des Patientenkollektivs ( $n=21$ ) wurde weiterhin in der Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes vorstellig, sodass diese Daten durch die Verfasserin der Arbeit selbst erhoben werden konnten. Alle anderen Patienten begaben sich zur Nachsorge zu niedergelassenen Urologen. Diese wurden auf postalischem Weg angeschrieben, um die Nachsorgedaten zu erheben. Erschwert wurde die Auswertung der Ergebnisse dadurch, dass nicht von allen Praxen eine Rückmeldung erfolgt ist. Es konnte außerdem keine Überprüfung der Sorgfältigkeit und Korrektheit der übermittelten Daten durchgeführt werden. Während von einigen Patienten bis zum Abschluss der Datenerhebung urologische Befunde bekannt sind, liegen von anderen wiederum nur Daten bis wenige Jahre nach Therapieabschluss der Strahlentherapie vor. Ob diese Patienten heute rezidivfrei sind oder nicht, kann also nicht abschließend beurteilt werden. Berücksichtigt werden sollte außerdem, dass mindestens 46 Patienten im Anschluss an die Bestrahlung eine hormonablativ Therapie erhalten haben, was zu einer künstlichen Erniedrigung des PSA-Wertes führt.

Des Weiteren sollte die in dieser Arbeit festgestellte Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten kritisch hinterfragt werden. Da alle Patienten auf postalischem Weg um ihr Einverständnis gebeten wurden, wurden alle Patienten, von denen keine Rückmeldung erfolgte, aus der Studie ausgeschlossen. Ob diese Patienten nicht bereit waren, an der Studie teilzunehmen, verzogen oder gestorben sind, konnte nicht immer nachvollzogen werden. Dies kann ein Grund dafür sein, weshalb die 5-Jahres Überlebensrate laut Robert Koch Institut mit 89 % niedriger ist als die Rate, welche in dieser Arbeit mit 99 % festgestellt wurde (vgl. Kapitel 2.2.1). Zusätzlich sollte auch in Betracht gezogen werden, dass Patienten mit einem nicht mehr örtlich begrenzten Prostatakarzinom dieser Studie im Vorfeld bereits ausgeschlossen wurden. Es lassen sich in der Literatur daneben jedoch auch Überlebenswahrscheinlichkeiten von über 90 % finden (31, 50).

### ***Kritische Betrachtung des Patientenkollektivs***

Von den insgesamt 566 erfassten Patienten waren aufgrund der bereits genannten Ausschlusskriterien sowie der mangelnden Rückmeldung 156 Patienten für diese Studie relevant. Durch eine größere Kohorte könnte eine größere Sicherheit der Studienergebnisse erzielt werden. Wie in Kapitel 2.2.1 erwähnt, liegt das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland bei 72 Jahren (60). Der Mittelwert des Patientenalters dieser Studie liegt bei 69,6 Jahre also etwas unterhalb der Statistik, spiegelt aber mit einem Minimum von 50 Jahren und einem Maximum von 84 Jahren die Altersverteilung ähnlicher Studien wider (beispielsweise (17, 20, 31)). Der PSA-Mittelwert von 16,4 ng/ml bei Erstdiagnose kann als verhältnismäßig angesehen werden.

### ***Diskussion der Nebenwirkungen***

Laut Donovan et al. hat die Strahlentherapie im Vergleich zur Operation die größte Auswirkung auf die Darmfunktion (21). Insgesamt haben in vorliegender Arbeit 25 von 114 (21,9 %) Patienten angegeben, unter Diarrhö als mögliche Spätfolge der Strahlentherapie zu leiden. Auf operierte bzw. nichtoperierte Patienten teilt sich dies im Verhältnis 11/45 (24,4 %) bzw. 14/69 (20,3 %) auf. Es scheint hier also nur einen geringen Unterschied zwischen Patienten, die operiert oder nicht operiert wurden, zu geben. Daraus lässt sich schließen, dass die Strahlentherapie zu einer Verschlechterung der Darmfunktion führen kann. Um das Ergebnis zu bekräftigen, wäre in einer nachfolgenden Arbeit demnach zu untersuchen, ob die Patienten erst seit der Strahlentherapie oder bereits im Vorhinein unter Diarrhö gelitten haben.

Generell ist davon auszugehen, dass die Prostatektomie vor allem kurz- und mittelfristig eine größere Anzahl an Blasenentleerungsstörungen, Nykturie, Harninkontinenz und erektile Dysfunktion verursacht als die Radiotherapie alleine (21, 56, 57). Demzufolge ist zu erwarten, dass Patienten, welche eine Bestrahlung nach erfolgter Prostatektomie erhielten, öfter über oben genannte Nebenwirkungen klagen als Patienten mit alleiniger Radiotherapie.

Bei Erstvorstellung in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes haben insgesamt 48 von 155 (31,0 %) Patienten angegeben, an Inkontinenz zu leiden. Von diesen 48 stellten sich 36 (75,0 %) mit einem Zustand nach Operation vor, während 12 (25,0 %) Patienten nicht operiert wurden. Im Follow-up berichteten 56 von 123 (45,5 %) Patienten über Inkontinenz. Diese 56 Patienten teilten sich wiederum in 40 (71,4 %) operierte und 16 (28,6 %) nichtoperierte Patienten auf. Operierte Patienten waren also häufiger von Inkontinenz betroffen als nicht operierte.

