

Aus der Klinik für Urologie am Campus Charité Mitte
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die PSA-Density als Parameter zur Verbesserung der
Prostatakarzinomdiagnostik – Vergleich zum PSA und zum
prozentualen freien PSA

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Greta Ströbel
aus Frankfurt am Main

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. C. Stephan

2. Prof. Dr. med. R. Heicappell

3. Priv.-Doz. Dr. med. A. Haese

Datum der Promotion: 22.02.2008

Teile dieser Dissertation wurden in folgendem Artikel publiziert:

Stephan C, Ströbel G, Heinau M, Lenz A, Roemer A, Lein M, Schnorr D, Loening SA, Jung K. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4ng/mL. Cancer 2005;104:993-1003.

Widmung

Für Willi

Abkürzungsverzeichnis

ACT-PSA	α_1 -Antichymotrypsin-PSA
ANN	artifizielles neuronales Netzwerk
API	α_1 -Protease-Inhibitor oder α_1 -Antitrypsin
AS	Aminosäuren
AUC	Area under the curve (engl.) = Fläche unter der Kurve
A2M	α_2 -Makroglobulin
BPH	benigne Prostatahyperplasie
bPSA	benignes PSA (Subform des freien PSA)
cPSA	komplexiertes PSA
Da	Dalton
DRU	digital-rektale Untersuchung
FDA	Food and Drug Administration (engl.)=Arzneimittelzulassungsbehörde
fPSA	freies PSA
fPSAi	inaktives freies PSA
PCa	Prostatakarzinom
%fPSA	prozentuales freies PSA
proPSA	aus 244 Aminosäuren bestehende Vorstufe des enzymatisch aktiven PSA
PSA	prostataspezifisches Antigen
PSAD	PSA-Dichte (PSA-Prostatavolumenquotient)
PSA-TZ	PSAD der Transitionalzone
PPV	positiver prädiktiver Wert
ROC	Receiver-operating-characteristic
tPSA	Gesamt-PSA
TRUS	transrektaler Ultraschall

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	8
1.1 Die Diagnostik des Prostatakarzinoms	8
1.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA)	10
1.3 Molekulare Formen des PSA	13
1.3.1 fPSA	13
1.3.2 Subformen des fPSA: bPSA, fPSAi und proPSA	14
1.3.3 ACT-PSA	15
1.3.4 API-PSA	16
1.3.5 cPSA	16
1.3.6 A2M-PSA	17
1.4 Konzepte zur Verbesserung der PSA-Spezifität	17
1.4.1 Altersspezifische Referenzgrenzen des PSA	17
1.4.2 PSA-Anstiegsgeschwindigkeit	18
1.5 PSA-Dichte	19
2 Aufgabenstellung	21
3 Material und Methoden	23
3.1 Patientenauswahl	23
3.2 PSA-Bestimmung	23
3.2.1 tPSA	23
3.2.2 fPSA	24
3.3 Klinische Untersuchungen	25
3.3.1 Prostatavolumenbestimmung	25
3.3.2 Digitale rektale Untersuchung	25
3.3.3 Histologie	25
3.4.4 Statistische Auswertung	26

4 Ergebnisse	27
4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs	27
4.2 Korrelation von tPSA, %fPSA, Prostatavolumen, Alter und DRU-Befund	29
4.3 ROC-Analyse für tPSA, %fPSA und PSAD	31
5 Diskussion	43
6 Zusammenfassung	54
7 Literaturverzeichnis	55

Einleitung

1.1 Die Diagnostik des Prostatakarzinoms

Prostatakrebs ist eine der häufigsten Neoplasien unter Männern in der westlichen Welt. Es werden ständig steigende Mortalitätsraten beobachtet. Laut WHO verursachte Prostatakrebs weltweit im Jahre 1998 239.000 Tote, wobei sich diese Zahl im Jahr 2002 schon auf 269.000 Tote erhöht hatte (www.who.int).

In Deutschland wurden für 2006 nach Schätzung des Robert Koch-Institutes etwa 48.650 Prostatakarzinome (PCa) prognostiziert [1]. Dabei ist die Inzidenz und Prävalenz weiter steigend.

20% aller neu entdeckten Tumore in Deutschland sind Prostatakarzinome, in den USA sind es sogar 33%, wobei 2006 dort die absolute Anzahl der Neuerkrankungen bei 235.000 lag und die Mortalitätsrate ca. 27.000 betrug [2]. Die Prostata ist somit die häufigste Lokalisation von bösartigen Neubildungen. Die Mortalitätsrate liegt bei 9% aller tumorbedingten Todesfälle, damit steht das Prostatakarzinom weltweit an vierter Stelle der zum Tode führenden Krebserkrankungen.

Diese deutlichen Fakten erklären das enorme Forschungsinteresse, was vor allem die Verbesserung der Methoden zur Früherkennung zum Ziel hat, da diese Krankheit ungünstigerweise im Anfangsstadium meist unbemerkt voranschreitet und medizinische Hilfe oft zu spät in Anspruch genommen wird. Eine frühe Diagnosestellung ist nötig, um bei lokal begrenztem PC mittels radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie kurativ vorgehen zu können.

Bis vor etwa 25 Jahren war die digitale rektale Untersuchung (DRU) die wichtigste Methode der PCa-Früherkennung bzw. des Prostata-Screenings. Dieses Palpationsverfahren ist allerdings subjektiv und daher schwer zu standardisieren. Hinzu kommt, dass etwa 70% der auf diese Weise entdeckten Karzinome schon sehr fortgeschritten oder bereits metastasiert sind und somit der kurativen Therapie nicht mehr zugänglich sind.

Es stellt sich somit die Forderung nach effektiveren Methoden, um die Karzinome im Frühstadium aufzuspüren.

Seit Mitte der 80er Jahre zählt die Messung des prostataspezifischen Antigens (PSA) zu den besten Vorsorgeprogrammen der heutigen Medizin [3,4]. Zeitgleich ist in Deutschland ein steiler Anstieg der Neuerkrankungsrate zu erkennen. Dies ist größtenteils auf die verbesserte Früherkennungsmethode mit dem PSA-Test zurückzuführen. Epidemiologische Studien (westliche Industriestaaten im Vergleich zu Asien) sprechen aber auch dafür, dass vor allem ernährungsbedingte Faktoren (z.B. der zu hohe Fettanteil) einen wesentlichen Einfluss auf die drastische Zunahme haben [5]. Das PSA ist der wichtigste Serummarker zur Früherkennung des PCa. Erhöhte Serum-PSA-Werte und ein auffälliger Tastbefund weisen auf ein PCa hin und bedürfen weiterer Abklärung. Die endgültige Diagnose kann jedoch nur mittels histologischer Untersuchung einer durch Biopsie gewonnenen Probe gestellt werden. Ein großer Nachteil dieses Verfahrens ist, dass erhöhte Serum-PSA-Werte nicht nur bei Karzinompatienten, sondern auch bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) auftreten [6]. Aus diesem Grund wird bei 60-80% aller Biopsien kein Karzinom gefunden [4]. Dieser invasive Eingriff, verbunden mit dem Risiko einer Infektion oder Blutung, bedeutet für den Patienten eine erhebliche Belastung. Zudem ist er mit hohen Kosten verbunden.

Ziel ist es deshalb nichtinvasive Verfahren zu entwickeln, deren diagnostische Aussagekraft höher ist als die des PSA-Tests allein. Es wurden zahlreiche Versuche zur Verbesserung der PSA-Spezifität unternommen; nicht alle führten zu verwertbaren Ergebnissen.

Anfang der 90er Jahre wurde entdeckt, dass das Gesamt-PSA (tPSA = totales PSA) in verschiedenen molekularen Formen existiert [7-9]. Viele Forschungsansätze setzten sich daraufhin zum Ziel, die Spezifität des PSA-Tests zu erhöhen. PSA zirkuliert im Blut in gebundener (größtenteils an α_1 -Antichymotrypsin gebunden) und freier (fPSA) Form, die durch Immunoassays bestimmt werden können [8,9]. Mit dem fPSA und dem gebildeten Quotienten zum tPSA, dem so genannten prozentualen freien PSA (%fPSA), konnte die Spezifität verglichen mit dem PSA-Test um ca. 20-25% erhöht werden [10]. Zahlreiche andere diagnostische Konzepte wurden entwickelt, um die Effizienz des PSA zu erhöhen, wie z.B. altersabhängige PSA-Referenzwerte [11] und die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity) [12]. Ein Vorteil gegenüber dem %fPSA konnte jedoch nicht gezeigt werden [13,14]. Aus diesem Grund führten Benson et al. [15] den

Begriff PSA-Prostatavolumenquotient ein (PSAD=PSA Density) und beurteilten den PSA-Wert in bezug auf das Volumen. Es wurde gezeigt, dass malignes Prostatagewebe verglichen mit einem identischen Volumen gutartigen Gewebes zu einem 10-mal höheren Anstieg des PSA-Serumspiegels führt [13,16].

In den folgenden Abschnitten wird genauer auf das PSA, seine molekularen Formen und auf verschiedene Ansätze zur Verbesserung der PSA-Effizienz eingegangen, um daraus die Aufgabenstellung dieser Arbeit herzuleiten.

1.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Schon Anfang der 70er Jahre wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen Antigene aus Prostatagewebe gewonnen [17-21]. Eine japanische Forschergruppe um Hara isolierte aus Seminalplasma das Protein Gamma Seminoprotein [22]. Später gelang auch Li und Beling die Isolation dieses Proteins mit einem Molekulargewicht von 31.000 Dalton (Da), welches E1 Antigen genannt wurde [23]. Der Nachweis, dass dieses Protein spezifisch für das Seminalplasma ist, gelang Sensabaugh mittels Immunelektrophorese [24]. Es wurde aufgrund des ermittelten Molekulargewichts von 30.000 Da P30-Protein genannt [24]. 1979 erhielt dieses Protein erstmals seinen heutigen Namen, nachdem es von Wang et al. [25] nach Reinigung aus Prostatagewebe isoliert wurde.

