

Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der PSA-
Bestimmung mittels der unterschiedlichen Testsysteme
Immulite 2000® und Bayer Centaur® und verschiedenen
klinischen Entscheidungsalgorithmen einzelner
Unterfraktionen des prostataspezifischen Antigens in der
Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Scherer, Philipp Christian

2015

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Stenzl

2. Berichterstatter: Professor Dr. E. D. Schleicher

Für meinen Vater

Inhalt

1.	Einleitung.....	6
1.1.	Die Prostata.....	6
1.1.1.	Die Anatomie der Prostata	6
1.1.1.1.	Die Gefäßversorgung	6
1.2.	Das Prostatakarzinom	7
1.2.1.	Epidemiologie und Ätiologie	7
1.2.2.	Pathologie	9
1.2.3.	Klinik.....	10
1.2.4.	Klassifikation	10
1.3.	Diagnostik.....	11
1.3.1.	Digito rektale Untersuchung (DRU)	11
1.3.2.	Transrektaler Ultraschall (TRUS).....	12
1.2.3.	PSA – Wert.....	12
1.3.3.1	Testsysteme	14
1.3.3.1.1.	Immulite 2000®	14
1.3.3.1.2.	ADVIA Centaur	16
1.3.3.	Transrektale Stanzbiopsie	17
1.3.4.	Staging	18
1.4.	Therapie	19
1.5.	Nachsorge	24
1.6.	Prognostik.....	25
1.7.	Fragestellung der Arbeit	26
2.	Material und Methodik	26
2.1.	Patientenkollektiv.....	26
2.2.	Statistik.....	28
2.3.	Datenschutz	29
3.	Ergebnisse	30
3.1.	Patientenkollektiv.....	30
3.2.	Gemessene PSA-Werte	36
3.2.1.	Zusammenhang PSA - Gleason-Score	41
3.2.2.	Vergleich der PSA-Werte zwischen Patienten mit / ohne Prostatakarzinom.....	43
3.3.	Ergebnisse der ROC-Analysen	45
3.4.	Ergebnisse des Vorgehens aufgrund klinischer Entscheidungsalgorithmen	55

3.4.1.	Vorgegebene Entscheidungsalgorithmen	55
3.4.2.	Neu entwickelter Entscheidungsalgorithmus	57
4.	Diskussion	61
4.1.	Stand der Wissenschaft.....	61
4.1.1.	ESRPC	61
4.1.2.	PLCO Studie	62
4.1.3.	PROBASE – Studie	63
4.1.4.	Cochrane Review	63
4.2.	Allgemeines.....	63
4.3.	Auswirkungen des Patientenalters	64
4.4.	Prostatavolumen.....	64
4.5.	PSA-Werte.....	65
4.6.	Gleason – Score	65
4.7.	PSA bei Patienten mit und ohne Karzinom.....	65
4.8.	ROC – Analysen.....	66
4.9.	Klinische Entscheidungsalgorithmen	67
4.9.1.	Vorgegebene Algorithmen.....	67
4.9.2.	Neu entwickelter Algorithmus	68
5.	Zusammenfassung	68
6.	Literatur	72
7.	Anhang.....	79
7.2.	Vorgehen Immulite	79
7.2.1.	Vorgehen Immulite I (Spalte in der Datenbank):	79
7.2.2.	Vorgehen Immulite II (Spalte in der Datenbank):	80
7.2.3.	Vorgehen Immulite III (Spalte in der Datenbank):	80
7.3.	Vorgehen Bayer (erst cPSA, Quotient fPSA/tPSA).....	82
7.3.1.	Vorgehen Bayer I	82
7.3.2.	Vorgehen Bayer II (Spalte in der Datenbank):.....	82
7.3.3.	Vorgehen Bayer III (Spalte in der Datenbank):.....	82
8.	Abkürzungsverzeichnis.....	86
9.	Danksagung	88

1. Einleitung

1.1. Die Prostata

1.1.1. Die Anatomie der Prostata

Die Harnröhre wird ringförmig vom Blasenaustritt bis hin zum äußeren Harnröhrenschließmuskel reichend von der Prostata umschlossen. Die Prostata ist ein aus fibromuskulärem Stroma und den prostatistischen Drüsen bestehendes Organ. Dorsal bestehen enge Nachbarschaftsbeziehungen zum Rektum und ist dadurch von dort aus gut tastbar. Die Samenblasen und die Samenleiter finden sich dorsokraniel der Prostata. Die Samenleiter verlaufen schräg entlang der Prostata und münden am sogenannten Samenhügel in die prostatistische Harnröhre.

Aufgrund der azinären, dukталen, parenchymatösen und stromatösen Histologie lässt sich die Prostata in die periphere Zone, die zentrale Zone und die Transitionalzone, einteilen.

1.1.1.1. Die Gefäßversorgung

Von posterolateral erreichen die Prostata von beiden Seiten die Aa. Vesicales inferiores, die das Organ in einen kapilären und einen urethralen Teil aufteilen. Die periurethralen Anteile der Prostata und des Blasenhalses werden von den urethralen Gefäßen versorgt, wohingegen die kapsulären Gefäße, die von einem Nervengeflecht umgeben werden, die äußeren Anteile des Organs versorgen. Hauptsächlich wird das venöse System der Prostata vom dorsalen Santorin'schen Venenkomplex beherrscht. Zusätzlich dazu finden sich Venen, die an anterolaterale Teile der Harnröhre Anschluss finden. Sie dienen hauptsächlich dem Abstrom des Penis.

1.2. Das Prostatakarzinom

1.2.1. Epidemiologie und Ätiologie

Innerhalb der männlichen Bevölkerung ist das Prostatakarzinom mittlerweile der häufigste maligne Tumor (Jemal et al. 2002). In Deutschland ist es mit jährlich ca. 58000 Neuerkrankungen der häufigste Tumor des Mannes und macht rund 25% aller bösartigen Neubildungen aus (Robert Koch Institut; 2008). Jährlich liegt in der EU eine Inzidenz von 85000 Neuerkrankungen vor, die Sterblichkeit liegt bei 9%.

Medizinisch und gesundheitspolitisch gewinnt das Prostatakarzinom mit zunehmendem Alter eine immer größere Bedeutung. So lässt es sich bei ca. 15% aller Männer mit 55 Jahren, bei ca. 30% der 65-jährigen und bei 45% der über 70-jährigen nachweisen.

Bis heute sind definitive Ursachen, welche die Ausbildung eines Prostatakarzinoms begünstigen, nicht identifiziert worden. Begünstigende Faktoren sind allerdings bekannt. Dazu zählt das Alter, da mit zunehmenden Lebensjahren das Risiko zu erkranken erheblich steigt. Zudem zeigt sich eine erbliche Komponente in der Ätiologie des Karzinoms, wie die familiäre Häufung des Karzinoms verdeutlicht. Bei Personen, die einen erstgradigen Verwandten haben, der betroffen ist, steigt die Wahrscheinlichkeit um das Doppelte. Bei Personen mit mehr als einem erkrankten erstgradigen Verwandten sogar auf das 5 – 11 fache (Epstein & Steinberg 1990; Gronberg et al. 1986).

Zudem fällt auf, dass eine ungleichmäßige Verteilung zwischen den betroffenen Bevölkerungsgruppen vorliegt. So haben asiatische Männer ein geringes Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken, afro-amerikanische Männer ein hohes. Auch innerhalb Europas scheint es ein Nord-Süd-Gefälle zu geben. Weitere Faktoren für die Begünstigung eines Prostatakarzinoms sind eine hohe Konzentration von Testosteron, chronische Prostataerkrankungen, bestimmte Ernährungsweisen und das metabolische Syndrom. Weitere begünstigende Faktoren werden derzeit noch diskutiert und in Studien näher betrachtet. Umgekehrt gibt es Verhaltensweisen und Stoffe, die das Risiko an einem

Prostatakarzinom zu erkranken, möglicherweise reduzieren. Studien legen nahe, dass Stoffe wie Sojaextrakte, Vitamin E, Carotinoide und Phytoöstrogene eine präventive Potenz besitzen.

Verschiedene Risikofaktoren bezüglich der Inzidenz des Prostatakarzinoms sind bekannt oder werden diskutiert. Als begünstigende Faktoren für die Entstehung eines Prostatakarzinoms werden erbliche Ursachen, Umweltfaktoren, wie z.B. eine fettreiche Ernährung, sowie ethnische Faktoren angenommen.

In 9% der Fälle handelt es sich bei der Entstehung eines Prostatakarzinoms um eine hereditäre Ursache, die man als Auftreten eines Tumors bei mindestens zwei Verwandten definiert. Bei Patienten mit diesem Hintergrund entwickelt sich das Karzinom meist vor dem 55. Lebensjahr (Carter et al. 1992). Zu den Genetischen Dispositionen, die mit dem Prostatakarzinom in Verbindung gebracht werden, zählen das MSR1 Gen und Veränderungen auf Chromosom 1 in Position 1q42 und q24-25.

Fettreiche sowie faserarme Ernährung gelten als Risikofaktoren. Das Prostatakarzinom gilt ebenso wie Brustkrebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen als eine typische Erkrankung der westlichen Welt. Aus Japan oder China in die USA emigrierte Asiaten zeigten eine deutlich höhere Inzidenz an Prostatakrebs als Verwandten in Japan oder China (Muir et al. 1991; Shimizu et al. 1991). Der hohe Anteil tierischer Fette und pflanzlicher Eiweiße bei gleichzeitig geringem Ballaststoffgehalt in der Nahrung wird für diese höhere Inzidenz in den westlichen Ländern verantwortlich gemacht (Denis L et al. 1999). Auch Androgene werden als Risikofaktoren diskutiert. Die höhere Inzidenz von Prostatakrebs in afrikanischen Völkern kann möglicherweise mit dem höheren Testosteronspiegel in Zusammenhang stehen (Ross et al. 1986).

Eine protektive Wirkung im Hinblick auf die Entstehung eines Prostatakarzinoms wird Bestandteilen vegetarischer Nahrung zugeschrieben: Isoflavonoide, Flavonoide und Lignane scheinen eine tumorprotektive Wirkung zu besitzen. Isoflavonoide finden sich hauptsächlich in Sojabohnen und der roten Muskatblüte. Ihr hemmender Einfluss auf die Tumorzellproliferation ist nachgewiesen. Lignane befinden sich vor allem in zahlreichen Obst- und

Gemüsesorten sowie in Getreide (Denis et al. 1999). Weiterhin wirken Leucopene, welche besonders in roten Tomaten enthalten sind, als Antioxidantien und sollen so das Tumorrisiko senken, genauso wie Vitamin E und Eisen (Giovannucci et al. 1995). Auch für Vitamin D ist ein Prostatakarzinom – protektiver Effekt gezeigt worden (Lokeshwar et al. 1999).

1.2.2. Pathologie

Meist ist das Prostatakarzinom ein Adenokarzinom. Bei ungefähr 30% der Karzinome handelt es sich um ein anaplastisches, solides Karzinom. Es entsteht meist multifokal und zu 80% in der peripheren Zone. Die Transitionalzone ist in den anderen Fällen der Entstehungsort der Tumoren. Ein großer Anteil der im hinteren und seitlichen Anteil der Prostata befindlichen Tumore können mit Hilfe der digito - rektalen Untersuchung (DRU) über das Rektum getastet werden.

Entlang der Lymphspalten breitet sich das Karzinom primär durch infiltrierendes Wachstum aus. Als lokal begrenzt bezeichnet man es solange es sich innerhalb der Prostatakapsel befindet. Bevorzugt durchbricht das Karzinom die Kapsel durch die Perineuralspalten der Nervendurchgangsstellen (Villers et al. 1989). Von lokal fortgeschrittenem Wachstum spricht man bei Kapselpenetration und Infiltration der Samenblasen.

Primär metastasiert das Prostatakarzinom lymphogen. Dabei sind die Lymphknoten der Fossa obturatoria, welche den Raum zwischen Symphyse, Arteria und Vena iliaca externa, Arteria iliaca interna und dem N. Obturatorius einnimmt, die erste Station der lymphogenen Streuung. Deshalb nennt man diese Lymphknoten auch „sentinel-Lymphknoten“. Sie dienen als Indikator für eine Lymphknotenausbreitung beim Lymphknotenstaging (DGU-Leitlinie 2011). Die nächste Station des Lymphknotenbefalls sind die Lymphknoten entlang der Vasa iliaca communis und der paraaortalen Region. Dies bedingt eine diffuse und regellose Metastasierung.

Breitet sich ein Prostatakarzinom auf hämatogenem Wege aus, metastasiert es bevorzugt skelettal und bildet osteoblastische Metastasen. Die am häufigsten

betroffenen Skelettanteile sind die Lendenwirbelsäule, der proximale Femur, das Becken, die thorakalen Wirbelkörper, Rippen und Sternum, die Kalotte und der Humerus. Zunächst finden sich ossäre Metastasen im Stammskelett, später auch in der Peripherie. Seltener können auch viszerale Organe wie Lunge und Leber betroffen sein.

1.2.3. Klinik

In der Regel finden sich beim Prostatakarzinom keine Frühsymptome. Meist sind es dysurische Beschwerden wie starker und häufiger Harndrang oder obstruktive Beschwerden, manchmal auch Knochenschmerzen, welche die Patienten beim Urologen vorstellig werden lassen. Jedoch ist zu diesem Zeitpunkt das Karzinom meist schon relativ weit fortgeschritten. Im Durchschnitt haben 10% aller Patienten mit dysurischen Beschwerden ein Prostatakarzinom, bei ca. 50% dieser Patienten finden sich zu diesem Zeitpunkt bereits Metastasen.

1.2.4. Klassifikation

Die Klassifikation des Prostatakarzinoms erfolgt nach der TNM-Klassifikation (Kap. 7.3., Wittekind et al. 2002) und beinhaltet Ausdehnung, Kapselüberschreitung und Metastasierung. T definiert die Tumorgroße, N die Beteiligung der Lymphknoten und M das Auftreten von Fernmetastasen. Mit diesem System wird für jeden Patienten das Tumorstadium aufgeschlüsselt.

Der histologische Befund wird nach dem sogenannten Gleason-Score eingeteilt (Gleason DF et al. 1992). Mit Hilfe des Gleason - Scores wird das Wachstumsmuster innerhalb des Prostatakarzinoms beurteilt und damit kann eine Einschätzung seiner Gefährlichkeit, Aggressivität und Entwicklungsgeschwindigkeit formuliert werden. Durch den Gleason-Score werden insgesamt fünf verschiedene Tumormuster beschrieben. Einem umschriebenen Herd, der noch dem regelrechten Prostataepithelmuster entspricht, wird ein Gleason-Score 1 zugeordnet. Zunehmende Veränderungen

mit infiltrativen Tumorzellverbänden werden durch Gleason 2 und 3 beschrieben, solide Verbände von Tumorzellen mit kaum abgrenzbaren Drüsenstrukturen werden Gleason 4 und 5 zugerechnet. Der am häufigsten und am zweithäufigsten im untersuchten Gewebe vorkommende Entdifferenzierungsgrad wird nach vorliegender histologischer Untersuchung mit dem Wert 1 bis 5 beziffert. Diese beiden Werte werden dann zum Gleason-Score zusammengezählt. Daraus ergeben sich Gleason-Scores von 2 bis 10. Die Malignität steigt mit der Höhe des Scores. Gleason 2 und 3 bezeichnen niedrig maligne Tumore, Scores von 7 bis 10 hochmaligne Tumore. Neuere histologische Untersuchungen nennen zusätzlich den dritthäufigsten in Klammern.

1.3. Diagnostik

In den letzten Jahren lässt sich ein Anstieg der Inzidenz des Prostatakarzinoms beobachten (Staeher et al. 2012). Zurückgeführt wird dieser Anstieg auf die Einführung spezieller Screenings zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms. Diese sind die digito-rektale Untersuchung, der transrektale Ultraschall und die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens und seiner Unterfraktionen. Die Zahl der letalen Erkrankungen ist rückläufig, bedingt durch die frühere Diagnosestellung und die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten der Tumore. Gegenläufig verhält es sich allerdings mit den Betroffenen unter 65 Jahren.

1.3.1. Digito rektale Untersuchung (DRU)

Die Konsistenz und Verhärtungen der Prostata, sowie ihre Abgrenzbarkeit gegenüber anderen Strukturen des kleinen Beckens und die Größe der Prostata kann mit Hilfe der DRU festgestellt werden. Durch die sehr häufige Lokalisation der Karzinome in der peripheren Zone (rund 70%) sind diese der rektalen Tastuntersuchung gut zugänglich. Da erst fortgeschrittene Stadien mittels DRU ertastet werden können, hat diese Untersuchungsmethode keine

hohe Sensitivität. Empfohlen wird diese Vorsorgeuntersuchung Männern ab 45 Jahren.

1.3.2. Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Lee et al. bewiesen 1989, dass das klassische Bild einer echoarmen Läsion in der peripheren Zone der Prostata bei weniger als 50% der Patienten mit einem Prostatakarzinom vorhanden ist. Bei unauffälliger DRU und einem PSA-Wert im Normalbereich hat der TRUS also nur eine geringe zusätzliche Aussagekraft (Ellis et al. 1994; Mettlin et al. 1996, Jones et al. 1990). Um einen höheren prädiktiven Wert zu erhalten, werden mehrere Untersuchungen miteinander kombiniert. Der Nachweis eines manifesten Tumors durch eine positive Biopsie liegt umso höher, je mehr positive Einzelbefunde durch die Untersuchungsmethoden vorliegen. Mit dem TRUS lassen sich Größe, Form und Lage der Prostata und teilweise Gewebeunterschiede innerhalb der Prostata darstellen. Um den Verdacht auf ein Vorliegen eines Prostatakarzinoms zu bestätigen wird eine histopathologische Untersuchung durchgeführt. Der TRUS hat die größte Wertigkeit bei der Orientierung während einer Gewebeentnahme.

1.3.3. PSA – Wert

Der Untersuchungsansatz mit der höchsten Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik eines Prostatakarzinoms ist die Bestimmung des PSA-Wertes. Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein im Blut messbarer Eiweißstoff, den sowohl normale als auch bösartige Prostatazellen ausscheiden. Bei Vorliegen entzündlicher, aber auch tumoröser Veränderungen, steigt die PSA-Konzentration im Blut an. Der PSA-Wert kann somit auf eine abklärungsbedürftige Veränderung der Vorsteherdrüse hinweisen und Anlass für eine Biopsie sein. Da mit steigendem Lebensalter des Mannes der PSA-Wert im Blut zu höheren Werten tendiert, auch wenn die Prostata nicht krebsbefallen ist, gibt es keine absolute Grenze für den PSA-Wert. Es gilt daher

die Regel: Je höher der Wert, desto wahrscheinlicher ist eine tumoröse Veränderung.

Bevor die PSA-Bestimmung eingeführt wurde, konnten bereits in einem Drittel der Fälle Fernmetastasen diagnostiziert werden. Diese Zahlen sind in den letzten Jahren stark rückläufig und liegen bei nunmehr rund 7%. Allerdings steigt mit zunehmenden Screeninguntersuchungen auch der Anteil an nachgewiesenen Prostatakarzinomen stark an. In Deutschland wird bislang eine Früherkennung ab dem 50. Lebensjahr angeboten, bei Männern mit familiärer Vorbelastung ab dem 45. Lebensjahr. Die Altersgruppe zwischen 40 und 50 wird bislang wenig beachtet. Es wird empfohlen, dass alle Männer ab dem 40. Lebensjahr, die noch eine Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren haben, eine Screeninguntersuchung durchführen lassen. Zwar wird kontrovers diskutiert, ob dies weitere Todesfälle verhindert, jedoch kann man davon ausgehen, dass durch eine Absenkung des Alters zur Früherkennung durch den PSA-Verlauf besser zwischen einer bestehenden oder fehlenden Therapiebedürftigkeit unterschieden werden kann (Leitlinie DGU 2011).

Die Bestimmung der einzelnen Unterfraktionen des PSA (cPSA, fPSA, deren prozentualer Anteil und die Anstiegsgeschwindigkeit) wird in letzter Zeit ein immer höherer Stellenwert beigemessen. Generell liegt das PSA in verschiedenen Isoformen vor und zirkuliert in komplexierten Formen in geringen Mengen im Blutkreislauf. Das komplexierte PSA (cPSA) bildet mit α -Antichymotrypsin einen Komplex, der standardmäßig vom ADVIA Centaur System gemessen wird. Zudem zirkulieren unkomplexierte Formen als freies PSA (fPSA) im Blutkreislauf. Die meisten Testsysteme messen zusätzlich das totale PSA (tPSA), mithilfe dessen ein Quotient errechnet werden kann, durch den zwischen einer malignen und einer benignen Schwellung unterschieden werden kann. So zeigt sich beispielsweise, dass Patienten mit %fPSA < 15 mit einer viel höheren Wahrscheinlichkeit einen schlecht differenzierten Tumor haben als Patienten mit einem %fPSA \geq 15. Ähnlich verhält es sich mit dem cPSA. (Bratislavsky et al 2008).

Die PSA-Bestimmung ist immer noch keine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherungen, also eine sogenannte IGEL-Leistung, weil der Nutzen

dieses Screenings von den Kostenträgern immer noch angezweifelt wird. Auch die großen randomisierten kontrollierten Studien ERSPC und PLCO konnten nicht den eindeutigen Nutzen der PSA-basierten Früherkennung belegen (Börgermann et al 2010). Jedoch wird der Bestimmung des PSA - Wertes eine Rolle bei der Verlaufskontrolle eines vorliegenden Prostatakarzinoms zugeschrieben. (Presstext der AOK-BV, 31.07.2008).