Eine erektile Dysfunktion gaben nach erfolgter Strahlentherapie insgesamt 29 von 87 (33,3 %) Patienten an, von denen 16 (55,2 %) nicht operiert und 13 (44,8 %) operiert waren. Hier ist zu vermerken, dass die 87 Patienten, von denen Daten über die erektile Dysfunktion bekannt sind, sich in 51 nicht operierte und nur 36 operierte Patienten aufteilten, was die Datenlage etwas verzerren könnte. Dies wird auch dadurch verdeutlicht, dass bei der Erstvorstellung 33 von 65 (50,8 %) der operierten Patienten eine erektile Dysfunktion als Beschwerde angegeben haben und nur 15 von 79 (19,0 %) der Patienten, die

nicht operiert wurden. Die Anzahl der operierten Patienten, welche nach der Radiatio an erektiler Dysfunktion leiden, könnte erwartungsgemäß also höher liegen.

Ähnliches findet sich bei der Nykturie, unter welcher die folgende Anzahl an Patienten litt:

- Erstvorstellung: 20/87 (23,0 %) nicht operiert, bzw. 21/67 (31,3 %) operiert
- Follow-up: 40/75 (53,3 %) nicht operiert, bzw. 30/54 (55,6 %) operiert

Dabei wurden alle Patienten, die eine Verschlechterung, eine Verbesserung oder ein Gleichbleiben der Nykturie angaben, als Patienten mit Nykturie gewertet (vgl. Tabelle 25). Auch hier wäre bei Patienten mit Zustand nach radikaler Prostatektomie und Bestrahlung eine höhere Anzahl an Nykturie zu erwarten.

Die Inkontinenz und die Nykturie sind zwei relevante Nebenwirkungen der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. In dieser Studie ist im direkten Vergleich der Nebenwirkungen nach der Radiotherapie die Nykturie von diesen beiden die Auffälligere. Bei 35 Patienten kam es nach der Strahlentherapie zu einer Verschlechterung der Beschwerden. Alle weiteren Beschwerden, die neben der Nykturie häufig auftraten, wie Inkontinenz, erektile Dysfunktion und Diarrhö betrafen jeweils weniger als die Hälfte des Gesamtkollektivs. Weitere Nebenwirkungen, wie Stenosen, Fisteln oder Hautirritationen traten nur einzeln auf und scheinen eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Vorsicht muss bei der Interpretation der Daten gelten, da nicht von allen Patienten Informationen über jede Nebenwirkung vorhanden sind. Es ist durchaus möglich, dass bei den Patienten, bei denen keine Daten bekannt sind, auch keine entsprechende Nebenwirkung vorlag. Um die Korrektheit der Daten zu wahren, mussten diese jedoch als fehlende Werte angenommen werden.

## 5.2 Vergleich zur Literatur

Insgesamt wurde bei 31 Patienten nach der Strahlentherapie ein biochemisches Rezidiv festgestellt, was 21,53 % (bezogen auf 144) entspricht. 113 Patienten waren bei Abschluss der Studie rezidivfrei. Der PSA-Grenzwert, ab dem von einem Rezidiv auszugehen ist, wurde in vorliegender Arbeit bei einem zweimaligen Anstieg nach der Radiotherapie auf über 0,2 ng/ml bei Patienten mit radikaler Prostatektomie, bzw. bei einem Anstieg um 2 ng/ml in mindestens zwei Messungen bei Patienten, die vor der Bestrahlung nicht operiert wurden, festgelegt. Der exakte Vergleich mit der Literatur erweist sich als schwierig, da eine Vielzahl von unterschiedlichen Definitionen des biochemischen Rezidivs vorhanden ist. So wurden die in dieser Studie verwendeten Grenzwerte von der aktuellen S3-Leitlinie übernommen, während andere Autoren einen Wert von 0,4 ng/ml nach radikaler Prostatektomie oder 1 ng/ml nach Radiotherapie als den geeignetsten Grenzwert betrachten (2, 43, 55, 72). In einer Studie von Isbarn et al. beträgt das biochemisch rezidivfreie Überleben nach zehn Jahren für Patienten mit radikaler Prostatektomie 60 %, bei einem Grenzwert von 0,1 ng/ml (36). Stephensen et al. geben an, dass es nach