Das PSA ist ein Produkt des Kallikrein-Gen-Locus auf dem langen Arm des Chromosoms 19 und wird fast ausschließlich von Epithelzellen der Prostata exprimiert [26]. Es konnte dort im endoplasmatischen Retikulum, in der Sekretgranula und an der luminalen Zelloberfläche nachgewiesen werden. Obwohl eine minimale Immunreaktivität gegen PSA-Antikörper in Brustdrüsenflüssigkeit [27,28] Speicheldrüsen, Endometrium [29], Periurethraldrüsen [30] und in pathologischen Geweben, wie in entarteten Zellen von Brustdrüsen, Niere und Nebenniere [31,32] gefunden wurde, ist das PSA für alle klinischen Fragestellungen als organspezifisch anzusehen [33,34].

Das PSA-Molekül ist ein Glykoprotein mit einer Größe von 28.430 Da und besteht aus 237 Aminosäuren und einer Kohlenhydratkette. Die Synthese erfolgt zunächst als Präprotein mit 261 Aminosäuren, die im Laufe der Prozessierung und der Sekretion

abgespalten werden [35,36]. Ins Drüsenlumen abgegeben wird dann das ProPSA, bestehend aus 244 Aminosäuren, welches nach proteolytischer Abspaltung von 7 Aminosäuren in das enzymatisch aktive PSA umgewandelt wird. Das PSA gehört zur Gruppe der Serin-Proteasen und spaltet, ähnlich dem Chymotrypsin, Peptidbindungen an der Carboxylgruppe von Leucin und Tyrosin [37].

PSA wird von den Prostataepithelzellen synthetisiert und dann per Exozytose in das Drüsenlumen abgegeben. Im Seminalplasma dient es der Verflüssigung des Samens und liegt hier in einer Konzentration von ca. 0.5-3 g/l vor, welche etwa eine Millionen mal höher ist als die Konzentration im Serum von gesunden Männern ($< 4 \mu\text{g/l}$) [38].

Im gesunden und hyperplastischen Gewebe gelangt das PSA durch interzelluläre Zwischenräume in die Extrazellulärflüssigkeit und anschließend ins Serum. Im Karzinomgewebe dagegen, wo Aufbau und Polarisierung der Epithelzellen und damit auch die normalen Sekretionswege erheblich gestört sind, gelangt weitaus mehr PSA in den systemischen Kreislauf. Deshalb können die PSA-Werte bei Karzinompatienten um ein Vielfaches höher als beim gesunden Patienten sein [39]. Somit ist das PSA weitgehend organ- aber nicht tumorspezifisch. Es können erhöhte Konzentrationen auch bei der BPH, bei der Prostatitis, nach diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, sowie nach Einnahme von verschiedenen Arzneimitteln nachgewiesen werden [40-42]. Die sichere Interpretation wird ebenfalls durch den unterschiedlichen Gehalt an hyperplastischem Gewebe in der Prostata-drüse und durch individuelle Variationen des Epithel-zu-Stroma Verhältnisses erschwert [43]. Darüber hinaus weisen ca. 20% der Patienten mit einem histologisch gesicherten PCa zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen unauffälligen PSA von $< 4 \mu\text{g/l}$ auf, sind also falsch-negativ [44,45]. Die Überlappung von gut- und bösartiger Erkrankung schränkt somit die Diskriminationsfähigkeit mittels PSA-Bestimmung stark ein.

Trotz aller kontroversen Diskussionen ist der positiv prädiktive Wert (PPV) der PSA-Bestimmung von sehr hoher Bedeutung.

Schon vor mehr als 25 Jahren erfolgte der Nachweis des PSA im Serum von PCa-Patienten [46] und die Entdeckung des Zusammenhanges mit dem Fortschreiten der Erkrankung [47]. Das PSA hat sich heute als entscheidender Serummarker für das PCa weltweit durchgesetzt und ist auch der wesentliche Verlaufsparemeter nach radikaler Prostatektomie [16,45]. Seit 1986 sind in den USA die PSA-Bestimmung und die DRU

zugelassene Komponenten zur PCa Früherkennung. Durch die Bestimmung des PSA-Wertes können zwar mehr Karzinome im frühen Stadium entdeckt werden und damit mehr Patienten kurativ therapiert werden [48], jedoch wurde eine Senkung der Mortalitätsrate durch PSA-Screening in Deutschland bislang nicht nachgewiesen. Die DRU wird hier deshalb als alleinige kostenfreie Krebsvorsorge durchgeführt, obwohl gezeigt wurde, dass sich durch Bestimmung des PSA-Wertes ein PCa wesentlich früher nachweisen lässt als durch die DRU allein [44,49]. Gesicherte Aussagen zum Einfluss des PSA-Screening auf die Mortalitätsrate werden erst 2008/2009 erwartet.

Eine Multicenterstudie aus dem Jahr 1994 zeigte, dass der positiv prädiktive Wert des PSA bei Patienten mit PSA-Konzentrationen $< 4 \mu\text{g/l}$ bei 10% lag; bei Patienten mit Konzentrationen von $> 20 \mu\text{g/l}$ jedoch bei 80% [50]. Im PSA-Bereich von $4\text{-}10 \mu\text{g/l}$ wurde bei einem Großteil der Patienten noch ein organbegrenztes Karzinom festgestellt, wobei bei 50% der Patienten mit höherem PSA-Wert ($> 10 \mu\text{g/l}$) eine Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium vorlag [50]. Diese Untersuchungen zeigen deutlich die begrenzte Aussagekraft des PSA als Tumormarker. Hätte man den allgemein akzeptierten Grenzwert von $4 \mu\text{g/l}$ zugrunde gelegt, wären bis zu 65% falsch-positive Ergebnisse entstanden [40].

Der Gehalt an PSA im Serum unterliegt zudem sehr vielen äußeren Einflüssen. Aus diesem Grunde wurden in den 90er Jahren verschiedene Konzepte entworfen, die die Rate der falsch-positiven und falsch-negativen Befunde eines PCa auf Basis der PSA-Bestimmung reduzieren sollten.

Dies ist zum einen die Bestimmung verschiedener molekularer Isoformen des PSA, wie das fPSA, welches die vielversprechendsten Ergebnisse lieferte und dessen Subformen, auf die im nächsten Kapitel (1.3) genauer eingegangen werden soll.

Zum anderen wurden verschiedene Konzepte, wie die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit oder altersspezifische Referenzgrenzen des PSA zur Verbesserung der Spezifität des PSA entwickelt, die in Kapitel 1.4 näher erläutert werden. Die PSAD (PSA-Prostatavolumenquotient oder PSA-Density bzw. PSA-Dichte), die das Thema dieser Arbeit darstellt, ist ein wesentlicher Punkt zur Verbesserung der PSA-Spezifität. Damit kann der PSA-Wert in Bezug auf das Prostatavolumen korrigiert und seine diagnostische Aussagekraft verbessert werden.

1.3 Molekulare Formen des PSA

1.3.1 fPSA

Bei Patienten mit PSA-Konzentrationen von $> 10 \mu\text{g/l}$ findet man in über 50% der Fälle bereits ein PCa [50]. Die so entdeckten Karzinome sind häufig schon fortgeschritten. Unterhalb dieses PSA-Grenzwertes von $10 \mu\text{g/l}$ beginnt die diagnostische Grauzone. Hier kann durch alleinige Bestimmung des PSA-Wertes mit nur 25%-iger Wahrscheinlichkeit ein Karzinom entdeckt werden [50]. Um diagnostische Sicherheit zu erlangen, wird dann eine Biopsie durchgeführt, die aber in drei von vier Fällen unnötig ist. Eine Verbesserung der Biopsieindikationsstellung ist erforderlich, um eine Vielzahl von Patienten vor unnötigen Biopsien zu bewahren.

Anfang der 90er Jahre wurde entdeckt, dass das PSA in verschiedenen molekularen Formen existiert. Es zirkuliert im Serum als ein an Proteaseinhibitoren gebundenes, sowie als freies Molekül [8,9,51]. Der gebundene Teil beträgt ca. 70-90% und besteht hauptsächlich aus Komplexen mit α_1 -Antichymotrypsin (ACT-PSA) [7]. Der kleinere Teil von 10-30% besteht aus ungebundenem, freien PSA (fPSA).

Die Messung des fPSA und dem daraus berechneten Quotienten zum tPSA (f/tPSA, prozentuales freies PSA, fPSA/tPSA-Ratio oder %fPSA) zeigte in vielen Studien eine deutliche Verbesserung zur Unterscheidung zwischen BPH und PCa [8-11,52-56]. Es lassen sich dadurch 20-25% aller Biopsien einsparen [10,57,58].

Dies gilt vor allem für den PSA-Bereich von $4-10 \mu\text{g/l}$, mit geringen Einschränkungen aber auch für den niederen Bereich von $< 4 \mu\text{g/l}$ [54,59-61]. In der Gruppe der Patienten mit leicht erhöhtem tPSA ($4-10 \mu\text{g/l}$) tendieren die Krebspatienten eher dazu, niedrigere %fPSA-Werte als die BPH-Patienten zu haben [53,62,63]. Die Gründe für die geringe Bindungsaffinität des PSA an ACT bei BPH-Patienten wurden in mehreren Übersichtsarbeiten diskutiert [6,64,65]. Nach dem heutigen Erkenntnisstand geht man davon aus, dass das fPSA bei BPH-Patienten durch eine partielle, proteolytische Spaltung nicht mehr in der Lage ist, eine Bindung mit dem ACT einzugehen [66].