Problematisch bei der Krebsdiagnostik mittels PSA ist, dass der gemessene Wert kein spezifischer Tumormarker ist, sondern ein spezieller Marker der Prostata. Zudem besteht Uneinigkeit über die cut - off - Werte bei tPSA und fPSA, die zu einer medizinisch relevanten Entscheidung führen, denn zwischen 4 ng/ml und 10 ng/ml findet sich eine diagnostische Grauzone, in welcher ca. 25% der Patienten einen Tumor aufweisen. Der PSA Wert sollte bis zum 70 Lebensjahr erhoben werden, wenn eine entsprechende Therapie daraus resultieren soll.

1.3.3.1 Testsysteme

1.3.3.1.1. Immulite 2000®

Der Immulite 2000® (Siemens, München, Deutschland) ist ein Festphasen Chemilumineszenz Assay. Die feste Phase (Kugel) ist mit einem polyklonalen Anti-PSA Antikörper der Ziege beschichtet. Patientenprobe und Reagenz werden zusammen mit der Kugel inkubiert. In dieser Zeit wird das PSA in der Patientenprobe von den Antikörpern auf der beschichteten Kugel und den mit alkalischer Phosphatase (Rinderkalbsdarm) konjugierten monoklonalen Anti-PSA Antikörpern von der Maus aus dem Reagenz gebunden. Es bildet sich ein Antikörper – Sandwich - Komplex. Ungebundenes Enzymkonjugat wird anschließend durch einen Zentrifugal - Waschschrift entfernt. Zuletzt wird Chemilumineszenz-Substrat zur Kugel hinzugefügt und das Messsignal wird proportional zum gebundenen Enzym gebildet. Der Inkubationszyklus dauert zwei mal 30 Minuten.

Blutentnahmen zur Probengewinnung sollten vor einer Biopsie, Prostatektomie oder Prostatamassage erfolgen, da jede Manipulation an der Prostata zu erhöhten PSA-Werten führen kann. Erhöhte PSA-Werte können noch bis zu 3 Wochen nach Manipulation der Prostata gefunden werden (Stamey TA, Yang N, et al.1987).

Zum Einfluss der rektalen Untersuchung der Prostata auf die PSA-Serumkonzentration gibt es widersprüchliche Studien. (Brawer MK, et al. 1988; Hughes HR, et al. 1987) Sicherheitshalber sollte die Blutabnahme vor einer rektalen Untersuchung der Prostata erfolgen.

Die Verwendung von EDTA-Plasma ist nicht empfehlenswert. Der Einsatz einer Ultrazentrifuge wird zur Klärung von lipämischen Proben empfohlen.

Bei hämolysierten Proben besteht die Möglichkeit einer unsachgemäßen Handhabung vor Eintreffen im Labor, daher sind die Ergebnisse zurückhaltend zu interpretieren.

Die Zentrifugation der Serumproben vor dem völligen Abschluss der Gerinnung kann zu Fibringerinnseln führen. Um fehlerhaften Analyseergebnissen infolge von Gerinnseln vorzubeugen, ist sicherzustellen, dass die Gerinnung vor der Zentrifugation der Proben vollständig abgeschlossen ist. Insbesondere Proben von Patienten unter Antikoagulantientherapie können eine verlängerte Gerinnungszeit aufweisen.

Blutentnahmeröhrchen von verschiedenen Herstellern können differierende Werte verursachen. Dies hängt von den verwendeten Materialien und Additiven z.B. Gel oder physische Trennbarrieren, Gerinnungsaktivatoren und/oder Antikoagulantien ab. Immulite 2000 ist nicht mit allen verfügbaren Blutentnahmeröhrchen getestet worden, daher werden die zugelassenen Röhrchen vom Hersteller empfohlen.

Das Immulite 2000 System erfordert 50 µl Serum, welches 28 Stunden bei 2-8 °C gelagert werden kann. Wird das zu testende Serum länger gelagert, muss darauf geachtet werden, dieses bei -20°C zu lagern. (Jacobs DS et al.1996)

1.3.3.1.2. Bayer Centaur

Der Bayer Centaur® PSA-Test (Siemens, München, Deutschland) ist ein an zwei Stellen ansetzender Sandwich-Immunoassay unter Anwendung der direkten Chemilumineszenz-Technologie, bei dem konstante Mengen zweier Antikörper verwendet werden. Der erste Antikörper, im Lite - Reagenz, ist ein mit Acridiniumester markierter, polyklonaler Ziegen - anti - PSA - Antikörper. Der zweite Antikörper, in der Festphase, ist ein monoklonaler Maus-anti-PSA-Antikörper, der kovalent an paramagnetische Partikel gebunden ist. Das System hat einen Messbereich von 0,01-100 ng/ml. Um korrekt testen zu können werden 35 µl Serum benötigt. Das System führt automatisiert mehrere Prozesse durch. Die Probe wird in eine Küvette dispensiert. Anschließend werden 250 µl Festphase und 100 µl Lite-Reagenz hinzugeführt. Das Gemisch wird dann bei 37°C für 7,5 Minuten inkubiert. Als nächsten Schritt trennt und aspiriert das System das Gemisch. Um die Chemilumineszenzreaktion auszulösen wird vom System eine Säure und eine Base dispensiert. Die entstehende relative Lichtmenge ist der Menge an PSA im Serum direkt proportional.

Ein wichtiger Unterschied zwischen den beiden zu vergleichenden Testsystemen ist, dass das Centaur Testsystem zusätzlich zu den bei beiden Systemen gemessenen Parametern (fPSA, fPSA% und tPSA) noch das cPSA (Komplexiertes PSA) misst. Dieses PSA ist im Serum nicht als immunreaktive Form messbar, da es mit α -2-Macroglobulin einen Komplex bildet und dadurch abgekapselt wird. (McCormack et al 1995) Die Erkenntnis, dass PSA-ACT-Komplexe bei Männern mit Prostatakrebs einen höheren Anteil des PSA ausmachen als bei kreisfreien Männern, führte zur Entwicklung des Bayer ADVIA Centaur cPSA-Tests mit dem Ziel, die Spezifität bei der Erkennung von Prostatakrebs zu verbessern. (Lilja H. et al 1993, Lilja H. et al 1991, Stenman UH et al 1991)

Jüngste Studien zur Evaluierung der diagnostischen Leistung von cPSA haben gezeigt, dass die Leistung im Vergleich zum Gesamt-PSA schwankt. In der für die FDA-Zulassung eingereichten Studie für den Bayer Immuno 1 cPSA-Test

entsprach die Leistung des cPSA der des Gesamt-PSA. In anderen Studien wies das cPSA dieselbe oder eine bessere Leistung als das Gesamt-PSA auf. Die in einigen Studien dokumentierte Variation bei der Verbesserung der cPSA-Spezifität wird auf Unterschiede im Studiendesign und der Heterogenität der evaluierten Patientenpopulationen zurückgeführt. Die klinische Auswirkung dieser verschiedenen Studien ist nicht bekannt.

Brawer et al. (1998) veröffentlichten den ersten Bericht, der eine verbesserte Spezifität des cPSA im Vergleich zum Gesamt-PSA zeigte. Dabei wurden 300 Proben von Patienten mit benigner oder maligner Erkrankung, die durch eine Biopsie bestätigt wurde, untersucht. Sie wiesen nach, dass nach der ROC- (Receiver operating characteristic)-Kurvenanalyse die Fläche unter der Kurve (AUC) für Gesamt-PSA 0,688 und für cPSA 0,772 betrug. Bei Cut – off - Werten mit einer Sensitivität von 95 % lag die verbesserte Spezifität im Vergleich zum Gesamt-PSA danach bei 4,9 %. Brawer et al. (2000) veröffentlichten auch die Ergebnisse einer großen Multicenter-Studie mit 657 Patientenproben, der zufolge cPSA eine signifikante Spezifitätserhöhung von 4–8 % zeigte. Okegawa et al. berichteten, dass cPSA die Spezifität um 9 % erhöhte, um eine Sensitivität von 92 % für die Krebserkennung zu gewährleisten. Es wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Mitchell et al. (2001) führten eine prospektive Evaluierung von cPSA an 160 Patienten mit Gesamt-PSA-Konzentrationen zwischen 2,6 und 20,0 ng/ml durch und berichteten eine statistisch signifikante Erhöhung der Spezifität von cPSA im Vergleich zum Gesamt-PSA von 7,4 % bei einer Sensitivität von 95 % für die Erkennung von Prostatakrebs. Die klinische Signifikanz dieser Unterschiede ist ungewiss.

Die Handhabungshinweise aus 1.3.3.1.1. sind auch für den ADVIA Centaur gültig.

1.3.4. Transrektale Stanzbiopsie

Die am weitesten verbreitete Methode zur Gewebegewinnung ist mittlerweile die ultraschallgesteuerte transrektale Stanzbiopsie. Sie ist inzwischen als Standard zu betrachten (Lee et al. 2007). Bei entsprechender

Befundkonstellation ist generell eine sog. Sextanten-Biopsie indiziert, hierbei werden mindestens sechs Proben, auf die einzelnen Quadranten verteilt und zusätzlich aus verdächtigen Arealen entnommen. Diese Proben werden anschließend pathologisch untersucht. Jedoch liefert nicht jede Biopsie, die aufgrund erhöhter PSA-Werte durchgeführt wird, das erwartete Ergebnis. Die erste Biopsie liefert bei rund zwei Dritteln keinen Karzinomnachweis, wenn der vorliegende PSA-Wert knapp über dem Grenzwert von 4 ng/dl liegt, was zu wiederholten Biopsien in zeitnahen Abständen führt. In jüngerer Zeit findet die MRT – gesteuerte Biopsie immer mehr Anwendung, da sie die Erfolgsrate der Stanzbiopsie erhöht und somit unnötige Eingriffe vermeidet.

1.3.5. Staging

Ein klinisches Staging erfolgt nach stanzbiopsisch gesichertem Prostatakarzinom zur Bestimmung der lokalen Tumorausdehnung, des histopathologischen Stadiums, des Lymphknotenstatus und einer eventuellen Fernmetastasierung. Obwohl das Tumorstadium in den meisten Fällen mit der Höhe des PSA-Wertes korreliert, ist die Kombination von PSA-Wert, Gleason-Score und dem pathologischem T-Stadium von größerer prognostischer Bedeutung zur Bestimmung der Tumorausdehnung. Die Magnetresonanztomographie mit einer Endorektalspule ist die zuverlässigste Methode für das lokale Staging, da sie auch die angrenzenden Samenblasen anzeigt. Um einen Befall der lokalen Lymphknoten nachzuweisen, hat immer noch die laparoskopische bzw. offene Lymphadenektomie (LAE) die höchste Sensitivität und Spezifität. Eine weitere Untersuchungsmethode stellt die Sentinel – Lymphknotenuntersuchung dar, die bei mittleren und hochriskanten Tumoren angewandt wird und mittlerweile als Routineuntersuchung angesehen werden kann. Knochen, Lymphknoten, Leber, Lunge und Haut sind bevorzugte Metastasierungsorte für Prostatakarzinome. Bei Patienten mit Knochenschmerzen eignet sich eine Knochenszintigraphie zur Darstellung eventueller Metastasen.

1.4. Therapie

Das Patientenalter und der Allgemeinzustand bilden neben dem Tumorstadium und dessen Differenzierungsgrad die Entscheidungsgrundlage für die Therapie. Es gibt einige unterschiedliche Behandlungsansätze wie das „watchfull waiting“ (abwartende Beobachtung), die radikale Prostatektomie, Strahlentherapie, Brachytherapie bis hin zu hormoneller Behandlung und neuerdings auch Chemotherapie.

Es stehen zwei Therapiemöglichkeiten im Rahmen der operativen Versorgung eines organbegrenzten Prostatakarzinoms zur Verfügung. Die radikale Prostatektomie und die Strahlentherapie der Prostata (perkutane Strahlentherapie und Brachytherapie). Im onkologischen Ergebnis stehen sich beide Verfahren gleichwertig gegenüber (Kupelian PA et al. 2002), jedoch unterscheiden sich die beiden Verfahren in der posttherapeutischen Auswirkung auf den Patienten. Beispielsweise leiden Patienten, denen die Prostata entfernt wurde, deutlich mehr unter Harninkontinenz und erektiler Dysfunktion. Patienten die sich einer Strahlentherapie unterzogen, zeigten deutliche Auswirkungen auf das Rektum mit Veränderungen der Stuhlkonsistenz und häufigeren Durchfällen (Madalinska JB et al. 2001).

Bei Patienten mit einer Lebenserwartung von über 10 Jahren und vor dem Hintergrund eines chirurgisch heilbaren Tumors wird die radikale Prostatektomie bevorzugt. Dies gilt bei Patienten mit Tumorstadien bis T2 oder T3 mit geringer Kapselüberschreitung, einem PSA-Wert unter 20ng/ml und einem Gleasonscore <8.

Bei einem Prostatakarzinom im lokalisierten Stadium stellt die entweder perkutane Bestrahlung oder die Brachytherapie eine gleichwertige Alternative zur operativen Entfernung der Prostata dar. Bei Tumorstadien T1-T4 N0 M0 ist das Ziel eine kurative Behandlung. Bei höheren Stadien kombiniert mit höheren PSA-Werten und Gleasonscores sinken die Heilungsraten. Drei Aspekte, die eng miteinander verknüpft sind, bestimmen die Qualität der Strahlentherapie: eine adäquate Dosierung, die Zielvolumenerfassung und die Schonung von nicht befallenen Gewebe. Die Dosis ist abhängig von dem zu bestrahlenden

Volumen, dem PSA-Spiegel und dem Differenzierungsgrad. Patienten werden in drei Risikoprofile eingeteilt: Low-Risk (bis T2a/b, Gleason bis 6, PSA < 10 ng/ml), intermediate Risk (T1-T2a-c, Gleason 7-10 oder PSA zw. 10-20 ng/ml) und high Risk (T3/T4 oder alle Gleason 7-10 und PSA 10-20 ng/ml).

Für eine perkutane Bestrahlung wird eine mit Hilfe eines CT's geplante isozentrische Mehrfelder-Therapie empfohlen. Abhängig vom Tumorstadium wird nur die Prostata oder das periprostatische Gewebe und/oder die Samenblasen in das Bestrahlungsfeld mit einbezogen. Nebenwirkungen sind Beschwerden beim Wasserlassen und oder beim Stuhlgang, die symptomorientiert behandelt werden.

Die Low Dose Rate – Brachytherapie (LDR – Brachytherapie) wird bei Patienten mit lokalisiertem Stadium und ausreichenden Abflussbedingungen angewendet. Anhand von Studien zeigte sich eine Gleichwertigkeit von perkutaner Bestrahlung und Brachytherapie. Allerdings ergaben sich höhere Raten von Harnleiterverschlüssen bei Patienten nach Brachytherapie.

Wird eine Therapie erst eingeleitet, wenn Symptome auftreten oder serologisch bzw. radiologisch ein Tumorprogress nachgewiesen wird, stellt das „watchful waiting“ eine weitere Therapieoption dar. Hierbei müssen Patienten in engeren Abständen im Sinne eines Tumorstagings untersucht werden. Im Rahmen größerer Studien wurde der natürliche Verlauf eines unbehandelten Prostatakarzinoms untersucht (Stenzl A et al. 1993; Adolfson et al. 1999). Die 10 - Jahresüberlebensrate sinkt mit steigender Entdifferenzierung des Tumors von 92% bei einem gut differenzierten Prostatakarzinoms (G1) auf 76% bei einem mäßig entdifferenzierten (G2) auf 43% bei einem stark entdifferenzierten Tumor (G3). Dadurch scheint diese Form der Therapie nur bei Patienten akzeptabel, die eine Lebenserwartung von unter 10 Jahren und einen gut differenzierten Tumor (G1) aufweisen und zudem beschwerdefrei sind (Adolfson L et al. 1999). Hierbei können obstruktive Miktionsbeschwerden auftreten, die mittels transurethraler Prostataresektion (TUR-P) behandelt werden können (Brasso K et al. 2000).

Heutzutage wird bei einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom entweder eine Strahlentherapie, eine Hormontherapie, eine Kombination aus beiden oder

eine Chemotherapie durchgeführt. Die hormonelle Therapie zielt darauf ab, den Pegel des Sexualhormons Testosteron im Serum zu senken, da dieses für die Proliferation der Prostatazellen verantwortlich ist. Daher wirkt diese Form der Therapie auch antiproliferativ auf maligne Zellkompartimente. Zur Hormontherapie gehören auch die chirurgische Kastration, die Östrogenbehandlung, die Gabe von LHRH – Analoga und die Gabe von direkt an den Testosteronrezeptoren wirkenden Antiandrogenen. Diese Therapieform heilt nicht den Tumor, verringert jedoch seine Größe und seine Metastasen.

Studien zeigten, dass die Kombination aus Hormontherapie und Strahlentherapie zu einer besseren Dosis-Wirkungsbeziehung der Strahlentherapie führt (Bolla M et al. 1997 und 2002). Eine verbesserte lokale Kontrolle, längere Fernmetastasenfreiheit und ein verlängertes progressionsfreies Überleben zeigte eine risikoadaptierte, kombinierte Gabe von Hormonen.

Die HDR-Brachytherapie (high dose rate) erfolgt meistens als Prostata-Aufsättigung im Rahmen einer kombinierten perkutan-interstitiellen Therapie als Behandlungsmodalität bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (Partin et al. 1998). Für die Kombination von permanenter LDR-Brachytherapie und perkutaner Bestrahlung ist kein Vorteil nachgewiesen worden (Ash D et al. 2002).

Ein metastasiertes Prostatakarzinom wird mittels Hormontherapie oder Chemotherapie behandelt. Teilweise wird sie mit unterstützender Bisphosphonatgabe sowie Calcium- und Vitamin-D-Substitution ergänzt.

In erster Linie reagiert das Prostatakarzinom als hormonabhängiger Tumor auf Testosteron. Ein medianes progressionsfreies Überleben von 12 – 33 Monaten bei einem medianen Gesamtüberleben von 23 – 37 Monaten wird nach einer chirurgischen oder medikamentösen Androgenablation beschrieben (Denis L et al. 1993). Da Prostatakarzinome sowohl aus androgensensitiven als auch aus nicht sensitiven Zellen bestehen, kommt es nach einem durchschnittlichen Intervall von 18 – 24 Monaten erneut zu einer Progression, was darauf zurückzuführen ist, dass durch Selektionsvorteile bei Hormonablation die nicht sensitiven Zellen überwiegen. Dies bedingt die hormonrefraktäre Situation. Neuerdings stehen für das hormonrefraktäre Prostatakarzinom

chemotherapeutische Schemata zur Verfügung. Das Karzinom zeigt eine gewisse chemotherapeutische Sensitivität.

Die radikale Prostatektomie ist eines der kurativen Verfahren in der Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms. Fortschritte in der Erkenntnis der anatomischen Situation der Prostata und bei chirurgischen Techniken haben dazu beigetragen, die operativen Techniken zu verbessern (Walsh 1998; Kessler et al. 2007; Walsh 2007; Graefen et al. 2006) und bessere onkologische Ergebnisse zu erreichen (Menon et al. 2007). Der Erhalt von Nervengewebe, das um die Prostata herum liegt, wird mit dem Erhalt von Kontinenz und Potenz in Verbindung gesetzt (Walz et al. 2007). Postoperative Komplikationen, die nach der Operation auftreten, sind Inkontinenz und erektile Dysfunktion. Beide Komplikationen werden einer Verletzung der Nerven während der Operation zugeschrieben (Tsujiura et al. 2004; Baader & Herrmann 2003). Bei der radikalen Prostatektomie sind die entsprechenden Nerven, die zu dem pelvinen Plexus und dem neurovaskulären Bündel gehören, optisch nicht zu erkennen. Das Verständnis der periprostatichen Nerven-anatomie ist somit überaus wichtig für nerverhaltende radikale Prostatachirurgie (Stolzenburg et al. 2007).

Die genaue Anatomie der Nerven ist jedoch noch nicht komplett erforscht und verstanden worden (Stolzenburg et al. 2007; Kiyoshima et al. 2004). Verschiedene anatomische Studien zeigen, dass es zusätzliche Verläufe von periprostatichen Nerven gibt, die sich vorzugsweise an der anterioren Prostataoberfläche an das posterolateral gelegene neurovaskuläre Bündel anlagern. Im Jahr 2007 präsentierten Eichelberg et al. (Eichelberg et al. 2007) eine morphometrische Studie über die peripheren Nerven der Prostata und bestätigten die schon vorher beschriebene Notwendigkeit zur Modifikation der nerverhaltenden Techniken (Graefen et al. 2006; Lunacek et al. 2005; Saveria et al. 2006).

Es gibt verschiedene Wege die radikale Prostatektomie durchzuführen. Sie kann über einen suprapubischen extraperitonealen Zugang, perineal oder laparoskopisch durchgeführt werden. Die Prostata und die anhängenden Samenblasen werden bei der radikalen Prostatektomie vollständig, die

Samenleiter teilweise entfernt. Vor allem Kontinenz- und Potenzverluste gelten als Komplikationen nach einer radikalen Entfernung der Prostata, jedoch sind diese in 50-80% der Fälle bei nerverhaltendem Vorgehen nicht zu erwarten (Adolfsson et al. 1992; McCullough et al. 2001). Aufgrund neuerer Erkenntnisse zum Verlauf der für die Potenz verantwortlichen autonomen Nerven und der Lokalisation des externen Sphinkterapparates werden nunmehr deutlich bessere Operationsergebnisse im Hinblick auf Potenz- und Kontinenz erhalten (Partin et al. 1994; Strasser et al. 1998; Strasser et al. 2000). Bei 5% der Patienten ist auch bei einem erfahrenen Operateur mit schwerer Inkontinenz zu rechnen. Der Erhalt der in der periprostatistischen Faszie verlaufenden autonomen Nerven ist deutlich schwieriger. Angestrebt werden sollte der Erhalt des Gefäßnervenbündels, der als Grundlage für den Erhalt von Potenz und Kontinenz gilt. Finden sich intraoperativ Auffälligkeiten, sollten diese durch Schnellschnittdiagnostik überprüft werden. Liegen positive Befunde vor, muss der entsprechende Bereich sakrifiziert werden. Bei organüberschreitendem Wachstum, bereits in der Stanzbiopsie manifestierter perineuraler Infiltration, wird das entsprechende Nervenbündel reseziert.

