UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Martiniklinik Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. Markus Graefen

Lebensqualität von Prostatakarzinompatienten unter aktiver Überwachung (Active Surveillance)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Abdulaziz Kamili aus Jazan, Saudi-Arabien

Hamburg 2021

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 20.09.2021

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Roland Dahlem

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Markus Graefen

Inhaltverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Progredienzangst	6
1.2 Prostatakarzinom	7
1.2.1 Epidemiologie	7
1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren	7
1.2.3 Symptome	9
1.2.4 Diagnostik	9
1.2.5 Pathologie	10
1.2.6 TNM-Klassifikation	12
1.2.7 Risikostratifizierung nach D'Amico	13
1.2.8 Therapie	13
2. Zielsetzung	16
3. Patienten und Methoden	17
3.1 Patienten	17
3.2 Einschlusskriterien	17
3.3 Beendigungskriterien der Studie	18
3.4 PRIAS-Protokoll (follow-up Protokoll)	18
3.5 Jährliche Befragung	19
3.6 Progredienzangst-Fragebogen (PA-F-KF)	20
3.7 Auswertung des PA-F-KF der PRIAS-Studie	
3.8 Statistische Auswertung	22
4. Ergebnisse	23
4.1 Kohortenbeschreibung	23
4.2 Ergebnisse der Progredienzangstfragebögen (PA-F-KF)	24
4.2.1 Progredienzangst der Patienten in der Gesamtkohorte	24
4.2.2 Progredienzangst der PartnerInnen in der Gesamtkoho	orte25
4.2.3 Dysfunktionale Progredienzangst in der Gesamtkohort	e25
4.3 Subgruppenanalysen	26
4.3.1 Progredienzangst im Zusammenhang mit dem Alter	26
4.3.2 Progredienzangst im Zusammenhang mit der Zeitlänge Überwachung	
4.3.3 Progredienzangst im Zusammenhang mit der Anzahl d	er Biopsien 30
4.3.4 Progredienzangst im Zusammenhang mit dem PSA-Ve	erlauf32

5. Diskussion	33
5.1 Diskussion der Studienergebnisse	33
5.2 Limitationen	36
5.3 Schlussfolgerung	38
6. Zusammenfassung	39
7. Abkürzungsverzeichnis	41
8. Tabellenverzeichnis	42
9. Abbildungsverzeichnis	42
10. Literaturverzeichnis	43
11. Danksagung	53
12. Lebenslauf	54
13. Eidesstattliche Erklärung	55

1. Einleitung

Das Prostatakarzinom (PCa) ist mit einer Inzidenz von ca. 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr als die häufigste Krebserkrankung des Mannes zu werten. Während das Lebenszeitrisiko an PCa zu erkranken ca. 11% beträgt, was bedeutet, dass einer von neun Männern in Deutschland im Laufe seines Lebens ein PCa entwickelt, liegt das Lebenszeitrisiko an einem PCa zu versterben bei 3,3% (einer von 30 Männern) (Robert Koch Institut, 2019). Etwa 75% der Tumore werden in einem frühen Stadium entdeckt und kurativ behandelt (Robert Koch Institut, 2019, Wirth et al., 2019). Dies ist dem Einsatz des prostata-spezifischen Antigentests (PSA-Test) zu verdanken (Stamey et al., 1987, Roobol et al., 2009, Schroder et al., 2012). Allerdings führte die Einführung des PSA-Tests zu einer Zunahme der Inzidenz von nicht signifikanten (latenten) Prostatakarzinomen, welche nie symptomatisch geworden wären und somit weder die Lebensqualität noch die Lebenserwartung des Patienten beeinflussen würden (Albertsen et al., 2005, Welch and Black, 2010, Bell et al., 2015).

Die definitiven Therapiemöglichkeiten des PCa, wie die radikale Prostatektomie und die Strahlentherapie, sind jedoch mit möglichen langfristigen Komplikationen wie Harninkontinenz und Impotenz assoziiert (Penson et al., 2008, Harlan et al., 2003, Steineck et al., 2002, Fransson and Widmark, 1999). Um eine "Überbehandlung" aller Prostatakarzinompatienten mit niedrigem Risiko im Frühstadium mit definitiver Therapie zu vermeiden, wurde das Konzept der aktiven Überwachung (active surveillance, AS) entwickelt (van den Bergh et al., 2007, Bul et al., 2013). Durch ein initiales Abwarten mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen im Sinne einer rechtzeitigen Feststellung von Tumorprogression zielt die aktive Überwachung darauf ab, die definitive Therapie und somit ihre Komplikationen zu verzögern oder gar ganz zu vermeiden (Wirth et al., 2019). Die aktive Überwachung erwies sich in großen, auch prospektiven Langzeitstudien als sicher (Tosoian et al., 2020, Carlsson et al., 2020). Ebenfalls ist das onkologische und pathologische Outcome radikaler Prostatektomie nach aktiver Überwachung nicht signifikant schlechter als im Falle von Patienten, bei denen direkt nach Diagnosestellung eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde (Ahmad et al., 2020). Dieses Therapiekonzept kann allerdings die Lebensqualität der Patienten durch das Leben mit unbehandeltem PCa beeinträchtigen (Dale et al., 2005, Latini et al., 2007, van den Bergh et al., 2012, Kazer et al., 2013).

Innerhalb des Spektrums psychosozialer Belastungen bei Patienten mit malignen Tumorerkrankungen befindet sich die Progredienzangst laut vielen psychologischen Studien weit vordergründig (Stark et al., 2002, Herschbach et al., 2004).

Daher wird in dieser Studie der Einfluss der aktiven Überwachung auf die Progredienzangst als Parameter für die Lebensqualität von Prostatakarzinompatienten untersucht, die sich für eine aktive Überwachung im Rahmen der PRIAS-Studie (Prostate cancer Research International: Active Surveillance Study) entschieden.

1.1 Progredienzangst

Die Angst vor Progression oder Rezidiv eines malignen Tumors wurde vor 2003 in Literaturquellen nur wenig fokussiert (Hahn, 2015). Die Arbeitsgruppe um Herschbach entwickelte im Jahr 2003 das Konstrukt der "Progredienzangst" und definierte diese als "eine reaktive, bewusst wahrgenommene Furcht, die aus der realen Erfahrung einer schweren, potenziell lebensbedrohlichen oder zur Behinderung führenden Erkrankung und ihrer Behandlung entsteht" (Dankert et al., 2003). Die Progredienzangst findet sich auf einem Kontinuum zwischen einer "funktionalen" und "dysfunktionalen" Angst wieder (Dankert et al., 2003). Um die Progredienzangst zu objektivieren, entwickelten Herschbach et al. den Progredienzangst-Fragebogen (PA-F) (Herschbach et al., 2005). Ziel dieses Fragebogens war, die Progredienzangst zu messen, um die Therapiebedürftigkeit bzw. den psychotherapeutischen Erfolg evaluieren zu können. In der Validierungsstudie gaben 96% der Patienten mit malignen Erkrankungen an, durch den PA-F verstanden worden zu sein (Herschbach et al., 2005). Der PA-F besteht aus 43 Items, welche 4 Kategorien der Progredienzangst repräsentieren (affektive Reaktionen, Partnerschaft und Familie, Arbeit, Autonomieverlust) und zudem Fragen bezüglich von Angstbewältigung enthalten.

Im Jahr 2006 wurde eine kürzere Version der PA-F von der gleichen Arbeitsgruppe entwickelt. Die Progredienzangst-Fragebogen-Kurzfassung (PA-F-KF) enthält 12 Items, welche die vier Kategorien affektive Reaktionen, Partnerschaft/Familie, Arbeit und Autonomieverlust vertreten. Mit einer signifikant positiven Korrelation zwischen der Kurzform und der Langform des Fragebogens konnte die PA-F-KF als zuverlässiges Messinstrument mit Bezug auf Progredienzangst validiert werden (Mehnert et al., 2006). Die Progredienzangst wird in funktionale und dysfunktionale Angst eingeteilt (Dankert et al., 2003). Nach Dinkel und Kollegen liegt der Cut-off für die dysfunktionale Progredienzangst bei einer Gesamtpunktzahl von 34 Punkten (Dinkel et al., 2011). Mehnert et al. definieren die Cut-off-Werte in "moderate" und "hohe" Progredienzangst, wenn 50% bzw. 75% der Fragen mit "oft" oder "sehr oft" beantwortet wurden (Mehnert et al., 2009).

Zur Fassung dysfunktionaler Progredienzangst bei Prostatakarzinompatienten der PRIAS-Studie wurde in dieser Arbeit der PA-F-KF angewandt und es wurde primär nach Dinkel und Kollegen ausgewertet.

1.2 Prostatakarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Mit etwa 25% aller malignen Erkrankungen ist das PCa die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland (Robert Koch Institut, 2019). Die Inzidenz besagte im Jahr 2016 laut dem Robert-Koch-Institut (RKI) etwa 60.000 neu erkrankte Männer. Das PCa ist auch für rund 11% aller krebsbedingten Todesfälle in Deutschland verantwortlich und gilt somit als zweithäufigste Krebstodesursache nach dem Bronchialkarzinom. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren (Robert Koch Institut, 2019). Die Inzidenz ist jedoch weltweit unterschiedlich. Während in Nordeuropa und in den USA eine höhere Inzidenz beschrieben wird, besteht eine relativ geringe Neuerkrankungsrate in Griechenland und in Südostasien (Haas et al., 2008, Ferlay et al., 2013).

Die Lebenszeitprävalenz für ein klinisch bzw. biochemisch auffälliges PCa liegt bei ca. 11% (Robert Koch Institut, 2019). Allerdings zeigt eine systemische Review von 29 Autopsiestudien zwischen 1948 und 2013, dass bei ca. 60% der im Alter von 80 Jahren verstorbenen Männern ein latentes PCa aufzufinden war. Mit latentem PCa wird ein PCa gemeint, welches weder klinisch noch biochemisch auffällig war. Auch bei unter 30-Jährigen fand sich in den Autopsiestudien im Falle von 5% ein latentes PCa (Bell et al., 2015).

1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die spezifischen Ursachen für die Entstehung eines PCa sind bisher noch nicht geklärt. Die Leitlinie der European Association of Urology (EAU) legt das zunehmende Alter, den ethnischen Ursprung und die hereditäre Vererbung als Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines PCas fest (Mottet et al., 2015).

Das zunehmende Alter

Das zunehmende Alter kann als Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines PCa wahrgenommen werden (Bell et al., 2015, Wirth et al., 2019). Während die altersspezifische Erkrankungsrate im 60. Lebensjahr etwa 150 / 100.000 Einwohner beträgt, erweist sie im 70. Lebensjahr ca. 600 Fälle / 100.000 Einwohner. Die Inzidenzkurve erreicht ab einem Alter von 70 ein Plateau (Robert Koch Institut, 2019).

Die positive Familienanamnese

Männer mit einer positiven Familienanamnese für PCa weisen ein signifikant höheres Risiko auf, an PCa zu erkranken als Männer ohne eine solche Historie. Das relative Risiko (RR) liegt bei 2,5- bis 4,3, wenn ein Verwandter ersten Grades betroffen ist (Zeegers et al.,

2003, Johns and Houlston, 2003). Etwa 9% der Männer mit PCa erweisen ein hereditär vererbtes PCa (Hemminki, 2012). Dies ist so definiert, dass mindestens drei Verwandte ein PCa aufwiesen oder dass zwei Verwandte im Alter von < 55 Jahren ein PCa entwickelten. Ein hereditäres PCa ist zwar mit einem 6 bis 7 Jahre früheren Krankheitsbeginn verbunden, jedoch unterscheidet sich die Aggressivität und der klinische Verlauf der Erkrankung nicht von den nicht-hereditären PCa (Randazzo et al., 2016, Hemminki, 2012).

Für die Aggressivität eines PCa wurden u.a. einige Keimbahnmutationen identifiziert (Pritchard et al., 2016). Bei Patienten mit metastasiertem PCa erwies die Inzidenz einer Keimbahnmutationen ca. 12%. In den meisten Fällen waren DNA-Reparaturgene betroffen (Nicolosi et al., 2019). Etwa 6% der Patienten waren Träger der BRCA-2-Mutation. Den Zusammenhang zwischen der BRCA-2 Mutation und einem aggressiven PCa konnte in anderen Studien bestätigt werden (Nyberg et al., 2020, Castro et al., 2015). Die EAU empfehlt in ihrer Leitlinie von 2020 eine frühzeitige PSA Untersuchung für BRCA-2-Muation tragende Männer im Alter von unter 40 Jahren (Mottet et al., 2020, Page et al., 2019).

Der ethnische Ursprung

Männer schwarzafrikanischen Ursprungs sind häufiger betroffen als Männer kaukasischen Ursprungs. Während die Neuerkrankungsrate bei kaukasischen Amerikanern bei 110 Fällen / 100.000 Einwohner im Jahr liegt, beträgt die Inzidenz bei afroamerikanischen Männern 170 Fälle / 100.000 Einwohner. Asiaten sind von PCa seltener betroffen (Ferlay et al., 2013).

In einer Studie von Breslow und Kollegen konnte gezeigt werden, dass wenn ein japanischer Mann von Japan nach Kalifornien auswandert, steigt sein Risiko für PCa signifikant im Vergleich zu japanischen Männern, welche in Japan leben (Breslow et al., 1977). Das weist darauf hin, dass auch Umweltfaktoren wie Ernährungsgewohnheiten, Alkoholkonsum, Sexualverhalten und die chronische Prostatitis wahrscheinlich einen Einfluss auf die Entstehung von PCa verüben (Nelson et al., 2003, Leitzmann and Rohrmann, 2012).

Exogene Risikofaktoren werden jedoch kontrovers diskutiert und derzeit besteht keine Empfehlung bezüglich einer Lifestyle-Änderung, um das Risiko für PCa zu senken (Wirth et al., 2019, Mottet et al., 2020, Richman et al., 2011).

1.2.3 Symptome

Das PCa verläuft im Frühstadium asymptomatisch und wird meistens als Zufallsbefund im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung entdeckt. Symptomatisch wird das PCa erst im Spätstadium, meistens ab dem Zeitpunkt, wenn die Prostata die Nachbarorgane infiltriert, dabei sind Hämaturie, Inkontinenz, Impotenz, Harnverhalt oder Knochenschmerzen bei ossärer Metastasierung die Folge (Wirth et al., 2019, Mottet et al., 2020).

1.2.4 Diagnostik

Die Basisdiagnostik eines PCa besteht in der Bestimmung des PSA und der digitalen rektalen Untersuchung (DRU). Bei suspekten Befunden in der Basisdiagnostik wird eine transrektale, sonographisch gesteuerte Prostatastanzbiopsie durchgeführt. Falls trotz negativem Biopsiebefund noch ein Verdacht auf PCa fortbesteht, empfehlen die EAU die Durchführung einer multiparametrischen MRT (mpMRT) im Sinne einer Beurteilung der Dichteunterschiede und gegebenenfalls eine gezielte Re-Biopsie. Wird ein Tumor in der Biopsie gesichert, kann je nach Risikoprofil eine Stagingsdiagnostik mit mpMRT, Kontrastmittel-CT, Knochenszintigraphie und gegebenenfalls Laparoskopie eingeleitet werden (Wirth et al., 2019, Mottet et al., 2020).