Trotz der vielen ermutigenden Ergebnisse gibt es aber auch diagnostische Schwächen bei der Beurteilung des %fPSA. Ein wesentlicher Bestandteil bei der

Bewertung eines Tumormarkers ist die Überprüfung verschiedener Einflussfaktoren. Einige Studien bestätigen, dass sich der %fPSA-Wert mit steigendem Alter [63] und steigendem Prostatavolumen [62,67,68] erhöht. In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von %fPSA zur Unterscheidung zwischen gut- und bösartiger Prostataveränderung nur bei Patienten mit kleinen Drüsen signifikante Resultate erzielte [67,69]. Es gab lange Zeit keine einheitlich definierte Trennlinie zur exakten Unterscheidung zwischen kleinen und großen Drüsen. Manche Studien schlagen 30-35 ml vor, andere benutzen 40 oder 60 ml als möglichen Wert [53,63,67,69]. In einer 1997 veröffentlichten Studie unserer Arbeitsgruppe ergab sich, dass die diagnostische Effizienz des %fPSA gegenüber tPSA nur dann besser ist, wenn die Prostatagröße 40 ml nicht überschreitet [69]. So wurde bei einem Grenzwert von 15% nur einer von 26 Patienten falsch-negativ eingeordnet [69]. Eine noch im gleichen Jahr durchgeführte Studie einer anderen Arbeitsgruppe bestätigte den Nutzen von %fPSA auch bei Drüsen bis zu einer Größe von 60 ml [67].

1.3.2 Subformen des fPSA: bPSA, fPSAi und proPSA

Im Serum wie auch im Prostatagewebe liegen verschiedene Subformen des fPSA vor. Beim so genannten benignen PSA (bPSA) handelt es sich um eine, vor allem in der Übergangszone bei benigner Prostatahyperplasie vorkommende Subform, die zum ersten mal im Jahr 2000 von Mikolajczyk et al. [70] beschrieben wurde. Im Serum erwies sich das bPSA als Marker für die BPH, allerdings ohne die PCa-Patienten zu identifizieren [71,72].

Als intaktes, freies PSA (fPSAi) wird eine enzymatisch inaktive, aber intakte Form des fPSA bezeichnet. Eine Untersuchung an 383 Patienten ergab keine signifikanten Konzentrationsunterschiede zwischen PCa- und BPH-Patienten, der Quotient aus fPSAi und fPSA lag bei den Krebspatienten jedoch deutlich höher als bei den Patienten mit benigner Prostatahyperplasie [73-75].

Das proPSA besteht aus 244 Aminosäuren (AS) und wird durch Abspaltung von 7 Aminosäuren zum enzymatisch aktiven fPSA. Tatsächlich liegen im Serum und Prostatagewebe insgesamt mehrere Formen des proPSA vor, die als [-7]proPSA (komplette Form mit 244 AS), [-5]proPSA (2 AS abgespalten), [-4]proPSA (3 AS

abgespalten), [-2]proPSA (5 AS abgespalten) oder [-1]proPSA bezeichnet werden [76]. Eine Studie an 1091 Patienten im PSA-Bereich von 2-10 µg/l aus dem Jahr 2003 zeigte bei einer 90%igen Sensitivität den diagnostischen Vorteil des prozentualen Anteils von proPSA am fPSA (Spezifität: 21%) gegenüber dem %fPSA (Spezifität: 13%) und dem cPSA (Spezifität: 9%) [77]. Andere Studien [78,79] zeigten signifikant höhere proPSA-Konzentrationen bei den BPH-Patienten verglichen mit den PCa-Patienten (tPSA 2-10 µg/l).

Zusammenfassend wird von einer signifikanten Erhöhung der Spezifität im PSA-Bereich von 2-10 µg/l und speziell im niedrigen Bereich von unter 4 µg/l ausgegangen [80].

Die [-2]proPSA Form wird in Kürze kommerziell messbar sein und Studien werden zeigen, ob diese, gegebenenfalls auch in Kombination mit bPSA, die Spezifität des %fPSA erhöhen kann [81,82].

1.3.3 ACT-PSA

Die Hauptkomponente des gebundenen PSA im Serum bildet mit etwa 75% der Komplex aus ACT und PSA, das ACT-PSA. Bei PCa-Patienten ist der relative Anteil an ACT-PSA höher als bei BPH-Patienten [8,9,83], was Anlass zur Hoffnung gab, mit ACT-PSA ein weiteres, diagnostisches Mittel zur Verbesserung der Spezifität des PSA gefunden zu haben. Zudem ist die Konzentration des ACT-PSA im Blut verglichen mit fPSA viel höher, was die Durchführbarkeit und Reproduktion klinischer Tests diagnostisch begünstigt. Die Testantikörper banden sich jedoch an den ACT-Cathepsin-G-Komplex und führten zu fehlerhaft erhöhten Messwerten [84]. Diese Schwierigkeiten versuchte man mittels des Einsatzes von hochspezifischen ACT-PSA-Antikörpern und speziellen Blockierungsreagenzien [84] sowie dem Zusatz von Heparin [85] zu beheben. Trotz aller Anstrengungen wird die Bestimmung des ACT-PSA in der Literatur kontrovers diskutiert. Die äquimolare Erfassung des ACT-PSA gelang erst 2003 [86].

Da das ACT-PSA als auch die Berechnung des Quotienten ACT-PSA/tPSA keinen Vorteil gegenüber dem tPSA und %fPSA darstellt, hat sich die ACT-PSA-Bestimmung bislang in der klinischen Routinediagnostik nicht durchsetzen können [60,87-89].

1.3.4 API-PSA

Das PSA bildet auch einen Komplex mit dem alpha1-Proteaseinhibitor (API-PSA) [90]. Der Medianwert des API-PSA ist Studien zufolge bei BPH-Patienten höher als bei PCa-Patienten (1.6% vs. 0.9% Anteil am tPSA) [91]. Der API-PSA-Komplex kann mit Hilfe eines Sandwichtests bestimmt werden, wobei das PSA durch einen spezifischen Antikörper blockiert wird und das API mit einem Detektor-Antikörper quantitativ bestimmt wird [90]. Demzufolge verhält sich das API-PSA konträr zum ACT-PSA. Eine weitere Nutzung in der PCa-Diagnostik ist trotz des sehr geringen Anteils des API-PSA am tPSA denkbar. Bisher erfolgte jedoch noch keine Umsetzung des API-PSA-Testsystems in die klinische Routine.

1.3.5 cPSA

Das komplexierte PSA oder auch cPSA, setzt sich aus der Summe des ACT- und API-PSA zusammen. Von der Firma Bayer wurde ein Test zur Bestimmung des cPSA [92] entwickelt, der das fPSA durch einen spezifischen Antikörper blockiert, so dass dieses nicht mehr an den tPSA-Antikörper gebunden werden kann. Erfasst werden dann die beiden übrigen komplexierten Formen des PSA: Das ACT- und das API-PSA, welches dem cPSA entspricht. Eine erste Studie von Brawer et al. [93] zeigte, dass cPSA das bewährte %fPSA als Trennparameter zwischen BPH und PCa übertraf.

Dieses Ergebnis konnte allerdings in anderen Untersuchungen nicht bestätigt werden [94]. Eine weitere Studie zeigte wiederum die Überlegenheit von cPSA, diesmal gegenüber dem tPSA, allerdings sind hier die BPH-Patienten überrepräsentiert [95]. Andere Studien mit gleichmäßigerer Verteilung von BPH- und PCa-Patienten zeigen eine nur geringfügige Verbesserung gegenüber dem tPSA [88,94,96]. Jung et al. [60] untersuchten das cPSA hinsichtlich seiner Verwendbarkeit in niedrigen PSA-Bereichen [60]. Die c/tPSA-Ratio erwies sich dabei der f/tPSA-Ratio als gleichwertig. Dieses Ergebnis wurde durch andere Studien bestätigt [97,98]. Der alleinige Einsatz des cPSA anstatt des tPSA wird aber weiterhin stark diskutiert [99]. Es zeichnet sich ab, dass cPSA als initialer Parameter dem tPSA leicht überlegen ist und damit als erster Tumormarker in der PCa-Diagnostik durchaus seine Berechtigung hätte [100].

Dem gegenüber steht die Tatsache, dass eine weiterführende Differenzierung zwischen Pca und BPH dann nur durch die Quotientenbildung cPSA/tPSA möglich ist. Ein Vorteil gegenüber dem fPSA/tPSA ist somit nicht ersichtlich [101].

1.3.6 A2M-PSA

Das α 2-Makroglobulin ist neben dem ACT und dem API ein wichtiger Reaktionspartner des PSA im Serum. Es bindet schneller und aggressiver als ACT an das PSA [102,103]. Ein Teil des PSA im Serum liegt daher als A2M-PSA-Komplex vor. Dadurch sind die konventionellen immunologischen Epitope nicht für die Testantikörper zugänglich; ein erschwerender Faktor für die Entwicklung standardisierter Tests zur Bestimmung des A2M-PSA-Anteils im Serum. Dennoch gelang es, durch Immunoabsorption und Denaturierung des Komplexes im basischen Milieu das PSA aus dem Komplex zu lösen und anschließend durch herkömmliche PSA-Immunoassays zu quantifizieren [104]. Es konnten Konzentrationsunterschiede zwischen PCa- und BPH-Patienten nachgewiesen werden, wobei der Quotient des A2M-PSA zum tPSA mit 12% bei BPH-Patienten höher lag als bei PCa-Patienten mit 8% [105]. Der komplizierte technische Aufbau des A2M-Testsystems verhinderte bisher eine Einführung in die klinische Routinediagnostik.