Im Jahr 1947 wurde der Weg zur retropubischen radikalen Prostatektomie geebnet. Diese Technik wurde im folgenden Jahrzehnt von Campbell modifiziert und verbessert. Durch neue anatomische Erkenntnisse wurden die chirurgischen Möglichkeiten, den Tumor vollständig zu entfernen, verbessert (Walsh PC 1998).

Die genaue Darstellung des dorsalen Venenkomplexes verbesserte die Hämostase und somit die genaue Präparation in einem relativ blutungsfreien Operationsfeld.

Aufgrund der exzellenten onkologischen Langzeitresultate, der sehr guten funktionellen Ergebnisse und der geringen Morbidität, ist die nerverhaltende retropubische radikale Prostatektomie die Standardtherapie des klinisch lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Durch die Intensivierung und vermehrter Durchführung von Früherkennungsprogrammen kam es in den letzten Jahren zur Diagnose von vermehrt organbegrenzter Tumorstadien, so dass immer

mehr und auch immer jüngere Patienten von dieser Operationstechnik profitieren.

1.5. Nachsorge

In eine Tumornachsorge werden Patienten mit kurativem Behandlungsansatz übernommen. Diese dient einerseits der Erkennung und Behandlung möglicher, durch die Therapie ausgelöster, Komplikationen, andererseits dem Ausschluss lokaler Rezidive oder Metastasen.

Zu den Nachsorgeuntersuchungen von Prostatakarzinompatienten zählen die PSA-Wert-Bestimmung, die DRU sowie die Knochenszintigraphie. Bei auffälligen Befunden werden ergänzend bildgebende Verfahren durchgeführt. Die Tumornachsorge muss individuell auf den Patienten abgestimmt werden, auch psychoonkologische Aspekte und physiotherapeutische Gesichtspunkte - bis hin zu Diätempfehlungen - können Inhalt der Nachsorge sein.

Die PSA-Wert-Bestimmung dient neben der Tumordiagnostik auch zum Ausschluss eines Rezidivs nach einer Behandlung des PCa. Zu beachten ist allerdings, dass sich der PSA – Verlauf nach radikaler Entfernung der Prostata anders verhält, als beispielsweise nach Bestrahlung. Der PSA-Wert sollte drei Wochen postoperativ in den nicht messbaren Bereich abfallen. Im Falle einer nicht erkannten Mikrometastasierung oder einer Tumorpersistenz durch positive Schnittränder ist dies nicht der Fall. Sollte der Wert postoperativ rasch ansteigen, ist mit einem Lymphknotenbefall oder einer Fernmetastasierung zu rechnen. Eine eher langsame Progression spricht für ein Lokalrezidiv. Patienten mit einem PSA - Wert unter 0,2 ng/ml sind klinisch in den meisten Fällen tumorfrei. Eine Beobachtung des PSA – Wertes ohne begleitende Bildgebung (CT, MRT) empfiehlt sich nur bei Patienten mit günstiger klinischer Prognose und einem Gleason-Score unter 8 (Schild SE et al. 1996). Nach Strahlentherapie kommt es zu einem deutlich langsameren Abfall des PSA-Wertes. Dieser Prozess kann bis zu drei Jahren dauern. Daher wird die PSA-Wert-Bestimmung in den ersten zwei Jahren nach Radiotherapie von einigen Autoren als überflüssig betrachtet. Jedoch ist zu beachten, dass ein erneuter

Anstieg des Wertes auf ein Therapieversagen hinweist (Kaplan et al. 1993; Crook et al. 1997; Hancock et al. 1995). Bei der DRU können lediglich Veränderungen im Zeitverlauf bzw. eindeutige Knoten festgestellt werden (Oefelein et al. 1995; Leibmann et al. 1995). Die Kombination aus PSA-Wert-Bestimmung und DRU stellen derzeit die sinnvollste Form der Tumornachsorge nach radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie dar.

Eine Biopsie zur Sicherung eines Lokalrezidivs ist nur indiziert, wenn eine weitere Behandlungsmethode mit kurativem Ansatz geplant ist und der PSA-Wert im Bereich von über 10ng/ml liegt bzw. schnell ansteigt.

Bei Patienten mit einem primär entdifferenzierten Tumor und oder klinischer Symptomatik, die möglicherweise auf eine ossäre Metastasierung hinweist, ist eine Knochenszintigraphie indiziert (Oefelein et al. 1995; Leibmann et al. 1995).

Bei Patienten nach kurativen Behandlungen und unauffälligem Verlauf werden CT und/oder MRT erst ab einem erneuten PSA-Wert über 4ng/ml notwendig. Die Bildgebungen werden allerdings bei Patienten mit weiteren kurativen Behandlungen oder mit adjuvanter Strahlentherapie immer zum Ausschluss von Metastasen durchgeführt (Seltzer MA et al. 1999).

Heutzutage kann teilweise auch ein Cholin-PET-Scan im Rahmen der Nachsorge durchgeführt werden.

Die Nachsorgeuntersuchungen sollten bei Patienten mit einer günstigen Primärhistologie und einem initialen PSA-Wertes von <10ng/ml nach 3, 6 und 12 Monaten innerhalb des ersten Jahres nach kurativer Behandlung erfolgen. In den darauf folgenden 3 Jahren sollte die Kontrolle halbjährlich und danach jährlich erfolgen.

1.6. Prognostik

Bekannte prognostische Faktoren sind der Gleason-Score des Primärtumors, T – Stadium, Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung. Es müssen langsam fortschreitende Formen des PCa von aggressiv metastasierenden Formen hinsichtlich der Prognose unterschieden werden. Um diese Untergruppen zu identifizieren, stehen aktuell verschiedene molekulare Faktoren in der

Diskussion, wobei die prognostische Wertigkeit einiger Marker gezeigt wurde. Prostatakarzinome, die bei jüngeren Patienten vorkommen, besitzen im Vergleich zu denen bei älteren Patienten ein höheres Aggressivitätspotential. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei ca. 70%.

1.7. Fragestellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die diagnostische Wertigkeit der beiden verschiedenen Testsysteme Immulite 2000® und Bayer Centaur® zu vergleichen. Ein weiteres Ziel ist es, unterschiedliche Testansätze zu vergleichen und zu ermitteln, welches System bei welcher Konstellation die höhere Spezifität bzw. Sensitivität besitzt. Zudem soll ermittelt werden, ob eine der verschiedenen PSA – Fraktionen diagnostisch einen Vorteil gegenüber den anderen birgt. Dies ist wichtig, da sich eine Fülle unterschiedlicher Testsysteme auf dem Markt befindet. Die jeweiligen Ergebnisse sind jedoch nicht oder nur sehr begrenzt miteinander vergleichbar. Dies liegt unter anderem daran, dass die einzelnen Systeme nicht dieselben Messverfahren anwenden. Dies führt dazu, dass die Unterschiede zwischen den kommerziell erhältlichen Assays bis zu 100% betragen können (Semjonow et al. 1995).

Zusätzlich wird untersucht, inwiefern gängige klinische Entscheidungsvorgänge modifiziert werden können, um mittels PSA Bestimmung mit höherer Wahrscheinlichkeit ein Prostatakarzinom zu erkennen.

2. Material und Methodik

2.1. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv setzte sich zusammen aus Patienten der urologischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen, die entweder aus dem eigenen Patientenstamm kamen oder von extern zur Diagnostik oder Entfernung eines Prostatakarzinoms an die Klinik überwiesen wurden. Der Überprüfungszeitraum erstreckte sich vom 02. Januar 2007 bis zum 30. November 2007. In diesem

Zeitraum wurden alle Patientenserien routinemäßig sowohl mit Immulite 2000 als auch mit dem Centaur-Testsystem überprüft. Es ergaben sich 378 verwertbare Datensätze, welche durch Lektüre von elektronischen und teilweise herkömmlichen Patientenakten gewonnen wurden.

Patienten mit einem PSA-Wert über 30ng/ml, ermittelt mit Immulite 2000, wurden aus der Bewertung ausgeschlossen. Des Weiteren wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die entweder nachweislich kein Prostatakarzinom hatten oder bei denen eine Erstdiagnose vorlag. Von den 378 Patienten, die in die Analyse einbezogen wurden, hatten 217 nachweislich ein Prostatakarzinom, 116 Patienten waren nachweislich karzinomfrei. Die Patienten waren zwischen 43 und 90 Jahren alt. Im Durchschnitt waren sie 65 Jahre alt. Der Median betrug 68 Jahre.

In die Bewertung der Datensätze flossen folgende Parameter ein:

Komplexiertes und freies PSA, PSA-Quotient der beiden Testsysteme, die pathologische TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms ebenso wie der Gleason-Score. Des Weiteren wurde das histologische Ergebnis der Stanzbiopsie und/oder der radikalen Prostatektomie in die Auswertung der Ergebnisse mit einbezogen. Außerdem spielte das Patientenalter zum Untersuchungszeitpunkt und das Datum der Blutuntersuchung eine Rolle.

Aus den TNM-Stadien wurden zwei Gruppen isoliert, die sich auf die Organbegrenzung des Karzinoms bezogen. Dasselbe wurde für die Gleason-Scores durchgeführt.

Um die einzelnen PSA-Werte vergleichen zu können, wurden verschiedene klinisch angelegte Algorithmen erstellt, die im Anhang (S. 79 ff.) dargestellt sind.

Für jedes Testsystem wurden, aufgrund der gemessenen ersten PSA-Probe oder dem Vergleich mit einem zweiten Wert, unterschiedliche Algorithmen zugeteilt, aufgrund derer man eine Biopsie veranlassen würde. Diese Algorithmen wurden mit dem tatsächlichen histologischen Resultat verglichen.

Es sollten dadurch die unterschiedlichen Vorgehensweisen der Testsysteme Immulite 2000 und ADVIA Centaur verglichen werden.

2.2. Statistik

Für metrische Parameter wie Patientenalter oder PSA-Messwerte, wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Diskrete Parameter wie Prostatakarzinom ja / nein wurden durch die Angabe einer Häufigkeitsverteilung charakterisiert.

Der Vergleich metrischer Parameter zwischen 2 Gruppen (zum Beispiel Patientenalter bei Patienten mit / ohne Prostatakarzinom) erfolgte mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Bei diskreten Parametern wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Für den Vergleich abhängiger metrischer Variablen (zum Beispiel tPSA gemessen mit Immulite 2000 und Bayer Centaur bei der selben Gruppe von Patienten) kam der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen zum Einsatz (Sachs, 2004; Pospeschill, 2006).

Das ROC-Verfahren (Ackermann, 2012) dient dem Vergleich eines dichotomen Befundes (hier: Prostatakarzinom ja / nein) mit einer stetigen oder mehrstufigen Skala (hier: PSA-Werte). Zur Prüfung der Güte der Übereinstimmung werden alle möglichen Punkte der stetigen Skala auf ihre Eignung als Trennungspunkt zwischen den beiden Kategorien der dichotomen Stichprobe untersucht. Dazu werden für alle Trennungspunkte Sensitivität und (1-Spezifität) durch Vergleich mit der dichotomen Klassifizierung berechnet. Diese Zahlenpaare werden in ein Diagramm eingetragen und durch eine Kurve ausgeglichen. Die Fläche unter der Kurve ist ein Maß für die Güte der Übereinstimmung zwischen den Beurteilungen und dem tatsächlichen Befund. Aus dem Vergleich von Sensitivität und Spezifität sowie dem Anteil fehlklassifizierter Fälle an verschiedenen Trennungspunkten kann der für eine Diskriminierung der Gesamtgruppe in zwei Kategorien optimale Trennungspunkt gefunden werden. Für die multifaktorielle Klassifizierung eines dichotomen Befundes, bei der also gleichzeitig mehrere Faktoren für die Klassifikation berücksichtigt werden, wird das Verfahren des Klassifikationsbaumes benutzt (Breiman et al., 1984). Dabei wird ein hierarchisch strukturierter „Baum“ entwickelt, der eine schrittweise Aufteilung („Split“) der zu klassifizierenden Stichprobe in vorgegebene Gruppen

(hier: Prostatakarzinom ja / nein) mit Hilfe von Prädiktorvariablen (hier zum Alter und PSA-Messwerte) erlaubt.

Dazu wird die Gesamtheit aller Fälle der Stichprobe, zusammengefasst im „Wurzelknoten“ des Baumes, im ersten Schritt in zwei „Knoten“ aufgeteilt. Die Zuteilung der einzelnen Fälle zu den beiden Knoten geschieht anhand des Wertes eines ausgewählten Prädiktors (zum Beispiel Alter bis 50 Jahre: linker Knoten, über 50 Jahre: rechter Knoten). Die Auswahl des Prädiktors und der Verzweigungsregel wird so vorgenommen, dass die resultierende Aufspaltung in Hinblick auf die abhängige Variable möglichst große Unterschiede zwischen und möglichst wenig Variation innerhalb der Knoten produziert. Die resultierenden Knoten werden mit der gleichen Zielsetzung schrittweise weiter verzweigt, bis nach einem festzulegenden Kriterium eine weitere Aufspaltung nicht mehr sinnvoll erscheint.

Als Ergebnis wird eine Tabelle mit der Bedeutung der einzelnen unabhängigen Parameter für die Klassifikation ausgegeben. Außerdem wird in einer Grafik die hierarchische Struktur des gefundenen Klassifikationsbaumes gezeigt. Zusätzlich wird die Häufigkeitsverteilung der tatsächlichen und der durch den Baum gefundenen Klassifikation der Fälle gegenübergestellt.

Alle genannten Testverfahren sind nichtparametrische Tests, die auch dann zuverlässige Ergebnisse liefern, wenn wichtige Voraussetzungen anderer Testverfahren (zum Beispiel Normalverteilung) nicht erfüllt sind.

Als Grenze zur statistische Signifikanz wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ angesetzt. Alle Auswertungen wurden mit dem Statistik-Programmpaket STATISTICA durchgeführt (Statsoft, 2010).

2.3. Datenschutz

Die ärztliche Schweigepflicht, alle erforderlichen Auflagen des Datenschutzes und der vertrauliche Umgang mit allen Daten wurden sowohl bei der Datenerfassung als auch bei deren Auswertung beachtet. Da insbesondere das telefonische Erheben von Daten besondere Berücksichtigung des Datenschutzes erfordert, wurden alle Telefonate ausschließlich vom Verfasser

der vorliegenden Arbeit, welcher der ärztlichen Schweigepflicht unterliegt und von einem Anschluss der urologischen Klinik geführt. Nach erfolgter Erfassung aller klinisch relevanten Parameter in einer Datenbank wurden diese endgültig anonymisiert und somit ausschließlich in anonymisierter Form (laufende Patientennummer 1, 2, 3, usw.) bearbeitet. Weder Geburtsdaten noch Initialen verblieben in der anonymen Datenbank. Die zur Vollendung der Datenanalyse notwendige Datenbearbeitung erfolgte ausnahmslos an einem nicht mit dem internen Kliniknetzwerk und dem Internet verbundenen Computer.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Insgesamt wurden die Daten von 378 männlichen Patienten in die Auswertung einbezogen. Die Patienten waren zum Diagnosezeitpunkt zwischen 43 und 91 Jahre alt mit einem mittleren Alter von $65,7 \pm 8,1$ Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung). Die Abbildung 1 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Altersangaben. Daraus wird deutlich, dass sich knapp die Hälfte der Patienten (177 von 378, entspricht 46,8 %) in der Altersdekade zwischen dem 60. und dem 70. Lebensjahr befand und deutlich mehr als 90 % (353 von 378, entspricht 93,4 %) dem Altersbereich zwischen dem 50. und dem 80. Lebensjahr angehörten.

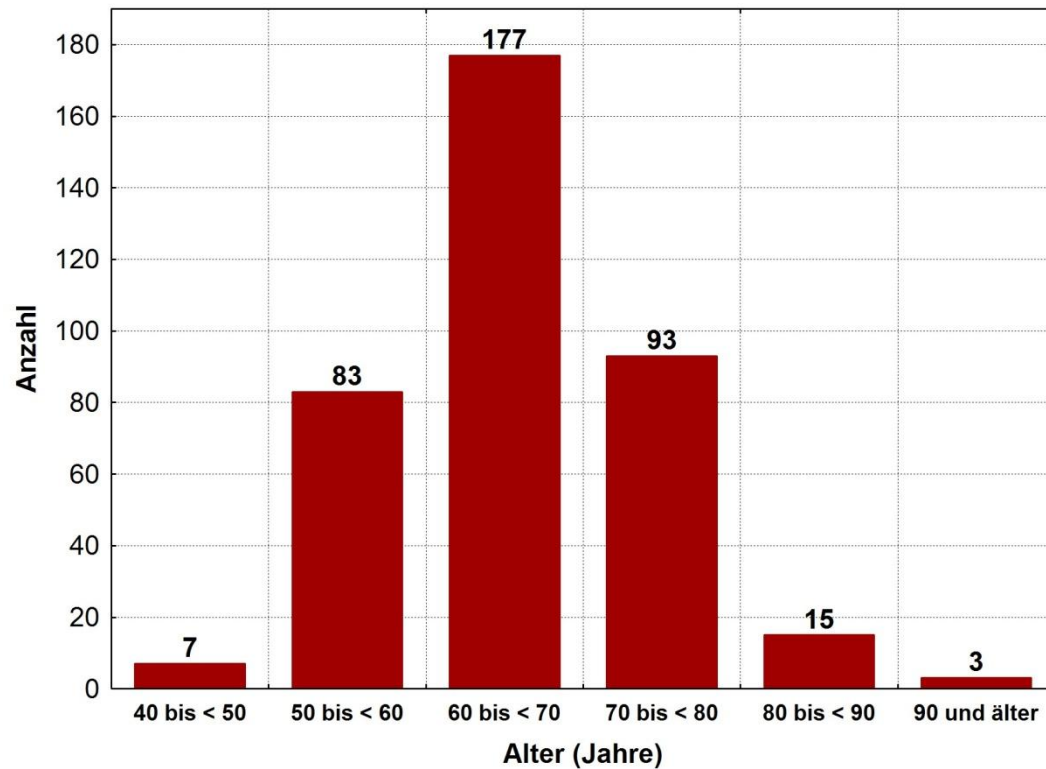


Abbildung 1: Altersverteilung der in die Auswertung einbezogenen Patienten

261 Patienten (69,0 %) wiesen ein histologisch gesichertes Prostatakarzinom auf. Bei 117 (31,0 %) Patienten lag kein Prostatakarzinom vor. Die Patienten ohne Prostatakarzinom waren im Mittel mit $67,7 \pm 10,3$ Jahren geringfügig älter als diejenigen mit einem Prostatakarzinom, deren mittleres Alter $64,9 \pm 6,7$ Jahre betrug. Der Unterschied war allerdings statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,0072$). Die folgende Abbildung 2 zeigt darüber hinaus, dass in der Gruppe mit Prostatakarzinom der Anteil der 60 bis 70 - Jährigen mit 51,3 % deutlich stärker vertreten war als in der Gruppe ohne Prostatakarzinom, in der dieser Anteil lediglich 36,8 % ausmachte. Deutlich seltener vertreten waren in der Gruppe mit Prostatakarzinom dagegen vor allem Patienten über 80 und unter 50 Jahre. Auch die beschriebenen Unterschiede in der Altersverteilung waren statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p < 0,0001$).