Digitale rektale Untersuchung (DRU)

Die meisten PCa erweisen sich in der peripheren Zone der Prostata und können in einigen Fällen bei einer DRU als suspekter Befund erfasst werden. Die Untersuchung ist zwar kostengünstig, erweist jedoch eine niedrige Sensitivität und eine moderate Spezifität. Daher ist sie als alleinige Untersuchung in der Basisdiagnostik als nicht ausreichend zu werten (Wirth et al., 2019, Mottet et al., 2020). Eine derbe asymptomatische Prostata in der DRU ist auch bei normalem PSA-Wert eine Indikation für weitere Diagnostik (Okotie et al., 2007, Gosselaar et al., 2008). Etwa bei 18% der Fälle wird das PCa von nur verdächtiger DRU unabhängig vom PSA-Wert erkannt (Richie et al., 1993).

Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Die PSA Bestimmung als Tumormarker hat die PCa-Diagnostik wahrhaftig revolutioniert (Stamey et al., 1987). Das PSA ist sowohl ein diagnostischer Tumormarker als auch ein Verlaufsparameter in der Therapie des PCa (Wirth et al., 2019). Allerdings ist das PSA organspezifisch und nicht tumorspezifisch, und kann auch bei benigner Prostatahyperplasie, Prostatitis oder durch Manipulation beispielsweise durch eine DRU erhöht sein (Meigs et al., 1996). Daher muss die Blutentnahme für die Bestimmung des PSA-Werts vor der DRU durchgeführt werden (Wirth et al., 2019). Das PSA ist ein

kontinuierlicher Parameter, im Rahmen dessen höhere Werte auf eine höhere Wahrscheinlichkeit für PCa hinweisen. Die S3-Leitlinie für Prostatakarzinom 2019 sieht einen PSA-Wert ≥ 4 ng/ml oder einen auffälligen Anstieg als suspekten Befund und empfehlt die Durchführung einer Prostatabiospie (Harris and Lohr, 2002, Wirth et al., 2019).

Multiparametrische MRT (mpMRT)

Die mpMRT ist eine T2-gewichtete Bildgebung, bei der die klinisch signifikanten PCa zuverlässig dargestellt werden können. Zudem kann eine extrakapsuläre Ausbreitung des Tumors beurteilt werden (Solyanik et al., 2017). Im Rahmen der Primärdiagnostik wies die mpMRT bis 2018 keinen Stellenwert auf. Nach der aktuellen DGU-Leitlinie sollte bei fortbestehendem Karzinomverdacht, trotz negativer systematischer Biopsie, eine mpMRT und gegebenenfalls eine MRT-gezielte Re-Biopsie durchgeführt werden. Ebenfalls empfehlt die Leitlinie die Durchführung einer mpMRT vor Einschluss in die aktive Überwachung (Wirth et al., 2019, Gayet et al., 2016, de Gorski et al., 2015).

Prostatabiopsie

Für die Diagnosestellung eines PCa muss eine bioptische Probe gewonnen und histologisch anschließend untersucht werden. Diesbezüglich erfolgt eine transrektale sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie mit Entnahme von in der Regel 10-12 Gewebszylinder (Wirth et al., 2019).

Die MRT-gesteuerte Biopsie kann ca. 10% mehr signifikante PCa entdecken als die sonographisch-gesteuerte Biopsie (Schoots et al., 2015, Behrens et al., 2018). Allerdings werden signifikante PCa im Rahmen einer alleinigen MRT-gezielten Biopsie nicht erfasst, sodass die beste Detektionsrate bei der Kombination aus MRT-gesteuerter, gezielter plus systematischer Biopsie erreicht werden kann (Siddiqui et al., 2015, Filson et al., 2016, Porpiglia et al., 2016).

1.2.5 Pathologie

Die meisten PCa sind azinäre Adenokarzinome (Gleason and Mellinger, 1974). Diese sind in über 85% aller Fälle in der Peripherzone (Außenzone) der Prostata lokalisiert und weisen Kernatypien und Architekturstörungen der Drüsen auf. Die Beurteilung dieser drüsenmorphologischen Veränderung gilt als Grundlage für das Grading eines PCa (Epstein et al., 2016a). Das sogenannte Grading ist sowohl für die Therapieentscheidung als auch für die Prognose eines PCa von essenzieller Bedeutung.

Zum Grading eines PCa etablierte sich der modifizierte Gleason-Score nach der International Society of Urological Pathology von 2005 (ISUP 2005) (Epstein et al., 2005, Helpap and Egevad, 2007). Hierbei wird die Drüsenmorphologie einem fünfstufigen Gleason-Grad zugeteilt (Tab 1).

Tab. 1: Einteilung der histologischen Wachstumsmuster (Helpap and Egevad, 2007).

Gleason-Grad	Drüsenmorphologie							
1	Scharf begrenzter Knoten, Drüsen gleichförmig, dicht gepackt und mittelgroß.							
2	Nicht gänzlich scharf begrenzter Knoten, Drüsen lockerer und ungleichmäßiger.							
3	Unscharfer Knoten, Drüsen klein und ungleichmäßig, evtl. kleine solide Bezirke.							
4	Tumorbereich unscharf, Drüsen meist ohne Innenraum, verschmolzene Drüsen, solide Bezirke.							
5	Tumorbereich unscharf, Tumorgewebe nicht mehr als Drüsengewebe erkennbar, ggf. Bildung von Tumorzellnester mit zentraler Nekrose.							

Der Gleason-Score errechnet sich aus der Summe zweier Gleason-Grade, welche sich vom gewonnenen Material als abhängig erweist. Handelt es sich um eine Stanzbiopsie, werden der häufigste und der am schlechtesten differenzierte Grad addiert "the most" + "the worst". Bei einem Prostatektomiepräparat werden der häufigste und der zweithäufigste summiert. Wenn das Präparat noch geringe Anteile schlecht differenzierter Gleason-Grade enthält, wird diese anhand der Bezeichnung Tertiärgrad angegeben (Beispiel: Gleason-Score 3+3, Tertiärgrad 5) (Sauter et al., 2018). Heutzutage werden die Gleason-Grade 1 und 2 kaum noch diagnostiziert. Dementsprechend weist das PCa mit der günstigsten Differenzierungsgrad den Gleason 3+3=6 auf (Epstein et al., 2016a).

Allerdings empfehlen die aktuellen Leitlinien, den Gleason-Score nach ISUP 2014 (auch WHO-Graduierung 2016 genannt) zu graduieren (Wirth et al., 2019, Mottet et al., 2020). Diese Graduierung birgt unter anderem den Vorteil, dem klinisch signifikanten Unterschied zwischen den Gleason 3+4 und 4+3 Beachtung zu schenken (Tab. 2) (Epstein et al., 2016a, Humphrey et al., 2016).

Tab. 2: Graduierung des PCa nach ISUP 2014 / WHO 2016 (Epstein et al., 2016a, Epstein et al., 2016b, Helpap et al., 2016, Humphrey et al., 2016)

Gleason-Score (ISUP-Graduierung 2005)	ISUP 2014 / WHO 2016 Graduierung
≤ 3+3 ≤ 6	Gradgruppe 1: hoch differenziert
3+4= 7	Gradgruppe 2: mäßig differenziert
4+3= 7	Gradgruppe 3: mäßig bis wenig differenziert
4+4= 8	Gradgruppe 4: wenig differenziert
4+5=9	
5+4=9	Gradgruppe 5: wenig bis undifferenziert
5+5=10	

1.2.6 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation umschreibt die anatomische Ausbreitung einer malignen Tumorerkrankung. Dies gilt als Grundlage für die Bestimmung des Erkrankungsstadiums und ist somit wichtig für die Therapieentscheidung (Tab. 3).

Tab. 3: TNM-Klassifikation des PCa (Wittekind, 2017).

TNM	Ausdehnung			
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor: Weder tast- noch sichtbar			
Т2	Auf die Prostata beschränkt, Prostatakapsel intakt - T2a: Befall von <50% eines Seitenlappens - T2b: Befall von >50% eines Seitenlappens - T2c: Befall beider Seitenlappen			
Т3	Extraprostatisches Tumorwachstum, Tumor durchbricht Prostatakapsel - T3a: Extrakapsuläre Ausbreitung - T3b: Samenblaseninfiltration			
T4	Infiltration von Nachbarorganen: Harnblase, Rektum, Schließmuskel oder Beckenwand			
N1	Regionärer (pelvine) Lymphknotenbefall			
M1	Fernmetastase - M1a: extraregionäre Lymphknotenmetastasen - M1b: Knochenmetastasen - M1c: andere Metastasen			

1.2.7 Risikostratifizierung nach D'Amico

Bezüglich der Einschätzung der biologischen Aggressivität eines PCa und zur Therapieentscheidung wird in heutiger Zeit die Risikostratifizierung nach D'Amico angewandt (D'Amico et al., 1998). Drei Parameter sind dafür entscheidend: der PSA-Wert, das Gleason-Score und die TNM-Klassifikation. Für ein geringes Riskoprofil müssen alle im Weiteren genannten Kriterien erfüllt sein (Tab. 4).

Tab. 4: Risikostratifizierung nach D'Amico (D'Amico et al., 1998).

Risiko	Kriterien für die Einteilung
gering	 PSA < 10 ng/ml <u>und</u> Gleason-Score ≤ 6 <u>und</u> ≤ T2a, N0, M0
mittel	PSA 10–20 ng/ml oderGleason-Score =7 odercT2b, N0, M0
hoch	 PSA >20 ng/ml oder Gleason-Score ≥ 8 oder cT2c oder >N1 oder M1

1.2.8 Therapie

Bezüglich der Therapie des Prostatakarzinoms bieten sich mehrere Therapieoptionen an, welche von TNM-Klassifikation, Risikoprofil nach D'Amico und Komorbiditäten bzw. Lebenserwartung des Patienten abhängig sind (Wirth et al., 2019, Mottet et al., 2020). Bei nicht-metastasiertem PCa kann zwischen radikaler Prostatektomie (RP), perkutaner Strahlentherapie, Brachytherapie und aktiver Überwachung gewählt werden. Die aktive Überwachung und die Low-Dose-Rate (LDR-) Brachytherapie bieten sich nur bei niedrigem Risikoprofil an (Klotz et al., 2010, Kupelian et al., 2004). Bei fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren besteht zudem die Therapieoption einer Antihormontherapie (James et al., 2017). Bei einer Lebenserwartung von unter 10 Jahren und einem Fehlen von Symptomen kann eine langfristige Beobachtung nach dem "watchful waiting" Konzept erfolgen und vorteilhaft sein (Aus et al., 2005).

Nach Aufklärung über therapeutische Ergebnisse und potentielle Nebenwirkungen jeder Therapieform soll gemeinsam mit dem Patienten eine partizipative Entscheidung für eine Therapie getroffen werden (Wirth et al., 2019, Mottet et al., 2020), denn Nebenwirkungen wie Harninkontinenz und erektile Dysfunktion können durchaus eine massive Einschränkung der Lebensqualität bewirken (Penson et al., 2008, Harlan et al., 2003, Steineck et al., 2002, Fransson and Widmark, 1999).

Radikale Prostatektomie (RP)

Die RP ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal begrenztem und lokal fortgeschrittenem PCa. Hierbei werden zusätzlich zur Prostata auch die Prostatakapsel, die Samenblasen und die prostatanahen Anteile der Samenleiter mitentfernt (Wirth et al., 2019). Bei hohem Risikoprofil bzw. gesichertem Lymphknotenbefall findet zusätzlich die pelvine Lymphadenektomie Anwendung. Obwohl der Überlebensvorteil durch die Lymphadenektomie bisher nicht eindeutig bewiesen ist, nimmt sie eine diagnostische Rolle für die Entscheidung über eine adjuvante Therapie ein (Schumacher et al., 2008, Fossati et al., 2017).

Aufgrund der anatomischen Lage der Prostata können neben allgemeinchirurgischen Komplikationen wie Blutungen und Infektionen auch Stressinkontinenz (5-15%) und Impotenz (30-80%) auftreten und die Folge sein (Pompe et al., 2017, Coughlin et al., 2018, Haese et al., 2019). Außerdem besteht postoperativ immer eine Sterilität, da die Samenleiter durchtrennt werden (Tran et al., 2015). Bei geringem und mittlerem Risikoprofil und nach Abwägung des Risikos für eine R1-Resektion kann in heutiger Zeit eine nervenschonende RP durchgeführt werden, um eine Belastungsinkontinenz und eine erektile Dysfunktion zu vermeiden (Mandel et al., 2016). Postoperativ sollte der PSA-Wert in den Nullbereich abfallen. Wird ein PSA-Wert von > 0,2 ng/ml in mindestens zwei Messungen bestätigt, spricht man von einem biochemischen Rezidiv, dieser muss diagnostisch abgeklärt werden (Wirth et al., 2019).

Radiotherapie (RT)

Differente strahlentherapeutische Behandlungsmethoden werden in der Therapie des PCa eingesetzt. Die perkutane (externe) Strahlentherapie ist eine primäre Therapieoption des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen PCa, welche gleich der RP ist. Insgesamt wird eine Dosis von 74 bis 80 Gy mit Einzeldosen von 2 Gy täglich über einen Zeitraum von zwei Monaten verabreicht. Bei Patienten mit mittlerem Risikoprofil nach D'Amico wird eine Antihormontherapie für sechs Monate bzw. für 18-36 Monate bei hohem Risikoprofil empfohlen. Die zusätzliche Miteinbindung von Antihormontherapie konnte im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie einen signifikanten Überlebensvorteil erweisen (Bolla et al., 2002, Nabid et al., 2018, Wirth et al., 2019).

Zu den Komplikationen der perkutanen Strahlentherapie zählt auch Impotenz, welche mit einer Latenz von mehreren Jahren in 20% bis 77% der Fälle auftritt (Wirth et al., 2019). Außerdem kann durch die ionisierenden Strahlen ein Zweitmalignom entstehen. Allerdings beträgt das Risiko für die Entstehung eines Zweitmalignoms (z.B. Blase oder Rektum) nur 1% in den folgenden 10 Jahren nach erfolgter Bestrahlung (Wallis et al., 2016).

Im Falle von PCa im Stadium von cT2b - cT3, N0, M0 kann anstelle von einer Antihormontherapie eine high dose rate Brachytherapie (HDR-Brachytherapie) durchgeführt werden (Nilsson et al., 2004, Wirth et al., 2019). Hier werden für eine kurze Zeit Strahlenträger mit Iridium-196 in die Prostata platziert. Diese entfalten ihre Wirkung mit einem steilen Dosisabfall nur lokal und es kann somit eine hohe Strahlendosis unter Schonung der umliegenden Gewebe verabreicht werden.

Eine weitere Form der Strahlentherapie beim PCa ist die low dose rate Brachytherapie (LDR-Brachytherapie), welche sich nur im Falle von Patienten mit niedrigem Risiko als Therapieoption anbietet (Kupelian et al., 2004, Wirth et al., 2019). Hier werden radioaktive "Seeds" in die Prostata implantiert, welche eine niedrige Strahlendosis über eine sehr lange Zeit absondert.

Aktive Überwachung (active surveillance, AS)

Die aktive Überwachung ist ein kuratives Therapiekonzept für Patienten mit niedrigem Risikoprofil nach D'Amico. Durch ein initiales Abwarten mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen mittels DRU, PSA-Tests und Biopsien zielt die AS darauf ab, die unerwünschten Therapiekomplikationen definitiver Therapien zu verzögern oder gar gänzlich zu vermeiden. Gleichzeitig soll die AS auch den richtigen Zeitpunkt für eine definitive Therapie für diejenigen, welche diese letztendlich benötigen, erzielen (Bastian et al., 2009, Klotz, 2005, Bruinsma et al., 2017, Klotz et al., 2010). Allerdings ist das Risiko der nicht-rechtzeitigen Einleitung einer definitiven Therapie denkbar. Deshalb sollte über alle Vor- und Nachteile sowie über alle weiteren Therapieoptionen dringendst aufgeklärt werden (Wirth et al., 2019, Mottet et al., 2020).