1.4 Konzepte zur Verbesserung der PSA-Spezifität

1.4.1 Altersspezifische Referenzgrenzen des PSA

Das mittlere Prostatavolumen steigt mit dem Alter aufgrund der erhöhten Prävalenz der benignen Prostatahyperplasie an. Folglich steigen die PSA-Werte, ohne dass ein maligner Prozess zugrunde liegt. Oesterling et al. [11] fanden eine positive Korrelation zwischen Alter und Serum-PSA-Wert ($r_s = 0.43$; $p < 0.0001$). Die PSA-Konzentration stieg um 3.2% (0.04 $\mu\text{g/l}$) pro Jahr an. Referenzgrenzen sollten daher altersspezifisch sein. Generell wird für Männer unter 50 Jahren ein Wert von 2.5 $\mu\text{g/l}$ als normal erachtet [106]. Eine aktuelle Studie an fast 3000 biopsierten Männern mit einem PSA-Wert $< 4 \mu\text{g/l}$ zeigt aber, dass auch bei sehr niedrigen PSA-Werten eine nicht unbedeutende

Anzahl von PCa detektiert wird [107]. So nimmt die Rate der entdeckten PCa mit PSA-Werten von 0-0.5; 0.6-1; 1.1-2; 2.1-3 und 3.1-4 $\mu\text{g/l}$ kontinuierlich von 6.6%, 10.1%, 17%; 24% bis 27% zu [107]. Oesterling postulierte Anfang der 90er Jahre allerdings altersspezifische Grenzwerte für die Biopsieindikation [106]. Durch die Anwendung von altersspezifischen Referenzgrenzen sinkt allerdings die Sensitivität mit fortschreitendem Alter [108]. Das Alter des Patienten ist für die Beurteilung des PSA-Wertes also von Bedeutung und wird in der heutigen PCa-Diagnostik berücksichtigt, wie zum Beispiel innerhalb eines artifiziiellen neuronalen Netzwerkes [109].

1.4.2 PSA-Anstiegsgeschwindigkeit

Die Serum-PSA-Konzentration ist altersabhängig, somit steigt mit dem im Alter zunehmenden Prostatavolumen auch die PSA-Konzentration. Geht diese Steigerung über die normale Anstiegsrate hinaus, so könnte dies auf eine maligne Entartung hinweisen. Carter et al. [110] veröffentlichten im Jahr 1992 die erste Arbeit zu diesem Thema. Es wurde festgestellt, dass eine Anstiegsgeschwindigkeit, welche auch PSA-Velocity genannt wird, von über 0,75 $\mu\text{g/l}$ pro Jahr signifikant mit einem erhöhten Karzinomrisiko korreliert [110]. Folgestudien mit geringeren Abständen zwischen den PSA-Bestimmungen (1-2 Jahre) kamen jedoch zu widersprüchlichen Ergebnissen [111,112]. Diesen Studien zufolge gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anstiegsgeschwindigkeit zwischen BPH- und PCa-Patienten. Für die klinische Nutzung von Bedeutung war die Feststellung, dass die Anstiegsgeschwindigkeit bei Männern mit normalem tPSA-Wert und einem niedrigen Referenzlimit von 4.0 $\mu\text{g/l}$ durchaus prädiktiven Wert besitzt [112]. Bei dieser Methode ergeben sich aber auch Nachteile, wie eine hohe intraindividuelle Variation der Serumwerte, die eine Verwendung erst nach zweijähriger, engmaschiger Kontrolle möglich machen [113-115]. Auch die Nutzung verschiedener PSA-Testsysteme kann zu großen Variationen führen [116]. Aktuelle Daten sprechen der PSA-Velocity weiterhin widersprüchliche Bedeutung zu. Während mittlerweile ein Grenzwert von 0,4 $\mu\text{g/l}$ pro Jahr als günstiger angesehen wird [117,118], bemessen andere Studiengruppen der PSA-Velocity keine zusätzliche Bedeutung zur Verbesserung der Spezifität des PSA-Wertes bei [119,120].

1.5 PSA-Dichte

Im Jahr 1992 führten Benson et al. [15] den Begriff PSA-Prostatavolumenquotient oder auch PSA-Density (PSAD) bzw. PSA-Dichte ein, um den PSA-Wert in Bezug auf das Volumen zu korrigieren. Es wurde gezeigt, dass malignes Prostatagewebe, verglichen mit einem identischen Volumen gutartigen Gewebes, zu einem 10-mal höheren Anstieg des PSA-Serumspiegels führt [15]. Gesunde Prostatazellen, wie sie bei der BPH vorliegen, bilden zwar mehr PSA als Karzinomzellen aufgrund der erhöhten Gewebsmasse, da jedoch die Sekretionswege nicht tumorös verändert sind, wird das PSA in geringerem Maße abgegeben. Es wird angenommen, dass die PSAD als Quotient des tPSA zum Prostatavolumen bei PCa-Patienten höher als bei BPH-Patienten ist. Der PSA-Prostatavolumenquotient soll damit den PSA-Serumspiegel in Beziehung zur Prostatagröße setzen. Idealerweise sollte durch diesen Quotienten also die Unterscheidung zwischen Männern mit BPH und Patienten mit einem PCa verbessert werden und somit unnötige Biopsien vermieden werden [16]. Der PSA-Prostatavolumenquotient ist definiert als der Quotient aus dem Gesamt-PSA-Serumspiegel ($\mu\text{g/l}$) und dem Prostatavolumen, ermittelt durch transrektale Sonographie in cm^3 . Trennlinien von $0.1 \mu\text{g/l/cm}^3$ bis $0.2 \mu\text{g/l/cm}^3$ werden benutzt, um zwischen diesen beiden Krankheiten zu unterscheiden.

Sehr viele Studien (nur Studien mit > 100 Patienten berücksichtigt) wurden durchgeführt, um die Effektivität der PSAD zu überprüfen [13,121-132]. Obwohl die meisten Studien einen Vorteil für die PSAD verglichen mit dem tPSA zeigten, waren es allerdings nur wenige, die auch einen Vorteil der PSAD verglichen mit dem %fPSA demonstrieren konnten [132-134]. Zwei dieser Studien hatten eine relativ geringe Patientenanzahl ($n = 43$ Patienten und $n = 105$ Patienten) [133,134]. Eine andere im Jahr 2004 durchgeführte Studie von Sakay et al. [132] an 400 japanischen Männern ergab bessere Werte für die PSAD verglichen mit dem %fPSA. Überraschenderweise waren auch die tPSA-Werte signifikant besser als das %fPSA [132]. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu vielen anderen Studien [8-10,53,55,63,135]. Kuriyama et al. [128] führten im Jahr 1999 eine Studie mit > 1000 Patienten durch, um die Parameter PSA, PSAD und %fPSA miteinander zu vergleichen. Bei 1913 japanischen Männern mit

einem tPSA von 2-20 µg/l wurde herausgefunden, dass die Spezifität der PSAD bei gegebener Sensitivität von 90.2% das beste Ergebnis im Vergleich zu den beiden anderen untersuchten Parametern (tPSA und %fPSA) zeigte. Die PSAD konnte in 23.7% aller Fälle eine Biopsie vermeiden. Die Spezifität bei den Patienten mit großen Drüsen (> 40 ml) war allerdings geringer als bei Patienten mit kleineren Drüsen (< 20 ml), wo diese 36% betrug [128]. Die Autoren schlussfolgerten ebenfalls, dass die Referenzwerte für PSA, PSAD und %fPSA je nach Prostatavolumen angeglichen werden müssen [128]. Obwohl diese japanische Studie mit einer großen Patientengruppe durchgeführt wurde, ist der Bezug auf die westliche Welt nicht in allen Punkten herstellbar, da es Unterschiede in der Entdeckungsrate und in verschiedenen PCa-Parametern zwischen japanischen und kaukasischen Männern gibt.

Lange CAG-Wiederholungen in der hormonbindenden Domäne des Androgen-Rezeptors verringern die Androgenproduktion und somit das Risiko an PCa zu erkranken, da festgestellt wurde, dass hohe Serumtestosteronwerte mit hohem Krebsrisiko zusammenhängen [136,137]. Bei japanischen Männern wurden diese langen CAG-Wiederholungen gefunden und dies könnte unter anderem eine Erklärung sein, warum sich PCa hier im Durchschnitt fünf Jahre später entwickelt [138]. Umweltfaktoren, wie z.B. Ernährung dürfen aber auch nicht außer Acht gelassen werden, da sich bei Japanern, die in den USA leben ebenfalls mehr PCa entwickeln [139].

2 Aufgabenstellung

Die begrenzte Aussagekraft des PSA, insbesondere seine geringe Spezifität und seine niedrigen positiven und negativen Vorhersagewerte für das Vorhandensein eines PCa sind in der Urologie ein bekanntes Problem. Es wurden zahlreiche Versuche zur Verbesserung der PSA-Spezifität unternommen. Diese brachten aber nur teilweise verwertbare Ergebnisse [14,57,58]. Die Einführung verschiedener molekularer Formen des PSA, insbesondere des %fPSA, führten zur Erhöhung der diagnostischen Aussagekraft [10]. Die Herausforderung der Prostatakarzinomforschung besteht darin, bei hoher Sensitivität von 90% oder 95% die Spezifität zu verbessern, um bei Patienten mit niedrigen PSA-Werten zwischen 2-4 µg/l diejenigen zu erkennen, die ein erhöhtes Karzinomrisiko haben. Bei alleiniger Nutzung des PSA kommt es allerdings zu 60-80% unnötigen Biopsien [4]. Bei Hinzunahme des %fPSA kann z.B. im PSA-Bereich von 4-10 µg/l eine Spezifitätsverbesserung von ca. 20% erzielt werden.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit bezieht sich vor allem auf die Fragestellung, ob unter der Verwendung der PSAD eine Verbesserung in der Prostatakarzinomdiagnostik erzielt werden kann.

Daraus ergeben sich folgende diagnostische, methodische und klinisch relevante Fragestellungen:

- 1) Wie ist die PSAD im Vergleich mit dem %fPSA in verschiedenen tPSA-Bereichen von 2-20 µg/l zu bewerten?
- 2) Wie wird die PSAD innerhalb verschiedener Prostatagrößen einer großen kaukasischen Patientengruppe bewertet?
- 3) Sind verschiedene, auf das tPSA bezogene Trennlinien (Cut-Off-Werte) der PSAD sinnvoll?