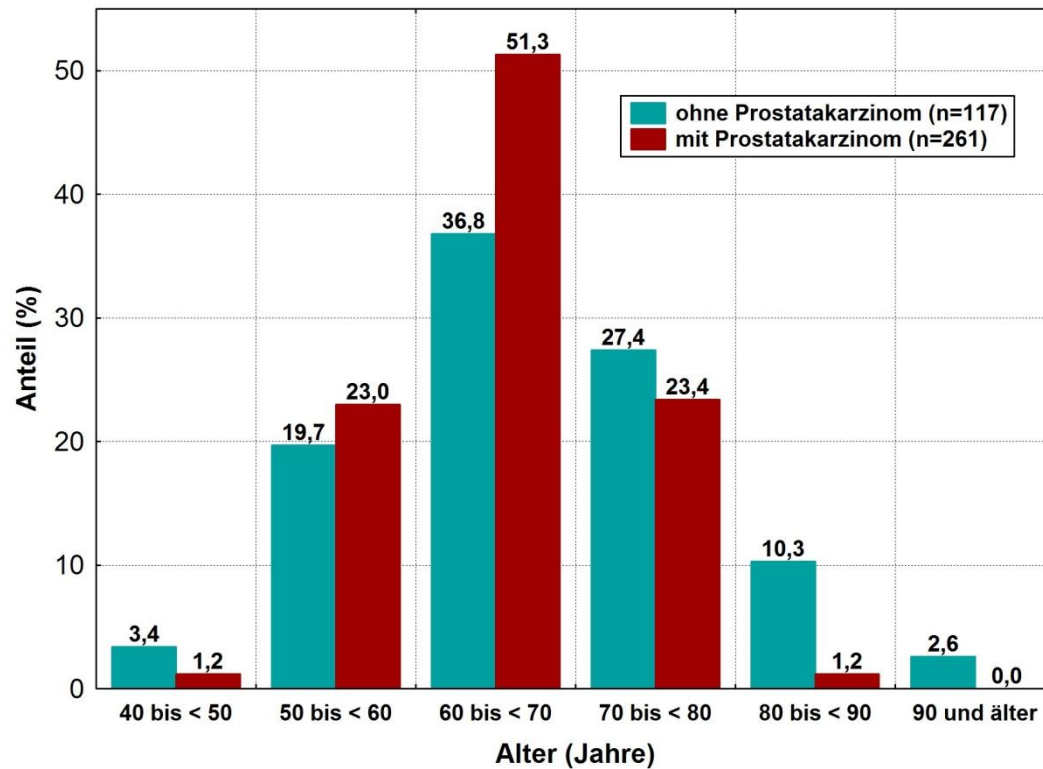


Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten mit und ohne Prostatakarzinom

Daten zum Prostatavolumen lagen für 334 der 378 Patienten vor. Volumenmessungen reichten von 10 bis 160 cm³ und betragen im Mittel $46,1 \pm 22,8$ cm³. Das mittlere Volumen der Karzinom-Patienten war mit $42,9 \pm 20,3$ cm³ deutlich und statistisch signifikant kleiner als das der nicht von einem Karzinom Betroffenen ($54,1 \pm 26,5$ cm³; Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,0010$). Abbildung 3 zeigt einen Vergleich des mittleren Volumens bei Patienten mit und ohne Prostatakarzinom in den Altersgruppen mit mindestens 10 Fällen. Deutlich sichtbar ist das in allen Altersgruppen im Mittel höhere mittlere Volumen bei den nicht von einem Prostatakarzinom betroffenen Patienten. Weiterhin zeigt sich der mit zunehmendem Alter typische Anstieg des mittleren Volumens etwa bis zur Altersgruppe der bis 80-Jährigen.

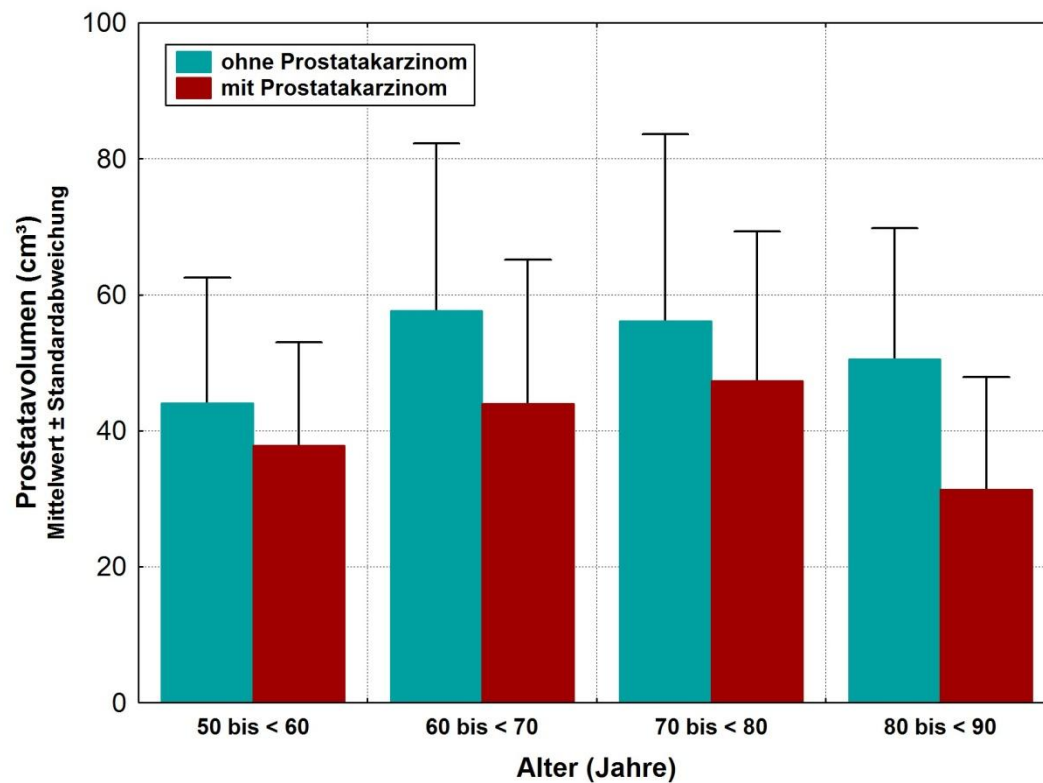


Abbildung 3: Mittleres Prostatavolumen in Abhängigkeit vom Patientenalter und dem Vorliegen eines Prostatakarzinom

Die histologische Untersuchung des Tumorgewebes der 261 Tumorpatienten ergab die in Tabelle 1 dargestellten Häufigkeiten. Angaben dazu waren bei 145 bis 237 Patienten vorhanden. Die Tumorgöße überstieg bei 48 Patienten (20,5 %) die Kategorie T2. Ein Lymphknotenbefall wurde bei 9 Patienten festgestellt (3,8 %) und 2 Patienten wiesen bei der Diagnose des Prostatakarzinoms Fernmetastasen auf (1,4 %).

Bei mehr als der Hälfte der Patienten wurde die Gleason-Kategorie 7 bestimmt (149 von 237, entspricht 62,9 %). Die benachbarten Kategorien 6 und 8 waren in etwa 10 % der Fälle oder mehr ermittelt worden. Kategorien, die eine noch schlechtere Differenzierung des Tumors kennzeichnen oder solche, die auf eine gute Differenzierung hinweisen, waren dagegen nur vereinzelt vertreten

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung der Resultate der histologischen Untersuchung hinsichtlich TNM-Klassifikation und Gleason-Score

	Anzahl	Anteil
Tumorgröße T2	186	79,5%
Tumorgröße T3 / T4	48	20,5%
Summe	234	
Kein Lymphknotenbefall	227	96,2%
Lymphknotenbefall	9	3,8%
Summe	236	
Keine Fernmetastasen	143	98,6%
Fernmetastasen	2	1,4%
Summe	145	
Gleason Score		
4	1	0,4%
5	4	1,7%
6	50	21,1%
7	149	62,9%
8	23	9,7%
9	10	4,2%
Summe	237	

Den Zusammenhang zwischen TNM-Klassifikation und Gleason-Score zeigt Tabelle 2. Als statistisch signifikant höher erwies sich der Gleason-Score bei Patienten mit größeren Tumoren. So war bei T3/4-Tumoren ein Anteil von Scorewerten über 7 von 41,7 % ermittelt worden, während in der Gruppe der T2-Tumoren lediglich 7,1 % der Fälle Gleason-Scores über 7 aufwiesen. Ein

Unterschied in ähnlicher Größenordnung ergab sich auch zwischen Fällen mit (44,4 % größer 7) und ohne (13,0 % größer 7) regionären Lymphknotenbefall. Hier reichte die Stichprobengröße für den Nachweis der statistischen Signifikanz allerdings nicht aus. Metastasen waren bei lediglich einem Patienten zu verzeichnen, so dass hierzu eine statistische Auswertung nicht möglich war.

Tabelle 2: Zusammenhang zwischen TNM-Klassifikation und Gleason-Score

	Gleason Score			p-Wert
	Anzahl	Median (25-/75%- Perzentile)	Gleason > 7 (Anzahl und %)	Mann- Whitney-U- Test
Tumorgröße				
T2	183	7 (6/7)	13 (7,1 %)	
T3 / 4	48	7 (7/8)	20 (41,7 %)	<0,0001
Lymphknotenbefall				
Nein	224	7 (7/7)	29 (13,0 %)	
Ja	9	7 (7/8)	4 (44,4 %)	0,061
Metastasen				
Nein	141	7 (7/7)	16 (11,4 %)	
Ja	1	7	0	kein Test möglich

3.2. Gemessene PSA-Werte

Von allen Patienten waren PSA-Werte dokumentiert, die im Rahmen der Diagnostik gemessen worden waren. Mit dem Testsystem Immulite 2000 wurden tPSA, fPSA sowie %fPSA erhoben, mit dem System Bayer Centaur zusätzlich noch cPSA. Von 216 der 378 Patienten lagen Werte zu allen 7 Parametern vor. Bei den übrigen Patienten fehlten dagegen Angaben zu einer oder mehreren der genannten Größen. Tabelle 3 zeigt die statistischen Kenngrößen der PSA-Werte für alle Patienten. Der Mittelwert des Gesamt-PSA gemessen mit dem System Immulite 2000 lag bei $8,1 \pm 5,6$ ng/ml. Das System Bayer Centaur lieferte im Durchschnitt deutlich niedrigere Werte, so dass für diese Messungen im Mittel $6,0 \pm 4,2$ ng/ml errechnet wurden. Im Gegensatz dazu wurde das Niveau des freien PSA mit dem System Bayer Centaur mit $1,1 \pm 0,9$ ng/ml geringfügig höher als mit dem Immulite 2000 bestimmt ($0,9 \pm 0,7$ ng/ml).

Tabelle 3: Statistische Kenngrößen der PSA-Werte der 378 Studienpatienten

Testsystem	Parameter	Anzahl	Mittelw.	Median	Min	Max	Stdabw.
Bayer Centaur	tPSA (ng/ml)	378	5,99	5,30	0,10	28,00	4,23
	fPSA (ng/ml)	238	1,14	0,90	-0,40	4,80	0,94
	%fPSA (%)	238	0,17	0,16	-0,08	0,60	0,11
	cPSA (ng/ml)	244	5,67	4,85	1,10	17,00	3,23
Immulite 2000	tPSA (ng/ml)	371	8,07	7,21	0,06	30,00	5,59
	fPSA (ng/ml)	344	0,89	0,71	0,05	4,44	0,70
	%fPSA (%)	344	0,14	0,12	0,01	0,83	0,10

Ein statistischer Vergleich der beiden Testsysteme hinsichtlich der PSA-Werte ist in Tabelle 4 dargestellt. Angegeben sind dort die Mittelwerte und Standardabweichungen der PSA-Werte für diejenigen Patienten, bei denen Werte aus der Anwendung beider Testsysteme dokumentiert waren, sowie das Ergebnis des Wilcoxon-Test für Paardifferenzen für den Vergleich der Systeme. Auch hieraus ergaben sich statistisch signifikant höhere Mittelwerte (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, $p < 0,0001$) für das tPSA mit dem System Immulite 2000 gegenüber dem System Bayer Centaur ($8,1 \pm 5,6$ ng/ml vs. $5,9 \pm 4,0$ ng/ml) und umgekehrt statistisch signifikant niedrigere Werte für das %fPSA ($0,12 \pm 0,07$ ng/ml vs. $0,17 \pm 0,10$ ng/ml). Kein statistisch nachweisbarer Unterschied konnte dagegen für das fPSA nachgewiesen werden ($p > 0,05$).

Tabelle 4: Vergleich der mittleren PSA-Werte zwischen den Testsystemen Immulite 2000 und Bayer Centaur

		Immulite 2000	Bayer Centaur	p-Wert
Parameter	Anzahl	MW±SD	MW±SD	Wilcoxon- Test für Paardifferenzen
tPSA	371	8,07±5,59	5,88±3,98	<0,0001
fPSA	217	1,02±0,73	1,09±0,90	0,27
%fPSA	217	0,12±0,07	0,17±0,10	<0,0001

Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen den beiden Testsystemen hinsichtlich der drei Parameter tPSA, fPSA und %fPSA mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman untersucht (Tabelle 5). Der deutlichste Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von $R=0,98$ ergab sich für den Zusammenhang zwischen den tPSA-Werten beider Systeme (Abbildung 4). Die Werte der Korrelationskoeffizienten für die fPSA-Werte ($R=0,80$; Abbildung 5) und die %fPSA-Werte ($R=0,77$; Abbildung 6) lagen

geringfügig niedriger. Alle drei Zusammenhänge waren allerdings als deutlich zu bezeichnen, das heißt, es bestand die deutliche Tendenz, dass hohe Werte eines der beiden Testsysteme mit ebenfalls hohen Werten des jeweils anderen Systems einhergingen. Aus den Abbildungen geht allerdings ebenfalls hervor, dass insbesondere hohe tPSA-Werte mit dem System Immulite 2000 höher eingeschätzt wurden als mit dem System Bayer Centaur. Für die %fPSA-Werte war umgekehrt eine Tendenz zu niedrigeren Werten des Systems Immulite 2000 im oberen Messwertbereich zu erkennen.

Tabelle 5: Korrelationskoeffizienten zur Charakterisierung des Zusammenhanges zwischen den Messungen beider Testsysteme für die angegebenen Parameter

Parameter	Anzahl	Spearman - R	p-Wert
tPSA	371	0,98	<0,0001
fPSA	217	0,80	<0,0001
%fPSA	217	0,77	<0,0001

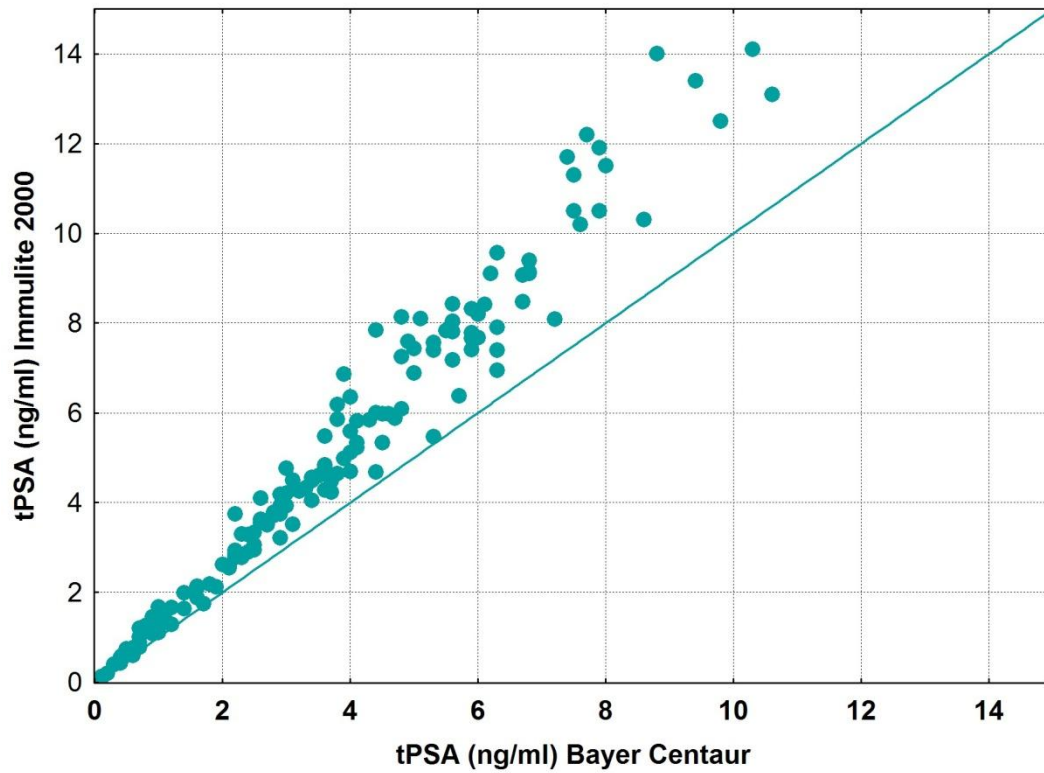


Abbildung 4: Gegenüberstellung der mit beiden Testsystemen gemessenen tPSA-Werte; für Fälle auf der durchgezogenen Linie sind beide Messungen gleich

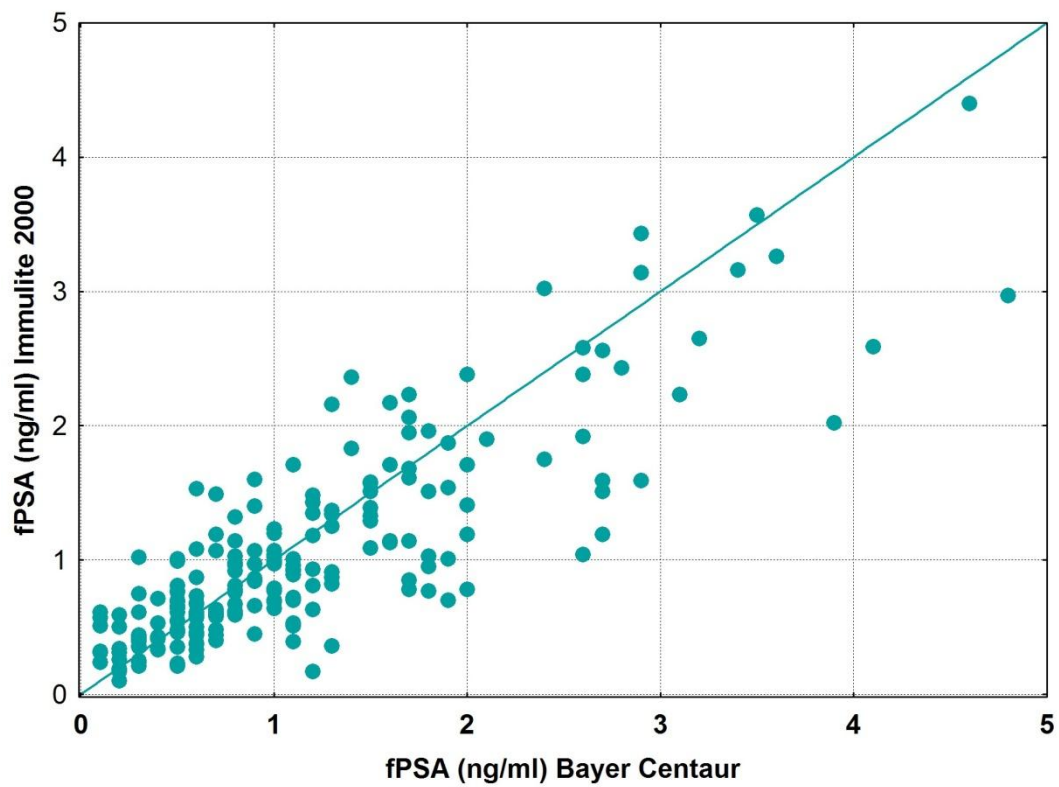


Abbildung 5: Gegenüberstellung der mit beiden Testsystemen gemessenen fPSA-Werte; für Fälle auf der durchgezogenen Linie sind beide Messungen gleich

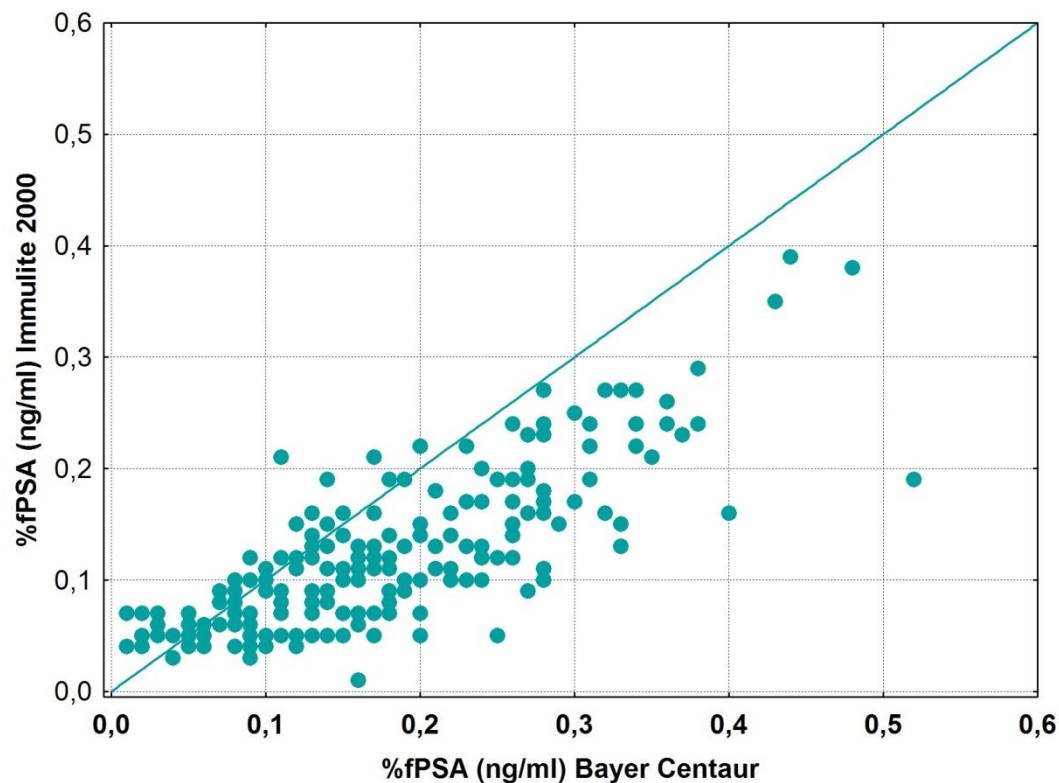


Abbildung 6: Gegenüberstellung der mit beiden Testsystemen gemessenen %fPSA-Werte; für Fälle auf der durchgezogenen Linie sind beide Messungen gleich

3.2.1. Zusammenhang PSA - Gleason-Score

Für Patienten mit einem Prostatakarzinom wurde zudem der Zusammenhang zwischen dem Gleason-Score einerseits sowie dem Prostatavolumen und den PSA-Messwerten andererseits untersucht (Tabelle 5). Alle Korrelationskoeffizienten lagen nahe bei Null (-0,14 bis +0,15). Die Zusammenhänge waren also sämtlich schwach und nur für zwei Zusammenhänge knapp statistisch signifikant (Gleason-Score vs. Prostatavolumen: $R = -0,14$; $p = 0,037$; Gleason-Score vs. tPSA Bayer Centaur: $R = 0,14$; $p = 0,021$). Ein systematischer Zusammenhang zwischen den untersuchten Größen kann also nicht konstatiert werden. Beispielhaft ist in Abbildung 7 der Zusammenhang zwischen dem Gleason-Score und tPSA

Bayer Centaur dargestellt. Auch hieraus ist zu erkennen, dass der Zusammenhang zwischen beiden Größen schwach war.