erfolgter Prostatektomie zu einer Variation des progressionsfreien Überlebens nach zehn Jahren von 63-79 % kommt, je nachdem, welche Definition für das biochemische Rezidiv verwendet wird (72). Amling et al. vergleichen ebenfalls direkt die Werte des rezidivfreien Überlebens nach fünf Jahren mit den Grenzwerten für das PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie von 0,2, 0,3, 0,4 und 0,5 ng/ml und erhalten Ergebnisse zwischen 62 und 78 % (2). Kim et al. teilen das Patientenkollektiv in Patienten, die eine radikale Prostatektomie und Patienten, die eine Bestrahlung erhielten, ein. Somit ergab sich eine 8-Jahres Überlebensrate ohne Auftreten eines PSA-Rezidivs von 44 %, bzw. 72 % bei nahezu gleicher Definition des Rezidivs wie in vorliegender Arbeit (37). Auch aufgrund der unterschiedlichen Nachsor-gezeiten der Patienten ist ein genaues Einordnen der Ergebnisse schwierig. Im Rahmen dieser Arbeit waren in der Gruppe der Operierten 70 % (bezogen auf 84 Patienten) der Fälle rezidivfrei, in der Gruppe der nicht operierten 83 % (bezogen auf 60 Patienten), was eine nur geringe Abweichung von den Werten aus oben genannter Literatur bedeutet.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen den Schluss zu, dass das PSA-Verhalten während der Strahlentherapie keinen Einfluss auf die weitere Prognose des Prostatakarzinoms zu haben scheint. Daher sollte diskutiert werden, ob die Erhebung des PSA-Wertes in direktem Zusammenhang mit der Strahlentherapie sinnvoll ist. Ohne kausalen Zusammenhang kann sich die Verunsicherung und mentale Belastung der betroffenen Patienten nachteiligerweise verstärken. Auf Basis der vorliegenden Daten kann keine eindeutige Empfehlung für weiterführende Therapiemaßnahmen abgeleitet werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Al-Kailani Z, Linxweiler J, Siemer S, Stöckle M, Saar M. 2022. Verzögerte Prostatektomie nach Active Surveillance – eine prospektive Patientenbeobachtung. *Urologie*. 61(7):753–58
2. Amling CL, Bergstrahl EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. 2001. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: What is the most appropriate cut point? *The Journal of Urology*. 165(4):1146–51
3. Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. 2000. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 57(3):315–21
4. Aumüller G, ed. 2014. *Duale Reihe Anatomie*. Stuttgart: Thieme. 3. aktualisierte Auflage
5. Beduschi MC, Oesterling JE. 1998. Molekulare Formen des PSA: Eine neue Ära der PSA-Bestimmung. *Aktuelle Urologie*. 29(05):221–31
6. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filen F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson S-O, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Adami H-O, Johansson J-E. 2008. Radical prostatectomy versus Watchful waiting in localized prostate cancer: the scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 100(16):1144–54
7. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson S-O, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami H-O, Johansson J-E. 2011. Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 364(18):1708–17
8. Bossens MMF, Straalen JPV, De Reijke ThM, Kurth KH, Sanders GTB. 1995. Kinetics of prostate-specific antigen after manipulation of the prostate. *European Journal of Cancer*. 31(5):682–85
9. Brawer MK. 1995. How to use prostate-specific antigen in the early detection or screening for prostatic carcinoma. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 45(3):148–64

10. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. 1992. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 89(8):3367–71
11. Carter HB, Hamper UM, Sheth S, Sanders RC, Epstein JI, Walsh PC. 1989. Evaluation of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. *The Journal of Urology*. 142(4):1008–10
12. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, DeKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. 1994. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *The Journal of Urology*. 151:1283–90
13. Christensson A, Björk T, Nilsson O, Dahlén U, Matikainen M-T, Cockett ATK, Abrahamsson P-A, Lilja H. 1993. serum prostate specific antigen complexed to  $\alpha$  1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *The Journal of Urology*. 150(1):100–105
14. Christensson A, Laurell C-B, Lilja H. 1990. Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *European Journal of Biochemistry*. 194(3):755–63
15. Christiansen H. 2018. *Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht*. Lehmanns Media GmbH. 6th ed.
16. D’Amico AV, Chen M-H, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff P. 2008. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *Journal of the american medical association*. 299(3):289–95
17. D’Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 2004. 6-Month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: A randomized controlled trial. *Journal of the american medical association*. 292(7):821-827 (Reprinted)

18. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. 1998. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Journal of the american medical association*. 280(11):969–74
19. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, Graham J, Kirkbride P, Logue J, Malik Z, Money-Kyrle J, O'Sullivan JM, Panades M, Parker C, Patterson H, Scrase C, Staffurth J, Stockdale A, Tremlett J, Bidmead M, Mayles H, Naismith O, South C, Gao A, Cruickshank C, Hassan S, Pugh J, Griffin C, Hall E. 2016. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *The Lancet Oncology*. 17(8):1047–60
20. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Hud-dart RA, Jose CC, Matthews JHL, Millar JL, Murphy C, Russell JM, Scrase CD, Parmar MKB, Sydes MR. 2014. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 15(4):464–73
21. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, Blazeby JM, Peters TJ, Holding P, Bonnington S, Lennon T, Bradshaw L, Cooper D, Herbert P, Howson J, Jones A, Lyons N, Salter E, Thompson P, Tidball S, Blaikie J, Gray C, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Davis M, Turner EL, Martin RM, Neal DE. 2016. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 375(15):1425–37
22. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. 1994. Diagnosis of prostatic carcinoma: The yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *The Journal of Urology*. 152(5 Part 1):1520–25
23. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. 2005. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 29(9):1128–1242

24. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, The Grading Committee. 2016. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The american journal of surgical pathology*. 40(2):244–52
25. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. 2020. *Cancer Today*. Global Cancer Observatory: Cancer Today. <https://gco.iarc.fr/today>, Zugriff am 01.02.2022
26. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. 2015. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 136(5):359–86
27. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJA, Huang J, Lieu P, Dorey FJ, Reiter RE, Marks LS. 2016. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies: CaP detection with MR-US fusion biopsy. *Cancer*. 122(6):884–92
28. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. 2003. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Urology*. 61(2):365–69
29. Glenski WJ, Oesterling JE, Klee GG, Bergstralh EJ. 1992. Prostate-specific antigen: Establishment of the reference range for the clinically normal prostate gland and the effect of digital rectal examination, ejaculation, and time on serum concentrations. *The prostate*. 21(2):99–110
30. Gray H, Spalteholz W. 1918. *Grays anatomy of the human body, online edition*. <https://www.bartleby.com/107/263.html>. Zugriff am 29.12.2021
31. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE. 2016. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. 375(15):1415–24
32. Hautmann R, Gschwend JE, eds. 2014. *Urologie*. Springer Berlin Heidelberg. 5th ed.

33. Herrmann W, Stöckle M, Sand-Hill M, Hübner U, Herrmann M, Obeid R, Wullich B, Loch T, Geisel J. 2004. The measurement of complexed prostate-specific antigen has a better performance than total prostate-specific antigen. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 42(9):1051–57
34. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Häggman M, Andersson S-O, Spångberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami H-O, Johannson J-E, Norlén BJ. 2002. A randomized trial comparing radical prostatectomy with Watchful waiting in early prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. 347(11):781–89
35. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. 2013. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1:1–52
36. Isbarn H, Wanner M, Salomon G, Steuber T, Schlomm T, Köllermann J, Sauter G, Haese A, Heinzer H, Huland H, Graefen M. 2009. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. *BJU International*. 106(1):37–43
37. Kim Y-J, Cho KH, Pyo HR, Lee KH, Moon SH, Kim TH, Shin KH, Kim J-Y, Kim Y, Lee SB. 2015. Radical prostatectomy versus external beam radiotherapy for localized prostate cancer: Comparison of treatment outcomes. *Strahlentherapie und Onkologie*. 191(4):321–29
38. Krebsregister Saarland, Ministerium für Arbeit, Soziales, Frauen und Gesundheit, Referat E5 Krebsregister/Epidemiologische Studien. 2021. Krebsregister Saarland. Epidemiologischer Bericht und klinische Kennzahlen Krebs gesamt (C00-C97 ohne C44)
39. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. 2015. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: A large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 20(16):3376–85

40. Lee F, McLeary RD, Kumasaka GH, Borlaza GS, Straub WH, Gray JM, Meadows TR, Lee F, Solomon MH, McHugh TA, Wolf RM. 1985. Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: Location, echogenicity, histopathology, and staging. *The Prostate*. 7(2):117–29
41. Lee HY, Lee HJ, Byun S-S, Lee SE, Hong SK, Kim SH. 2009. Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer. *Korean Journal of Radiology*. 10(3):244–51
42. Lehmann V. 2009. *Einfluss von Fahrradfahren auf das Prostataspezifische Antigen (PSA) im Serum*. (Dissertation). <http://dx.doi.org/10.22028/D291-21242>. Zugriff am 13.02.23
43. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). 2019. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1
44. Lilja H. 1985. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *Journal of Clinical Investigation*. 76(5):1899–1903
45. Lilja H, Christensson A, Dahlén U, Matikainen M-T, Nillson O, Pettersson K, Lövgren T. 1991. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with  $\alpha$ 1-antichymotrypsin. *Clinical chemistry*. 37(9):1618–25
46. Luderer AA, Chen Y-T, Soriano TF, Kramp WJ, Carlson G, Cuny C, Sharp T, Smith W, Petteway J, Brawer MK, Thiel R. 1995. Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology*. 46(2):187–94
47. Lundwall Å, Lilja H. 1987. Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS Letters*. 214(2):317–22
48. McAleer JK, Gerson LW, McMahan D, Geller L. 1993. Effect of digital rectal examination (and ejaculation) on serum prostate-specific antigen after twenty-four hours. *Urology*. 41(2):111–12
49. McNeal JE. 1981. The zonal anatomy of the prostate. *The prostate*. 2:35–49

50. Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M, eds. 2016. *Die Urologie*. Springer Berlin Heidelberg. 1. ed.
51. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Fanti S, Gillessen S, Grummet J, Henry AM, Lam TB, Mason MD, van der Kwast TH, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T. 2020. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG - Guidelines on prostate cancer. *European Association of Urology 2020*
52. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. 1995. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *The Journal of Urology*. 154(2):407–13
53. Omri N, Kamil M, Kastin A, Kravtsov A, Sabo E, Zisman A, Kakiashvili D, Amiel E. G, Hoffman A. 2020. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *Prostate*. 80(16):1444–49
54. *Partikel-Linearbeschleuniger / Radiotherapie mit modulierter Intensität - Halcyon™*. 2022. <https://www.medicalexpo.de/prod/varian-oncology/product-70440-805609.html>. Zugriff am 09.09.2022
55. Perez CA, Michalski JM, Lockett MA. 2001. Chemical disease-free survival in localized carcinoma of prostate treated with external beam irradiation: comparison of american society of therapeutic radiology and oncology consensus or 1 ng/ml as endpoint. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 49(5):1287–96
56. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, Stanford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, Eley W, Stephenson RA, Harlan LC. 2000. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: Results from the prostate cancer outcomes study. *Journal of the National Cancer Institute*. 92(19):1582–92