Diese Fragestellungen werden im Folgenden mittels einer retrospektiven Studie analysiert. Wesentlich ist dabei die Bewertung des PSA-Prostatavolumenquotienten im Vergleich zum %fPSA anhand dieser großen Patientengruppe.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenauswahl

Insgesamt wurden 1809 Männer im Alter von 38-89 Jahren in die Studie eingeschlossen. Alle waren ohne Vorbehandlung der Prostata und hatten tPSA-Werte von 2-20 µg/l. Sämtliche Patientendaten wurden im Zeitraum von 1996 bis 2004 evaluiert. Die Verteilung aller Patienten (n = 1809), der PCa-Patienten (n = 1148) und der BPH-Patienten (n = 661) wird in Tabelle 1 gezeigt.

Alle Männer wurden in der Klinik und Poliklinik für Urologie, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Charité, Campus Mitte, Berlin untersucht. Gründe für die Patientenüberweisungen waren erhöhte PSA-Werte, Symptome einer BPH, eine auffällige DRU oder bereits ein durch Biopsie gesicherter Prostatakrebs. Dieser Umstand erklärt die hohe Zahl der PCa-Patienten. Folglich repräsentiert die gegenwärtige Patientenauswahl keinen typischen Bevölkerungsdurchschnitt.

3.2 PSA-Bestimmung

Alle Serumproben wurden vor jeglicher Prostatabehandlung oder im zeitlichen Abstand von mindestens 2-3 Wochen nach einer vorangegangenen Manipulation der Prostata entnommen und innerhalb von 2-3 Stunden nach Entnahme zentrifugiert. Die Proben wurden sofort analysiert oder für höchstens 48 Stunden bei -20°C eingefroren, bevor sie untersucht wurden.

3.2.1 tPSA

Das Gesamt-PSA wurde mit dem PSA-IMMULITE®-Test (Diagnostic Products, Los Angeles, CA, USA), einem Festphasen-Sandwich-Chemolumineszenz-Immunoassay bestimmt. Er ist ein von der amerikanischen „Food and Drug Administration“ (FDA) zugelassener Test. Die Korrelation des IMMULITE PSA-Kits gegenüber anderen, durch die FDA geprüften Testsystemen wie Abbott IMX, Abbott Park und Tosoh AIA-600

wurde in verschiedenen Arbeiten untersucht und zeigte eine gute Vergleichbarkeit [55,140]. Die Festphase besteht aus, mit spezifischen, polyklonalen PSA-Antikörpern der Ziege beschichteten Polystyrolkugeln. Freies und an ACT gebundenes PSA aus der Patientenprobe und ein zweiter, mit alkalischer Phosphatase markierter monoklonaler Mausantikörper bilden während der 30-minütigen Inkubation bei 37°C einen Sandwichkomplex. Ungebundene Komponenten werden anschließend entfernt und das Chemolumineszenz-Substrat hinzugegeben. Nun wird die Lichtemission gemessen. Diese ist proportional zur Gesamt-PSA-Konzentration. Das Testsystem erfasst freies und ACT-PSA äquimolar. Dieses ist eine wichtige Voraussetzung zur korrekten Bestimmung des tPSA. Die untere Nachweisgrenze des PSA-IMMULITE®-Tests wurde mit 0.03 µg/l ermittelt.

3.2.2 fPSA

Das freie PSA wurde mittels des FREE-PSA-IMMULITE-Testkits (Diagnostic Products, Los Angeles, CA, USA) bestimmt. Bei diesem Verfahren handelt es sich ebenfalls um ein Festphasen-Sandwich-Chemilumineszenz-Immunoassay. Als Festphase wird eine mit spezifischen, monoklonalen Mausantikörpern beschichtete Polystyrolkugel verwendet. Zunächst wird das freie PSA aus der Patientenprobe gebunden. Anschließend bindet ein zweiter, mit alkalischer Phosphatase markierter, polyklonaler Ziegenantikörper an das bereits gebundene fPSA. Es entsteht wiederum ein so genannter Sandwichkomplex.

Nach Entfernung der ungebundenen Komponenten mittels einer speziellen Zentrifugal-Waschtechnik erfolgt der Zusatz eines Chemilumineszenz-Substrates, das während der folgenden 10-minütigen Inkubation umgesetzt wird. Die dabei ausgelöste Lichtemission ist direkt proportional zur fPSA-Konzentration. Die analytische Sensitivität des Tests beträgt 0.02 µg/l.

3.3 Klinische Untersuchungen

3.3.1 Prostatavolumenbestimmung

Das Prostatavolumen wurde durch den transrektalen Ultraschall (TRUS) ermittelt (Combison 330, Kretz Technik, Zipf, Österreich). Dabei wurde die prolate Ellipsenformel verwendet (Höhe x Breite x Länge x 0.52). Die Unterschiede im Untersuchungsergebnis, bedingt durch verschiedene Ärzte, aber auch durch mehrere Untersuchungen eines Arztes, überschritten dabei nicht die Grenze von 13-15% [135].

3.3.2 Digitale rektale Untersuchung

Alle Männer unterzogen sich der DRU. Ein unauffälliger und nicht karzinomverdächtiger Tastbefund (vergrößerte, gut abgrenzbare Drüsen mit glatter Oberfläche und ohne Induration) wurde als negativ definiert (DRU=0), ein karzinomverdächtiger Befund als positiv (DRU=1).

3.3.3 Histologie

Die Prostatakarzinome wurden durch Sextanten- oder Oktantenbiopsie diagnostiziert. Die benigne Prostatahyperplasie wurde entweder auf der Basis von Gewebeproben, welche durch transurethrale Resektion oder eine offene Adenomektomie gewonnen wurde (n = 114 Patienten), durch eine TRUS-gestützte Sextanten- oder Oktantenbiopsie (n = 547 Patienten) oder durch beide Verfahren (n = 65 Patienten) histologisch bestätigt. Die Diagnose war in diesem Fall: Gutartige Prostatahyperplasie mit oder ohne Entzündungszeichen oder keine histologische Abweichung, aber kein Nachweis einer prostatistischen intraepithelialen Neoplasie. Eine weitere Differenzierung der Patienten nach Anzahl der Biopsien wurde nicht durchgeführt.

3.4 Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen wurden mit der statistischen Software SPSS Version 11.5 für Windows durchgeführt (SPSS, Chicago, IL). Es wurden der Mann-Whitney-U-Test, der nichtparametrische Kruskal-Wallis-Test zur Bestimmung der Abweichung und der Korrelationskoeffizient nach Spearman (r_s) berechnet. Die diagnostische Aussagekraft des tPSA, %fPSA und der PSAD wurde mittels ROC (receiver operation characteristic)-Kurven-Analyse ausgewertet. Dabei wurden sowohl die Flächen unter den ROC-Kurven (area under the curve: AUC), als auch die entsprechenden Grenzwerte bei 90 und 95% Sensitivität und Spezifität miteinander verglichen. Die Software GraphROC Version 2.1 für Windows wurde dazu benutzt [141]. Die Signifikanz wurde definiert als $p < 0.05$.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Die PSAD unterschied sich signifikant ($p < 0.0001$) zwischen den PCa- und den BPH-Patienten in allen untersuchten tPSA-Bereichen (Tabelle 1). Mit steigenden tPSA-Konzentrationen waren höhere PSAD-Werte nachweisbar. Die Unterteilung in drei Gruppen mit jeweils steigenden Prostatavolumina beginnend mit < 40 ml, 40-60 ml und > 60 ml (Tabelle 2) zeigte ebenso signifikante Unterschiede in allen drei Gruppen ($p < 0.0001$) zwischen PCa und BPH bezogen auf die PSAD. Der größte Unterschied zwischen den PSAD-Medianwerten wurde jedoch sichtbar zwischen BPH- und PCa-Patienten mit kleinen Drüsen (0.15 im Vergleich zu 0.3). Die PSAD zeigte zusätzliche signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe mit karzinomverdächtiger DRU und nicht karzinomverdächtiger DRU sowohl bei den BPH-Patienten, als auch bei den PCa-Patienten ($p < 0.0001$).

Tabelle 1: Untersuchte Patienten in den verschiedenen tPSA-Bereichen und Medianwerte für Alter, tPSA, %fPSA, Prostatavolumen und PSAD, sowie der prozentuale Anteil suspekter DRU.

tPSA, µg/l	Untersuchte tPSA-Bereiche									
	2-4		4-10		10-20		2-10		2-20	
Patienten	BPH	PCa	BPH	PCa	BPH	PCa	BPH	PCa	BPH	PCa
Anzahl d. Patienten	196	111	348	627	117	410	544	738	661	1148
Alter (Jahre)	64	64	65	64	68	64	65	64	66	64
tPSA (µg/l)	2.9	3.2	6.4	6.8	13	13.5	5	6.3	5.9	8.2
%fPSA (%)	16.4	11.4	14.5	9.7	13	7.4	15.4	9.8	14.9	9.1
Prostatavolumen (ml)	35	28	44	30	57	33	40	30	43	30
DRU (% suspekt)	4.95	63.3	13.2	63	13.7	70.2	10.4	63	11	65.6
PSAD (µg/ l/ml)	0.08	0.12	0.14	0.22	0.24	0.41	0.11	0.2	0.13	0.26

Tabelle 2: Medianwerte für tPSA, %fPSA, Prostata­volumen und PSAD, sowie der prozentuale Anteil suspekter DRU in den verschiedenen Prostata­volumenbereichen.