Tabelle 6: Korrelationskoeffizienten zur Charakterisierung des Zusammenhanges zwischen Gleason-Score einerseits sowie Prostatavolumen und PSA-Messwerten andererseits

Parameter	Anzahl	Spearman - R	p-Wert
Prostatavolumen (ml)	217	-0,14	0,037
tPSA Bayer Centaur	237	0,15	0,021
fPSA Bayer Centaur	165	0,04	0,64
%fPSA Bayer Centaur	165	-0,08	0,29
cPSA Bayer Centaur	169	0,14	0,070
tPSA Immulite 2000	232	0,11	0,11
fPSA Immulite 2000	211	0,04	0,57
%fPSA Immulite 2000	211	-0,06	0,37

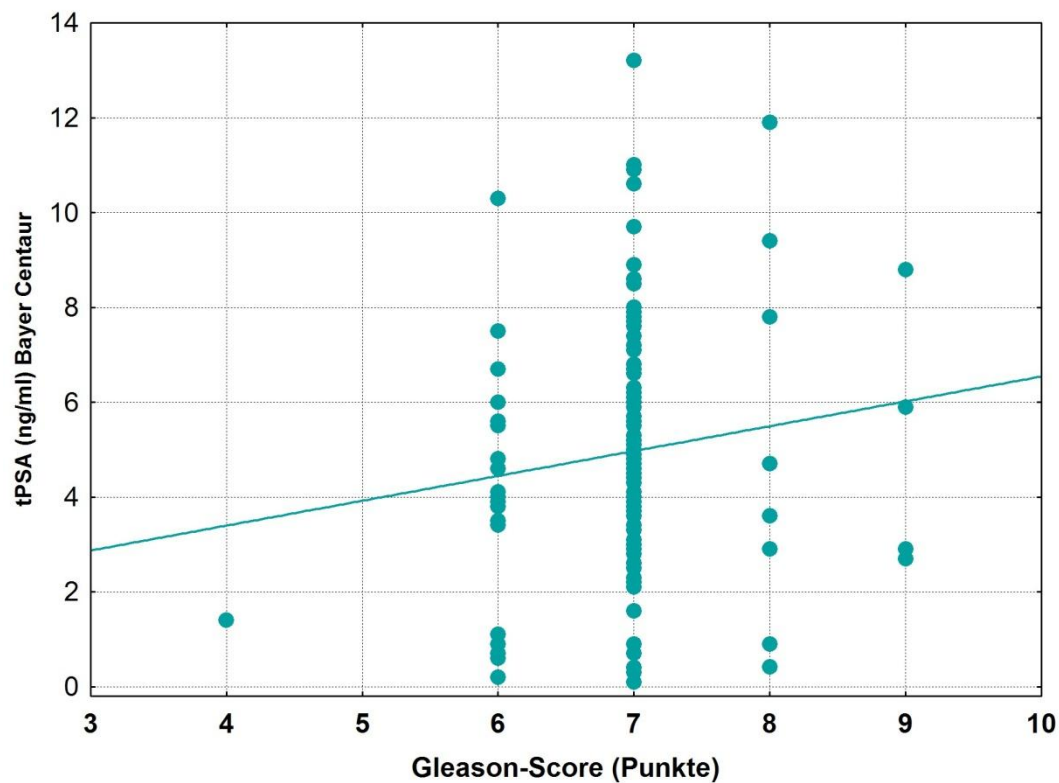


Abbildung 7: Zusammenhang zwischen Gleason-Score und tPSA Bayer Centaur; die durchgezogene Linie ist die beste Ausgleichsgerade zwischen den eingezeichneten Punkten

3.2.2. Vergleich der PSA-Werte zwischen Patienten mit / ohne Prostatakarzinom

Die Vergleiche der PSA-Werte zwischen den Gruppen der Patienten mit und ohne Prostatakarzinom sind in Tabelle 7 angegeben. Hier ergaben sich für beide Testsysteme für tPSA im Mittel höhere Messwerte der Karzinompatienten. Für fPSA und %fPSA waren die Werte der Karzinompatienten dagegen im Mittel niedriger als die der nicht von einem Karzinom Betroffenen. Abbildung 8 zeigt die Vergleiche der Mittelwerte für tPSA und fPSA für beide Systeme. Bis auf den Vergleich fPSA Immulite 2000 waren alle Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,05$).

Tabelle 7: Vergleich der mittleren PSA-Werte zwischen Patienten mit und ohne Prostatakarzinom

		Prostatakarzinom				p-Wert
		Nein		Ja		Mann-Whitney-U-Test
Testsystem	Parameter	Anzahl	MW±SD	Anzahl	MW±SD	
Bayer Centaur	tPSA (ng/ml)	117	4,94±4,12	261	6,46±4,20	<0,0001
	fPSA (ng/ml)	61	1,60±1,25	177	0,98±0,75	<0,0001
	%fPSA (%)	61	0,24±0,13	177	0,15±0,09	<0,0001
	cPSA (ng/ml)	62	5,09±3,26	182	5,87±3,20	0,018
Immulite 2000	tPSA (ng/ml)	116	6,74±6,00	255	8,68±5,29	<0,0001
	fPSA (ng/ml)	110	1,05±0,87	234	0,82±0,58	0,069
	%fPSA (%)	110	0,19±0,11	234	0,12±0,09	<0,0001

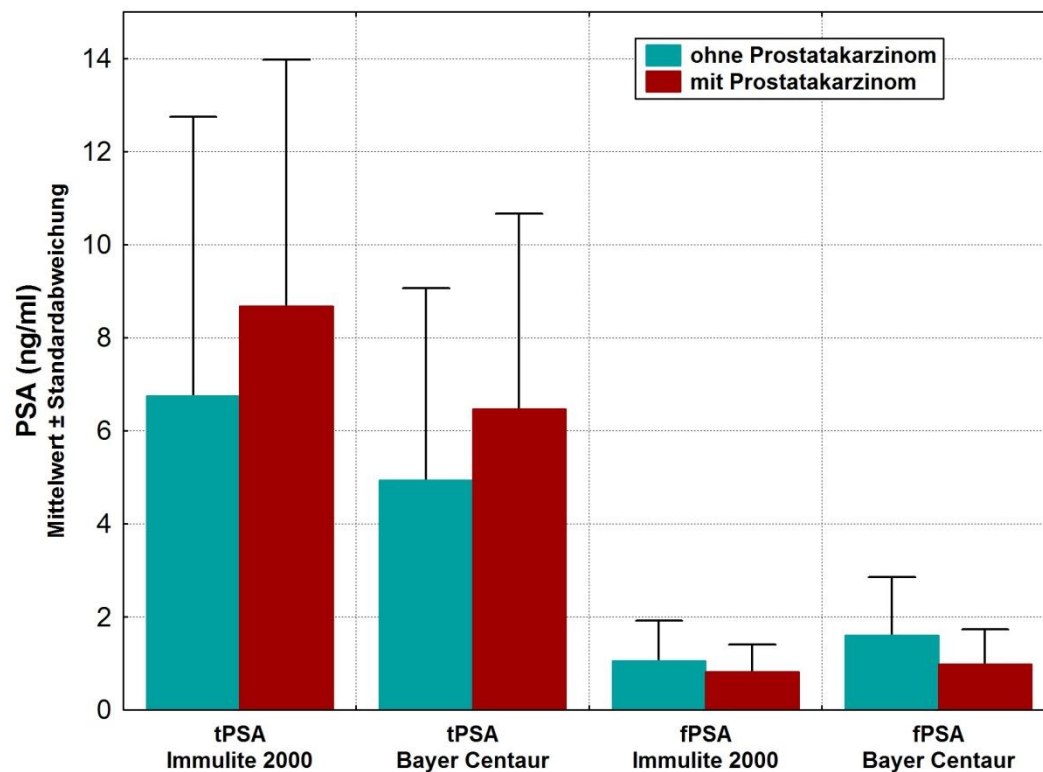


Abbildung 8: Vergleich von mittleren PSA-Werten zwischen Patienten mit und ohne Prostatakarzinom

3.3. Ergebnisse der ROC-Analysen

Für die Untersuchung der Eignung der verschiedenen PSA-Messwerte zur Diskriminierung zwischen Patienten mit und ohne Prostatakarzinom wurden ROC-Analysen durchgeführt. Dabei wird für jeden Punkt auf der Messwert-Skala des PSA-Wertes eine Aufteilung der Patienten in die Gruppen „wahrscheinlich kein Prostatakarzinom“ (individueller Messwert kleiner als der gewählte Trennungspunkt) und „wahrscheinlich Prostatakarzinom“ (individueller Messwert größer als der gewählte Trennungspunkt) vorgenommen. Durch den Vergleich mit dem tatsächlichen Karzinom-Status des Patienten können Sensitivität und Spezifität des Verfahrens für jeden denkbaren Trennungspunkt bestimmt werden. Die folgende Abbildung 9 zeigt das Ergebnis der ROC-Analyse für tPSA Bayer Centaur. Der optimale Trennungspunkt ist derjenige

Punkt, der am weitesten oberhalb der (ebenfalls dargestellten) Winkelhalbierenden in der Gegenüberstellung von (1-Spezifität) und Sensitivität liegt. Für diesen Punkt ist der Anteil der fehlklassifizierten Patienten am kleinsten. Dieser Punkt liegt bei tPSA = 3,05 ng/ml und ergibt eine Sensitivität von 84,7 % und eine Spezifität von 41,9 %. Bei der Wahl dieses Trennungspunktes ist also damit zu rechnen, dass 84,7 % der Karzinompatienten korrekt als solche erkannt werden und dass 41,9 % der nicht von einem Prostatakarzinom Betroffenen ebenfalls korrekt erkannt werden. Gleiche Wahrscheinlichkeiten für Prostatakarzinom ja / nein vorausgesetzt beträgt die Rate der auf diese Weise fehlklassifizierten Patienten 36,7 %.

Ein Parameter eignet sich um so besser für die Diskriminierung zwischen Karzinom- und Nicht-Karzinom-Patienten, je weiter die ROC-Kurve oberhalb der Winkelhalbierenden liegt. Zur Charakterisierung dieses Sachverhaltes wird die Fläche unter der ROC-Kurve berechnet und als Anteil an der gesamten Fläche des Koordinatensystems angegeben (Werte zwischen 0 und 100 %). Die AUC für tPSA Bayer Centaur wurde zu 63,1 % gemessen.

Die anschließenden Abbildungen (Abbildung 10 bis Abbildung 15) zeigen die AUC-Kurven für die übrigen untersuchten PSA-Messwerte.

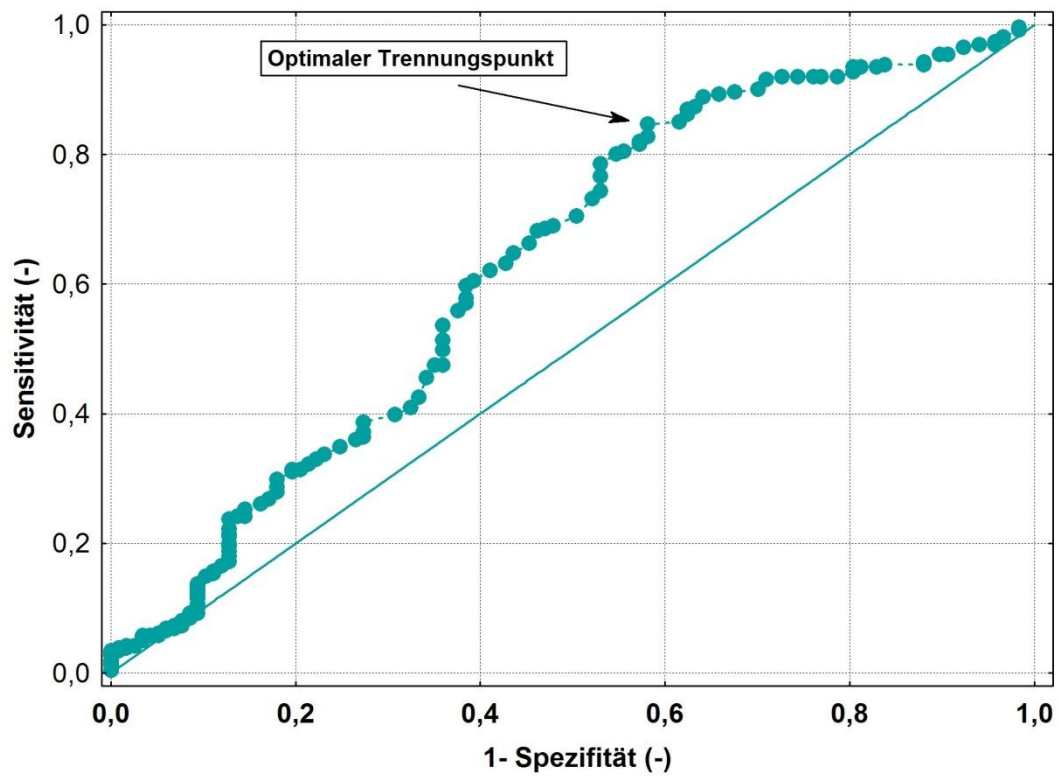


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen Sensitivität und (1-Spezifität) zur Prüfung der Eignung von tPSA Bayer Centaur auf Differenzierung zwischen Patienten mit / ohne Prostatakarzinom

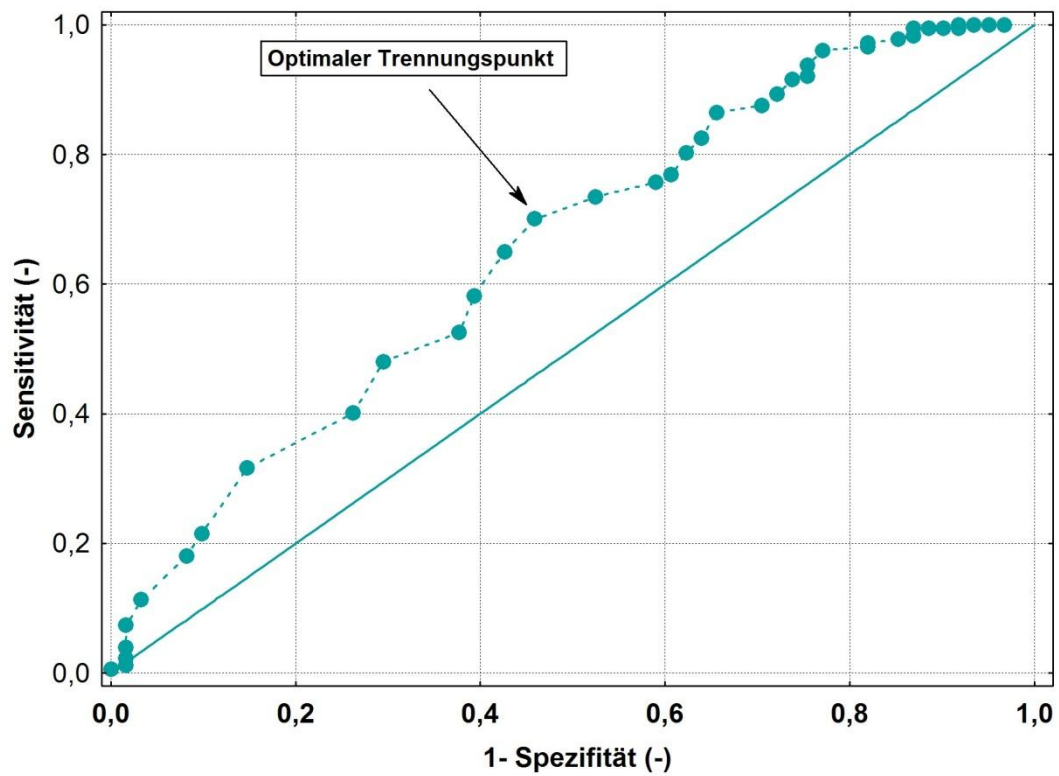


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen Sensitivität und (1-Spezifität) zur Prüfung der Eignung von fPSA Bayer Centaur auf Differenzierung zwischen Patienten mit / ohne Prostatakarzinom

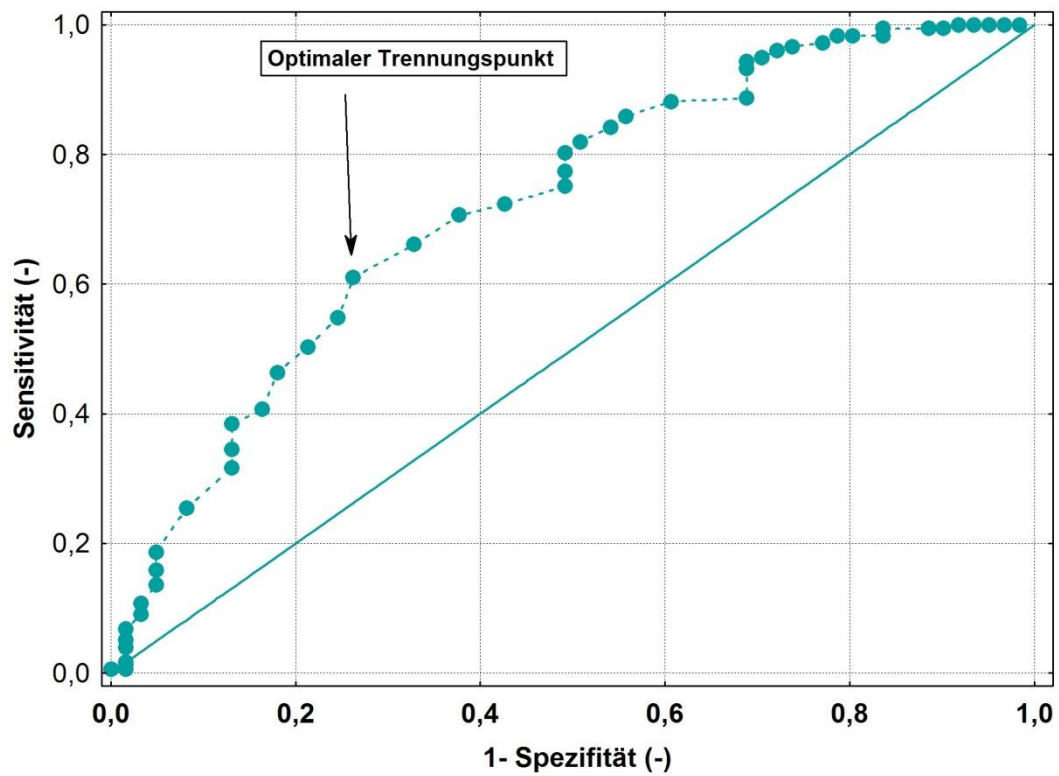


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen Sensitivität und (1-Spezifität) zur Prüfung der Eignung von %fPSA Bayer Centaur auf Differenzierung zwischen Patienten mit / ohne Prostatakarzinom

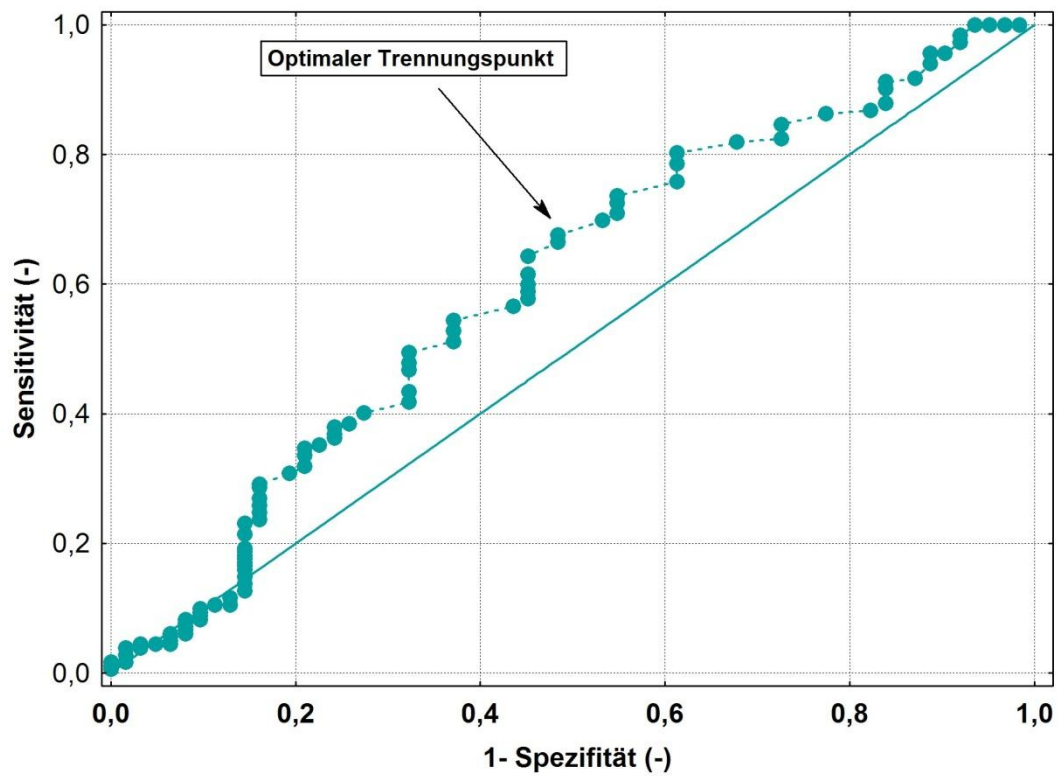


Abbildung 12: Zusammenhang zwischen Sensitivität und (1-Spezifität) zur Prüfung der Eignung von cPSA Bayer Centaur auf Differenzierung zwischen Patienten mit / ohne Prostatakarzinom