Watchful Waiting (WW)

Die aktive Überwachung ist von dem watchful waiting Konzept (WW) abzugrenzen. Das WW ist ein palliatives Konzept, im Rahmen dessen aufgrund von tumorunabhängiger Einschränkung der Lebenserwartung von unter 10 Jahren auf eine definitive Therapie verzichtet wird (Aus et al., 2005, Parker, 2005). Erst bei symptomatischem Tumorprogress werden palliative Maßnahmen wie Antihormontherapie oder analgetische Bestrahlung von Knochenmetastasen durchgeführt (Herden et al., 2016). Nach diesem Konzept werden meistens ältere Patienten ab etwa 80 Jahren oder Patienten mit schweren Begleiterkrankungen behandelt (Herlemann and Stief, 2016).

Tab. 5: Unterschiede zwischen der aktiven Überwachung und dem watchful waiting Konzept (Mottet et al., 2020).

Kriterien	Aktive Überwachung	Watchful Waiting
Therapiekonzept	Kurativ	Palliativ
Patient	Nur für Patienten mit niedrigem Risiko und Lebenserwartung > 10 Jahre	Meistens ältere Patienten und Patienten mit schweren Komorbiditäten und Lebenserwartung < 10 Jahre
Follow-up	Vordefinierter Zeitplan	Patientenspezifisch
Untersuchungen	DRU, PSA-Kontrollen, Re-Biopsie, mpMRT	Nicht vordefiniert
Ziel	Minimierung der behandlungs- bedingten Toxizität, ohne Beein- trächtigen des Überlebens	Minimierung der behand- lungsbedingten Toxizität

2. Zielsetzung

In der Martini-Klinik werden seit 2009 Patienten, welche für eine aktive Überwachung geeignet sind, aufgeklärt und in die PRIAS-Studie eingeschlossen und integriert. Zusätzlich zu den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen nach dem Follow-up Protokoll der PRIAS-Studie füllten Patienten der Martini-Klinik und ihre PartnerInnen einen Fragebogen bezüglich der Progredienzangst aus. Eine Auswertung der Progredienzangst dieser Patienten und deren PartnerInnen liegt bisher nicht vor. Ziel dieser Arbeit ist, den Einfluss der aktiven Überwachung auf die Progredienzangst als Parameter für die Lebensqualität von Prostatakarzinompatienten und deren PartnerInnen zu untersuchen.

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Prostatakarzinompatienten der Martini-Klinik, welche sich für eine aktive Überwachung im Rahmen der PRIAS-Studie entschieden, wurden retrospektiv unter Beobachtung gesetzt. Es erfolgte eine Rekrutierung von insgesamt 271 Patienten, welche zwischen 2009 und 2018 erhoben wurden. Die Patienten erfüllten initial alle Kriterien für ein lokal begrenztes Prostatakarzinom mit geringem Risikoprofil nach D'Amico und somit alle Einschlusskriterien für die PRIAS-Studie (van den Bergh et al., 2007, Bul et al., 2013). Nach Aufklärung über alle Therapieoptionen, Nebenwirkungen und Komplikationen entschieden sich die Patienten für das Konzept der aktiven Überwachung gemäß der PRIAS-Studie.

3.2 Einschlusskriterien

Für eine aktive Überwachung müssen Patienten sämtliche Kriterien für ein lokal begrenztes Prostatakarzinom mit geringem Risikoprofil nach D'Amico erfüllen (Klotz, 2005, van den Bergh et al., 2007, Bul et al., 2013):

- Adenokarzinom der Prostata
- TNM Stadium T1c oder T2, N0, M0
- Gleason-score ≤ 6
- PSA initial ≤ 10 ng/ml
- PSA Dichte < 0,2
- Kleine Tumormasse in der Stanzbiopsie: ≤ 2 tumortragende Stanzen mit jeweils ≤ 50% Tumor pro Stanze.
- Patient ist f
 ür eine kurative Therapie geeignet.
- Patientenwunsch nach Aufklärung über Vor- und Nachteile aller möglichen Therapieoptionen.

Primär ausgeschlossen wurden grundsätzlich Patienten, welche primär nicht bestrahlt oder operiert werden können oder wollen, oder jene, welche früher therapiert wurden.

3.3 Beendigungskriterien der Studie

Die PRIAS-Studie muss beendet werden, wenn einer dieser Punkte erfüllt wird (van den Bergh et al., 2007).

- Patientenwunsch zu einer definitiven Therapie
- PSA ≥ 20
- PSA-Verdopplungszeit unter 3 Jahren
- ≥ 3 tumortragende Stanzbiopsien
- Gleason-score ≥ 7
- T-Stadium ≥ T3

Auch jene Patienten, welche keinen dieser Punkte erfüllten, jedoch sehr alt waren oder eine andere Erkrankung mit verkürzter Lebenserwartung unter 10 Jahren aufwiesen, wurden aus der PRIAS-Studie ausgeschlossen und nach dem "watchful waiting" Konzept im Weiteren beobachtet.

3.4 PRIAS-Protokoll (follow-up Protokoll)

Zum Follow-up wurden PSA-Wert Bestimmungen, digitale rektale Untersuchungen (DRU) und Stanzbiopsien in differenten Zeitintervallen durchgeführt (Tab. 6).

Der **PSA-Wert** wurde durch den behandelnden Urologen in den ersten zwei Jahren alle 3 Monate gemessen. Bei stabilem PSA-Wert durfte er alle 6 Monate bestimmt werden.

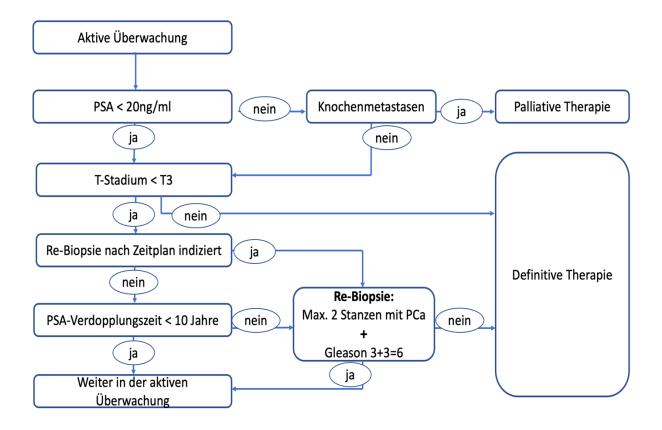
Die **DRU** wurde bei jedem zweiten Arztbesuch durchgeführt. Dies entspricht in den ersten zwei Jahren alle sechs Monate, im Weiteren alle zwölf Monate.

Die **Re-Biopsien** wurden standardmäßig nach einem, 4, 7 und 10 Jahren durchgeführt. Bei einer PSA-Verdopplungszeit von unter 10 Jahren sollte jährlich re-biopsiert werden.

Tab. 6: Zeitplan der Follow-ups (van den Bergh et al., 2007)

Jahr			1				2	2		;	3	4	1	;	5	(3	-	7
Monat	0	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
PSA	Х	Х	х	Х	X	X	X	Х	Х	Х	Х	Х	X	Х	X	X	X	X	Х
DRU	X		Х		X		Х		Х		Х		X		X		X		Х
Standard- Biopsien	X				X								X						Х

Abb. 1: PRIAS-Follow-up Entscheidungsbaum (van den Bergh et al., 2007)



3.5 Jährliche Befragung

Zusätzlich zum Follow-up Protokoll der PRIAS-Studie füllten die Patienten der Martini-Klinik auch einen Fragebogen aus. Dieser Fragebogen enthält vor allem Fragen zur Progredienzangst, welche sowohl vom Patienten als auch von seinem/r PartnerIn beantwortet werden soll.

Der Fragebogen besteht aus nachfolgenden Elementen:

- Persönliche Daten
- Fragen bezüglich des Befindens
- Progredienzangst-Fragebogen für den Patienten
- Progredienzangst-Fragebogen für Ehefrau/Lebensgefährtin/Partner
- Fragen zu Unterstützungsangeboten
- EPIC-26 Kurzform

3.6 Progredienzangst-Fragebogen (PA-F-KF)

Der Progredienzangst-Fragebogen, welcher in dieser Studie Anwendung fand, entspricht dem Progredienzangst-Fragebogen-Kurzfassung (PA-F-KF) nach Herschbach und Kollegen mit Ausschluss von Fragenummer 10, die besagt: "Ich mache mir Sorgen, dass meine Medikamente meinem Körper schaden könnten", da Patienten in der aktiven Überwachung keine Medikamente für die Therapie des Prostatakarzinoms einnehmen.

Der PA-F-KF in der PRIAS-Studie besteht aus 11 Fragen. Diese Fragen werden nach Herschbach und Kollegen in vier Kategorien unterteilt: affektive Reaktionen, Partnerschaft und Familie, Beruf, und Autonomieverlust (Tab. 7). Die Fragen können mit "nie", "selten", "manchmal", "oft" oder "sehr oft" beantwortet werden.

3.7 Auswertung des PA-F-KF der PRIAS-Studie

Die Auswertung des PA-F-KF erfolgte anhand einer Skala von 1-5. Jede Frage kann einen Wert zwischen 1 "nie" und 5 "sehr oft" annehmen, wobei eine höhere Punktzahl eine stärkere Angstsymptomatik pro Frage reflektiert.

Die Gesamtauswertung erfolgte durch die Summe der Punktwerte aller 11 Fragen (minimal 11 und maximal 55 Punkte). Dinkel et. al. legten den Grenzwert zwischen funktionaler und dysfunktionaler Progredienzangst bei 34 von insgesamt 60 Punkten fest (Dinkel et al., 2011). Der Cut-off für den PA-F-KF der PRIAS-Studie lag dementsprechend bei einem Wert von 31,2 von 55 Punkten. Es sind allerdings weitere Methoden zu verzeichnen, um die Ergebnisse des PA-F-KF zu beschreiben. Mehnert und Kollegen bewerten die Progredienzangst als "moderat", wenn 50% der Fragen mit "oft" oder "sehr oft" beantwortet wurden. Bei 75% oder mehr wurde sie als "hohe" Progredienzangst bewertet (Mehnert et al., 2009).

Sowohl die gesamte Progredienzangst des Patienten und seiner/m Partners/in, als auch die einzelnen Progredienzangstkategorien (affektive Reaktionen, Partnerschaft/Familie, Arbeit und Autonomieverlust) wurden untersucht. Verglichen wurde die Progredienzangst in differenten Kohorten:

- in Patienten unter vs. über 65 Jahre.
- im ersten Jahr vs. nach einem Jahr nach Diagnosestellung.
- in Abhängigkeit der Anzahl der durchgeführten Biopsien.
- Progredienzangst der PartnerInnen.

Progredienzangst-Fragebogen (PA-F-KF) aus der PRIAS-Studie

D1 paf_t1										
		nie	selten	manchmal	oft	sehr oft				
1.	Wenn ich an den weiteren Verlauf meiner Erkrankung denke, bekomme ich Angst.									
2.	Vor Arztterminen oder Kontrolluntersuchungen bin ich ganz nervös.									
3.	Ich habe Angst vor Schmerzen.									
4.	Der Gedanke, ich könnte im Beruf nicht mehr so leistungsfähig sein, macht mir Angst.									
5.	Wenn ich Angst habe, spüre ich das auch körperlich (z.B. Herzklopfen, Magenschmerzen, Verspannung).									
6.	Die Frage, ob meine Kinder meine Krankheit auch bekommen könnten, beunruhigt mich.									
7.	Es beunruhigt mich, dass ich im Alltag auf fremde Hilfe angewiesen sein könnte.									
8.	Ich habe Sorge, dass ich meinen Hobbys wegen meiner Erkrankung irgendwann nicht mehr nachgehen kann.			0						
9.	Ich habe Angst vor drastischen medizinischen Maßnahmen im Verlauf der Erkrankung.									
10.	Mich beunruhigt, was aus meiner Familie wird, wenn mir etwas passieren sollte.									
11.	Der Gedanke, ich könnte wegen Krankheit in der Arbeit ausfallen, beunruhigt mich.									
D2	Vom Lebenspartner auszufüllen!									
paf_t1	-			wählen zwisch	nen "nie"	, "selten",				
		nie	selten	manchmal	oft	sehr oft				
1.	Wenn ich an den weiteren Verlauf der Erkrankung meines Mannes denke, bekomme ich Angst.									
2.	Vor Arztterminen oder Kontrolluntersuchungen bin ich ganz nervös.									
3.	Ich habe Angst, mein Mann könnte Schmerzen bekommen.									
4.	Der Gedanke, mein Mann könnte im Beruf nicht mehr so leistungsfähig sein, macht mir Angst.									
5.	Wenn ich Angst habe, spüre ich das auch körperlich (z.B. Herzklopfen, Magenschmerzen, Verspannung).									
6.	Die Frage, ob meine Kinder seine Krankheit auch bekommen könnten, beunruhigt mich.									
7.	Es beunruhigt mich, dass mein Mann im Alltag auf fremde Hilfe angewiesen sein könnte.									
8.	Ich habe Sorge, dass mein Mann seinen Hobbys wegen seiner Erkrankung irgendwann nicht mehr nachgehen kann.									
9.	lch habe Angst vor drastischen medizinischen Maßnahmen im Verlauf der Erkrankung.									
10.	Mich beunruhigt, was aus meiner Familie wird, wenn meinem Mann etwas passieren sollte.									
11.	Der Gedanke, mein Mann könnte wegen Krankheit in der Arbeit ausfallen, beunruhigt mich.									

Tab. 7: Die vier Kategorien der Progredienzangst und die dazugehörigen Items (Mehnert et al., 2006).

Kategorie	Fragenummer						
Affektive Reaktionen							
Krankheitsverlauf	1						
Arzttermin	2						
Schmerzen	3						
Körperliche Angst	5						
Drastische Therapie	9						
Partnerschaft und Familie							
Vererbung an Kinder	6						
Familie	10						
Beruf							
Leistungsfähigkeit im Beruf	4						
Arbeitsunfall	11						
Autonomieverlust							
Fremde Hilfe im Alltag 7							
Hobbys	8						

3.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung umfasst eine deskriptive Statistik bezüglich der Beurteilung des Einflusses der aktiven Überwachung auf die Progredienzangst und somit bezüglich der Lebensqualität der Patienten.

Zu der deskriptiven Statistik zählten Häufigkeit und Proportionen für kategoriale Variablen wie Gleason-Score und PA-F-KF. Für kontinuierlich kodierte Variablen wie Alter und PSA-Wert wurden Mittelwerte, Mediane und Spannweiten angegeben.

Subgruppenanalysen wurden für Patienten in Abhängigkeit vom Alter (unter vs. über 65 Jahre), von Zeitpunkt des Ausfüllens des PA-F-KF (im ersten Jahr vs. nach einem Jahr nach Diagnosestellung) und von Anzahl der durchgeführten Biopsien (≤ 2 vs. ≥ 3 Biopsien) durchgeführt. Auch die Progredienzangst der Partnerin / des Partners wurde im Vergleich mit dem jeweiligen Patienten analysiert.