Volumen (ml)	Prostata­volumenbereiche					
	Volumen < 40		Volumen 40-60		Volumen > 60	
Patienten	BPH	PCa	BPH	PCa	BPH	PCa
Anzahl der Patienten	348	872	177	200	179	76
tPSA (µg/l)	4.5	8.0	5.7	9.0	7.1	9.6
%fPSA (%)	13.4	8.5	16.4	10.5	17.9	13.5
Prostata­volumen (ml)	31	27	50	49	76	70
DRU (% suspekt)	13.5	69.3	6.2	58	10.6	43.4
PSAD (µg/l/ml)	0.15	0.3	0.12	0.18	0.09	0.12

4.2 Korrelation von tPSA, %fPSA, Prostatavolumen, Alter und DRU-Befund

Tabelle 1 zeigt die Aufteilung aller 1809 Patienten in den jeweiligen tPSA-Bereichen. In allen tPSA-Bereichen war der tPSA-Wert signifikant niedriger in der Gruppe der BPH-Patienten verglichen mit den PCa-Patienten ($p < 0.0001$). Eine Ausnahme bildete die Gruppe der Patienten, deren tPSA-Wert zwischen 10 und 20 $\mu\text{g/l}$ lag. Dort waren beide tPSA-Medianwerte ohne signifikanten Unterschied ($p = 0.438$).

Das %fPSA war bei den PCa-Patienten im Vergleich zu den BPH-Patienten in allen analysierten tPSA-Bereichen, d.h. auch im tPSA-Bereich 10-20 $\mu\text{g/l}$, signifikant geringer ($p < 0.0001$). Eine negative Korrelation bestand zwischen dem tPSA und dem %fPSA ($r_s = -0.335$; $p < 0.0001$ für alle Patienten). Das %fPSA nahm mit steigender tPSA-Konzentration ab. In den tPSA-Bereichen von 2-4 $\mu\text{g/l}$, 4-10 $\mu\text{g/l}$ und 10-20 $\mu\text{g/l}$ betrug der mediane %fPSA-Wert 16.4%, 14.5% bzw. 13% für die Gruppe der BPH-Patienten und 11.4%, 9.7% bzw. 7.4% für die PCa-Patienten.

Das mediane Alter der PCa-Patienten betrug 64 Jahre (Bereich von 40-86 Jahren) und 66 Jahre (38-89 Jahre) für die BPH-Patienten. In allen untersuchten Gruppen, mit Ausnahme des 2-4 $\mu\text{g/l}$ tPSA-Bereichs ($p = 0.9$), war das Alter signifikant höher bei den BPH-Patienten (p -Werte von 0.01 bis < 0.0001). Das Alter korrelierte positiv mit dem %fPSA in der PCa- sowie der BPH-Gruppe in allen tPSA-Bereichen (PCa: $r_s = 0.26$ -0.38; BPH: $r_s = 0.21$ -0.35), außer in der Gruppe der BPH-Patienten im tPSA-Bereich von 10-20 $\mu\text{g/l}$ ($r_s = 0.206$; $p = 0.054$). Es bestand eine positive Korrelation zwischen dem Alter und dem tPSA in der BPH-Gruppe ($r_s = 0.12$; $p = 0.002$), jedoch nicht in der Gruppe der PCa-Patienten ($r_s = 0.04$; $p = 0.62$).

Das mediane Prostatavolumen war, wie in Tabelle 2 ersichtlich, in allen tPSA-Bereichen in der Gruppe der BPH-Patienten signifikant größer als in der Gruppe der PCa-Patienten ($p < 0.0001$). Das Prostatavolumen korrelierte positiv mit dem tPSA in der BPH-Gruppe ($r_s = 0.26$; $p < 0.0001$), sowie auch in der PCa-Gruppe ($r_s = 0.1$; $p < 0.0001$). Zudem bestand eine positive Korrelation in allen tPSA-Bereichen zwischen dem Prostatavolumen und dem %fPSA in der PCa-Gruppe ($r_s = 0.28$ -0.33; $p < 0.0001$) und in der BPH-Gruppe ($r_s = 0.31$ -0.42; $p < 0.0001$). Mit steigendem Prostatavolumen waren also signifikant höhere %fPSA-Werte für alle Patienten zu

verzeichnen. In Tabelle 2 ist ersichtlich, dass die Unterteilung in Drüsenvolumenbereiche von < 40 ml, 40-60 ml und > 60 ml höhere mediane %fPSA-Werte mit steigendem Drüsenvolumen aufzeigt (BPH: 13.4%, 16.4% bzw. 17.9%; PCa: 8.5%, 10.5% bzw. 13.5%). Beim Vergleich der drei BPH-Gruppen untereinander war der %fPSA-Wert hochsignifikant unterschiedlich ($p < 0.0001$) für die Gruppe < 40 ml im Vergleich zu Gruppe 40-60 ml und ebenso für den Vergleich zwischen Gruppe < 40 ml mit > 60 ml. Nur grenzwertige Signifikanz bestand beim Vergleich der Gruppen mit den 40-60 ml Drüsen und den > 60 ml Drüsen ($p = 0.044$). Vergleichbare Signifikanzen ergaben sich auch für die Gruppe der PCa-Patienten ($p < 0.0001$ beim Vergleich der < 40 ml Drüsen mit den 40-60 ml Drüsen und beim Vergleich der < 40 ml Drüsen mit den > 60 ml Drüsen; $p = 0.001$, wenn man mit den 40-60 ml Drüsen und den > 60 ml Drüsen jeweils die Vergleiche durchführt).

Die Zahl der krebsverdächtigen DRU Befunde nahm in der Gruppe der PCa-Patienten mit zunehmendem Prostatavolumen signifikant ab (von $p = 0.03$ bis $p < 0.0001$). In der Gruppe der BPH-Patienten gab es nur einen signifikanten Unterschied beim Vergleich der Prostatavolumengruppe der < 40 ml mit der Volumengruppe 40-60 ml ($p = 0.012$). Alle anderen Vergleiche zeigten keine Unterschiede in der Anzahl der krebsverdächtigen DRU Befunde ($p = 0.14$ bzw. $p = 0.34$). Das %fPSA unterschied sich zwischen den PCa- und den BPH-Patienten mit krebsverdächtigem DRU-Befund (9% gegen 13.5%; $p < 0.0001$; $n = 851$ Patienten) und denen mit unverdächtigem DRU-Befund (9.4% gegen 15.3%; $p < 0.0001$; $n = 1029$). Vergleicht man jedoch den %fPSA-Wert innerhalb der BPH-Gruppe mit krebsverdächtigen und den krebsunverdächtigen DRU-Befunden, so gab es keinen Unterschied ($p = 0.145$). In der PCa-Gruppe gab es bei diesem Vergleich ebenfalls keinen Unterschied ($p = 0.1$).

4.3 ROC-Analyse für tPSA, %fPSA und PSAD

Es wurden für alle tPSA-Bereiche die Spezifitäten an den gegebenen Sensitivitätspunkten von 90% und 95% (Tabelle 3) für tPSA, %fPSA und PSAD errechnet. Analog wurden die Sensitivitäten an den Spezifitätspunkten von 90% und 95% dargestellt (Tabelle 4).

Tabelle 3 zeigt die Spezifitätswerte bei gegebenen Sensitivitäten. Bei 90% und 95% Sensitivität im tPSA-Bereich 2-4 µg/l war die Spezifität der PSAD signifikant besser als die Spezifität von tPSA und %fPSA ($p = 0.0002$ und $p = 0.002$ bei 90% Sensitivität; $p = 0.04$ und $p = 0.013$ bei 95% Sensitivität). In den tPSA-Bereichen von 2-10 µg/l und 2-20 µg/l zeigte die PSAD signifikant bessere Werte als das %fPSA ($p = 0.02$ für beide Bereiche) bei 95% Sensitivität. Bei allen anderen Vergleichen war die PSAD ohne signifikante Differenzen zum %fPSA, jedoch signifikant besser als tPSA. Das %fPSA konnte in nur 5 von 10 Vergleichen signifikant bessere Werte als das tPSA erreichen (Tabelle 3).

Auffällig sind in Tabelle 3 die sinkenden %fPSA-Grenzwerte bei steigendem tPSA, was auch schon bei den Medianwerten erkennbar war. Besonders klar ist der Abwärtstrend an der Höhe der Grenzwerte des %fPSA bei 90% bzw. 95% Sensitivität im tPSA-Bereich von 2-4 µg/l verglichen mit dem tPSA-Bereich von 4-10 µg/l zu sehen. Hier handelt es sich um einen Unterschied der Grenzwerte von > 8% bzw. > 10% (25.3% im Vergleich zu 17%, bzw. 31.5% im Vergleich zu 21.2%) (Tabelle 3). Die PSAD zeigt dagegen einen Aufwärtstrend bei steigenden tPSA-Werten an den Sensitivitätsgrenzwerten (Tabelle 3). Der wichtige 95% Sensitivitätsgrenzwert erhöht sich von 0.05 über 0.1 bis auf 0.19 für die tPSA-Bereiche 2-4 µg/l, 4-10 µg/l bzw. 10-20 µg/l.