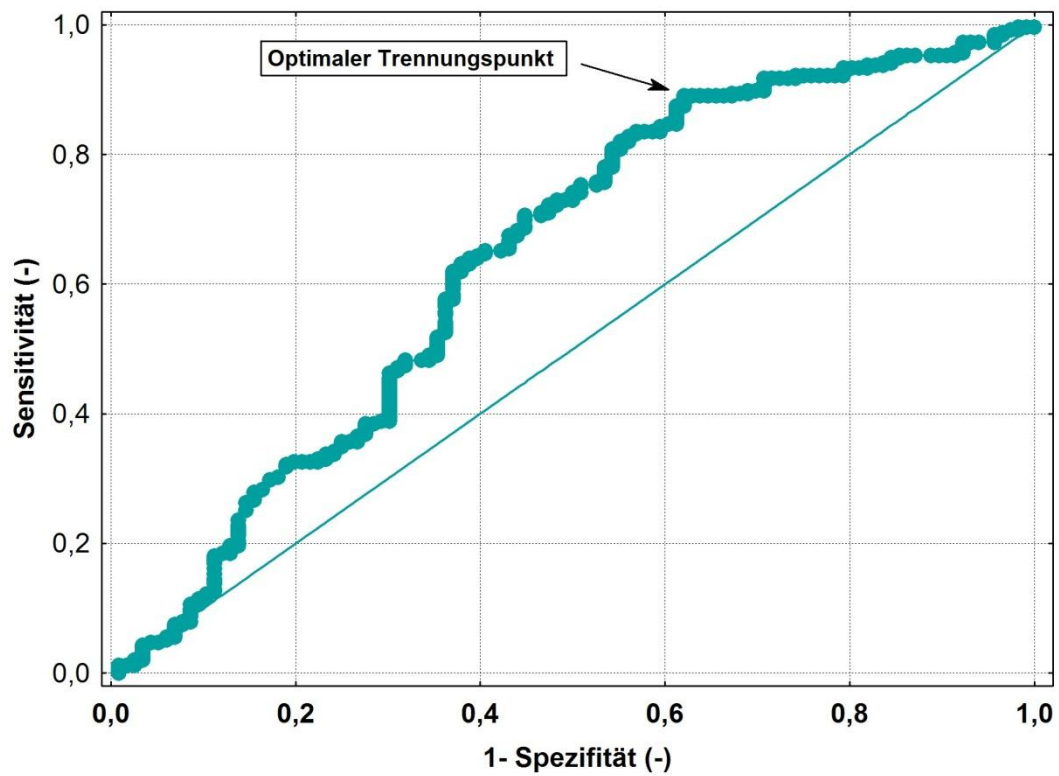


Abbildung 13: Zusammenhang zwischen Sensitivität und (1-Spezifität) zur Prüfung der Eignung von tPSA Immulite 2000 auf Differenzierung zwischen Patienten mit / ohne Prostatakarzinom

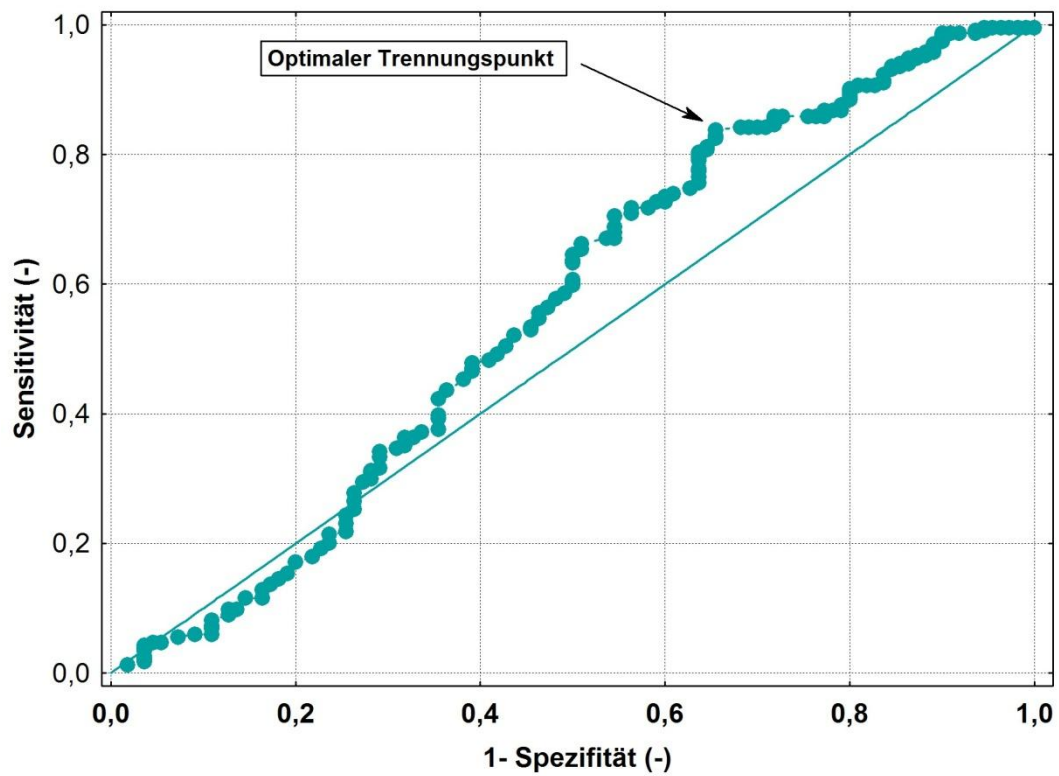


Abbildung 14: Zusammenhang zwischen Sensitivität und (1-Spezifität) zur Prüfung der Eignung von fPSA Immulite 2000 auf Differenzierung zwischen Patienten mit / ohne Prostatakarzinom

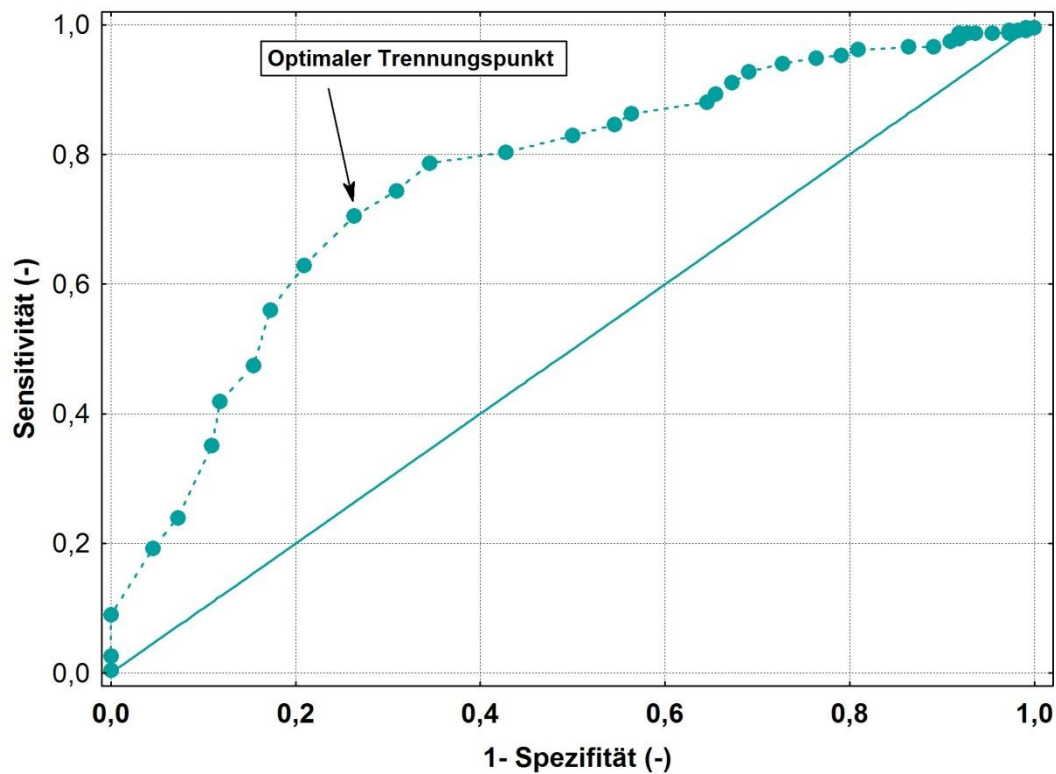


Abbildung 15: Zusammenhang zwischen Sensitivität und (1-Spezifität) zur Prüfung der Eignung von %fPSA Immulite 2000 auf Differenzierung zwischen Patienten mit / ohne Prostatakarzinom

In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der ROC-Analysen für alle 7 PSA-Parameter zusammengefasst dargestellt. Danach ergab %fPSA Immulite 2000 mit Werten für Sensitivität und Spezifität von mehr als 70 % und einer Fehlklassifikationsrate von 27,9 % die beste Diskriminierung zwischen Patienten mit / ohne Prostatakarzinom. Die Fläche unter der ROC-Kurve war mit 75,9 % größer als für die anderen untersuchten PSA-Messwerte. Der optimale Trennungspunkt wurde zu 0,13 (=13 %) berechnet.

Auch %fPSA Bayer Centaur lieferte mit einer Sensitivität von 61,0 %, einer Spezifität von 73,8 % und einer Fehlklassifikationsrate von 32,6 % für einen Trennungspunkt 0,17 ein vergleichbar gutes Ergebnis. Die AUC wurde hier zu 72,0 % berechnet. Alle anderen PSA-Messwerte schnitten im Hinblick auf die

Unterscheidungsmöglichkeit zwischen Patienten mit und ohne Prostatakarzinom schlechter ab.

Tabelle 8: Ergebnisse der ROC-Analysen für die Diskriminierung zwischen Patienten mit / ohne Prostatakarzinom; Angegeben ist der nach ROC-Analyse optimal Trennungspunkt sowie die für diesen Punkte berechneten Werte zu Sensitivität, Spezifität und Anteil der fehlklassifizierten Fälle; außerdem die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC)

System	Parameter	optimaler Trennungspunkt	Sens.	Spez.	Fehlklassifikationsrate	AUC
Bayer	tPSA	3,05	84,7 %	41,9 %	36,7 %	0,631
	fPSA	1,15	70,1 %	54,1 %	37,9 %	0,650
	%fPSA	0,17	61,0 %	73,8 %	32,6 %	0,720
	cPSA	4,05	67,6 %	51,6 %	40,4 %	0,601
Immulite 2000	tPSA	3,49	89,0 %	37,9 %	36,5 %	0,639
	fPSA	1,19	83,8 %	34,5 %	40,8 %	0,560
	%fPSA	0,13	70,5 %	73,6 %	27,9 %	0,759

3.4. Ergebnisse des Vorgehens aufgrund klinischer Entscheidungsalgorithmen

3.4.1. Vorgegebene Entscheidungsalgorithmen

Im Rahmen dieser Auswertung standen neben den im vorhergehenden Kapitel verwendeten PSA-Messwerten die in Kap. 7 beschriebenen Algorithmen zur Prostatakarzinom-Prognose zur Verfügung. Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse für die 5 Algorithmen. In den grau hinterlegten Feldern der Teiltabellen sind die korrekt als Prostatakarzinom bzw. kein Prostatakarzinom prognostizierten Fälle eingetragen. Die links unterhalb bzw. rechts oberhalb stehenden Zellen enthalten die Anzahlen der falsch-positiven bzw. falsch-negativen Prognosen.

Tabelle 9: Gegenüberstellung der Ergebnisse zwischen prognostiziertem und tatsächlich vorhandenem Prostatakarzinom für die verwendeten Entscheidungsalgorithmen

	Bayer 2		
Prostatakarzinom	nein	ja	Gesamt
nein	12	46	58
ja	17	165	182
Alle	29	211	240
	Bayer 3		
Prostatakarzinom	nein	ja	Gesamt
nein	53	64	117
ja	52	209	261
Alle	105	273	378
	Immolute 1		
Prostatakarzinom	nein	ja	Gesamt

nein	70	46	116
ja	61	186	247
Alle	131	232	363
	Immulite 2		
Prostatakarzinom	nein	ja	Gesamt
nein	37	66	103
ja	27	226	253
Alle	64	292	356
	Immulite 3		
Prostatakarzinom	nein	ja	Gesamt
nein	47	69	116
ja	40	215	255
Alle	87	284	371

Tabelle 10 zeigt die daraus berechneten Werte der Sensitivität und Spezifität analog zu den Ergebnisse der ROC-Analysen in Tabelle 8. Die Werte für die Sensitivität, also für den Anteil der korrekt als erkrankt eingestuft Patienten, war mit Werten zwischen 75,3 % und 90,7 % noch etwas höher als für die Diskriminierung aufgrund der ROC-Analyse. Die Spezifität (Anteil der korrekt als gesund klassifizierten) lag mit Werten zwischen 20,7 % und 45,3 % allerdings deutlich unter den entsprechenden Werten aus der Tabelle 8. Entsprechend war auch der Anteil der fehlklassifizierten Fälle mit 32,2 % bis 44,3 % im Mittel hier etwas höher als in der ROC-Auswertung. Insgesamt erwies sich das System Bayer Centaur 2 als dasjenige mit der höchsten Sensitivität (90,7 %) und Immulite 1 als das mit der höchsten Spezifität (60,3 %) und der niedrigsten Fehlklassifikationsrate (32,2 %).

Tabelle 10: Ergebnisse der Klassifizierung nach Entscheidungsalgorithmen für die Diskriminierung zwischen Patienten mit / ohne Prostatakarzinom; Angegeben sind Sensitivität, Spezifität und Anteil der fehlassifizierten Fälle

System	Parameter	Sensitivität	Spezifität	Fehlassifikationsrate
Bayer	2	90,7 %	20,7 %	44,3 %
	3	80,0 %	45,3 %	37,4 %
Immulite 2000	1	75,3 %	60,3 %	32,2 %
	2	89,3 %	35,9 %	37,4 %
	3	84,3 %	40,4 %	37,7 %

3.4.2. Neu entwickelter Entscheidungsalgorithmus

Das Verfahren der Klassifikationsbäume bietet die Möglichkeit, metrische Variablen auf ihre (kombinierte) Eignung zur Diskriminierung zwischen Gruppen von Fällen systematisch zu untersuchen. Im Rahmen dieser Studie wurden die 7 erhobenen PSA-Messwerte sowie das Patientenalter verwendet. Vollständige Daten lagen für insgesamt 217 der 378 Fälle vor, so dass diese in die Auswertung einbezogen werden konnten.

Abbildung 16 zeigt den optimalen Klassifikationsbaum zur Prognose eines Prostatakarzinoms für eine Entscheidungsstruktur mit maximal 3 Ebenen. Danach wird zunächst anhand des Messwertes %fPSA am Trennungspunkt 15 % eine Differenzierung vorgenommen. Patienten mit Werten größer oder gleich 15 % werden sofort der Gruppe „kein Prostatakarzinom“ zugeordnet. Patienten mit einem Wert unter 15 % werden weiter differenziert nach fPSA \leq / $>$ 2,51 ng/ml, wobei Werte über 2,51 ng/ml wiederum direkt eine Zugehörigkeit zur Gruppe „kein Prostatakarzinom“ bedeuten. Die verbleibenden Fälle werden dann anhand des Alters aufgeteilt. Für Patienten bis 51 Jahre wird kein

Prostatakarzinom angenommen, Patienten über 51 Jahre werden dagegen als Karzinompatienten eingestuft.

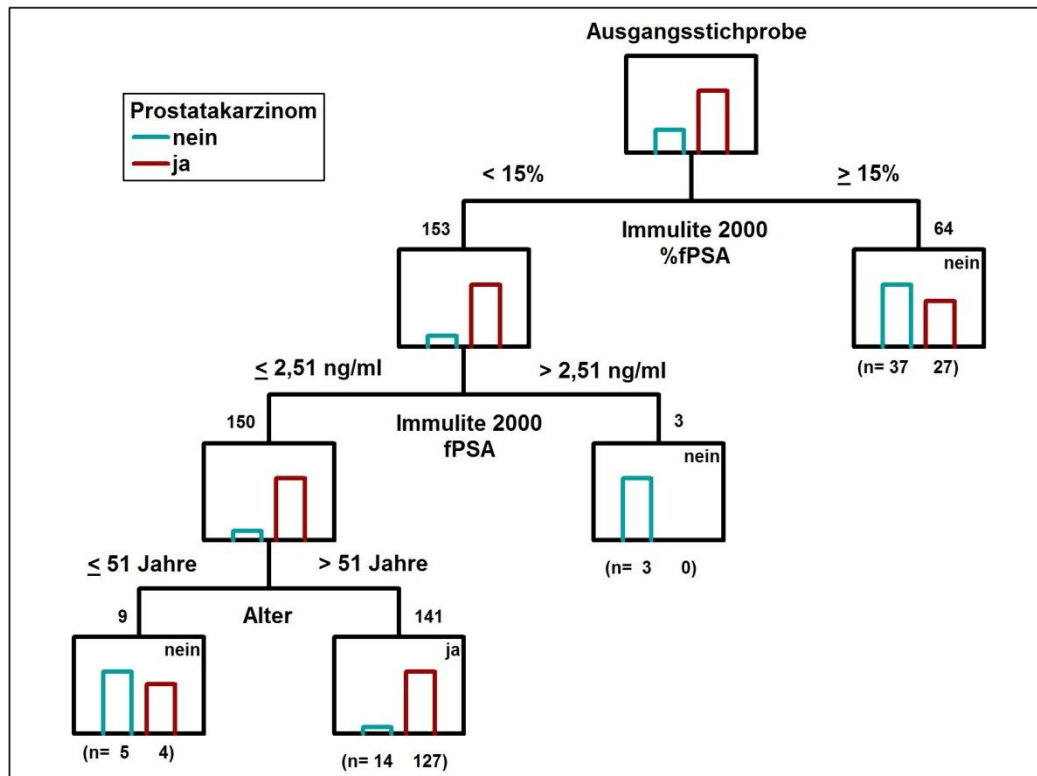


Abbildung 16: Endgültiger Klassifikationsbaum zur Diskriminierung zwischen Patienten mit / ohne Prostatakarzinom aufgrund der PSA-Messwerte sowie des Alters

Insgesamt wurden auf diese Weise 172 der 217 Fälle (79,3 %) korrekt als Prostatakarzinom bzw. kein Prostatakarzinom prognostiziert. Tabelle 11 zeigt die Gegenüberstellung der Ergebnisse von Klassifikationsbaum und tatsächlichem Befund. Daraus ergibt sich eine Sensitivität für dieses Verfahren von $(127 / (127+14) =) 90,1 \%$ und eine Spezifität von $(45 / (45+31) =) 59,2 \%$. Die Fehlklassifikationsrate betrug, gleiche à priori-Wahrscheinlichkeiten vorausgesetzt, 20,3 %. Das Verfahren lieferte damit ein insgesamt besseres Ergebnis als die in Kap. 3.3 und 3.4.1 beschriebenen.

Tabelle 11: Gegenüberstellung der Ergebnisse zwischen prognostiziertem und tatsächlich vorhandenem Prostatakarzinom als Resultat des Klassifikationsbaumes

Prostatakarzinom	prognostiziert mit Klassifikationsbaum	
	nein	ja
nein	45	31
ja	14	127

Die folgende Tabelle zeigt die Bedeutung der verschiedenen untersuchten Einflussfaktoren für die Prognose eines Prostatakarzinom (0=keine Bedeutung; 100=sehr hohe Bedeutung), wie sie im Verlauf der Berechnungen zum endgültigen Klassifikationsbaum berechnet wurden. Die höchsten Werte wiesen das Lebensalter (100 Punkte) sowie fPSA (80 Punkte) und %fPSA (70 Punkte) auf. Alle drei Größen waren in dem endgültigen Klassifikationsbaum enthalten. Für die übrigen Parameter wurden dagegen niedrigere Bedeutungen für die Diskriminierungsleistung berechnet. Insbesondere wiesen die Bayer Centaur-Messwerte insgesamt fast durchgehend niedrigere Punktzahlen auf als die Immulite 2000-Messwerte. Auffällig ist weiterhin, dass fPSA und %fPSA höhere Bedeutungs-Punktzahlen zeigte als die tPSA und cPSA.

Tabelle 12: Reihenfolge der Bedeutung der einbezogenen Einflussgrößen im Hinblick auf die Fähigkeit zur Diskriminierung zwischen Patienten mit / ohne Prostatakarzinom

Parameter	Bedeutung
Alter	100
fPSA Immulite 2000	80
%fPSA Immulite 2000	70
fPSA Bayer Centaur	59
tPSA Immulite 2000	49
%fPSA Bayer Centaur	47
cPSA Bayer Centaur	40
tPSA Bayer Centaur	40

4. Diskussion

4.1. Stand der Wissenschaft

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene groß angelegte Studien durchgeführt um den Nutzen des PSA-Tests in der Krebsfrüherkennung zu überprüfen. Ähnliche Studien wurden sowohl in Europa (ESRPC - European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) als auch in den USA (PLCO - Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial) durchgeführt. Experten fassten für die Cochrane Collaboration im Jahr 2013 alle bislang vorliegenden Daten zusammen und bewerteten diese. In Deutschland wird 2014 die sogenannte PROBASE – Studie (Risk-adapted prostate cancer early detection study based on a 'baseline' PSA value in young men – a prospective multicenter randomized trial) gestartet.