Für alle statistischen Analysen wurde R software environment for statistical computing and graphics (Version 3.4.3) angewandt. Alle Tests gestalteten sich zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von p < 0.05.

4. Ergebnisse

4.1 Kohortenbeschreibung

Es erfolgte eine Auswertung von insgesamt 271 Patienten, welche zwischen Februar 2009 und November 2018 erhoben wurde. Die Patienten erfüllten initial alle Kriterien für ein lokal begrenztes Prostatakarzinom mit geringem Risikoprofil nach D'Amico und somit alle Einschlusskriterien bezüglich der PRIAS-Studie. Insgesamt wurden 72 Patienten, welche den PA-F-KF nicht (korrekt) ausfüllten, aus der Studie ausgeschlossen. Der PA-F-KF wurde von 199 Patienten und 96 PartnerInnen ausgefüllt.

Im Median betrug das Patientenalter bei der Diagnosestellung 66 Jahre und die Zeit zwischen Diagnosestellung und dem Ausfüllen des PA-F-KF 166 Tage. Die Patienten erwiesen zwei Biopsien und ein MRT im Median (Tab. 8).

Tab. 8: Kohortenbeschreibung.

Variable	Median	Interquartilsabstand (IQR)
Alter bei Diagnosestellung	66	60,3 – 70,8
Zeit bis zum Ausfüllen des PA-F-KF (Tage)	166	66 - 428
Anzahl der Biopsien	2	2 - 3
Anzahl der MRTs	1	0 - 1

Der Verlauf des PSA-Werts war im Falle von mehr als der Hälfte aller Patienten undulierend. Während der PSA-Verlauf bei ca. 25% der Patienten gleichbleibend war (stabil), stieg er bei etwa 20% der Patienten über die Zeit in der aktiven Überwachung kontinuierlich an (Tab. 9).

Tab. 9: PSA-Verlauf der Gesamtkohorte.

PSA-Verlauf	Häufigkeit in n	Häufigkeit in %
Ansteigend	41	20,6%
Undulierend	105	52,8%
Gleichbleibend	47	23,6%
Sinkend	4	2%

4.2 Ergebnisse der Progredienzangstfragebögen (PA-F-KF)

4.2.1 Progredienzangst der Patienten in der Gesamtkohorte

Die Auswertung der PA-F-KF für Patienten ergab eine mediane Gesamtpunktzahl von 23 von maximal 55 Punkten (Tab. 10). In den einzelnen Kategorien der Progredienzangst erwies sich für die Gesamtkohorte im Median auch keine dysfunktionale Angst. Bei einer Punktzahl von unter 31,2 ist keine dysfunktionale Angst nach Dinkel et. al bestehend, wie in Abschnitt 3.7 dargestellt. Eine Punktzahl von über 31,2 und somit eine dysfunktionale Progredienzangst war im Falle von 32 Patienten nachweisbar (Tab. 12). Nach Mehnert et al. wiesen 94% der Patienten (167) eine niedrige, 5% (10) eine moderate und weniger als 1% eine hohe Progredienzangst auf.

Tab. 10: Auswertung der Progredienzangst der Gesamtkohorte (Patienten)

Kategorien der F	Punktzahl der Progredienzangst (maximale Punktzahl)	
Progredienzangst der	Median	23 (55)
Patienten (Gesamtpunktzahl)	Interquartilsabstand (IQR)	18,2 – 29
Affektive Reaktion	Median	12 (25)
Allektive Reaktion	IQR	9 – 14
Partnerschaft und	Median	4 (10)
Familie	IQR	3 – 6
Beruf	Median	2 (10)
Defui	IQR	2 – 4
Autonomiovorlust	Median	4 (10)
Autonomieverlust	IQR	3 – 6

4.2.2 Progredienzangst der PartnerInnen in der Gesamtkohorte

Mit Bezug auf die PartnerInnen ergab sich bei der Auswertung des PA-F-KF eine mediane Gesamtpunktzahl von 26 Punkten (Tab. 11). In den einzelnen Kategorien der Progredienzangst erwies sich für die Gesamtkohorte der PartnerInnen im Median auch keine dysfunktionale Angst. Der Cut Off-Wert von > 31,2 und somit eine dysfunktionale Angst wurde von 22 der 96 Patienten erreicht (Tab. 12).

Nach Mehnert et al. wiesen 89% der PartnerInnen (85) eine niedrige, 2% (2) eine moderate und 9% (9) eine hohe Progredienzangst auf.

Tab. 11: Auswertung der Progredienzangst der Gesamtkohorte (PartnerInnen)

Kategorien der P	Punktzahl der Progredienzangst (maximale Punktzahl)	
Progredienzangst der	Median	26 (55)
PartnerInnen (Gesamtpunktzahl)	IQR	20 – 31
Affektive Reaktion	Median	14 (25)
Allektive Reaktion	IQR	11 – 16
Partnerschaft und Familie	Median	5 (10)
Fartherschaft und Familie	IQR	3 – 6
Beruf	Median	2 (10)
Derui	IQR	2 – 4
Autonomieverlust	Median	4,5 (10)
	IQR	3 – 6

4.2.3 Dysfunktionale Progredienzangst in der Gesamtkohorte

In der Gesamtkohorte wurde bei 32 Patienten und 22 PartnerInnen eine dysfunktionale Progredienzangst nach Dinkel et al. erörtert (Tab. 12).

Mittels Chi-Quadrat-Test wurde die Häufigkeit der dysfunktionalen Progredienzangst bei Patienten und PartnerInnen untersucht. Hierbei wurde kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen gefunden (p=0,17).

Tab. 12: Die Häufigkeit einer dysfunktionalen Progredienzangst in der Gesamtkohorte.

Overall		Funktionale Progredienzangst	Dysfunktionale Progredienzangst	p-Wert
Patienten	178	146 (82%)	32 (18%)	0.47
PartnerInnen	96	74 (77%)	22 (23%)	0,17

4.3 Subgruppenanalysen

Nicht nur die Progredienzangst der Gesamtkohorte wurde untersucht, sondern auch ein möglicher Zusammenhang zwischen der Progredienzangst allgemein bzw. dysfunktionaler Progredienzangst und weiteren Faktoren wie dem Alter, der Anzahl der durchgeführten Biopsien und gewisser Zeit zwischen Diagnosestellung und dem Ausfüllen des PA-F-KF, sowohl im Falle der Patienten als auch im Falle ihrer PartnerInnen.

4.3.1 Progredienzangst im Zusammenhang mit dem Alter

Um einen Zusammenhang zwischen Alter und Progredienzangst zu untersuchen, wurden zwei Patientengruppen gebildet, eine Gruppe mit Patienten unter 65 Jahren (88 Patienten) und eine andere mit 65-jährigen Patienten oder älteren (90 Patienten).

Die Gesamtpunktzahl der Progredienzangst betrug bei Patienten unter 65 Jahren 24 Punkte und bei 65-jährigen Patienten oder älter 22 Punkte (p=0,07). Damit konnte kein Zusammenhang zwischen der Gesamtpunktzahl der Progredienzangst und dem Alter erörtert werden.

Ein signifikanter Unterschied war jedoch in der Kategorie "Beruf" zu erörtern. Patienten < 65 Jahre erwiesen signifikant mehr Progredienzangst als Patienten ≥ 65 Jahren (3 Punkte vs. 2 Punkte, p < 0,001). In den weiteren Kategorien (affektive Reaktion, Familie und Autonomieverlust) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen gefunden werden. Eine Punktzahl von 31 oder mehr und somit eine dysfunktionale Angst war bei 22 der 96 Patienten der Fall (Tab. 13).

Die Analyse der PA-F-KF der PartnerInnen im Zusammenhang mit dem Patientenalter ergab ähnliche Ergebnisse. In der Kategorie "Beruf" hatten PartnerInnen von Patienten < 65 Jahren signifikant mehr Progredienzangst als PartnerInnen von Patienten ≥ 65 Jahren (3,5 Punkte vs. 2 Punkte, p < 0,001). In den Kategorien affektive Reaktion, Familie und Autonomieverlust und in der Gesamtpunktzahl der Progredienzangst war statistisch kein signifikanter Zusammenhang zu erörtern (Tab. 13).

Die Schwelle der dysfunktionalen Progredienzangst nach Dinkel et al. wurde für beide Subgruppen sowohl in der Gesamtpunktzahl der Progredienzangst als auch in den einzelnen Kategorien als nicht erreicht gewertet. Ein Zusammenhang zwischen Patientenalter und dysfunktionaler Progredienzangst des Patienten bzw. seiner/s Partners/in wurde mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Es besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Patientenalter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) und dem Auftreten einer dysfunktionalen Progredienzangst beim Patienten (p=0,5) oder seiner/m Partner/in (p=0,6). Eine Punktzahl von 31 oder mehr und somit eine dysfunktionale Progredienzangst ergab sich bei 22 der 96 Patienten (Tab. 14).

Tab. 13: Progredienzangst bei Patienten < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre.

Variable		Overall	< 65 Jahre	≥ 65 Jahre	p-Wert	
	Alter bei	Median	66	59,2	69,9	-
	Diagnosestellung	IQR	60,3 – 70,8	55,6 - 62,2	67,8 – 72,5	-
	Anzahl der	Median	2	2	2	0,04
	Biopsien	IQR	2 - 3	2 – 3	2 – 3	-
Ì	Anzahl der MRTs	Median	1	1	0	0,02
	Alizalii dei Wik 15	IQR	0 – 1	0 – 2	0 – 1	-
	Zeit von	Median	166	172	161	0,4
ent	Diagnosestellung zum PA-F-KF (Tage)	IQR	66 – 428	54,5 – 433,5	77 – 420	-
Patient	Progredienzangst	Median	23	24	22	0,07
_	(Gesamtpunktzahl)	IQR	18,2 – 29	20 – 30	17,2 – 27,8	-
	Affektive Reaktion	Median	12	12	12	0,9
		IQR	9 – 14	9 – 14,8	9,5 – 14	-
	Partnerschaft und	Median	4	4	4	0,5
	Familie	IQR	3 – 6	3 – 6	2,2 – 6	-
	Beruf	Median	2	3	2	<0,001
		IQR	2 – 4	2 – 5	2 – 2	-
	Autonomieverlust	Median	4	4	4,5	0,7
		IQR	3 – 6	3 – 6	3 – 6	-
	Progredienzangst	Median	26	27	24	0,1
	(Gesamtpunktzahl)	IQR	20 – 31	22 - 32	19,5 – 31	-
	Affektive Reaktion	Median	14	14	14	0,4
므	Allektive Reaktion	IQR	11 – 16	11,8 – 16,2	10 – 16	-
PartnerIn	Partnerschaft und	Median	5	5	4	0,2
artı	Familie	IQR	3 – 6	4 – 6	3 – 6	-
Δ.	Beruf	Median	2	3,5	2	<0,001
	- Dollar	IQR	2 – 4	2 – 5	2 – 2	-
	Autonomieverlust	Median	4,5	4	5	0,3
	, latoriorinio voriust	IQR	3 – 6	3 – 6	3 – 6	-

Tab. 14: Dysfunktionale Angst im Zusammenhang mit dem Alter

Patienten / PartnerInnen		Overall	Funktionale Progredienzangst	Dysfunktionale Progredienzangst	p-Wert
Detient	< 65 Jahre	88	70 (80%)	18 (20%)	0.5
Patient	≥ 65 Jahre	90	76 (84%)	14 (16%)	0,5
Danto anlugação	< 65 Jahre	55	33 (60%)	12 (40%)	0.6
PartnerInnen	≥ 65 Jahre	51	41 (80%)	10 (20%)	0,6

4.3.2 Progredienzangst im Zusammenhang mit der Zeitlänge in der aktiven Überwachung

Im Median betrug die Zeit zwischen Diagnosestellung und Ausfüllen des PA-F-KF 166 Tage (IQR 66 - 428). Um untersuchen zu können, ob die Länge der verbrachten Zeit in der aktiven Überwachung einen Einfluss auf die Progredienzangst bzw. auf das Auftreten von dysfunktionaler Progredienzangst bewirken könnte, wurden in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Ausfüllens der PA-F-KF (< 1 vs. > 1 Jahr) zwei Patientenkohorten gebildet und analysiert.

Sowohl im Falle der Patienten als auch bei deren PartnerInnen konnte in der Gesamtpunktzahl der Progredienzangst und in den einzelnen Progredienzangstkategorien kein signifikanter Unterscheid zwischen Patienten, welche den PA-F-KF im ersten Jahr und Patienten, welche diesen erst nach einem Jahr ausfüllten, erörtert werden (Tab 15).

Das Auftreten von dysfunktionaler Progredienzangst bei den Patienten und deren PartnerInnen zeigte ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang mit der Länge der verbrachten Zeit in der aktiven Überwachung (Patienten p=0,4, PartnerInnen p=1) (Tab. 16).

Tab. 15: Progredienzangst im Zusammenhang mit der Zeit von Diagnosestellung bis zum Ausfüllen des PA-F-KF

Variable			Overall	< 1 Jahr	≥ 1 Jahr	p-Wert
	Alter bei	Median	66	66	66	0,8
	Diagnosestellung	IQR	60,3 - 70,8	61,3 – 70	59,2 – 71,5	-
	Progredienzangst	Median	23	24	22	0,9
	(Gesamtpunktzahl)	IQR	18,2 – 29	18 – 29	19 – 29,5	-
	Affektive Reaktion	Median	12	12	12	0,7
Patient	Allektive Reaktion	IQR	9 – 14	9 – 14	9 – 15	-
ati	Partnerschaft und	Median	4	4	5	0,1
"	Familie	IQR	3 – 6	3 – 6	3 – 6	-
	Beruf	Median	2	2	2	0,9
		IQR	2 – 4	2 – 4	2 – 4	-
	Autonomieverlust	Median	4	4	5	0,3
		IQR	3 – 6	3 – 6	4 – 6	-
	Progredienzangst	Median	26	26,5	26	0,8
	(Gesamtpunktzahl)	IQR	20 – 31	20 – 31	20 – 31,2	-
	Affektive Reaktion	Median	14	14	14	0,7
_		IQR	11 – 16	11 – 17	10 – 16	-
ıerl	Partnerschaft und	Median	5	5	5	0,2
PartnerIn	Familie	IQR	3 – 6	3 – 6	4 – 6,5	-
Ğ	Downs	Median	2	2	2	0,8
	Beruf	IQR	2 – 4	2 – 4	2 – 4	-
	Autonomiovoriust	Median	4,5	4	5	0,3
	Autonomieverlust	IQR	3 – 6	3 – 6	3,8 – 6	-

Tab. 16: Dysfunktionale Angst im Zusammenhang mit der Zeit von Diagnosestellung bis zum Ausfüllen des PA-F-KF

Patienten / PartnerInnen		Overall	Funktionale Progredienzangst	Dysfunktionale Progredienzangst	p-Wert
Detient	< 1 Jahr	126	106 (84%)	20 (16%)	0.4
Patient	≥ 1 Jahr	52	40 (77%)	12 (23%)	0,4
PartnerInnen	< 1 Jahr	68	53 (78%)	15 (22%)	4
	≥ 1 Jahr	28	21 (75%)	7 (25%)	

4.3.3 Progredienzangst im Zusammenhang mit der Anzahl der Biopsien

In der durchgeführten Studie wiesen 109 von 199 Patienten während der verbrachten Zeit in aktiver Überwachung zwei Biopsien auf. 26 Patienten erhielten nur eine Biopsie, 51 Patienten drei, 11 Patienten 4 und ein Patient erhielt fünf Biopsien. Ein Zusammenhang zwischen Anzahl der durchgeführten Biopsien (≤ 2 vs. ≥ 3 Biopsien) und der Progredienzangst bzw. dem Auftreten einer dysfunktionalen Progredienzangst wurde in der Studie zusätzlich untersucht.