57. Resnick MJ, Koyama T, Fan K-H, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, Hoffman RM, Potosky AL, Stanford JL, Stroup AM, Van Horn RL, Penson DF. 2013. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 368(5):436–45
58. Riegman PHJ, Vlietstra RJ, Suurmeijer L, Cleutjens CBJM, Trapman J. 1992. Characterization of the human kallikrein locus. *Genomics*. 14(1):6–11
59. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. 2006. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 65(4):965–74
60. Robert Koch Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., ed. 2021. Krebs in Deutschland für 2017/2018
61. Robert M, Gibbs BF, Jacobson E, Gagnon C. 1997. Characterization of prostate-specific antigen proteolytic activity on its major physiological substrate, the sperm motility inhibitor precursor/semenogelin I. *Biochemistry*. 36(13):3811–19
62. Robinson D, Garmo H, Lissbrant IF, Widmark A, Pettersson A, Gunnlaugsson A, Adolfsson J, Bratt O, Nilsson P, Stattin P. 2018. Prostate cancer death after radiotherapy or radical prostatectomy: A nationwide population-based observational study. *European Urology*. 73(4):502–11
63. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, Rimmer J, Sturgeon C, White P, Allen NE. 2005. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2–10 ng/ml: Systematic review and meta-analysis. *European Urology*. 48(3):386–99
64. Saar M, Linxweiler J, Borkowetz A, Füsseck S, Urbanova K, Bellut L, Kristiansen G, Wullich B. Current role of multiparametric MRI and MRI targeted biopsies for prostate cancer diagnosis in Germany: A nationwide survey. *Urologia Internationalis*. 104:731–40

65. Schaller J, Akiyama K, Tsuda R, Hara M, Marti T, Rickli EE. 1987. Isolation, characterization and amino-acid sequence of gamma-seminoprotein, a glycoprotein from human seminal plasma. *European Journal of Biochemistry*. 170(1–2):111–20
66. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määtänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A. 2009. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized european study. *The New England Journal of Medicine*. 360(13):1320–28
67. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Määtänen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman U-H, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RHN, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A. 2014. Screening and prostate cancer mortality: results of the european randomised study of screening for prostate cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet*. 384(9959):2027–35
68. Spek A, Szabados B, Roosen A, Stief C. 2015. PSA zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 140(19):1435–37
69. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. 1990. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*. 17(4):337–47
70. Stenman U-H, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. 1991. A complex between prostate-specific antigen and  $\alpha$ 1-Antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: Assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Research*. 51(1):222–26
71. Stenman U-H, Leinonen J, Zhang W-M, Finne P. 1999. Prostate-specific antigen. *Seminars in cancer biology*. 9(2):83–93

72. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Lilja H, Scardino PT. 2006. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *Journal of Clinical Oncology*. 24(24):3973–78
73. Stöckle M. 2017. Hat Active Surveillance beim Prostatakarzinom noch einen Stellenwert? *Urologe*. 56(9):1099–1108
74. Strnad V, Lotter M, Kreppner S, Fietkau R. 2022. Brachytherapy focal dose escalation using ultrasound based tissue characterization by patients with non-metastatic prostate cancer: Five-year results from single-center phase 2 trial. *Brachytherapy*. 21(4):415–23
75. Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Knönagel H, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M. 2008. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0–4 N0–2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *European Association of Urology*. 53(5):941–49
76. Tamsel S, Killi R, Hekimgil M, Altay B, Soydan S, Demirpolat G. 2008. Transrectal ultrasound in detecting prostate cancer compared with serum total prostate-specific antigen levels. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 52(1):24–28
77. Tchetgen M-B, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE. 1996. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 47(4):511–16
78. Tyrrell CJ, Payne H, See WA, McLeod DG, Wirth MP, Iversen P, Armstrong J, Morris C. 2005. Bicalutamide (‘Casodex’) 150mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localised or locally advanced prostate cancer: Results from the randomised early prostate cancer programme. *Radiotherapy and Oncology*. 76(1):4–10
79. Viani G, Hamamura AC, Faustino AC. 2019. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) or conformational radiotherapy (3D-CRT) with conventional fractionation for prostate cancer: Is there any clinical difference? *International brazilian journal of urology*. 45(6):1105–12
80. Vickers AJ, Brewster SF. 2012. PSA velocity and doubling time in diagnosis and prognosis of prostate cancer. *British Journal of Medical and Surgical Urology*. 5(4):162–68

81. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. 2002. Purification of a human prostate specific antigen. *The Journal of Urology*. 167:960–64, Reprinted from *Inves. Urol*, 1979, 17: 159-163
82. Watt KW, Lee PJ, M'Timkulu T, Chan WP, Loo R. 1986. Human prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Biochemistry*. 83(10):3166–70
83. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR, Burch JD, Hankin J, Dreon DM, West DW, Teh C-Z, Paffenbarger RS. 1995. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and asians in the United States and Canada. *Journal of the National Cancer Institute*. 87(9):652–61
84. Wiegel T, Albers P, Bartkowiak D, Bussar-Maatz R, Härter M, Kristiansen G, Martus P, Wellek S, Schmidberger H, Grozinger K, Renner P, Schneider F, Burmester M, Stöckle M. 2021. Results of a randomized trial of treatment modalities in patients with low or early-intermediate risk prostate cancer (PREFERE trial). *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 147(1):235–42
85. Wittekind C. 2020. *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*. Wiley - VCH Verlag GmbH & Co KgaA. 8th ed.
86. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. 2005. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: A randomized controlled trial. *Journal of the american medical association*. 294(10):1233–39

## 7 Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

ASR	.....	<i>altersstandardisierte Rate</i>
cPSA	.....	<i>komplexiertes PSA</i>
DRU	.....	<i>digital rektale Untersuchung</i>
EAU	.....	<i>The European Association of Urology</i>
ERD	.....	<i>Einzelreferenzdosis</i>
fPSA	.....	<i>freies PSA</i>
GRD	.....	<i>Gesamtreferenzdosis</i>
HDR-Brachytherapie	.....	<i>high-dose-rate-Brachytherapie</i>
IGRT	.....	<i>bildgeführte Strahlentherapie von engl. imaged-guided-radiotherapy</i>
IMRT	.....	<i>intensitätsmodulierte Radiotherapie</i>
ISUP	.....	<i>International Society of Urological Pathology</i>
LDR-Brachytherapie	.....	<i>Low-dose-rate-Brachytherapie</i>
LHRH	.....	<i>Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon</i>
Max	.....	<i>maximaler Wert</i>
Min	.....	<i>minimaler Wert</i>
MRT	.....	<i>Magnetresonanztomographie</i>
n	.....	<i>Anzahl</i>
NOP	.....	<i>nicht operiert</i>
OP	.....	<i>operiert</i>
PSA	.....	<i>Prostata-spezifisches Antigen</i>
PSA50GY	.....	<i>PSA bei 50 Gy</i>
PSAPOST	.....	<i>PSA nach der Bestrahlung</i>
PSAPRAE	.....	<i>PSA vor der ersten Bestrahlung</i>
PSAREZ	.....	<i>PSA Rezidiv</i>
PSAVERH	.....	<i>PSA-Verhalten im Follow-up</i>
PSAVERRT	.....	<i>PSA-Verhalten während der Therapie</i>
S.D.	.....	<i>Standardabweichung von engl. standard deviation</i>
SE	.....	<i>Standardfehler von engl. standard error</i>
tPSA	.....	<i>Gesamt-PSA-Wert</i>
TRU	.....	<i>transrektale Ultraschalluntersuchung</i>
TRUS	.....	<i>Transrektaler Ultraschall</i>
UICC	.....	<i>Union for international cancer control</i>
VMAT	.....	<i>volumenintensitätsmodulierte Radiotherapie</i>

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der Prostata (30) .....	4
Abbildung 2: Zielvolumina der Strahlentherapie, in Anlehnung an (15).....	16
Abbildung 3: Perkutane Bestrahlungsplanung der Prostata .....	17
Abbildung 4: Perkutane Bestrahlungsplanung nach erfolgter Prostatektomie .....	18
Abbildung 5: Partikel-Linearbeschleuniger Halcyon™, Fa. Varion Oncology (54).....	19
Abbildung 6: PSA-Werte bei Erstdiagnose vor, während (50 Gy) und direkt nach der Bestrahlung ...	33
Abbildung 7: Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit.....	34