Die Messung des PSA – Wertes nach einer Therapie ist eine probate Möglichkeit den Verlauf der Erkrankung zu überwachen und mögliche Rezidive schnell zu erkennen.

4.1.1. ESRPC

Diese Studie wurde in den früher 90er Jahren gestartet. Es wurden insgesamt 182000 Männer zwischen 50 und 74 Jahren beobachtet. Es konnten Daten von 162000 Männern aus sieben Ländern gewonnen werden. Der Aufbau der Studie sah bei der Hälfte der Männer einen regelmäßigen PSA – Test vor, die andere Hälfte diente als Kontrollgruppe.

Nach einem Beobachtungszeitraum von ca. neun Jahren wurden erwartungsgemäß in der Studiengruppe mehr Karzinome entdeckt, als in der Kontrollgruppe, jedoch führte dies bei den Patienten zu einer mehr oder weniger belastenden Therapie mit langfristigen Einschränkungen der Lebensqualität und zu psychischen Folgeerscheinungen aufgrund der Krebsdiagnose.

Schröder et al. publizierten im Jahr 2009 einen Bericht, der aussagte, dass 1410 Männer regelmäßige PSA – Kontrollen unterzogen werden müssten um einen Todesfall durch Prostatakrebs zu verhindern. Dies bedeutet, dass in einem Zeitraum von 10 Jahren zwar 48 Fälle von Prostatakrebs mehr entdeckt würden, jedoch dem einen verhinderten Todesfall 47 Männer gegenüberstehen, deren Diagnose allenfalls vorgezogen worden wäre und von denen ein Teil unabhängig von der Diagnose an einer anderen Ursache verstorben wären und ohne den PSA – Test nie von der Karzinomerkrankung erfahren hätten (Schröder et al. 2009). Kilpeläinen TP et al. veröffentlichten 2011 eine weitere Publikation zu diesem Thema. Diese besagt, dass ein einzelner PSA – Wert nicht ausreicht um eine Krebsdiagnose zu stellen. So wiesen sie nach, dass knapp ein Fünftel der regelmäßig kontrollierten Patienten mindestens einmal ein falsches Untersuchungsergebnis erhielten, was zusätzlich zur persönlichen Beunruhigung weitere, im Nachhinein unnötige, Tests nach sich zog (Kilpeläinen et al. 2011).

Eine weitere wichtige Auswertung wurde 2012 von Heijnsdijk et al. veröffentlicht. Hier wurden unter anderem die Auswirkungen der Krebsdiagnose und konsekutiver Therapie auf die Lebensqualität veranschaulicht. Außerdem korrigierte diese Veröffentlichung früher veröffentlichte Zahlen. So wurde gezeigt, dass neun Todesfälle durch Prostatakarzinome vermieden werden können, wenn sich 1000 Männer zwischen 55 und 69 Jahren regelmäßigen Screenings unterzögen. Dies bedeutete für 45 Männer, dass sie mit einer Krebsdiagnose und – therapie konfrontiert wurden, von der sie sonst nichts erfahren hätten. Der Gesamtnutzen des Screenings wurde von den Autoren nur insoweit angesprochen, als dass dies noch einige Jahre in Anspruch nehmen wird (Heijnsdijk et al. 2012).

4.1.2. PLCO Studie

Diese US – amerikanische Studie untersuchte im Zeitraum von 1993 bis 2001 rund 76000 Männer, die entweder einmal im Jahr eine Krebsvorsorgeuntersuchung erhielten oder der Kontrollgruppe ohne

regelmäßige Tests zugeordnet wurden. Die an der Studie beteiligten Kliniken nutzten als Diagnoseverfahren sechs Jahre den PSA – Test und vier Jahre die Digto – rektale Untersuchung. Die Wissenschaftler verzeichneten auch hier einen raschen Anstieg der Prostatakrebsdiagnosen in der untersuchten Gruppe. Jedoch konnten sie im langen Nachbeobachtungszeitraum von 13 Jahren keine signifikant höheren Sterberaten durch Prostatakarzinome in beiden Gruppen feststellen (Andriole et al. 2009; Prorok et al. 2012).

4.1.3. PROBASE – Studie

Diese Studie wird die Frage erörtern, ab welchem Alter es sinnvoll erscheint, erstmals einen Vergleichswert zu bestimmen, wenn der PSA – Test zur Früherkennung genutzt werden soll. Zur Debatte stehen 45 und 50 Jahre. Der Aufbau der Untersuchung sieht vor, dass die für Deutschland möglichst repräsentativen Gruppen durch die Einwohnermeldeämter eingeladen werden und eine freiwillige Teilnahme an der Studie so ausgeschlossen sein soll, um eine statistische Verfälschung der Ergebnisse auszuschließen (Arsov et al, 2013).

4.1.4. Cochrane Review

Diese Übersichtsarbeit wurde im Januar 2012 veröffentlicht und fasst vorliegende Untersuchungsergebnisse zusammen. Die Autoren stellten fest, dass ein PSA – Screening die Sterberaten, verursacht durch Prostatakarzinome, nicht signifikant senken kann. Es werden auch Überdiagnostik, Übertherapie und unerwünschte Nebeneffekte jeder Intervention als Folge des Screenings angesprochen (Ilic et al, 2013).

4.2. Allgemeines

Die beiden verglichenen Testsysteme Immulite 2000 und Bayer Centaur weisen betreffend der Spezifität und Sensitivität im Generellen keine signifikanten

Unterschiede auf. Unterschiede ließen sich feststellen in den einzelnen Fraktionen des PSA. Zudem scheint der Entscheidungsalgorithmus, auf den sich eine Biopsieentscheidung stützt, einen sehr viel höheren Stellenwert zu besitzen, als die einzelnen gemessenen PSA- Werte. Es zeigt sich, dass sich bei korrekter Wahl der Vorgaben sehr gute prädiktive Aussagen mittels eines differenziert gestalteten Algorithmus treffen lassen.

Außerdem muss der Cutoff – Wert, ab dem ein Patient als wahrscheinlich karzinomtragend klassifiziert wird, kritisch betrachtet werden.

4.3. Auswirkungen des Patientenalters

Die Analyse des Patientenkollektivs zeigt, dass knapp die Hälfte der untersuchten Patienten im Alter zwischen 60 und 70 zu finden waren. Patienten unter 50 und über 80 waren eher die Ausnahme. Es kann auch festgestellt werden, dass mehr als die Hälfte der Patienten im Alter zwischen 60 und 70 Jahren karzinomtragend waren. Dies ist allerdings darauf zurückzuführen, dass die Patienten mit Beschwerden verschiedener Art die Klinik oder ihren Urologen aufsuchten. Somit ist dieses Ergebnis nicht sonderlich überraschend.

4.4. Prostatavolumen

Da für 334 Patienten Daten zum Volumen der Prostata vorliegen, lässt sich auch hier eine Aussage treffen: Patienten, die ein Karzinom aufwiesen, hatten im Mittel ein deutlich geringeres Volumen der Drüse. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich in der Regel nur Patienten vorstellten, die eine Problematik bzgl. der Prostata aufwiesen. Bei Patienten, bei denen kein Karzinom festgestellt wurde, lag oft eine benigne Prostatahyperplasie vor. Die Symptome, wie eine Miktionsproblematik, bedingen die Vorstellung beim behandelnden Urologen oder in der urologischen Klinik. Um ein Prostatakarzinom ausschließen zu können, wird bei den Patienten routinemäßig der PSA – Spiegel im Blut bestimmt. Da beim Vorliegen eines Prostatakarzinoms meist keine subjektiven Beschwerden auftreten, das heißt

diese häufig bei Routineuntersuchungen diagnostiziert werden, ist meist das Volumen der Prostata nicht vergrößert.

4.5. PSA-Werte

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit attestieren beiden Immunoassays eine ähnliche Verteilung der PSA-Werte. Das heißt, dass bei einem hohen Wert des einen Testsystems auch von einem hohen Wert des anderen Systems ausgegangen werden konnte. Jedoch zeigten sich Unterschiede in der durchschnittlich gemessenen PSA – Konzentration der Systeme. Im Durchschnitt höhere Werte ergaben sich bei Messungen mit dem Immulite 2000 als beim Bayer Centaur. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass der Immulite 2000 möglicherweise etwas weniger sensibel auf die inserierten Substanzen reagiert als das Centaur System.

4.6. Gleason – Score

Es konnte nur in wenigen Fällen ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Prostatavolumen und den gemessenen PSA – Werten einerseits und dem Gleason – Score auf andererseits hergestellt werden. Dies lässt darauf schließen, dass diese Korrelation der in aller Regel zusammen erhobenen Parameter, eher zu vernachlässigen ist.

4.7. PSA bei Patienten mit und ohne Karzinom

Der Vergleich der PSA – Werte der Patienten mit und ohne einem malignen Befund erbrachte die oft belegte Aussage, dass Patienten mit einem Prostatakarzinom im Mittel einen höheren tPSA – Wert aufwiesen als Patienten, die nicht von einem Karzinom betroffen waren.

So maß der Immulite 2000 bei karzinompositiven Patienten im Mittel einen tPSA – Wert von 8,68 ng/ml, bei karzinomnegativen Patienten 6,74 ng/ml. Gleiches gilt beim ADVIA Centaur System, das im Mittel tPSA Werte von 6,46

ng/ml bzw. 4,94 ng/ml angab. Diese Verteilungen lassen die Vermutung aufkommen, dass das Bayer Centaur System schon bei niedrigeren PSA – Werten zu einem richtig positiven Befund kommt, als das Immulite 2000. Diese These lässt sich jedoch nicht zweifelsfrei bestätigen, wie im Folgenden veranschaulicht wird.

4.8. ROC – Analysen

Hier wurden die Verteilungen der verschiedenen PSA – Fraktionen genauer untersucht. Mittels ROC – Analysen wurde der jeweils optimale Trennungspunkt für die verschiedenen Fraktionen ermittelt. Diese Analyse zeigt, dass im vorliegenden Patientenkollektiv die entsprechenden Cut-off Werte durchaus modifiziert werden können, um eine höhere Sensitivität (richtig positiv erkannte Fälle) und eine höhere Spezifität (richtig negativ erkannte Fälle) zu erzielen. Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Algorithmen für das Centaur – System sehen eine Biopsie ab einem tPSA – Wert von 3.6 ng/ml und mehr vor. Die Analyse des Patientenpools jedoch ergibt einen optimalen Cutoff von 3,05 ng/ml. Hier ist mit einer Sensitivität von 84,7% und einer Spezifität von 41,9% zu rechnen. Gleiches gilt auch beim tPSA – Immulite. Der allgemein gültige und in der Literatur oft beschriebene Cutoff von 4 ng/ml, geeicht nach dem sogenannten Hybritech – Standard, erscheint demnach zu hoch angesetzt für die beiden zu vergleichenden Systeme. Es ist bekannt, dass andere Testsysteme als der Hybritech, trotz Kalibrierung nach dem WHO – Standard bis zu 20% niedrigere Werte ergeben (Vignati G, Giovanelli L, 2007). Dies ergäbe hier einen Wert von 3,2 ng/ml. Die Untersuchung zeigt jedoch, dass für das System Immulite 2000 ein optimaler Trennungspunkt für das tPSA bei 3,49 ng/ml zu setzen wäre und für den Advia Centaur 3,05 ng/ml. Somit lässt sich feststellen, dass der „gerundete“ Wert nach WHO beim Immulite 2000 zu niedrig gewählt ist und dadurch potentiell mehr unnötige Biopsien verursacht. Beim Centaur ist er zu hoch gewählt und birgt somit das Risiko, karzinomtragende Patienten fälschlicherweise als karzinomfrei zu klassifizieren. Es ist also zu empfehlen, dass die PSA – Konzentration, ab der man eine

Biopsie in Erwägung zieht, den in dieser Arbeit ermittelten optimalen Trennungspunkten angepasst wird

Bei beiden Systemen weist jeweils der %PSA die höchste Spezifität und Sensitivität auf. So ergibt die ROC –Analyse für %PSA – Immulite bei einem Wert von 0,13 (entspricht 13%) eine Spezifität von 75,9% und eine Sensitivität von 27,9 %. Ein entsprechendes Ergebnis liefert die Analyse beim Centaur – System, wobei hier der Trennungspunkt bei 0,17 (entspricht 17%) zu suchen ist und an diesem eine Spezifität von 73,8% bei gleichzeitiger Sensitivität von 32,6% vorliegt. Diese Berechnungen legen die Überlegung nahe, den Quotienten aus totalem und freiem PSA häufiger in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms zu verwenden.

Die vom Hersteller Siemens viel beworbene zusätzliche PSA – Fraktion, das cPSA, im Centaur - System schneidet in der vorliegenden Analyse ähnlich schlecht ab wie die übrigen Fraktionen.

4.9. Klinische Entscheidungsalgorithmen

4.9.1. Vorgegebene Algorithmen

Die zu Beginn der Arbeit formulierten Entscheidungsalgorithmen zur Biopsieentscheidung (siehe Kap. 7.1. – 7.3.3.) wurden ebenfalls statistisch untersucht und auf ihre Aussagekraft geprüft. Es zeigte sich, dass dieses Entscheidungssystem als verbesserungsbedürftig zu betrachten ist. Die Menge der korrekt als gesund eingestuftten Patienten lag deutlich unter denen der ROC – Analysen. Dies hatte zur Folge, dass der Anteil der Fehlklassifizierungen deutlich erhöht war (32% - 44%). Dies zog nach sich, dass ein neuer Entscheidungsalgorithmus entwickelt wurde, der in Kapitel 3.4.2 beschrieben wird.

4.9.2. Neu entwickelter Algorithmus

Bei korrekter Einstufung des Patienten ermöglicht dieser Algorithmus eine noch bessere Einschätzung über den möglichen Status des Patienten. Da der Entscheidungsbaum abhängig vom %PSA des jeweiligen Testsystems ist bzw. diesen Wert als erstes Kriterium nutzt, ist die Wahrscheinlichkeit eine richtig positive Einschätzung des Patienten zu untermauern oder diese zu widerlegen relativ hoch. Als zweites Kriterium nutzt der Entscheidungsbaum den fPSA des jeweilig genutzten Testsystems um die „Diagnose“ weiter zu verfeinern. Als letztes Kriterium zur Unterscheidung wird das Alter des Patienten herangezogen. Hier dient als Schnittpunkt das Alter von 51 Jahren. Es ist signifikant, dass mit Hilfe des entwickelten Klassifikationsbaumes ohne Einbeziehung weiterer Untersuchungsmethoden wie der DRU oder des TRUS über 79% der Fälle korrekt eingestuft wurden. Die Sensitivität ist mit über 90% der alleinigen PSA – Wert – Einschätzung weit überlegen. Zudem liefert diese Methode auch eine deutlich höhere Spezifität mit über 59%. Die Fehlerquote liegt mit etwas über 20% unter derjenigen der vorher beschriebenen Methoden. Das Fazit, das aus diesem Klassifikationsbaum gezogen werden kann, ist dass eine alleinige PSA Bestimmung als „first – line Test“ als unzureichend betrachtet werden muss. Die Kombination des PSA –Wertes mit anderen Faktoren und die Kombination der verschiedenen Fraktionen des Proteins ist unerlässlich. Des Weiteren wird deutlich, dass das Patientenalter eine große Rolle in der Ausbildung eines Prostatakarzinoms besitzt, was schon die Altersverteilung der karzinomtragenden Patienten dieser Arbeit deutlich macht.

5. Zusammenfassung

Da das Prostatakarzinom mittlerweile der häufigste Tumor der männlichen Bevölkerung darstellt und mit steigender Lebenserwartung zukünftig ein immer größeres Problem in der Gesundheitsversorgung der männlichen Bevölkerung

darstellen wird, ist es unerlässlich, Wege zu finden um dieses Karzinom zuverlässig diagnostizieren zu können.

Als Vorsteherdrüse hat die Prostata diverse Aufgaben im männlichen Organismus zu erfüllen. Durch die engen Nachbarschaftsbeziehungen zur Blase, Samenleiter und zum Rektum sind Eingriffe wie die radikale Prostatektomie nur selten ohne weitreichende Folgen für die Betroffenen. Erektionsstörungen und Inkontinenz sind nur zwei der Folgen dieses Eingriffs. Da diese nicht nur körperlich, sondern auch seelisch stark auf den Betroffenen lastet, ist eine operative Entfernung zu vermeiden.

Zudem sind die Symptome eines Prostatakarzinoms nicht immer eindeutig und können auch auf eine benigne Prostatahyperplasie oder eine Prostatitis hindeuten. Dahingehend ist also sicherzustellen, dass Patienten ohne ein malignes Geschehen an der Prostata möglichst selten einer invasiven Biopsie unterzogen werden.

Durch die Organkapsel sind die Tumoren meist nur lokalisiert anzutreffen. Selten kann eine Kapselüberschreitung festgestellt werden. Dieser Fakt birgt den Vorteil der relativ guten Heilungschancen bei frühzeitiger Entdeckung des Tumors. Jedoch muss stets beachtet werden, ob ein Patient altersbedingt mit Folgen des Karzinoms zu rechnen hat oder ob es wahrscheinlicher ist, dass eine andere Ursache, wie z. B. Herz - Kreislauferkrankungen, für den Tod des Mannes verantwortlich sein wird. Es muss also immer der Nutzen einer invasiven Therapie gegen die dadurch entstehenden Probleme und potentiellen Schädigungen abgewogen werden.

Die vorliegende Arbeit vergleicht zwei der auf dem Markt angebotenen Testsysteme bezüglich Sensitivität und Spezifität unter Verwendung von 378 Datensätzen eines Patientenkollektivs der urologischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen im Zeitraum Februar bis Dezember 2007. Des Weiteren werden klinische Entscheidungsalgorithmen und allgemein übliche Cut-off Werte kritisch evaluiert. Die Arbeit zeigt, dass eine sinnvolle Kombination der vorliegenden klinischen Werte mit anderen Faktoren, wie dem Patientenalter, durchaus Potential birgt um eine „Übertherapie“ oder unnötige Diagnostik zu vermeiden. Hierbei spielt es per se keine Rolle, welches

Testsystem verwendet wird. Es ist wichtiger die einzelnen „Bausteine“ des entwickelten Entscheidungsbaumes richtig zusammen zu setzen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der PSA – Test nur bedingt geeignet ist um ein Prostatakarzinom zu diagnostizieren. Da das PSA kein spezifischer Tumormarker ist, also auch beim Gesunden zu finden ist, kann hierbei nur mit einer Wahrscheinlichkeitsaussage des Tests gerechnet werden. Die Kombination verschiedener Untersuchungsmethoden ist zu präferieren.

Große Studien der letzten Jahre zeigen allerdings, dass der PSA – Wert in der Verlaufskontrolle einen sehr hohen Stellenwert besitzt und hier ein etablierter und zuverlässiger Parameter ist.

In der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms haben jedoch andere Marker, die momentan erforscht werden, einen größeren Stellenwert. Diese Marker werden die Anzahl der falsch positiv diagnostizierten Patienten deutlich senken und damit die Anzahl unnötiger Biopsien verringern. Umgekehrt werden sicher auch deutlich weniger falsch negativ diagnostizierte Fälle auftreten, was zu einer weiter sinkenden Sterberate durch das Prostatakarzinom führen wird. Einer der vielversprechendsten Marker zur Diagnostik ist hier sicherlich der sogenannte PCA3 – Test (Prostate Cancer Gene 3 – Test). Dieser Gentest ermöglicht eine genauere Aussage über die Notwendigkeit einer Biopsie.

PCA3 ist, anders als das PSA, karzinomspezifisch und kommt dadurch nur bei Patienten vor, die tatsächlich an einer Erkrankung leiden. Ist der PCA3 – Wert hoch, steigt die Wahrscheinlichkeit einer positiven Biopsie, andersherum sinkt die Wahrscheinlichkeit. Die Entdeckung dieses Markers ersetzt den PSA – Test nicht. Er ist jedoch in der Früherkennung durch die genannten Merkmale sicher der bessere Marker und zudem auch in der Verlaufskontrolle geeignet, z.B. nach einer radikalen Prostatektomie, wenn der pathologische Befund postoperationem auf Tumorfreiheit hindeutet.

Um unnötige Biopsien zu vermeiden, müssen vor allem die Entscheidungsalgorithmen verändert und bei Vorliegen des PSA – Wertes anhand des Patientenalters klassifiziert werden. Der entwickelte Entscheidungsbaum kann dabei helfen. Für diesen Baum wurde sich auf die

Messwerte des Immulite 2000 Systems bezogen, da für diese Werte höhere Bedeutungen für die Diagnose eines Karzinoms errechnet wurden.

Die Cut-off Werte der einzeln untersuchten Unterfraktionen sind auch etwas differenzierter zu betrachten, da durch eine Pauschalisierung unnötige Biopsieentscheidungen generiert werden können. Es empfiehlt sich die Cut-off Werte zu korrigieren. Als Beispiel für eine möglicherweise notwendige Korrektur kann hier der %fPSA Immulite 2000 dienen. In der Biopsieentscheidung werden Patienten ab einem %fPSA größer 15% direkt als nicht karzinomtragend eingestuft, jedoch zeigen die ROC und AUC Analysen für diesen Parameter, dass der optimale Trennungspunkt nach Auswertung dieser Arbeit bei 13% liegt.