In der Gesamtpunktzahl der Progredienzangst zwischen beiden Patientengruppen war statistisch kein signifikanter Unterschied zu erörtern. Auch in den einzelnen Kategorien der Progredienzangst zeigte sich keine statistisch signifikante Differenz (Tab. 17).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer dysfunktionalen Progredienzangst beim Patienten und seiner/m PartnerIn und der Anzahl der durchgeführten Biopsien (≤ 2 vs. ≥ 3 Biopsien) war mit dem Chi-Quadrat-Test auch nicht festzustellen (Patienten p=0,4, PartnerInnen p=0,7) (Tab. 18).

Tab. 17: Progredienzangst im Zusammenhang mit der Anzahl der durchgeführten Biopsien

Variable		Overall	≤ 2 Biopsien	≥ 3 Biopsien	p-Wert	
	Alter bei	Median	66	66,6	63,5	0,2
	Diagnosestellung	IQR	60,3 - 70,8	61,3 – 71,2	59 – 69	-
	Progredienzangst	Median	23	23	24	0,6
	(Gesamtpunktzahl)	IQR	18,2 – 29	18 – 30	20 – 29	-
	Affektive Reaktion	Median	12	12	12,5	0,5
Patient	Allektive Reaktion	IQR	9 – 14	9 – 14,5	9,2 – 14	-
Pati	Partnerschaft und	Median	4	4	4	0,7
_	Familie	IQR	3 – 6	2.2 - 6	3 – 6	-
	Beruf	Median	2	2	2	0,5
		IQR	2 – 4	2 – 4	2 – 4	-
	Autonomieverlust	Median	4	4	4	0,7
		IQR	3 – 6	3 – 6	3 – 6	-
	Progredienzangst	Median	26	26,5	25,5	0,6
	(Gesamtpunktzahl)	IQR	20 – 31	21 – 31,2	19 – 31	-
	Affektive Reaktion	Median	14	14	14	0,9
므	Allektive Reaktion	IQR	11 – 16	11 – 16	10 – 17	-
Jer	Partnerschaft und	Median	5	4	5	0,4
PartnerIn	Familie	IQR	3 – 6	3 – 6	4 – 6	-
۵	Beruf	Median	2	2	2	0,8
	Delui	IQR	2 – 4	2 – 5	2 – 4	-
	Autonomieverlust	Median	4,5	5	4	1
	Autonomievenust	IQR	3 – 6	3 – 6	3 – 6	-

Tab. 18: Dysfunktionale Angst im Zusammenhang mit der Anzahl der Biopsien

Patienten / PartnerInnen		Overall	Funktionale Progredienzangst	Dysfunktionale Progredienzangst	p- Wert
Patient ≤ 2 Biopsien ≥ 3 Biopsien	125	100 (80%)	25 (20%)	0.4	
	≥ 3 Biopsien	53	46 (87%)	7 (13%)	0,4
PartnerInnen	≤ 2 Biopsien	60	45 (75%)	15 (25%)	0.7
	≥ 3 Biopsien	36	29 (81%)	7 (19%)	0,7

4.3.4 Progredienzangst im Zusammenhang mit dem PSA-Verlauf

Der Verlauf des PSA-Werts war im Falle von mehr als der Hälfte aller Patienten undulierend. Während der PSA-Wert bei 20,6% der Patienten kontinuierlich angestiegen ist, ist er bei 23,6% im Laufe der aktiven Überwachung stabil geblieben. Um einen Zusammenhang zwischen dem PSA-Verlauf und der Progredienzangst zu untersuchen, wurde das Auftreten einer dysfunktionalen Progredienzangst in zwei Patientengruppen geprüft. Die erste Patientengruppe bestand aus 44 Patienten mit stabil gebliebenem oder gesunkenem PSA-Verlauf, die zweite Patientengruppe besteht aus 146 Patienten mit kontinuierlich angestiegenem bzw. undulierendem PSA-Verlauf. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang erörtert werden (Tab. 19).

Tab. 19: Dysfunktionale Angst im Zusammenhang mit dem PSA-Verlauf

PSA-Verlauf	Overall	Funktionale Progredienzangst	Dysfunktionale Progredienzangst	p-Wert
Gleichbleibend / Sinkend	41	30 (73%)	11 (27%)	0,1
Steigend / undulierend	135	116 (86%)	19 (14%)	υ, ι

5. Diskussion

Innerhalb des Spektrums psychosozialer Belastungen im Falle von Patienten mit malignen Tumorerkrankungen befindet sich die Progredienzangst laut vielen psychologischen Studien weit im Vordergrund (Stark et al., 2002, Herschbach et al., 2004, Deimling et al., 2006).

Ziel dieser Studie war, den Einfluss der aktiven Überwachung auf die Progredienzangst als Parameter für die Lebensqualität von Prostatakarzinompatienten und deren PartnerInnen zu untersuchen. Prostatakarzinompatienten der Martini-Klinik, welche initial alle Kriterien für ein lokal begrenztes Prostatakarzinom mit geringem Risikoprofil nach D'Amico, und somit alle Einschlusskriterien für die PRIAS-Studie erfüllten, wurde das Therapiekonzept der aktiven Überwachung angeboten. Es wurden zwischen 2009 und 2018 insgesamt 271 Patienten eingeschlossen. Nach dem Follow-up-Protokoll der PRIAS-Studie von 2007 wurden im Falle dieser Patienten regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt (van den Bergh et al., 2007). Diese Untersuchungen bestanden vorrangig aus PSA-Wert Bestimmungen, DRU und Prostatabiopsien. Zudem füllten die Patienten und ihre PartnerInnen den PA-F-KF aus. Es erfolgte die Auswertung von insgesamt 199 von Patienten und 96 von PartnerInnen ausgefüllten PA-F-KF.

Eine Besonderheit dieser Arbeit ist der Einschluss von PartnerInnen sowie die Untersuchung von den einzelnen Kategorien der Progredienzangst, welche nur in wenigen Studien untersucht bzw. diskutiert wurden.

5.1 Diskussion der Studienergebnisse

Im Median betrug die Progredienzangst der Patienten in der Gesamtkohorte 23 von maximal 55 Punkten und somit war keine "dysfunktionale" Progredienzangst vorliegend. Nach Mehnert et al. wiesen 94% der Patienten eine "niedrige" Progredienzangst auf. Im Falle der Annahme, dass die Progredienzangst ein Instrument zur Erfassung psychischer Belastung und somit ein Parameter für die Lebensqualität ist, erweisen Patienten in der aktiven Überwachung keine psychisch-bedingte Einschränkung der Lebensqualität.

Diese Ergebnisse und dementsprechend die erhaltende Lebensqualität der Patienten in der aktiven Überwachung wird von vielen aktuellen Studien unterstützt. Basierend auf Analysen von über 1000 Patienten konnten Bellardita et al. in einer systematischen Review aufzeigen, dass Prostatakarzinompatienten in der aktiven Überwachung eine gute Lebensqualität darlegen und keine immense negative psychologische Auswirkung auf die Patienten die Folge war (Bellardita et al., 2015). Carter und Kollegen analysierten 34 Studien mit über 12.000 Patienten in der AS (Carter et al., 2015). In dieser Analyse konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität dieser Patienten insgesamt als gut zu werten war

und dass über die Zeit in der AS keine Verschlechterung auffällig war. Ebenfalls wurde die als gut gewertet erhaltende Lebensqualität von Prostatakarzinompatienten in der AS in Langzeitstudien beschrieben (Venderbos et al., 2017, Marzouk et al., 2018).

Nur wenige Studien beschrieben eine erhöhte Angst und Unsicherheit in der AS (Kazer et al., 2013). Nach Dale et al. erschien diese Angst als Reaktion auf Stressfaktoren. Sie stieg vor einer PSA-Untersuchung oder Biopsieentnahme an und fiel nach Erhaltung des stabilen Ergebnisses ab (Dale et al., 2005).

In unserer Studie zeigte sich die Progredienzangst auch in den einzelnen Kategorien nicht signifikant erhöht. Unseres Wissens nach sind hierzu bislang keine Studien publiziert worden, welche die einzelnen Progredienzangstkategorien im Rahmen der aktiven Überwachung untersuchten.

Im Rahmen der Analyse der PA-F-KF ergab sich in der Gesamtkohorte der PartnerInnen eine mediane Gesamtpunktzahl von 26 Punkten von maximal 55 Punkten. Diese Progredienzangst ist zwar höher als die der Patienten (23 / 55 Punkten), sie ist jedoch kleiner als der Cut-Off-Wert (31,2) für eine dysfunktionale Progredienzangst. Auch hier war in den einzelnen Kategorien keine dysfunktionale Progredienzangst zu erörtern.

In den Studien, in welchen auch die Lebenspartner von Prostatakarzinomatienten untersucht wurden, konnte oft ebenfalls aufgezeigt werden, dass die PartnerInnen signifikant höhere Angstwerte als die Patienten erwiesen (Ezer et al., 2011, Seiler et al., 2012). Allerdings waren diese Angstwerte, wie in unserer Studie, auch im Normbereich vorzufinden.

Es ist unklar, warum PartnerInnen ängstlicher erscheinen als die Patienten selbst. Eine Erklärung könnte sein, dass Männer weniger dazu neigen, verletzliche Gefühle auszudrücken als Frauen. Dieses Verhaltensmuster bezeichnen Wall et al. als "hegemoniale Männlichkeit" (Wall and Kristjanson, 2005), beziehungsweise neigen Frauen in solchen Situationen eher dazu, im Vergleich zu einer gesunden Referenzpopulation Ängste und Sorgen zu entwickeln (Scott et al., 2008). Eine weitere Erklärung für diese Diskrepanz in Progredienzangst ist der Mangel an Aufklärung der PartnerInnen über den Verlauf und die Prognose der aktiven Überwachung, was zu differenter Wahrnehmung der Lage führt.

Es wurde bereits berichtet, dass höhere Progredienzangst bei Partnern die Behandlungsentscheidung bei Männern mit lokalisiertem Prostatakrebs beeinflusst (Denberg et al., 2005).

Für Familienmitglieder ist "die Ausrottung von Krebs" häufig die oberste Priorität nach erfolgter Krebsdiagnose, was die Akzeptanz einer aktiven Überwachung erschweren kann,

da sie als "Nichtbehandlung" angesehen und erachtet wird. Partner von Prostatakarzinompatienten initiieren häufig die Suche nach weiteren Optionen für die Behandlung von Prostatakarzinomen (Srirangam et al., 2003).

Aufgrund der aktiven Rolle der Partner im Entscheidungsprozess sollten sie während der Beratung über die Behandlungsoptionen einbezogen werden, deren Belange sollten berücksichtigt und die Gründe für die aktive Überwachung sollten mit ihnen diskutiert werden.

Bei der Subgruppenanalyse wurde in Abhängigkeit vom Alter, der Anzahl der durchgeführten Biopsien und der Zeit zwischen Diagnosestellung und Ausfüllen des PA-F-KF nach möglichem Unterschied in der Progredienzangst gesucht.

In der Gesamtpunktzahl konnte kein signifikanter Unterschied zwischen jüngeren (< 65 Jahre) und älteren (≥ 65 Jahre) Patienten gefunden werden. Allerdings erwiesen jüngere Patienten signifikant mehr Progredienzangst in der Kategorie "Beruf". Interessanterweise wiesen die PartnerInnen jüngerer Patienten auch signifikant mehr Progredienzangst bezüglich dessen auf, dass der Mann aufgrund von Krankheit im Beruf nicht mehr leistungsfähig bleibt bzw. ausfallen könnte.

Dieses Ergebnis ist a.e. dadurch erklärbar, dass die meisten Patienten > 65 Jahre, im Vergleich zu jüngeren Patienten, nicht mehr berufstätig sind.

Eine norwegische Studie konnte zeigen, dass aktive Überwachung keinen signifikanten Einfluss auf die Arbeitsfähigkeit "work ability" oder den Arbeitsstatus "work status" hatte. Allerdings zeigte diese auch, dass reduzierte Arbeitsfähigkeit im Rahmen der aktiven Überwachung signifikant mit zunehmendem Alter, mit Depression und erhöhten Angstwerten assoziiert war (Nilsson et al., 2020).

Anhand dieser Studie können Patient und dessen Partner darüber aufgeklärt werden, dass die Arbeitsfähigkeit des Patienten während der aktiven Überwachung nur in den seltensten Fällen beeinträchtigt wird. Eine solche Aufklärung könnte ihrer Angst entgegenwirken.

In der Annahme, dass die Länge der verbrachten Zeit in der aktiven Überwachung mit weniger Progredienzangst assoziiert ist, wurde die Progredienzangst in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Ausfüllens der PA-F-KF untersucht. Sowohl in der Gesamtpunktzahl als auch in den einzelnen Kategorien der Progredienzangst konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten bzw. Partnerlnnen, welche den PA-F-KF im ersten Jahr und Patienten bzw. Partnerlnnen, welche diesen erst nach einem Jahr ausfüllten, erörtert werden.

Hier differenziert sich das Ergebnis von anderen Studien. In einer Langzeitstudie beschreiben Marzouk und Kollegen moderat erhöhte Angstwerte im ersten Beobachtungsjahr, welche im Laufe des zweiten Jahres signifikant abnahmen (Marzouk et

al., 2018). In ähnlicher Weise erörterten van den Berg et al. eine statistisch signifikante, jedoch klinisch irrelevante Abnahme der Angstwerte innerhalb von 9 Monaten follow-up (van den Bergh et al., 2010). Naha et al. erörterten zwar auch eine generelle Abnahme der Angstwerte im Laufe der aktiven Überwachung, allerdings beschrieben sie einen Anstieg der Angstwerte im Rahmen der PSA-Kontrollen (Naha et al., 2020).

Ein möglicher Grund für den stabilen Verlauf in unseren Ergebnissen ist, dass jeder Patient den PA-F-KF im Laufe der aktiven Überwachung nur ein einziges Mal ausfüllte. Somit fehlt die Verlaufsbeurteilung des einzelnen Pateinten in der PRIAS-Studie.

In unserer Studie wurde auch nach einem Zusammenhang zwischen der Anzahl der durchgeführten Biopsien und der Progredienzangst mit der Vermutung gesucht, dass wiederholte follow-up Kontrollen, insbesondere Prostatabiopsien, mit niedriger Progredienzangst und erhöhtem Sicherheitsgefühl des Patienten und seiner/m Partner/in assoziiert ist. Allerdings erwies sich die Progredienzangst unabhängig von der Anzahl der Biopsien immer im "funktionalen" Bereich und es wurde kein signifikanter Abfall der Angstwerte gewertet. Dies könnte daran liegen, dass die Biopsiebefunde im Laufe der Studie immer stabil waren. Hierzu vermuten Naha et al. einen Zusammenhang zwischen der Aggressivität des Prostatakarzinoms, welche anhand der Prozentzahl der positiven Stanzbiopsien gewertet wurde, und den Angstwerten, wenn sie vor der Durchführung der Biospie bestimmt wurden (Naha et al., 2020). Allerdings muss eine derartige Aussage in prospektiven Studien validiert werden.