### 7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der Krebsneuerkrankungen und -sterbefälle in den Jahren 2018/2019 bei Männern im Saarland sortiert nach Anzahl der Neuerkrankungen (38) .....	5
Tabelle 2: Altersspezifische PSA-Grenzwerte in ng/ml (68) .....	9
Tabelle 3: TNM-Klassifikation nach (85) .....	11
Tabelle 4: Stadieneinteilung nach UICC (85) .....	12
Tabelle 5: Histologische Definition des neuen Grading Systems in Anlehnung an (24) .....	13
Tabelle 6: Risikoklassifizierung nach D'Amico in Anlehnung an (18) .....	13
Tabelle 7: Verteilung des Karnofsky-Index .....	25
Tabelle 8: TN-Verteilung, operierte Patienten .....	26
Tabelle 9: TN-Verteilung, nicht operierte Patienten .....	26
Tabelle 10: Verteilung des Gleason-Score, gesamt.....	27
Tabelle 11: Verteilung des Gleason-Score, operierte Patienten .....	27
Tabelle 12: Verteilung des Gleason-Score, nicht operierte Patienten .....	27
Tabelle 13: Beschwerdebild operierter Patienten vor Beginn der Radiotherapie.....	28
Tabelle 14: Beschwerdebild nicht operierter Patienten vor Beginn der Radiotherapie.....	28
Tabelle 15: Einzelreferenzdosen in Gy .....	29
Tabelle 16: Gesamtreferenzdosen in Gy .....	29
Tabelle 17: Verteilung der initialen PSA-Werte in ng/ml.....	30
Tabelle 18: Initiale PSA-Werte in ng/ml.....	31
Tabelle 19: PSA in ng/ml zu Beginn der Strahlentherapie.....	31
Tabelle 20: PSA in ng/ml bei 50 Gy .....	31
Tabelle 21: PSA in ng/ml bei Abschluss der Strahlentherapie.....	32
Tabelle 22: PSA-Verhalten während der Strahlentherapie (50 Gy) .....	32
Tabelle 23: PSA-Verhalten am individuellen Ende des Follow-up .....	33
Tabelle 24: Beschwerden nach Radiotherapie bei nicht operierten (operierten) Patienten .....	35
Tabelle 25: Nykturie im Follow-up im Vergleich zur Erstvorstellung .....	36
Tabelle 26: Pollakisurie im Follow-up im Vergleich zur Erstvorstellung.....	36
Tabelle 27: Logistisches Regressionsmodell für die Variable „PSA-Rezidiv“ (PSAREZ) .....	37

## 7.4 Studienbögen

### 7.4.1 Aufklärungs- und Fragebögen

#### *Aufklärungsbogen Patienten*

Sehr geehrter Herr X,

Sie wurden vor einigen Jahren wegen eines Prostatakarzinoms bestrahlt.

Wir möchten jetzt untersuchen, ob der PSA-Wert während der Strahlentherapie einen Einfluss auf den weiteren Verlauf Ihrer Erkrankung hatte, wie die Wirkung der Strahlentherapie (und eventueller weiterer Behandlungen) war und es Ihnen in den Jahren nach der Strahlentherapie ergangen ist.

Wir haben uns leider längere Zeit nicht mehr zu einer Nachsorge gesehen. Insofern möchten wir Sie bitten, einige wenige Fragen zu beantworten, die beiliegende Einwilligungserklärung auszufüllen und uns im beiliegenden Rückumschlag zurückzusenden, damit wir Ihre Daten verwenden und Ihrem behandelnden Hausarzt/Urologen brieflich bzw. telefonisch einige Fragen zu Ihrer Nachbehandlung stellen können. Für Ihr Einverständnis wären wir sehr dankbar.

Ihre Daten werden nach Prüfung in eine anonymisierte Datenbank eingegeben, sodass kein Zusammenhang mit Ihrer Person mehr hergestellt werden kann. Die Vorgaben der DSGVO wurden berücksichtigt. Die Ethikkommission bei der Ärztekammer des Saarlandes in Saarbrücken hat die Untersuchung positiv beurteilt.

Für Ihre Mühe im Voraus herzlichen Dank.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr.med. M. Niewald

Ltd. Oberarzt

***Einverständniserklärung Patienten***

Ich bin damit einverstanden , damit nicht einverstanden ,

dass die Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

- 1.) Meine Daten wissenschaftlich nutzt
- 2.) bei meinem behandelnden Hausarzt bzw. Urologen Informationen über meine Befunde und Behandlung schriftlich oder telefonisch einholt.

Adresse des Urologen:

Adresse des Hausarztes;

Eine Kopie dieser Einwilligung habe ich erhalten.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift des Patienten

***Fragebogen Patienten:***

1. Wie schätzen Sie derzeit Ihren Allgemeinzustand ein:

Gut

Mäßig

Schlecht

2. Wenn Sie Ihren aktuellen PSA-Wert kennen, tragen Sie ihn bitte hier ein:

***Anschreiben Urologen***

Sehr geehrter Herr Kollege / sehr geehrte Frau Kollegin,

wir versuchen derzeit die Frage zu klären, ob der PSA-Verlauf während der Strahlentherapie einen prognostischen Faktor für das Tumorgeschehen insgesamt darstellt.

Die erwähnten Patienten haben wir im Rahmen der Nachsorge leider längere Zeit nicht mehr gesehen. Wir gehen jedoch davon aus, dass diese sich bei Ihnen als behandelndem Urologen regelmäßig vorstellen.

Insofern möchten wir Sie herzlich darum bitten, die beiliegenden Fragen zu beantworten und uns den Fragebogen in beiliegendem Freiumschlag zurückzusenden.

Dieser retrospektiven Erhebung ist von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes positiv beurteilt worden. Die betreffenden Patienten haben der Kontaktaufnahme mit Ihnen und der Datenübermittlung an uns ausdrücklich zugestimmt (siehe beiliegendes Schreiben).