Abschließend lässt sich feststellen, dass jedes der Testsysteme seine prädiktiven Vorteile birgt, jedoch gleichzeitig im direkten Vergleich auch Schwächen zeigt. Eine Kombination beider Systeme erscheint sinnvoll, ist jedoch aus verschiedenen Gründen sicher nicht zu verwirklichen. Die differenzierte Betrachtung der einzelnen Unterfraktionen des PSA ist zwingend notwendig um eine hohe Wahrscheinlichkeit einer richtig positiven oder richtig negativen Diagnose zu erreichen. Studien der letzten Jahre zeigen beispielsweise, dass das cPSA als firstline Test bei einem Cut-Off von 2,2 ng/ml das Risiko einer unnötigen Biopsie verringern kann (Babaian, R J et al 2006). Jedoch zeigt die Auswertung der vorliegenden Daten, dass das cPSA anderen Fraktionen in der Diagnostik unterlegen ist. .

6. Literatur

Ackermann H (2012): Biometrie. Hochheim: epsilon-Verlag.

Adolfsson J, Carstensen J, Lowhagen T. Deferred treatment in clinically localised prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1992; 69(2):183-187

Adolfsson J, Steineck G, Hedlund PO. Deferred treatment of locally advanced nonmetastatic prostate cancer: a long-term followup. *J Urol* 1999; 161(2):505-508

Andriole GL, Berg C et al. (2009) Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med*. 360:1319-9

Arsov C, Becker N, Hadaschik BA, Hohenfellner M, Herkommer K, Gschwend JE, Imkamp F, Kuczyk MA, Antoch G, Kristiansen G, Siener R, Semjonow A, Hamdy FC, Lilja H, Vickers AJ, Schröder FH, Albers P. Prospective Randomized Evaluation of Risk-adapted Prostate-specific Antigen Screening in Young Men: The PROBASE Trial. *Eur Urol*. 2013 May 14. pii: S0302-2838(13)00488-0

Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavgnini P, Blank L; ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57(3):315-321

Baader B, Herrmann M. Topography of the pelvic autonomic nervous system and its potential impact on surgical intervention in the pelvis. *Clin Anat* 2003; 16:119-30

Babaian, R J; Naya, Y; Cheli, C; Fritsche, H A (2006): The detection and potential economic value of complexed prostate specific antigen as a first line test. In: *The Journal of urology*, 175, Heft 3 Pt 1, Seite 897-901; discussion 901.

Bolla M et al. 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* 2002; 360(9327):103-106

Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierart M. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337(5):295-300

Börgermann, C et al (2010): Früherkennung von Prostatakarzinomen. In: *Der Urologe*. Ausg. A, 49, Heft 11, Seite 1351–1355.

Brasso K, Friis S, Juel K, Jørgensen T, Iversen P. The need for hospital care of patients with clinically localized prostate cancer managed by noncurative intent: a population based registry study. J Urol 2000; 163(4):1150-4

Bratslavsky, G. et al (2008): PSA-related markers in the detection of prostate cancer and high-grade disease in the contemporary era with extended biopsy. Urologic oncology, 26, Heft 2, Seite 166–170.

Brawer et al. Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. Journal of Urology 2000;163:1476–1480

Brawer et al. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. Urology 1998;52(3):372–378.

Brawer MK, et al. The effect of digital rectal examination on serum levels of prostatic specific antigen. Arch Pathol Lab Med 1988;112:1110-2. ;

Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ (1984): Classification and regression trees. Monterey: Wadsworth & Brooks/Cole Advanced Books & Software

Carter B, Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89 :3367-3371

Carter HB, Isaacs JT: Das Prostatakarzinom: Vergangenheit, Gegenwart, Zukunft, in: Straehler G, Faabricsius PG: Das Prostatakarzinom, Diagnostik und Therapie, Berlin 1990 Springer-Verlag

Crook JM, Bahadur YA, Bociek RG, Perry GA, Robertson SJ, Esche BA. Radiotherapy for localized prostate carcinoma. The correlation of pretreatment prostate specific antigen and nadir prostate specific antigen with outcome as assessed by systematic biopsy and serum prostate specific antigen. Cancer 1997; 79(2):328-336

Denis L, Morton MS Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. Eur Urol. 1999; 35(5-6):377-387

Denis L, Murphy GP. Overview of phase III trials an combined androgen treatment in patients with metastatic prostate cancer. Cancer 1993; 72(12 Suppl):3888-3895

DGU Leitlinie Prostatakarzinom: Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien (Stand: 30.09.2011 (in Überarbeitung), gültig bis 30.09.2016) ; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-022OL.html> ; Zugriff 23.03.2014;

Eichelberg C, Erbersdobler A, Michl U, Schlomm T, Salomon G, Graefen M, Huland H. Nerve distribution along the prostatic capsule. *Eur Urol* 2007; 51:105-10; discussion 110-1

Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994; 152:1520-1525

Epstein JI, Steinberg GD. The significance of low-grade prostate cancer on needle biopsy. A radical prostatectomy study of tumor grade, volume, and stage of the biopsied and multifocal tumor. *Cancer* 1990; 66(9):1927-1932

Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1767

Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol*. 1992 Mar; 23(3):273-9

Graefen M, Walz J, Huland H. Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2006; 49:38-48

Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1986; 77(1):138-143

Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol* 1995; 154(4):1412-1417

Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, Ries LA, Merrill RM, Kaplan RS. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer - part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1017

Heijnsdijk EAM et al. (2012): Quality-of-Life Effects of Prostate-Specific Antigen Screening. *N Engl J Med* 367, 595-605.

Hughes HR, et al. Serum prostatic specific antigen: in vitro stability and the effect of ultrasound rectal examination in vivo. *Ann Clin Biochem* 1987;24 (Suppl):206-8

Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P (2013): Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*

Jacobs DS, Grady HD, editors. *Laboratory Test Handbook*. 4th ed. Hudson (Cleveland): Lexi-Comp Inc., 1996; 193.

Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics. *Ca Cancer J Clin* 2002; 52:23-47

Jones W, Resnick M. Prostate ultrasound in screening, diagnosis and staging of prostate cancer. *Probl Urol* 1990; 4:343-357

Kaplan ID, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after external beam radiotherapy for prostatic cancer: followup. *J Urol* 1993; 149(3):519-522

Kessler TM, Burkhard FC, Studer UE. Nerve-sparing open radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 51:90-7

Kilpeläinen TP et al. (2011): False-positive screening results in the European randomized study of screening for prostate cancer. *European Journal of Cancer*, 47(18): 2698-2705

Kiyoshima K, Yokomizo A, Yoshida T, Tomita K, Yonemasu H, Nakamura M, Oda Y, Naito S, Hasegawa Y. Anatomical features of periprostatic tissue and its surroundings: a histological analysis of 79 radical retropubic prostatectomy specimens. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34:463-8

Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20(16):3376-3385

Lee G, Attar K, Laniado M, Karim O. Trans-rectal ultrasound guided biopsy of the prostate: nationwide diversity in practice and training in the United Kingdom. *Int Urol Nephrol*. 2007; 39(1):185-8

Leibman BD, Dillioglulugil O, Wheeler TM, Scardino PT. Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. *Cancer* 1995; 76(12):2530-2534

Lilja H, Christensson A, Matikainen M-T, et al. Prostate-specific antigen in human serum occurs predominantly in complex with alpha-1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991;37:1618–25

Lilja H. Significance of different molecular forms of serum PSA. *Urol C Clin North Am* 1993;20:681–686

Lokeshwar BL, Schwartz GG, Selzer MG, Burnstein KL, Zhuang SH, Block NL, Binderup L. Inhibition of prostate cancer metastasis in vivo: A comparison of 1,23-dihydroxyvitamin D (calcitriol) and EB1089. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:241

Lunacek A, Schwentner C, Fritsch H, Bartsch G, Strasser H. Anatomical radical retropubic prostatectomy: 'curtain dissection' of the neurovascular bundle. *BJU Int* 2005; 95:1226-31

Madalinska JB, Essink-Bot ML, de Koning HJ, Kirkels WJ, van der Maas PJ, Schröder FH. Health-related quality-of-life effects of radical prostatectomy and primary radiotherapy for screen-detected or clinically diagnosed localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(6):1619-1628

McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, et al. Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kalikrein gene family: a new era. *Urol* 1995;45:729-44

McCullough AR. Prevention and management of erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001; 28(3):613-627

Menon M, Shrivastava A, Kaul S, Badani KK, Fumo M, Bhandari M, Peabody JO. Vattikuti Institute prostatectomy: contemporary technique and analysis of results. *Eur Urol* 2007; 51:648-57; discussion 657-8

Mettlin C, Murphy GP, Babaian RJ, Chesley A, Kane RA, Littrup PJ, Mostofi FK, Ray PS, Shanberg AM, Toi A. The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1996; 77:150-159

Mitchell et al. A prospective study to evaluate the role of complexed prostate specific antigen and free/total prostate specific antigen ratio for the diagnosis of prostate cancer. *Journal of Urology* 2001;165(5):1549-1553

Muir CS, Nectoux J, Staszewski J: The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time-trends. *Acta Oncol* 1991; 30:133

Oefelein MG, Smith N, Carter M, Dalton D, Schaeffer A. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol* 1995; 154(6):2128-2131

Partin AW et al. 1998, International Commission on Radiation Units and Measurements *Rev Urol*. 1999 Spring; 1(2): 83-86, 89-91

Pospeschill M (2006): *Statistische Methoden*. Heidelberg: Elsevier-Verlag.

Prorok CP, Andriole GL et al. (2012) Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up. Online vor Print: *JNCI J Natl Cancer Inst* (2012)

Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6th ed. Berlin: RKI; 2008

Ross R, Bernstein L, Judd H, Hanisch R, Pike M, Henderson B. Serum testosterone levels in healthy young black and white men. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76:45

Sachs L (2004): *Angewandte Statistik*. 11. Auflage. Berlin: Springer.
Savera AT, Kaul S, Badani K, Stark AT, Shah NL, Menon M. Robotic radical prostatectomy with the "Veil of Aphrodite" technique: histologic evidence of enhanced nerve sparing. *Eur Urol* 2006; 49:1065-73; discussion 1073-4

Schild SE, Wong WW, Novicki DE, Ferrigni RG, Swanson SK. Detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy with the Abbott IMx PSA assay. *Urology* 1996; 47(6):878-881

Schlegel P, Walsh PC: Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function. *J Urol* 1987; 138:1402–1406

Schröder FH et al. (2009) Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med*. 360:1320-8

Seltzer MA, Barbaric Z, Belldegrun A, Naitoh J, Dorey F, Phelps ME, Gambhir SS, Hoh CK. Comparison of helical computerized tomography, positron emission tomography and monoclonal antibody scans for evaluation of lymph node metastases in patients with prostatic specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *J Urol* 1999; 162(4):1322-1328

Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Hertle L. Different determination methods make interpretation of prostate-specific antigen more difficult. *Urologe A*. 1995;34:303–15

Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991; 63:963

Stamey TA, Yang N, et al. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-16.

STATSOFT (2010, Hrsg.): *STATISTICA für Windows*. Programmsystem zur Datenanalyse, Version 9.1.

Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, et al. A complex between prostate-specific antigen and alpha-1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: Assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991;51:222–6

Stenzl A, Studer UE. Outcome of patients with untreated cancer of the prostate. Eur Urol 1993; 24(1):1-6

Stahler G., Fabricius P. G., Bartsch G., Beer M., Beisland H. O., Bertermann H., Bombardieri, E., Carter H. B., Eberle J., Fornara P., Isaacs J. T., Loch T., Oefner P. J., Schmeller N. T. Schmidt H., Senekowitsch R., Seregni E., Sturm W., Walsh P. C., Wiesel M., Yagoda A. Das Prostatakarzinom, Diagnostik und Therapie 2012

Strasser H, Frauscher F, Helweg G, Colleselli K, Reissigl A, Bartsch G. Transurethral ultrasound: evaluation of anatomy and function of the rhabdosphincter of the male urethra. J Urol 1998; 159(1):100-104; discussion 104f

Strasser H, Ninkovic M, Hess M, Bartsch G, Stenzl A. Anatomic and functional studies of the male and female urethral sphincter. World J Urol 2000; 18(5):324-329

Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, Takaha N, Nishimura K, Nonomura N, Mori N, Hara T, Yamaguchi S, Takahara S, Okuyama A. Relation between erectile dysfunction and urinary incontinence after nerve sparing and non-nerve-sparing radical prostatectomy. Urol Int 2004; 73:31-5

Vignati G, Giovanelli L. Standardization of PSA measures: a reappraisal and an experience with WHO calibration of Beckman Coulter Access Hybritech total and free PSA. Int J Biol Markers. 2007 Oct-Dec; 22 (4): 295-301

Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. J Urol 1998; 160:2418-24

Walsh PC. The discovery of the cavernous nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. J Urol 2007; 177:1632-5

Walz J, Graefen M, Huland H. Basic principles of anatomy for optimal surgical treatment of prostate cancer. World J Urol 2007; 25:31-8

Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F. TNM-Klassifikation. 6. Aufl. UICC 2002

7. Anhang

7.1. Vorgegebene Algorithmen

Für jeden Test soll jetzt aufgrund eines ersten gemessenen Wertes oder aufgrund dieses Ersten und gleichzeitig eines zweiten Werts entschieden werden, ob eine Biopsie erfolgen soll. Die Entscheidungen sollen dann mit der tatsächlichen Histologie verglichen werden. Dabei sollen verschiedene Vorgehensweisen der Testergebnisbewertung geprüft werden.

Die jeweilige Biopsieentscheidung soll (codiert als 1 = Biopsie soll erfolgen und 0 = soll nicht erfolgen) in eine Vorgehensweise-bezogene Spalte in die Datenbank eingetragen werden (Name der Spalte ‚Vorgehen Immulite I‘, etc.) für jeden Patienten muss jetzt aufgrund des vorgegebenen Algorithmus 0 oder 1 eingetragen werden. Für jede Vorgehensweise getrennt.

7.2. Vorgehen Immulite

7.2.1. Vorgehen Immulite I (Spalte in der Datenbank):

tPSA	fPSA	Biopsie
≤ 10	-	ja
4 – 9.9	> 15 %	Nein
4 – 9.9	< 15 %	ja
< 4	-	Nein

Wenn: tPSA (immulite)

10 und darüber (ohne Ansehen des fPSA) = Biopsie (1)

4 bis 9.9 und fPSA gleichzeitig > 15% = keine Biopsie (0)

4 bis 9.9 und fPSA gleichzeitig ≤ 15% = Biopsie (1)

<4 (ohne Ansehen des fPSA) = keine Biopsie (0)

7.2.2. Vorgehen Immulite II (Spalte in der Datenbank):

PSA (Prostata-spezif. Antigen)	Ref. unten	Ref. oben	Dimensio n
PSA (Prostata-spezif. Antigen)			
Gesamt-PSA (tPSA)			
tPSA Alter Risiko			
tPSA < 50 gering (keine Biopsie=0)		< 1,8	µg/l
tPSA < 60 gering (0)		< 2,5	µg/l
tPSA < 60 gering fPSA/tPSA >0,15	2,5	3,8	µg/l
tPSA < 60 erhöht fPSA/tPSA <0,15 , fPSA entscheidet über 0/1, wenn $\geq 0.15 = 0$, bei $< 0.15 = 1$	2,5	3,8	µg/l
tPSA < 60 erhöht (1)	> 3,8		µg/l
tPSA < 70 gering (0)		< 3,2	µg/l
tPSA < 70 gering fPSA/tPSA >0,15 (0)	3,2	4,0	µg/l
tPSA < 70 erhöht fPSA/tPSA <0,15 (1)	3,2	4,0	µg/l
tPSA < 70 erhöht 1	> 4,0		µg/l
tPSA < 80 gering 0		< 3,6	µg/l
tPSA < 80 gering fPSA/tPSA >0,15	3,6	4,4	µg/l
tPSA < 80 erhöht fPSA/tPSA <0,15	3,6	4,4	µg/l
tPSA < 80 erhöht (1)	> 4,4		µg/l

7.2.3. Vorgehen Immulite III (Spalte in der Datenbank):

tPSA	Biopsie
≥ 4	Ja
< 4	Nein

Wenn tPSA (Immolute)

- 4 und darüber = 1 (Biopsie)

- unter 4 = 0 (Biopsie)

7.3. Vorgehen Bayer (erst cPSA, Quotient fPSA/tPSA)

7.3.1. Vorgehen Bayer I

Dieses Vorgehen gibt es nicht und wird nur der Vollständigkeit wegen erwähnt.

7.3.2. Vorgehen Bayer II (Spalte in der Datenbank):

komplexiertes PSA (cPSA)	Ref. unten	Ref. oben	Dimension
cPSA Alter Risiko			
cPSA < 50 gering (0)		< 1,5	µg/l
cPSA < 60 gering (0)		< 1,9	µg/l
cPSA < 60 gering fPSA/tPSA >0,25	1,9	2,9	µg/l
cPSA < 60 erhöht fPSA/tPSA <0,25, zusätzlich tPSA	1,9	2,9	µg/l
cPSA < 60 erhöht (1)	2,9		µg/l
cPSA < 70 gering 0		< 2,5	µg/l
cPSA < 70 gering fPSA/tPSA >0,25	2,5	3,3	µg/l
cPSA < 70 erhöht fPSA/tPSA <0,25 , dto	2,5	3,3	µg/l
cPSA < 70 erhöht (1)	3,3		µg/l
cPSA < 80 gering (0)		< 2,8	µg/l
cPSA < 80 gering fPSA/tPSA >0,25	2,8	3,5	µg/l
cPSA < 80 erhöht fPSA/tPSA <0,25, dto	2,8	3,5	µg/l
cPSA < 80 erhöht (1)	3,5		µg/l

7.3.3. Vorgehen Bayer III (Spalte in der Datenbank):

tPSA	Biopsie
≥ 3,6	Ja
< 3,6	Nein

Wenn tPSA (Bayer)

- 3.6 und darüber = 1 (Biopsie)

- unter 3.6 = 0 (Biopsie)

7.4. TNM Klassifikation des Prostatakarzinoms nach Wittekind et al. (2002)

T – Primärtumor

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- T1 Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in den bildgebenden Verfahren sichtbar ist
 - T1a Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
 - T1b Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in mehr als 5% des resezierten Gewebes
 - T1c Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhtem PSA)
- T2 Tumor auf die Prostata begrenzt
 - T2a Tumor infiltriert die Hälfte eines Lappens oder weniger
 - T2b Tumor infiltriert mehr als die Hälfte eines Lappens
 - T2c Tumor infiltriert beide Lappen
- T3 Tumor durchbricht die Prostatakapsel
 - T3a Extrakapsuläre Ausbreitung (ein- oder beidseitig)
 - T3b Tumor infiltriert Samenblase (n)
- T4 Tumor infiltriert benachbarte Strukturen (Blasenhals, Sphincter externus, Rektum, Levator-Muskulatur, Beckenwand)

N – Regionäre Lymphknoten

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen

N1 Regionäre Lymphknotenmetastasen

M – Fernmetastasen

MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

M0 Kein Anhalt für Fernmatastasen

M1 Fernmetastasen

 M1a Nicht regionärer Lymphknotenbefall

 M1b Knochenmetastasen

 M1c andere Manifestation

8. Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
%PSA	Quotient aus freiem und totalem PSA
µl	Microliter
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
AOK-BV	Bundesvereinigung allgemeiner Ortskrankenkassen
AUC	Area Under the Curve
bzgl.	Bezüglich
Bzw.	beziehungsweise
C°	Grad Celsius
Ca.	circa
cm ³	Kubikzentimeter
cPSA	komplexiertes prostataspezifisches Antigen
CT	Computertomografie
d.h.	das heißt
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRU	Digito-rektale Untersuchung
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ESRPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
et. al.	
FDA	Federal Drug Administration
fPSA	freies prostataspezifisches Antigen
HDR – Brachytherapie	High Dose Rate – Brachytherapie
i.d.R.	in der Regel
IGel	Individuelle Gesundheitsleistung
Kap.	Kapitel
LAE	Lymphadenektomie
LDR – Brachytherapie	Low Dose Rate – Brachytherapie

LHRH	Luteinisierungs-Hormon-Releasing-Hormon
MSR1	macrophage scavenger receptor 1
N.	Nervus
ng/ml	Nanogramm je Milliliter
p – Wert	Überschreitungswahrscheinlichkeit
PCa	Prostatakarzinom
PCA3	Prostate Cancer Gene 3
PET – Scan	Positronen – Emissions – Thomographie
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial
PROBASE	Risk-adapted prostate cancer early detection study based on a “baseline” PSA value in young men – a prospective multicenter randomized trial
PSA – ACT – Komplex	PSA – Antichymotrypsin – Komplex
PSA	Prostataspezifisches Antigen
R – Wert	Korrelationskoeffizient
ROC	Receiver Operating Characteristic
TNM	Tumor Node Metastasis System
tPSA	totales PSA
TRUS	Tranksrektaler Ultraschall
Vs.	Versus
z.B.	zum Beispiel
α	Alpha

9. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. A. Stenzl, dem ärztlichen Direktor der urologischen Klinik der Universität Tübingen, für das zur Verfügung stellen des Arbeitsplatzes, die Überlassung des Themas und der kritischen Durchsicht des Manuskripts.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. C. Schwentner recht herzlich für die Betreuung der vorliegenden Arbeit.

Sehr herzlich bedanke ich mich bei Dipl. – Biol. J. Hennenlotter für die Hilfe bei der Manuskripterstellung.

Meiner Familie und meiner Freundin danke ich für die nicht endende Unterstützung und die vielen aufmunternden und motivierenden Worte.