5.2 Limitationen

Die Ergebnisse unserer Untersuchung werden durch die folgenden Faktoren limitiert:

- 1. Es wurde zwar eine umfassende Stichprobe von Prostatakarzinompatienten in die Studie eingeschlossen, allerdings war bei der Subgruppenanalyse durch Gruppierungen bei bestimmten Fragestellungen eine geringe Fallzahl die Folge, was eine repräsentative Aussage erschwert. Im Weiteren erfolgte die Untersuchung ohne Vergleich mit einer Kontrollgruppe.
- 2. Die PA-F-KF wurden während der aktiven Überwachung zwar in differenten Zeiten ausgefüllt, allerdings handelte es sich um eine Einpunktbefragung. Somit wurde die Progredienzangst eines Patienten in der Zeit des PA-F-KF-Ausfüllens ermittelt. Eine Verlaufsbeurteilung des einzelnen Pateinten über die Zeit in der aktiven Überwachung wurde hierbei nicht berücksichtigt.

- 3. Eine Limitation dieser Arbeit ist die Rekrutierung über einen sehr langen Zeitraum (2009-2018), was zu einer Inhomogenität der Studiengruppe beitrug. Zum Beispiel führte die spätere Empfehlung zu einer mpMRT-Untersuchung im Rahmen der aktiven Überwachung dazu, dass nicht allen Patienten eine mpMRT angeboten wurde.
- 4. Generell sind Studien mit Fragebögen für den so genannten "Recall Bias" anfällig. Hierbei werden Erinnerungen an Erfahrungen und auch Gefühle teilweise ungenau bzw. unvollständig abgerufenen (Last, 2001). Patienten und ihre PartnerInnen in der PRIAS-Studie sollen den PA-F-KF so ausfüllen, wie sie sich momentan fühlen. Deshalb ist eine Störung der Interpretation unserer Daten durch einen Recall Bias zwar unwahrscheinlich, jedoch durchaus nicht auszuschließen.
- In der vorliegenden Studie ist ein "Social Desirability Bias" eher wahrscheinlicher. Er beschreibt das Phänomen, dass Befragte ihre Antworten teilweise an die gesellschaftlichen Normen und Erwartungen anpassen (Edwards, 1957, Krumpal, 2013).
- 6. Auch die Wahrnehmung von Progredienzangst kann durch individuelle Persönlichkeitsstruktur, eigene Erfahrungen und Patientenumgebung unbewusst beeinflusst werden.
- 7. Zwar empfinden krebskranke Patienten unter vielen psychosozialen Belastungen die Progredienzangst als am meisten belastend, jedoch spielen bei einer psychischbedingt eingeschränkten Lebensqualität weitere Faktoren mit (z.B Depression), die mittels des PA-F-KF nicht erfasst werden können. Somit kann die Progredienzangst nur eingeschränkt den psychischen Anteil der Lebensqualität repräsentieren.
- 8. Eine wichtige Limitation der Studie ist die eingeschränkte Vergleichsmöglichkeit der Ergebnisse mit anderen internationalen Studien. Das liegt einerseits an der Vielzahl von validierten Progredienzangstfragebögen, andererseits an der differenten Begrifflichkeit und Definitionen von Progredienzangst in der vorliegenden Literatur.

5.3 Schlussfolgerung

In dieser retrospektiven Studie wurde die Progredienzangst bei Prostatakarzinompatienten in der aktiven Überwachung und deren PartnerInnen mittels PA-F-KF untersucht. Unsere Ergebnisse zeigen, dass sowohl die Patienten als auch deren PartnerInnen insgesamt niedrige bzw. keine dysfunktionale Progredienzangst aufweisen. Patienten unter 65 Jahren sowie deren PartnerInnen weisen im Vergleich zu älteren Patienten zwar mehr Angst auf, dass der Mann aufgrund von Krankheit im Beruf nicht mehr leistungsfähig bleibt bzw. ausfallen könnte, jedoch blieben diese Angstwerte im Bereich der funktionalen Progredienzangst. Diese Ergebnisse und dementsprechend die erhaltende Lebensqualität der Patienten in der aktiven Überwachung wird von vielen aktuellen Studien unterstützt. Daraus lässt sich die Empfehlung ableiten, Patienten mit niedrigem Risikoprofil nach D'Amico bei der Aufklärung über die möglichen Therapieoptionen darüber zu informieren, dass die aktive Überwachung keinen signifikanten Einfluss auf ihr psychologisches Wohlbefinden hat. Auch die Arbeitsfähigkeit des Patienten ist nicht beeinträchtigt. Eine solche Aufklärung könnte ihrer Angst entgegenwirken.

Nichtsdestotrotz sollte eine dysfunktionale Progredienzangst bei diesen Patienten in Betracht gezogen, evaluiert und bei Bedarf behandelt werden. Des Weiteren sollten die PartnerInnen aufgrund ihrer aktiven Rolle im Entscheidungsprozess einbezogen werden und die Gründe für die aktive Überwachung sollten mit ihnen diskutiert werden.

6. Zusammenfassung

Innerhalb des Spektrums psychosozialer Belastungen im Falle von Patienten mit malignen Tumorerkrankungen spielt die Progredienzangst laut vielen psychologischen Studien eine bedeutende Rolle. Ziel dieser Studie war, den Einfluss der aktiven Überwachung auf die Progredienzangst als Parameter für die Lebensqualität von Prostatakarzinompatienten und deren PartnerInnen zu untersuchen. Prostatakarzinompatienten der Martini-Klinik, welche initial alle Kriterien für ein lokal begrenztes Prostatakarzinom mit geringem Risikoprofil nach D'Amico, und somit alle Einschlusskriterien für die PRIAS-Studie erfüllten, wurde das Therapiekonzept der aktiven Überwachung angeboten. Es wurden zwischen 2009 und 2018 insgesamt 271 Patienten eingeschlossen. Nach dem Follow-up-Protokoll der PRIAS-Studie von 2007 wurden im Falle dieser Patienten regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Diese Untersuchungen bestanden vorrangig aus PSA-Wert Bestimmungen, DRU und Prostatabiopsien. Zudem füllten die Patienten und ihre PartnerInnen den PA-F-KF aus. Es erfolgte die retrospektive Auswertung von insgesamt 199 von Patienten und 96 von PartnerInnen ausgefüllten PA-F-KF. Sowohl die gesamte Progredienzangst des Patienten und seines/r Partners/in, als auch die einzelnen Progredienzangstkategorien (affektive Reaktionen, Partnerschaft/Familie, Arbeit und Autonomieverlust) wurden untersucht. Bei der Subgruppenanalyse wurde in Abhängigkeit vom Alter, der Anzahl der durchgeführten Biopsien und der Zeit zwischen Diagnosestellung und Ausfüllen des PA-F-KF nach möglichem Unterschied in der Progredienzangst gesucht.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass sowohl die Patienten als auch deren PartnerInnen insgesamt niedrige bzw. keine dysfunktionale Progredienzangst aufweisen. Patienten unter 65 Jahren sowie deren PartnerInnen weisen im Vergleich zu älteren Patienten zwar mehr Angst auf, dass der Mann aufgrund von Krankheit im Beruf nicht mehr leistungsfähig bleibt bzw. ausfallen könnte, jedoch blieben diese Angstwerte im Bereich der funktionalen Progredienzangst.

Diese Ergebnisse und dementsprechend die erhaltende Lebensqualität der Patienten in der aktiven Überwachung wird von vielen aktuellen Studien unterstützt. Daraus lässt sich die Empfehlung ableiten, Patienten mit niedrigem Risikoprofil nach D`Amico bei der Aufklärung über die möglichen Therapieoptionen darüber zu informieren, dass die aktive Überwachung keinen signifikanten Einfluss auf ihr psychologisches Wohlbefinden hat. Auch die Arbeitsfähigkeit des Patienten ist nicht beeinträchtigt. Eine solche Aufklärung könnte ihrer Angst entgegenwirken.

Nichtsdestotrotz sollte eine dysfunktionale Progredienzangst bei diesen Patienten in Betracht gezogen, evaluiert und bei Bedarf behandelt werden. Des Weiteren sollten die PartnerInnen aufgrund ihrer aktiven Rolle im Entscheidungsprozess einbezogen werden und die Gründe für die aktive Überwachung sollte mit ihnen diskutiert werden.

Summary

According to many psychological studies, the fear of progression plays a significant role within the spectrum of psychosocial stress in patients with malignant tumor diseases. The aim of this study was to investigate the influence of active surveillance on the fear of progression as a parameter for the quality of life of prostate cancer patients and their partners. Prostate cancer patients at the Martini-Klinik who initially met all criteria developed by D'Amico for a localized prostate cancer with a low risk profile - thus all inclusion criteria for the PRIAS study - were offered the therapy concept of active surveillance. A total of 271 patients were included in this study during the period from 2009 to 2018. These patients were monitored regularly according to the follow-up protocol of the PRIAS study 2007. These examinations primarily comprised PSA value, DRE and prostate biopsies. In addition, patients and their partners filled out the PA-F-KF. A retrospective evaluation of a total of 199 PA-F-KF filled out by patients and 96 by partners was carried out. Both the overall fear of progression of patients and their partners as well as the subcategories of fear of progression (affective reactions, partnership/family, job and loss of autonomy) were examined and analyzed. Depending on patients' age, the number of biopsies performed and the time between diagnosis and filling out the PA-F-KF, sub-groups were formed and analyzed for possible differences in the fear of progression.

Overall, our results reveal that both patients and their partners showed low or no dysfunctional fear of progression. Compared with older patients, patients under 65 years of age and their partners showed more fear that the patient would no longer be able to perform at work due to illness, although these fear values remained in the range of a functional fear of progression.

These results and accordingly the well-preserved quality of life of patients under active surveillance are supported by many current studies. From this, the recommendation can be derived that prostate cancer patients with a low risk profile according to D'Amico when counseling for possible treatment options should be informed that active surveillance has no significant influence on their psychological well-being. Moreover, the patients' ability to work under active surveillance is not affected, whereby such counseling might reduce their fear

Nevertheless, a dysfunctional fear of progression in these patients should be considered, evaluated and treated, if necessary. Furthermore, partners should be involved in counseling and the reasons for active surveillance should be discussed with them due to their active role in the decision-making process.

7. Abkürzungsverzeichnis

AS Active Surveillance

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

DRU Digitale rektale Untersuchung

EAU European Association of Urology

HDR-Brachytherapie High-dose-rate Brachytherapie

ISUP International Society of Urological Pathology

LDR-Brachytherapie Low-dose-rate Brachytherapie

mpMRT Multiparametrische MRT

PA Progredienzangst

PA-F Progredienzangst-Fragebogen

PA-F-KF Progredienzangst-Fragebogen-Kurzfassung

PCa Prostatakarzinom

PRIAS Prostate cancer Research International: Active Surveillance Study

PSA Prostata-spezifisches Antigen

RP Radikale Prostatektomie

RT Radiotherapie

WW Watchful Waiting

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der histologischen Wachstumsmuster des PCa 11
Tabelle 2: Graduierung des PCa nach ISUP 2014 / WHO 2016
Tabelle 3: TNM-Klassifikation des PCa13
Tabelle 4: Risikostratifizierung des PCa nach D'Amico
Tabelle 5: Unterschiede zwischen aktiver Überwachung und watchful waiting beim PCa 16
Tabelle 6: Zeitplan der PRIAS follow-up Protokoll
Tabelle 7: Die vier Kategorien der Progredienzangst und die dazugehörigen Items 23
Tabelle 8: Kohortenbeschreibung
Tabelle 9: PSA-Verlauf der Gesamtkohorte
Tabelle 10: Auswertung der Progredienzangst der Gesamtkohorte (Patienten) 25
Tabelle 11: Auswertung der Progredienzangst der Gesamtkohorte (PartnerInnen) 26
Tabelle 12: Häufigkeit einer dysfunktionalen Progredienzangst in der Gesamtkohorte 26
Tabelle 13: Progredienzangst bei Patienten < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre
Tabelle 14: Dysfunktionale Angst im Zusammenhang mit dem Alter
Tabelle 15: Progredienzangst im Zusammenhang mit der Zeit von Diagnosestellung bis zum Ausfüllen des PA-F-KF
Tabelle 16: Dysfunktionale Angst im Zusammenhang mit der Zeit von Diagnosestellung bis zum Ausfüllen des PA-F-KF
Tabelle 17: Progredienzangst im Zusammenhang mit der Anzahl der durchgeführten Biopsien
Tabelle 18: Dysfunktionale Angst im Zusammenhang mit der Anzahl der Biopsien 33
Tabelle 19: Dysfunktionale Angst im Zusammenhang mit dem PSA-Verlauf
9. Abbildungsverzeichnis
Abbildung 1: PRIAS-Follow-up Entscheidungsbaum

10. Literaturverzeichnis

- AHMAD, A. E., RICHARD, P. O., LEAO, R., HAJIHA, M., MARTIN, L. J., KOMISARENKO, M., GREWAL, R., GOLDBERG, H., SALEM, S., JAIN, K., OLIAEI, A., HORYN, I., TIMILSHINA, N., ZLOTTA, A., HAMILTON, R., KULKARNI, G., FLESHNER, N., ALIBHAIC, S. M. H. & FINELLI, A. 2020. Does Time Spent on Active Surveillance Adversely Affect the Pathological and Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Delayed Radical Prostatectomy? *J Urol*, 204, 476-482.
- ALBERTSEN, P. C., HANLEY, J. A. & FINE, J. 2005. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 293, 2095-101.
- AUS, G., ROBINSON, D., ROSELL, J., SANDBLOM, G. & VARENHORST, E. 2005. Survival in prostate carcinoma--outcomes from a prospective, population-based cohort of 8887 men with up to 15 years of follow-up: results from three countries in the population-based National Prostate Cancer Registry of Sweden. *Cancer*, 103, 943-51.
- BASTIAN, P. J., CARTER, B. H., BJARTELL, A., SEITZ, M., STANISLAUS, P., MONTORSI, F., STIEF, C. G. & SCHRÖDER, F. 2009. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol*, 55, 1321-30.
- BEHRENS, S., KACHANOV, M. & BUDÄUS, L. 2018. Ein neuer Goldstandard der Prostatakarzinomdiagnostik?: Bedeutung der bildgebungsgestützten gezielten Biopsien. *Journal fur Urologie und Urogynakologie*, 25, 152–159.
- BELL, K. J., DEL MAR, C., WRIGHT, G., DICKINSON, J. & GLASZIOU, P. 2015. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*, 137, 1749-57.
- BELLARDITA, L., VALDAGNI, R., VAN DEN BERGH, R., RANDSDORP, H., REPETTO, C., VENDERBOS, L. D., LANE, J. A. & KORFAGE, I. J. 2015. How does active surveillance for prostate cancer affect quality of life? A systematic review. *Eur Urol*, 67, 637-45.
- BOLLA, M., COLLETTE, L., BLANK, L., WARDE, P., DUBOIS, J. B., MIRIMANOFF, R. O., STORME, G., BERNIER, J., KUTEN, A., STERNBERG, C., MATTELAER, J., LOPEZ TORECILLA, J., PFEFFER, J. R., LINO CUTAJAR, C., ZURLO, A. & PIERART, M. 2002. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet*, 360, 103-6.
- BRESLOW, N., CHAN, C. W., DHOM, G., DRURY, R. A., FRANKS, L. M., GELLEI, B., LEE, Y. S., LUNDBERG, S., SPARKE, B., STERNBY, N. H. & TULINIUS, H. 1977. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer*, 20, 680-8.
- BRUINSMA, S. M., ROOBOL, M. J., CARROLL, P. R., KLOTZ, L., PICKLES, T., MOORE, C. M., GNANAPRAGASAM, V. J., VILLERS, A., RANNIKKO, A., VALDAGNI, R., FRYDENBERG, M., KAKEHI, Y., FILSON, C. P. & BANGMA, C. H. 2017. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol*, 14, 312-322.
- BUL, M., ZHU, X., VALDAGNI, R., PICKLES, T., KAKEHI, Y., RANNIKKO, A., BJARTELL, A., VAN DER SCHOOT, D. K., CORNEL, E. B., CONTI, G. N., BOEVE, E. R., STAERMAN, F., VIS-MATERS, J. J., VERGUNST, H., JASPARS, J. J., STROLIN, P., VAN MUILEKOM, E., SCHRODER, F. H., BANGMA, C. H. & ROOBOL, M. J. 2013.

- Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol*, 63, 597-603.
- CARLSSON, S., BENFANTE, N., ALVIM, R., SJOBERG, D. D., VICKERS, A., REUTER, V. E., FINE, S. W., VARGAS, H. A., WISEMAN, M. & MAMOOR, M. 2020. Long-term outcomes of active surveillance for prostate cancer: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *The Journal of urology*, 203, 1122-1127.
- CARTER, G., CLOVER, K., BRITTON, B., MITCHELL, A. J., WHITE, M., MCLEOD, N., DENHAM, J. & LAMBERT, S. D. 2015. Wellbeing during Active Surveillance for localised prostate cancer: A systematic review of psychological morbidity and quality of life. *Cancer Treatment Reviews*, 41, 46-60.
- CASTRO, E., GOH, C., LEONGAMORNLERT, D., SAUNDERS, E., TYMRAKIEWICZ, M., DADAEV, T., GOVINDASAMI, K., GUY, M., ELLIS, S., FROST, D., BANCROFT, E., COLE, T., TISCHKOWITZ, M., KENNEDY, M. J., EASON, J., BREWER, C., EVANS, D. G., DAVIDSON, R., ECCLES, D., PORTEOUS, M. E., DOUGLAS, F., ADLARD, J., DONALDSON, A., ANTONIOU, A. C., KOTE-JARAI, Z., EASTON, D. F., OLMOS, D. & EELES, R. 2015. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol*, 68, 186-93.
- COUGHLIN, G. D., YAXLEY, J. W., CHAMBERS, S. K., OCCHIPINTI, S., SAMARATUNGA, H., ZAJDLEWICZ, L., TELOKEN, P., DUNGLISON, N., WILLIAMS, S., LAVIN, M. F. & GARDINER, R. A. 2018. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol*, 19, 1051-1060.
- D'AMICO, A. V., WHITTINGTON, R., MALKOWICZ, S. B., SCHULTZ, D., BLANK, K., BRODERICK, G. A., TOMASZEWSKI, J. E., RENSHAW, A. A., KAPLAN, I., BEARD, C. J. & WEIN, A. 1998. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*, 280, 969-74.
- DALE, W., BILIR, P., HAN, M. & MELTZER, D. 2005. The role of anxiety in prostate carcinoma: a structured review of the literature. *Cancer*, 104, 467-78.
- DANKERT, A., DURAN, G., ENGST-HASTREITER, U., KELLER, M., WAADT, S., HENRICH, G. & HERSCHBACH, P. 2003. Progredienzangst bei Patienten mit Tumorerkrankungen, Diabetes mellitus und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. *Die Rehabilitation*, 42, 155-163.
- DE GORSKI, A., ROUPRÊT, M., PEYRONNET, B., LE COSSEC, C., GRANGER, B., COMPERAT, E., CUSSENOT, O., RENARD-PENNA, R. & MOZER, P. 2015. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies to Diagnose Clinically Significant Prostate Cancer in Enlarged Compared to Smaller Prostates. *J Urol*, 194, 669-73.
- DEIMLING, G. T., BOWMAN, K. F., STERNS, S., WAGNER, L. J. & KAHANA, B. 2006. Cancer-related health worries and psychological distress among older adult, long-term cancer survivors. *Psychooncology*, 15, 306-20.
- DENBERG, T. D., BEATY, B. L., KIM, F. J. & STEINER, J. F. 2005. Marriage and ethnicity predict treatment in localized prostate carcinoma. *Cancer*, 103, 1819-1825.

- DINKEL, A., HENRICH, G. & HERSCHBACH, P. 2011. Copingeffektivität und Progredienzangst bei Krebskranken. *Zeitschrift für Gesundheitspsychologie*, 19, 35-42.
- EDWARDS, A. L. 1957. The social desirability variable in personality assessment and research.
- EPSTEIN, J. I., ALLSBROOK JR, W. C., AMIN, M. B., EGEVAD, L. L. & COMMITTEE, I. G. 2005. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 29, 1228-1242.
- EPSTEIN, J. I., EGEVAD, L., AMIN, M. B., DELAHUNT, B., SRIGLEY, J. R. & HUMPHREY, P. A. 2016a. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*, 40, 244-52.
- EPSTEIN, J. I., ZELEFSKY, M. J., SJOBERG, D. D., NELSON, J. B., EGEVAD, L., MAGI-GALLUZZI, C., VICKERS, A. J., PARWANI, A. V., REUTER, V. E., FINE, S. W., EASTHAM, J. A., WIKLUND, P., HAN, M., REDDY, C. A., CIEZKI, J. P., NYBERG, T. & KLEIN, E. A. 2016b. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*, 69, 428-35.
- EZER, H., CHACHAMOVICH, J. L. & CHACHAMOVICH, E. 2011. Do men and their wives see it the same way? Congruence within couples during the first year of prostate cancer. *Psychooncology*, 20, 155-64.
- FERLAY, J., STELIAROVA-FOUCHER, E., LORTET-TIEULENT, J., ROSSO, S., COEBERGH, J. W., COMBER, H., FORMAN, D. & BRAY, F. 2013. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 49, 1374-403.
- FILSON, C. P., NATARAJAN, S., MARGOLIS, D. J., HUANG, J., LIEU, P., DOREY, F. J., REITER, R. E. & MARKS, L. S. 2016. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer*, 122, 884-92.
- FOSSATI, N., WILLEMSE, P. M., VAN DEN BROECK, T., VAN DEN BERGH, R. C. N., YUAN, C. Y., BRIERS, E., BELLMUNT, J., BOLLA, M., CORNFORD, P., DE SANTIS, M., MACPEPPLE, E., HENRY, A. M., MASON, M. D., MATVEEV, V. B., VAN DER POEL, H. G., VAN DER KWAST, T. H., ROUVIÈRE, O., SCHOOTS, I. G., WIEGEL, T., LAM, T. B., MOTTET, N. & JONIAU, S. 2017. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 72, 84-109.
- FRANSSON, P. & WIDMARK, A. 1999. Late side effects unchanged 4-8 years after radiotherapy for prostate carcinoma: a comparison with age-matched controls. *Cancer*, 85, 678-88.
- GAYET, M., VAN DER AA, A., BEERLAGE, H. P., SCHRIER, B. P., MULDERS, P. F. & WIJKSTRA, H. 2016. The value of magnetic resonance imaging and ultrasonography (MRI/US)-fusion biopsy platforms in prostate cancer detection: a systematic review. *BJU Int*, 117, 392-400.
- GLEASON, D. F. & MELLINGER, G. T. 1974. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*, 111, 58-64.

- GOSSELAAR, C., ROOBOL, M. J., ROEMELING, S. & SCHRÖDER, F. H. 2008. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*, 54, 581-8.
- HAAS, G. P., DELONGCHAMPS, N., BRAWLEY, O. W., WANG, C. Y. & DE LA ROZA, G. 2008. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*, 15, 3866-71.
- HAESE, A., KNIPPER, S., ISBARN, H., HEINZER, H., TILKI, D., SALOMON, G., MICHL, U., STEUBER, T., BUDÄUS, L., MAURER, T., TENNSTEDT, P., HULAND, H. & GRAEFEN, M. 2019. A comparative study of robot-assisted and open radical prostatectomy in 10 790 men treated by highly trained surgeons for both procedures. *BJU Int*, 123, 1031-1040.
- HAHN, A. J. S. 2015. Prädiktoren von Progredienzangst bei Prostatakrebspatienten nach radikaler Prostatektomie: Spielen subjektive Krankheitsrepräsentationen und die Familienanamnese eine Rolle?, Technische Universität München.
- HARLAN, S. R., COOPERBERG, M. R., ELKIN, E., LUBECK, D. P., MENG, M., MEHTA, S. S. & CARROLL, P. R. 2003. Time trends and characteristics of men choosing watchful waiting for initial treatment of localized prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol*, 170, 1804-7.
- HARRIS, R. & LOHR, K. N. 2002. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 137, 917-29.
- HELPAP, B., BUBENDORF, L. & KRISTIANSEN, G. 2016. Prostatakarzinom. *Der Pathologe*, 37, 11-16.
- HELPAP, B. & EGEVAD, L. 2007. Die Wertigkeit des 2005 modifizierten Gleason-Gradings in der urologischen Diagnostik von Prostatakarzinomen. *Der Urologe*, 46, 59-62.
- HEMMINKI, K. 2012. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, 30, 143-8.
- HERDEN, J., ANSMANN, L., ERNSTMANN, N., SCHNELL, D. & WEISSBAC, L. 2016. The Treatment of Localized Prostate Cancer in Everyday Practice in Germany: A Multicenter Prospective Observational Study (HAROW) in 2957 Patients. *Deutsches Ärzteblatt International*, 113, 329.
- HERLEMANN, A. & STIEF, C. G. 2016. Aktive Überwachung beim Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom. *Der Urologe*, 55, 269-281.
- HERSCHBACH, P., BERG, P., DANKERT, A., DURAN, G., ENGST-HASTREITER, U., WAADT, S., KELLER, M., UKAT, R. & HENRICH, G. 2005. Fear of progression in chronic diseases: psychometric properties of the Fear of Progression Questionnaire. *J Psychosom Res*, 58, 505-11.
- HERSCHBACH, P., KELLER, M., KNIGHT, L., BRANDL, T., HUBER, B., HENRICH, G. & MARTEN-MITTAG, B. 2004. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*, 91, 504-11.
- HUMPHREY, P. A., MOCH, H., CUBILLA, A. L., ULBRIGHT, T. M. & REUTER, V. E. 2016. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*, 70, 106-119.

- JAMES, N. D., DE BONO, J. S., SPEARS, M. R., CLARKE, N. W., MASON, M. D., DEARNALEY, D. P., RITCHIE, A. W. S., AMOS, C. L., GILSON, C., JONES, R. J., MATHESON, D., MILLMAN, R., ATTARD, G., CHOWDHURY, S., CROSS, W. R., GILLESSEN, S., PARKER, C. C., RUSSELL, J. M., BERTHOLD, D. R., BRAWLEY, C., ADAB, F., AUNG, S., BIRTLE, A. J., BOWEN, J., BROCK, S., CHAKRABORTI, P., FERGUSON, C., GALE, J., GRAY, E., HINGORANI, M., HOSKIN, P. J., LESTER, J. F., MALIK, Z. I., MCKINNA, F., MCPHAIL, N., MONEY-KYRLE, J., O'SULLIVAN, J., PARIKH, O., PROTHEROE, A., ROBINSON, A., SRIHARI, N. N., THOMAS, C., WAGSTAFF, J., WYLIE, J., ZARKAR, A., PARMAR, M. K. B. & SYDES, M. R. 2017. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med, 377, 338-351.
- JOHNS, L. E. & HOULSTON, R. S. 2003. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*, 91, 789-94.
- KAZER, M. W., PSUTKA, S. P., LATINI, D. M. & BAILEY, D. E., JR. 2013. Psychosocial aspects of active surveillance. *Curr Opin Urol*, 23, 273-7.
- KLOTZ, L. 2005. Active surveillance for prostate cancer: for whom? J Clin Oncol, 23, 8165-9.
- KLOTZ, L., ZHANG, L., LAM, A., NAM, R., MAMEDOV, A. & LOBLAW, A. 2010. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 28, 126-31.
- KRUMPAL, I. 2013. Determinants of social desirability bias in sensitive surveys: a literature review. Quality & Quantity, 47, 2025-2047.
- KUPELIAN, P. A., POTTERS, L., KHUNTIA, D., CIEZKI, J. P., REDDY, C. A., REUTHER, A. M., CARLSON, T. P. & KLEIN, E. A. 2004. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 58, 25-33.
- LAST, J. M. 2001. A dictionary of epidemiology, New York, Oxford University Press.
- LATINI, D. M., HART, S. L., KNIGHT, S. J., COWAN, J. E., ROSS, P. L., DUCHANE, J., CARROLL, P. R. & CA, P. I. 2007. The relationship between anxiety and time to treatment for patients with prostate cancer on surveillance. *J Urol*, 178, 826-31; discussion 831-2.
- LEITZMANN, M. F. & ROHRMANN, S. 2012. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol*, **4**, 1-11.
- MANDEL, P., BEYER, B., HULAND, H., GRAEFEN, M. & TILKI, D. 2016. Operative Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. *Der Onkologe*, 22, 217-226.
- MARZOUK, K., ASSEL, M., EHDAIE, B. & VICKERS, A. 2018. Long-term cancer specific anxiety in men undergoing active surveillance of prostate cancer: findings from a large prospective cohort. *The Journal of urology*, 200, 1250-1255.
- MEHNERT, A., BERG, P., HENRICH, G. & HERSCHBACH, P. 2009. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology*, 18, 1273-80.
- MEHNERT, A., HERSCHBACH, P., BERG, P., HENRICH, G. & KOCH, U. 2006. Progredienzangst bei Brustkrebspatientinnen-Validierung der Kurzform des Progredienzangstfragebogens PA-F-KF/Fear of progression in breast cancer patients—