Tabelle 3: Spezifitäten bei vorgegebenen Sensitivitäten für tPSA, %fPSA und PSAD in den tPSA-Bereichen 2-4, 2-10, 4-10, 2-20 und 10-20 µg/l

tPSA Bereich µg/l	Sensi- tivität (%)	Spezifität in % und (Konfidenzintervalle)			Grenzwerte		
		tPSA	%fPSA	PSAD	tPSA	%fPSA	PSAD
2 – 4	90	26 ^b (21 - 32)	16 ^b (12 - 22)	35 (29 - 41)	2.39	25.26	0.06
	95	18 ^a (14 - 24)	7 ^a (4 - 11)	21 (17 - 27)	2.28	31.5	0.05
2 – 10	90	29 ^c (26 - 32)	35 (32 - 39)	41 (38 - 45)	3.57	18.28	0.1
	95	18 ^c (16 - 22)	21 ^a (18 - 24)	29 (26 - 32)	2.9	22.19	0.08
4 – 10	90	18 ^c (15 - 22)	39 ^f (34 - 43)	36 (32 - 41)	4.79	16.98	0.12
	95	11 ^c (9 - 14)	20 ^e (17 - 24)	25 (21 - 29)	4.41	21.15	0.1
2 – 20	90	30 ^c (27 - 33)	37 ^d (34 - 40)	44 (41 - 47)	4.09	17.32	0.12
	95	20 ^c (17 - 22)	22 ^a (19 - 25)	28 (25 - 31)	3.16	21.43	0.09
10 – 20	90	12 ^c (7 - 18)	38 ^f (31 - 46)	47 (39 - 55)	10.46	14.83	0.23
	95	6 ^c (5 - 7)	25 ^e (18 - 32)	32 (25 - 39)	10.18	18.88	0.19

^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.01$, ^c $p < 0.0001$ beim Vergleich von tPSA und %fPSA mit PSAD

^d $p < 0.05$, ^e $p < 0.01$, ^f $p < 0.0001$ beim Vergleich von %fPSA mit tPSA

(wenn %fPSA signifikant besser als tPSA war)

Tabelle 4 zeigt die signifikanten Unterschiede beim Vergleich von tPSA, %fPSA und PSAD bei 90% und 95% Spezifität. Für Patienten mit niedrigen tPSA-Werten im Bereich von 2-4 µg/l, wo eine hohe Spezifität notwendig ist, um generell Biopsien möglichst zu vermeiden, war die Sensitivität der PSAD an beiden Grenzwerten (90 und 95% Spezifität) signifikant besser, als die des tPSA ($p < 0.0001$). Im Vergleich zum %fPSA war die Sensitivität der PSAD jedoch trotz höherer Werte nicht signifikant besser bei 90% Spezifität (23% im Vergleich zu 34%; $p = 0.104$) sowie auch bei 95% Spezifität (15% im Vergleich zu 23%; $p = 0.154$). Dagegen gab es aber einen signifikanten Vorteil für die PSAD verglichen mit dem %fPSA bei 95% Spezifität für die Gruppe mit tPSA-Werten von 2-10 µg/l ($p = 0.003$) und für die Gruppe mit tPSA-Werten von 4-10 µg/l ($p = 0.026$). Im Gegensatz dazu war in der 10-20 µg/l-Gruppe das %fPSA

aussagekräftiger als die PSAD ($p < 0.0001$). Für den tPSA-Bereich ab 10 $\mu\text{g/l}$ wird jedoch immer eine hohe Sensitivität benötigt, um möglichst wenig PCa-Patienten zu übersehen.

Tabelle 4: Sensitivitäten bei vorgegebenen Spezifitäten für tPSA, %fPSA und PSAD in den tPSA-Bereichen 2-4, 2-10, 4-10 und 10-20 $\mu\text{g/l}$

tPSA-Bereich ($\mu\text{g/l}$)	Spezifität (%)	Sensitivität in % und (Konfidenzintervalle)			Grenzwerte		
		tPSA	%fPSA	PSAD	tPSA	%fPSA	PSAD
2 – 4	90	23 ^c (17 – 31)	23 (17 – 31)	34 (26 – 42)	3.67	8.07	0.13
	95	7 ^c (4 – 13)	15 ^d (9 – 22)	23 (17 – 31)	3.88	6.7	0.14
2 – 10	90	18 ^c (16 – 20)	31 ^{a, f} (28 – 34)	38 (35 – 41)	8.56	7.87	0.24
	95	11 ^c (9 – 13)	18 ^{b, f} (16 – 21)	26 (24 – 29)	9.11	6.31	0.28
4 – 10	90	16 ^c (14 – 19)	33 ^f (29 – 36)	35 (32 – 37)	8.9	7.87	0.27
	95	5 ^c (4 – 7)	18 ^{a, f} (16 – 21)	24 (21 – 27)	9.59	6.05	0.31
2 – 20	90	23 ^c (21 – 25)	38 ^f (36 – 41)	43 (40 – 45)	12.29	7.74	0.29
	95	9 ^c (8 – 10)	24 ^f (22 – 26)	26 (24 – 28)	15.65	6.25	0.38
10 – 20	90	10 ^c (8 – 13)	48 ^f (44 – 52)	40 (36 – 44)	17.84	7.1	0.47
	95	3 ^c (2 – 4)	31 ^{c, f} (27 – 35)	19 (16 – 22)	19.11	5.92	0.63

^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.01$, ^c $p < 0.0001$ beim Vergleich von tPSA und %fPSA mit PSAD

^d $p < 0.05$, ^e $p < 0.01$, ^f $p < 0.0001$ beim Vergleich von %fPSA mit tPSA

Die ROC-Kurven Analyse in Tabelle 5 (Spalte 2, Jahre 1996-2004) zeigt, dass die PSAD-Kurve deutlich über den %fPSA- und tPSA-Kurven lag, sobald Werte aus den niedrigen tPSA-Bereichen (2-4 µg/l, 2-10 µg/l und 2-20 µg/l) berücksichtigt wurden. Besonders im tPSA-Bereich von 2-4 µg/l wird der Vorteil der PSAD deutlich (Abbildung B) und bestätigt die Überlegenheit der PSAD im Vergleich zum %fPSA. Vergleicht man die PSAD mit dem tPSA, so sind alle AUC (siehe Abbildung A-E) signifikant besser ($p < 0.0001$). Beim Vergleich des %fPSA mit dem tPSA zeigte der AUC-Vergleich ebenfalls Signifikanz in allen tPSA-Bereichen ($p < 0.0001$) mit Ausnahme des 2-4 µg/l-Bereichs ($p = 0.17$), wo das %fPSA dem tPSA nicht überlegen war.

In Abbildung C zeigt sich im erweiterten tPSA-Grauzonenbereich 2-10 µg/l, dass das %fPSA hier deutlich besser als das tPSA im Vergleich zum unteren tPSA-Bereich 2-4 µg/l abschneidet. Aufgrund der bereits relativ hohen Patientenzahl von fast 1300 in diesem tPSA-Bereich 2-10 µg/l zeigt sich trotz optisch nur marginal größer erscheinender AUC eine deutliche signifikante Verbesserung des %fPSA durch den Einsatz der PSAD ($p < 0.0001$).

Für den klassischen tPSA-Graubereich 4-10 µg/l zeigt sich in der folgenden Abbildung D im Vergleich zum tPSA-Bereich 2-10 µg/l (Abb. B) nun zwar eine noch deutlichere Verbesserung der AUC des %fPSA gegenüber dem tPSA (0.57 vs. 0.73), die AUC der PSAD ist jedoch hier nicht mehr unterschiedlich zu der des %fPSA (0.73 vs. 0.74; $p = 0.136$).

Die ROC-Kurven aller 1809 untersuchten Patienten (Abb. A) im tPSA-Bereich 2-20 mg/l zeigt analog zum tPSA-Bereich 2-10 µg/l wiederum einen marginalen, aber signifikanten Unterschied ($p < 0.0001$) zwischen dem %fPSA (AUC 0.755) und der PSAD (0.777). Das tPSA erreicht zwar im Vergleich zu allen anderen untersuchten tPSA-Bereichen die größte AUC mit 0.66 ist aber weiterhin klar dem %fPSA und der PSAD an diagnostischer Trennschärfe unterlegen (jeweils $p < 0.0001$).

Bei der separaten Betrachtung der Daten von des Zeitraums von 1996-2001 (siehe Tabelle 5, Spalten 5-7) zeigte sich, dass hier zusätzlich zum analysierten Gesamtzeitraum dieser Studie im tPSA-Bereich von 4-10 µg/l die PSAD signifikant besser war als das %fPSA. ($p < 0.01$). In allen tPSA-Bereichen, wo tPSA-Werte zwischen 2 und 4 µg/l vorhanden waren, d.h. in den Bereichen 2-4 µg/l, 2-10 µg/l und 2-20 µg/l war die PSAD dem %fPSA hochsignifikant überlegen ($p < 0.0001$). Wie im

Gesamtzeitraum von 1996-2004 kam es bei der separaten Betrachtung des Zeitraums 1996-2001 bei den Patienten mit höheren tPSA-Werten im tPSA-Bereich 10-20 µg/l nicht zu einem signifikanten Unterschied bezüglich der AUC ($p = 0.23$).

Die Daten von 2001-2004 (siehe Tabelle 5, Spalte 8-10) offenbaren demgegenüber, dass die PSAD verglichen mit dem %fPSA in diesem Fall nur im Bereich 2-4 µg/l signifikant besser ist ($p < 0.01$). In allen anderen tPSA-Bereichen war die PSAD dem %fPSA nicht mehr überlegen, wobei im Gegensatz zum Zeitraum 1996-2001 im Bereich 10-20 µg/l das %fPSA sogar eine größere AUC (0,815 vs. 0,79) als die PSAD hatte. Erwähnenswert ist auch die Tatsache, dass die AUC für das tPSA in beiden Zeiträumen relativ ähnlich sind. Nur im tPSA-Bereich 2-4 µg/l war im letzteren Zeitraum eine bessere Unterscheidung der Patienten bereits durch das tPSA möglich (AUC 1996-2001: 0.62; AUC 2001-2004: 0.73). Dadurch bedingt, konnte das %fPSA keine Verbesserung gegenüber dem tPSA im Zeitraum 2001-2004 erzielen. In den 3 tPSA-Bereichen mit Einschluss der tPSA-Werte 2-4 µg/l konnte die PSAD im Zeitraum 2001-2004 immer eine AUC über 0.8 erreichen. Dieses war in keinem tPSA-Bereich im vorangegangenen Zeitraum der Fall.

Für die Jahre 2001-2004 zeigte sich eine signifikante Zunahme der Prostataavolumina bei BPH-Patienten in den PSA-Bereichen von 2-4 µg/l, 4-10 µg/l, 2-10 µg/l und 2-20 µg/l (p -Werte von 0.002 bis < 0.0001) im Vergleich zur BPH-Gruppe von 1996-2001 (Tabelle 6). In der Gruppe der PCa-Patienten wurden ähnliche Daten eruiert. Man kann dort eine signifikante Erhöhung des Volumens für den späteren Zeitabschnitt (2001-2004) im Vergleich mit dem früheren Abschnitt (1996-2001) für die tPSA-Bereiche 2-10 µg/l, 2-20 µg/l, 4-10 µg/l und 10-20 µg/l beobachten (p -Werte von 0.005 bis < 0.0001) (Tabelle 7).