Im Voraus herzlichen Dank für Ihre Bemühungen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. M. Niewald

Ltd. Oberarzt der Klinik für

Strahlentherapie und Radioonkologie

**Fragebogen Urologen**

1. PSA-Verlauf

Datum	PSA-Wert

2. Aktuelles Tumorverhalten, Rezidiv, Metastasen, Bemerkungen

3. Gab es zwischenzeitlich tumorspezifische Behandlungsmaßnahmen?

7.4.2 Dokumentationsbögen

*Erstvorstellung*

Patient		
Größe		
Gewicht		
Karnofsky-Index		
Datum Histologie		
Histologie		<input type="checkbox"/> Adeno O.N.A. <input type="checkbox"/> Pluriform <input type="checkbox"/> Kribriform <input type="checkbox"/> Solide <input type="checkbox"/> Hellzellig <input type="checkbox"/> Trabekulär <input type="checkbox"/> Anaplastisch <input type="checkbox"/> Sonstiges:
Gleason 1		
Gleason 2		
PSA bei Histologie		
Ausgangswerte	Pollakisurie	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
	Nykturie	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
	Erektile Dysfunktion	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt
	Inkontinenz	<input type="checkbox"/> Gering <input type="checkbox"/> Mittel <input type="checkbox"/> Stark <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Sonstiges:
	Sonstiges	
Ersttumor eigenschaft		<input type="checkbox"/> Ersttumor <input type="checkbox"/> Rezidiv <input type="checkbox"/> Zweittumor <input type="checkbox"/> Bemerkung:
TNM-Klassifikation		

## Anhang

---

Vorbehandlung	
Beginn der RT	
Ende der RT	
PSA zu Beginn der RT	
Bestrahlungstechnik	
Einzel dosis	
Gesamtdosis	
SI-Boost Gesamtdosis	
SI-Boost Einzel dosis	
PSA 50	
PSA zu Ende der RT	
PSA-Verlauf	

**Follow-up**

Gewicht	
Karnofsky-Index	
Spätfolgen Blase	<input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Bemerkung
Nykturie im Verlauf	<input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> Besser <input type="checkbox"/> Gleich <input type="checkbox"/> Schlechter <input type="checkbox"/> Bemerkung:
Pollakisurie im Verlauf	<input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> Besser <input type="checkbox"/> Gleich <input type="checkbox"/> Schlechter <input type="checkbox"/> Bemerkung:
Inkontinenz im Verlauf	<input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> Besser <input type="checkbox"/> Gleich <input type="checkbox"/> Schlechter <input type="checkbox"/> Bemerkung:
Erektile Dysfunktion im Verlauf	<input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> Besser <input type="checkbox"/> Gleich <input type="checkbox"/> Schlechter <input type="checkbox"/> Bemerkung:
Urethralstenose als Spätfolge	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Bemerkung:
Spätfolgen Darm	<input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Bemerkung:
Defäktio	
Miktio	
Durchfall spät	<input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> Leicht <input type="checkbox"/> Mittel <input type="checkbox"/> Stark <input type="checkbox"/> Bemerkung:
Anal-Haut/-Bereich	
Fistel als Spätfolge	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Bemerkung:

## Anhang

Schleim- Blutabgang spät	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Bemerkung:
Schmerz Analkanal im Verlauf	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Bemerkung:
Rektales Ulcus als Spätfolge	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Bemerkung:
Rektale Stenose als Spätfolge	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Bemerkung:
Tumorverhalten	<input type="checkbox"/> N.B <input type="checkbox"/> CR <input type="checkbox"/> PR <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> PD
Lymphknoten-Verhalten	<input type="checkbox"/> N.B <input type="checkbox"/> CR <input type="checkbox"/> PR <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> PD
Metastasen-Verhalten	<input type="checkbox"/> N.B <input type="checkbox"/> CR <input type="checkbox"/> PR <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> PD <input type="checkbox"/> Unbekannt
PSA im Follow-up	
Biochemisches Tumorverhalten	<input type="checkbox"/> PSA-Abfall <input type="checkbox"/> PSA gleich <input type="checkbox"/> PSA-Anstieg <input type="checkbox"/> Bemerkung:
Status	<input type="checkbox"/> Lebend <input type="checkbox"/> Tot
Todesursache	<input type="checkbox"/> Tumorabhängig <input type="checkbox"/> Tumorunabhängig <input type="checkbox"/> Bemerkung
Sonstiges	
Zusätzliche Behandlung	

## 8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. Marcus Niewald für die Überlassung des Themas, die außerordentlich gute Betreuung sowie fachliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit selbst nach Eintritt in seinen Ruhestand.

Weiterhin möchte ich meinen Dank allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes aussprechen, die mir während meiner Famulatur interessante Einblicke in den Klinikalltag ermöglichten.

Außerdem danke ich Herr Prof. Dr. Siemer, stellvertretender Klinikdirektor der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes. Er ermöglichte mir die Datensammlung aller Patienten, die sich zur Nachsorge in der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes vorstellten.

Ein herzliches Dankeschön auch an Frau Tanja Wagner, die mir bei der Erstellung der Anschreiben an die Patienten und Urologen behilflich war.

Selbstverständlich danke ich auch allen, die mich stets motiviert und unterstützt haben: meiner Familie sowie meinem Partner.

Zuletzt danke ich allen Patienten, die mir Ihr Einverständnis für die Verwertung Ihrer Daten für die vorliegende Arbeit gegeben haben.

## 9 Lebenslauf

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