- validation of the short form of the Fear of Progression Questionnaire (FoP-Q-SF). *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie*, 52, 274-288.
- MEIGS, J. B., BARRY, M. J., OESTERLING, J. E. & JACOBSEN, S. J. 1996. Interpreting results of prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer. *J Gen Intern Med*, 11, 505-12.
- MOTTET, N., BELLMUNT, J., BRIERS, E., BOLLA, M., BOURKE, L., CORNFORD, P., DE SANTIS, M., HENRY, A., JONIAU, S., LAM, T., MASON, M. D., VAN DEN POEL, H., VAN DEN KWAST, T. H., ROUVIÈRE, O. & WIEGEL, T. 2020. *Guidelines on Prostate Cancer*, European Association of Urology Guidelines Office.
- MOTTET, N., BELLMUNT, J., BRIERS, E., VAN DEN BERGH, R. C. N., BOLLA, M., VAN CASTEREN, N. J., CORNFORD, P., CULINE, S., JONIAU, S., LAM, T., MASON, M. D., MATVEEV, V., VAN DER POEL, H., VAN DER KWAST, T. H., ROUVIÈRE, O. & WIEGEL, T. 2015. *Guidelines on Prostate Cancer*, European Association of Urology Guidelines Office.
- NABID, A., CARRIER, N., MARTIN, A. G., BAHARY, J. P., LEMAIRE, C., VASS, S., BAHORIC, B., ARCHAMBAULT, R., VINCENT, F., BETTAHAR, R., DUCLOS, M., GARANT, M. P. & SOUHAMI, L. 2018. Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-risk Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial. *Eur Urol*, 74, 432-441.
- NAHA, U., FREEDLAND, S. J., ABERN, M. R. & MOREIRA, D. M. 2020. The association of cancer-specific anxiety with disease aggressiveness in men on active surveillance of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*
- NELSON, W. G., DE MARZO, A. M. & ISAACS, W. B. 2003. Prostate cancer. *N Engl J Med*, 349, 366-81.
- NICOLOSI, P., LEDET, E., YANG, S., MICHALSKI, S., FRESCHI, B., O'LEARY, E., ESPLIN, E. D., NUSSBAUM, R. L. & SARTOR, O. 2019. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol*, 5, 523-528.
- NILSSON, R., DAHL, A. A., BERNKLEV, T., KERSTEN, H. & HAUG, E. S. 2020. Work status and work ability after radical prostatectomy or active surveillance for prostate cancer. *Scandinavian Journal of Urology,* 54, 194-200.
- NILSSON, S., NORLÉN, B. J. & WIDMARK, A. 2004. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol*, 43, 316-81.
- NYBERG, T., FROST, D., BARROWDALE, D., EVANS, D. G., BANCROFT, E., ADLARD, J., AHMED, M., BARWELL, J., BRADY, A. F., BREWER, C., COOK, J., DAVIDSON, R., DONALDSON, A., EASON, J., GREGORY, H., HENDERSON, A., IZATT, L., KENNEDY, M. J., MILLER, C., MORRISON, P. J., MURRAY, A., ONG, K. R., PORTEOUS, M., POTTINGER, C., ROGERS, M. T., SIDE, L., SNAPE, K., WALKER, L., TISCHKOWITZ, M., EELES, R., EASTON, D. F. & ANTONIOU, A. C. 2020. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol*, 77, 24-35.
- OKOTIE, O. T., ROEHL, K. A., HAN, M., LOEB, S., GASHTI, S. N. & CATALONA, W. J. 2007. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*, 70, 1117-20.
- PAGE, E. C., BANCROFT, E. K., BROOK, M. N., ASSEL, M., HASSAN AL BATTAT, M., THOMAS, S., TAYLOR, N., CHAMBERLAIN, A., POPE, J., RAGHALLAIGH, H. N.,

- EVANS, D. G., ROTHWELL, J., MAEHLE, L., GRINDEDAL, E. M., JAMES, P., MASCARENHAS, L., MCKINLEY, J., SIDE, L., THOMAS, T., VAN ASPEREN, C., VASEN, H., KIEMENEY, L. A., RINGELBERG, J., JENSEN, T. D., OSTHER, P. J. S., HELFAND, B. T., GENOVA, E., OLDENBURG, R. A., CYBULSKI, C., WOKOLORCZYK, D., ONG, K. R., HUBER, C., LAM, J., TAYLOR, L., SALINAS, M., FELIUBADALÓ, L., OOSTERWIJK, J. C., VAN ZELST-STAMS, W., COOK, J., ROSARIO, D. J., DOMCHEK, S., POWERS, J., BUYS, S., O'TOOLE, K., AUSEMS, M., SCHMUTZLER, R. K., RHIEM, K., IZATT, L., TRIPATHI, V., TEIXEIRA, M. R., CARDOSO, M., FOULKES, W. D., APRIKIAN, A., VAN RANDERAAD, H., DAVIDSON, R., LONGMUIR, M., RUIJS, M. W. G., HELDERMAN VAN DEN ENDEN, A., ADANK, M., WILLIAMS, R., ANDREWS, L., MURPHY, D. G., HALLIDAY, D., WALKER, L., LILJEGREN, A., CARLSSON, S., AZZABI, A., JOBSON, I., MORTON, C., SHACKLETON, K., SNAPE, K., HANSON, H., HARRIS, M., TISCHKOWITZ, M., TAYLOR, A., KIRK, J., SUSMAN, R., CHEN-SHTOYERMAN, R., SPIGELMAN, A., PACHTER, N., AHMED, M., RAMON, Y. C. T., ZGAJNAR, J., BREWER, C., GADEA, N., BRADY, A. F., VAN OS, T., GALLAGHER, D., JOHANNSSON, O., DONALDSON, A., BARWELL, J., NICOLAI, N., FRIEDMAN, E., OBEID, E., GREENHALGH, L., MURTHY, V., COPAKOVA, L., SAYA, S., MCGRATH, J., COOKE, P., et al. 2019. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. Eur Urol, 76, 831-842.
- PARKER, C. 2005. The Scandinavian Prostate Cancer Group Study: the case for conservative management. *BJU Int*, 96, 952-3.
- PENSON, D. F., MCLERRAN, D., FENG, Z., LI, L., ALBERTSEN, P. C., GILLILAND, F. D., HAMILTON, A., HOFFMAN, R. M., STEPHENSON, R. A., POTOSKY, A. L. & STANFORD, J. L. 2008. 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Urol*, 179, S40-4.
- POMPE, R. S., TIAN, Z., PREISSER, F., TENNSTEDT, P., BEYER, B., MICHL, U., GRAEFEN, M., HULAND, H., KARAKIEWICZ, P. I. & TILKI, D. 2017. Short- and Long-term Functional Outcomes and Quality of Life after Radical Prostatectomy: Patient-reported Outcomes from a Tertiary High-volume Center. *Eur Urol Focus*, 3, 615-620.
- PORPIGLIA, F., S, D. E. L., PASSERA, R., MANFREDI, M., MELE, F., BOLLITO, E., A, D. E. P., COSSU, M., AIMAR, R. & VELTRI, A. 2016. Multiparametric-Magnetic Resonance/Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy Improves Agreement Between Biopsy and Radical Prostatectomy Gleason Score. *Anticancer Res*, 36, 4833-9.
- PRITCHARD, C. C., MATEO, J., WALSH, M. F., DE SARKAR, N., ABIDA, W., BELTRAN, H., GAROFALO, A., GULATI, R., CARREIRA, S., EELES, R., ELEMENTO, O., RUBIN, M. A., ROBINSON, D., LONIGRO, R., HUSSAIN, M., CHINNAIYAN, A., VINSON, J., FILIPENKO, J., GARRAWAY, L., TAPLIN, M. E., ALDUBAYAN, S., HAN, G. C., BEIGHTOL, M., MORRISSEY, C., NGHIEM, B., CHENG, H. H., MONTGOMERY, B., WALSH, T., CASADEI, S., BERGER, M., ZHANG, L., ZEHIR, A., VIJAI, J., SCHER, H. I., SAWYERS, C., SCHULTZ, N., KANTOFF, P. W., SOLIT, D., ROBSON, M., VAN ALLEN, E. M., OFFIT, K., DE BONO, J. & NELSON, P. S. 2016. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 375, 443-53.
- RANDAZZO, M., MÜLLER, A., CARLSSON, S., EBERLI, D., HUBER, A., GROBHOLZ, R., MANKA, L., MORTEZAVI, A., SULSER, T., RECKER, F. & KWIATKOWSKI, M. 2016. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int*, 117, 576-83.

- RICHIE, J. P., CATALONA, W. J., AHMANN, F. R., HUDSON, M. A., SCARDINO, P. T., FLANIGAN, R. C., DEKERNION, J. B., RATLIFF, T. L., KAVOUSSI, L. R., DALKIN, B. L., WATERS, W. B., MACFARLANE, M. T. & SOUTHWICK, P. C. 1993. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 42, 365-74.
- RICHMAN, E. L., KENFIELD, S. A., STAMPFER, M. J., GIOVANNUCCI, E. L. & CHAN, J. M. 2011. Egg, red meat, and poultry intake and risk of lethal prostate cancer in the prostate-specific antigen-era: incidence and survival. *Cancer Prev Res (Phila)*, 4, 2110-21.
- ROBERT KOCH INSTITUT 2019. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12 ed.: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland.
- ROOBOL, M. J., KERKHOF, M., SCHRODER, F. H., CUZICK, J., SASIENI, P., HAKAMA, M., STENMAN, U. H., CIATTO, S., NELEN, V., KWIATKOWSKI, M., LUJAN, M., LILJA, H., ZAPPA, M., DENIS, L., RECKER, F., BERENGUER, A., RUUTU, M., KUJALA, P., BANGMA, C. H., AUS, G., TAMMELA, T. L., VILLERS, A., REBILLARD, X., MOSS, S. M., DE KONING, H. J., HUGOSSON, J. & AUVINEN, A. 2009. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Eur Urol, 56, 584-91.
- SAUTER, G., CLAUDITZ, T., STEURER, S., WITTMER, C., BÜSCHECK, F., KRECH, T., LUTZ, F., LENNARTZ, M., HARMS, L. & LAWRENZ, L. 2018. Integrating tertiary Gleason 5 patterns into quantitative Gleason grading in prostate biopsies and prostatectomy specimens. *European urology*, 73, 674-683.
- SCHOOTS, I. G., ROOBOL, M. J., NIEBOER, D., BANGMA, C. H., STEYERBERG, E. W. & HUNINK, M. G. 2015. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 68, 438-50.
- SCHRODER, F. H., HUGOSSON, J., ROOBOL, M. J., TAMMELA, T. L., CIATTO, S., NELEN, V., KWIATKOWSKI, M., LUJAN, M., LILJA, H., ZAPPA, M., DENIS, L. J., RECKER, F., PAEZ, A., MAATTANEN, L., BANGMA, C. H., AUS, G., CARLSSON, S., VILLERS, A., REBILLARD, X., VAN DER KWAST, T., KUJALA, P. M., BLIJENBERG, B. G., STENMAN, U. H., HUBER, A., TAARI, K., HAKAMA, M., MOSS, S. M., DE KONING, H. J., AUVINEN, A. & INVESTIGATORS, E. 2012. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*, 366, 981-90.
- SCHUMACHER, M. C., BURKHARD, F. C., THALMANN, G. N., FLEISCHMANN, A. & STUDER, U. E. 2008. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol*, 54, 344-52.
- SCOTT, N. W., FAYERS, P., AARONSON, N. K., BOTTOMLEY, A., DE GRAEFF, A., GROENVOLD, M., GUNDY, C., KOLLER, M., PETERSEN, M. A. & SPRANGERS, M. A. 2008. EORTC QLQ-C30 reference values manual.
- SEILER, D., RANDAZZO, M., LEUPOLD, U., ZEH, N., ISBARN, H., CHUN, F. K., AHYAI, S. A., BAUMGARTNER, M., HUBER, A., RECKER, F. & KWIATKOWSKI, M. 2012. Protocol-based active surveillance for low-risk prostate cancer: anxiety levels in both men and their partners. *Urology*, 80, 564-9.

- SIDDIQUI, M. M., RAIS-BAHRAMI, S., TURKBEY, B., GEORGE, A. K., ROTHWAX, J., SHAKIR, N., OKORO, C., RASKOLNIKOV, D., PARNES, H. L., LINEHAN, W. M., MERINO, M. J., SIMON, R. M., CHOYKE, P. L., WOOD, B. J. & PINTO, P. A. 2015. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Jama*, 313, 390-7.
- SOLYANIK, O., SCHLENKER, B., GRATZKE, C., ERTL-WAGNER, B., CLEVERT, D. A., STIEF, C., RICKE, J. & NÖRENBERG, D. 2017. Bildgebung des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. *Der Urologe*, 56, 1383-1393.
- SRIRANGAM, S., PEARSON, E., GROSE, C., BROWN, S., COLLINS, G. & O'REILLY, P. 2003. Partner's influence on patient preference for treatment in early prostate cancer. *BJU international*, 92, 365-369.
- STAMEY, T. A., YANG, N., HAY, A. R., MCNEAL, J. E., FREIHA, F. S. & REDWINE, E. 1987. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*, 317, 909-16.
- STARK, D., KIELY, M., SMITH, A., VELIKOVA, G., HOUSE, A. & SELBY, P. 2002. Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations, and relation to quality of life. *J Clin Oncol*, 20, 3137-48.
- STEINECK, G., HELGESEN, F., ADOLFSSON, J., DICKMAN, P. W., JOHANSSON, J. E., NORLEN, B. J., HOLMBERG, L. & SCANDINAVIAN PROSTATIC CANCER GROUP STUDY, N. 2002. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med*, 347, 790-6.
- TOSOIAN, J. J., MAMAWALA, M., EPSTEIN, J. I., LANDIS, P., MACURA, K. J., SIMOPOULOS, D. N., CARTER, H. B. & GORIN, M. A. 2020. Active surveillance of grade group 1 prostate cancer: long-term outcomes from a large prospective cohort. *European urology*, 77, 675-682.
- TRAN, S., BOISSIER, R., PERRIN, J., KARSENTY, G. & LECHEVALLIER, E. 2015. Review of the Different Treatments and Management for Prostate Cancer and Fertility. *Urology*, 86, 936-41.
- VAN DEN BERGH, R. C., ESSINK-BOT, M. L., ROOBOL, M. J., SCHRÖDER, F. H., BANGMA, C. H. & STEYERBERG, E. W. 2010. Do anxiety and distress increase during active surveillance for low risk prostate cancer? *J Urol*, 183, 1786-91.
- VAN DEN BERGH, R. C., KORFAGE, I. J. & BANGMA, C. H. 2012. Psychological aspects of active surveillance. *Curr Opin Urol*, 22, 237-42.
- VAN DEN BERGH, R. C., ROEMELING, S., ROOBOL, M. J., ROOBOL, W., SCHRODER, F. H. & BANGMA, C. H. 2007. Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *Eur Urol*, 52, 1560-3.
- VENDERBOS, L. D. F., ALUWINI, S., ROOBOL, M. J., BOKHORST, L. P., OOMENS, E. H. G. M., BANGMA, C. H. & KORFAGE, I. J. 2017. Long-term follow-up after active surveillance or curative treatment: quality-of-life outcomes of men with low-risk prostate cancer. *Quality of Life Research*, 26, 1635-1645.
- WALL, D. & KRISTJANSON, L. 2005. Men, culture and hegemonic masculinity: understanding the experience of prostate cancer. *Nurs Ing*, 12, 87-97.

- WALLIS, C. J., MAHAR, A. L., CHOO, R., HERSCHORN, S., KODAMA, R. T., SHAH, P. S., DANJOUX, C., NAROD, S. A. & NAM, R. K. 2016. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 352, i851.
- WELCH, H. G. & BLACK, W. C. 2010. Overdiagnosis in Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 102, 605-613.
- WIRTH, M., BERGES, R., MICHAEL FRÖHNER, M., KURT MILLER, K., RÜBBEN, H., STÖCKLE, M., WENZ, F., WIEGEL, T., WÖRMANN, B. & HAKENBERG, O. 2019. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL. Leitlinienprogramm Onkologie.
- WITTEKIND, C. 2017. TNM: Klassifikation maligner Tumoren, Wiley.
- ZEEGERS, M. P., JELLEMA, A. & OSTRER, H. 2003. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*, 97, 1894-903.

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Für die Erarbeitung und Überlassung des Themas, für die konstruktiven Hilfestellungen, Korrekturen und Begutachtung dieser Arbeit danke ich Prof. Dr. Markus Graefen.

Ein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. Sophie Knipper für die wunderbare und herzliche Betreuung, für etliche Stunden gemeinsamer Diskussionen, für die hervorragende konstruktive Kritik, die ständige Erreichbarkeit bei Fragen und für die Offenheit für neue Vorschläge.

Schließlich danke ich meiner Familie und meinen Freunden. In diesem Zuge möchte ich mich insbesondere bei meiner Freundin Franziska Marquard für ihre Anregungen und Motivation im Schreiben der Doktorarbeit bedanken.

12. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

13. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: A. Camili