Der prozentuale Anteil der Patienten mit krebverdächtigem DRU-Befund war in der PCa-Gruppe des ersten Zeitabschnitts (1996-2001), verglichen mit den PCa-Patienten des zweiten Zeitabschnitts (2001-2004) signifikant höher. Diese Abnahme der suspekten DRU war bei den PCa-Patienten für alle tPSA-Bereiche außer dem 2-4 µg/l tPSA-Bereich nachweisbar. Bei den BPH-Patienten waren bezüglich der suspekten DRU keine zeitlichen Unterschiede vorhanden (Tabelle 6 u.7).

Tabelle 5: Flächen unter den ROC-Kurven \pm Standardabweichung für tPSA, %fPSA, und PSAD in den tPSA-Bereichen 2-20, 2-4, 2-10, 4-10 und 10-20 $\mu\text{g/l}$

tPSA $\mu\text{g/l}$	Flächen unter den ROC-Kurven (AUC) 1996-2004			Flächen unter den ROC-Kurven (AUC) 1996-2001			Flächen unter den ROC-Kurven (AUC) 2001-2004		
	tPSA	%fPSA	PSAD	tPSA	%fPSA	PSAD	tPSA	%fPSA	PSAD
2 - 20	0.664 \pm 0.014 ^c	0.755 \pm 0.012 ^{c, f}	0.777 \pm 0.011	0.678 \pm 0.016 ^c	0.736 \pm 0.015 ^{c, f}	0.782 \pm 0.014	0.660 \pm 0.024 ^c	0.797 \pm 0.019 ^f	0.807 \pm 0.019
2 - 4	0.644 \pm 0.033 ^c	0.667 \pm 0.033 ^c	0.739 \pm 0.031	0.619 \pm 0.045 ^c	0.639 \pm 0.041 ^c	0.746 \pm 0.036	0.728 \pm 0.057 ^b	0.72 \pm 0.058 ^b	0.80 \pm 0.049
2 - 10	0.643 \pm 0.016 ^c	0.732 \pm 0.014 ^{c, f}	0.766 \pm 0.013	0.658 \pm 0.019 ^c	0.709 \pm 0.018 ^{c, f}	0.767 \pm 0.016	0.634 \pm 0.028 ^c	0.778 \pm 0.022 ^f	0.80 \pm 0.021
4 - 10	0.569 \pm 0.019 ^c	0.731 \pm 0.017 ^f	0.744 \pm 0.016	0.569 \pm 0.024 ^c	0.702 \pm 0.022 ^{b, f}	0.734 \pm 0.021	0.569 \pm 0.033 ^c	0.783 \pm 0.025 ^f	0.79 \pm 0.025
10 - 20	0.528 \pm 0.031 ^c	0.779 \pm 0.023 ^f	0.77 \pm 0.025	0.543 \pm 0.037 ^c	0.758 \pm 0.028 ^f	0.775 \pm 0.029	0.515 \pm 0.061 ^c	0.815 \pm 0.043 ^f	0.787 \pm 0.046

^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.01$, ^c $p < 0.0001$ beim Vergleich von tPSA und %fPSA mit PSAD

^d $p < 0.05$, ^e $p < 0.01$, ^f $p < 0.0001$ beim Vergleich von %fPSA mit tPSA

Tabelle 6: Anzahl und Mediane der BPH-Patienten in den verschiedenen Zeiträumen

Zeit- raum	PSA- Bereich ($\mu\text{g/l}$)	Anzahl	Alter (Jahre)	PSA ($\mu\text{g/l}$)	%fPSA	DRU	Volumen (ml)	PSAD
1996- 2001	2-4	147	64 ^b	2.9	16.2	5.4	33 ^b	0.08 ^c
	4-10	232	65	6.45	14.28	12.5	39 ^c	0.15 ^c
	10-20	88	66.5	12.55	13	13.64	55	0.26
	2-10	379	64 ^b	4.8	15.5	9.8	37 ^c	0.12 ^b
	2-20	467	65 ^b	5.8	15	10.5	38 ^c	0.13 ^c
2001- 2004	2-4	49	67	2.7	18.3	4.1	42	0.06
	4-10	116	66	6.37	15.1	14.7	52	0.12
	10-20	29	68	13.2	14	13.8	57	0.22
	2-10	165	66	5.3	15.9	11.5	50	0.1
	2-20	194	66.5	5.81	14.9	11.9	50	0.11

^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.01$, ^c $p < 0.0001$, beim Vergleich der BPH-Patienten im Zeitraum 1996-2001 zum Zeitraum 2001-2004

Tabelle 7: Anzahl und Mediane der PCa-Patienten in den verschiedenen Zeiträumen

Zeit- raum	PSA- Bereich ($\mu\text{g/l}$)	Anzahl	Alter (Jahre)	PSA ($\mu\text{g/l}$)	%fPSA	DRU	Volumen (ml)	PSAD
1996- 2001	2-4	72	65	3.1	12.5	65.3	27	0.12
	4-10	374	65 ^c	6.8	9.8	66.6 ^a	29 ^c	0.24 ^c
	10-20	275	65 ^b	13.7	8	74.9 ^b	31 ^b	0.43 ^b
	2-10	446	65 ^c	6.3	10.1 ^a	66.4 ^a	29 ^c	0.22 ^b
	2-20	721	65 ^c	8.6 ^a	9.3 ^a	69.6 ^c	30 ^c	0.28 ^c
2001- 2004	2-4	39	64	3.2	10.8	59	30	0.1
	4-10	253	63	6.8	9.6	57.7	34	0.2
	10-20	135	63	13	7	60.7	35	0.37
	2-10	292	63	6.4	9.7	57.9	33	0.18
	2-20	427	63	7.8	8.5	58.8	34	0.23

$p < 0.05$, ^b $p < 0.01$, ^c $p < 0.0001$, beim Vergleich der PCa-Patienten im Zeitraum 1996-2001 zum Zeitraum 2001-2004

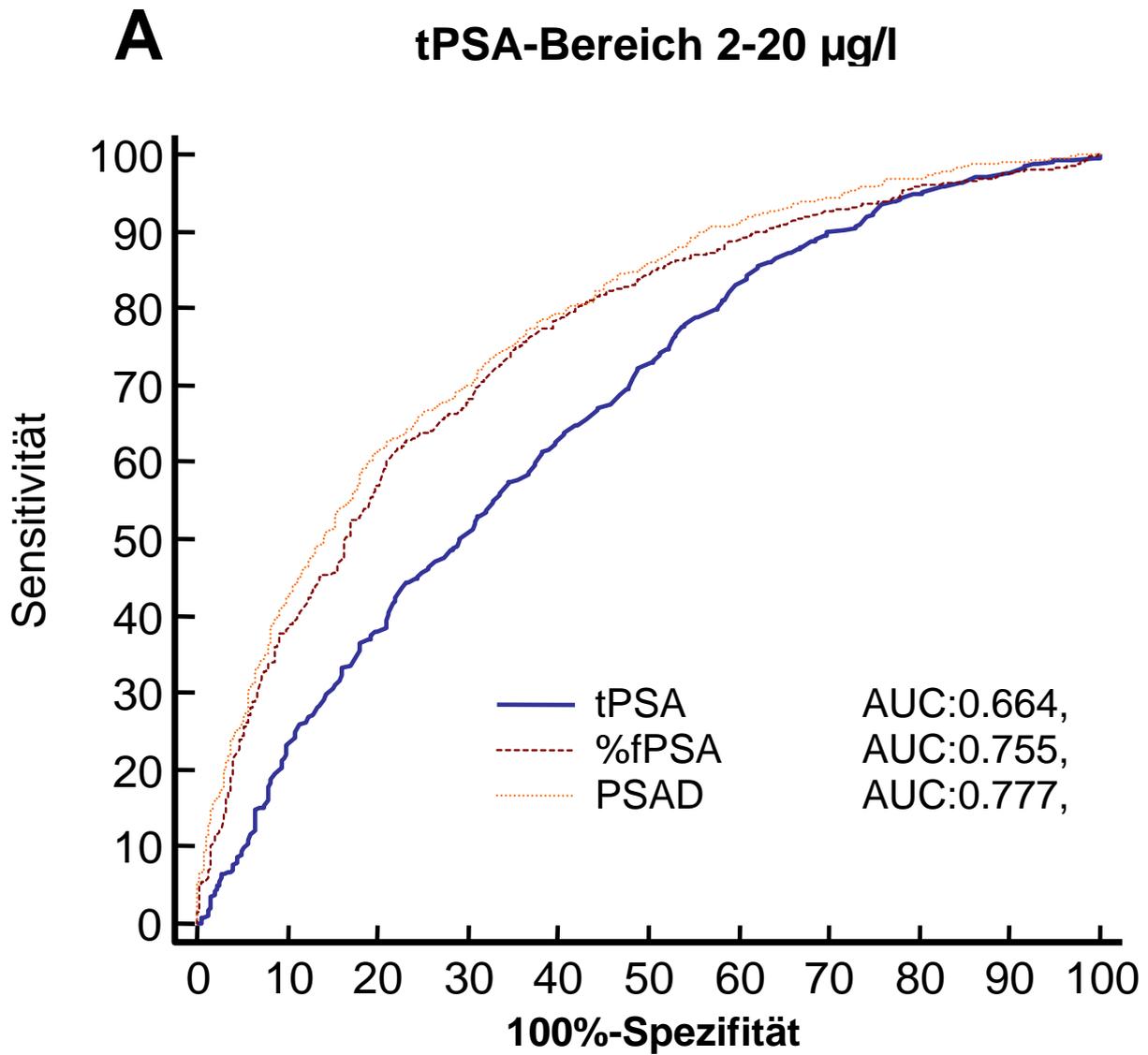


Abbildung A: ROC-Kurven für tPSA, %fPSA und PSAD; n = 1809 Patienten

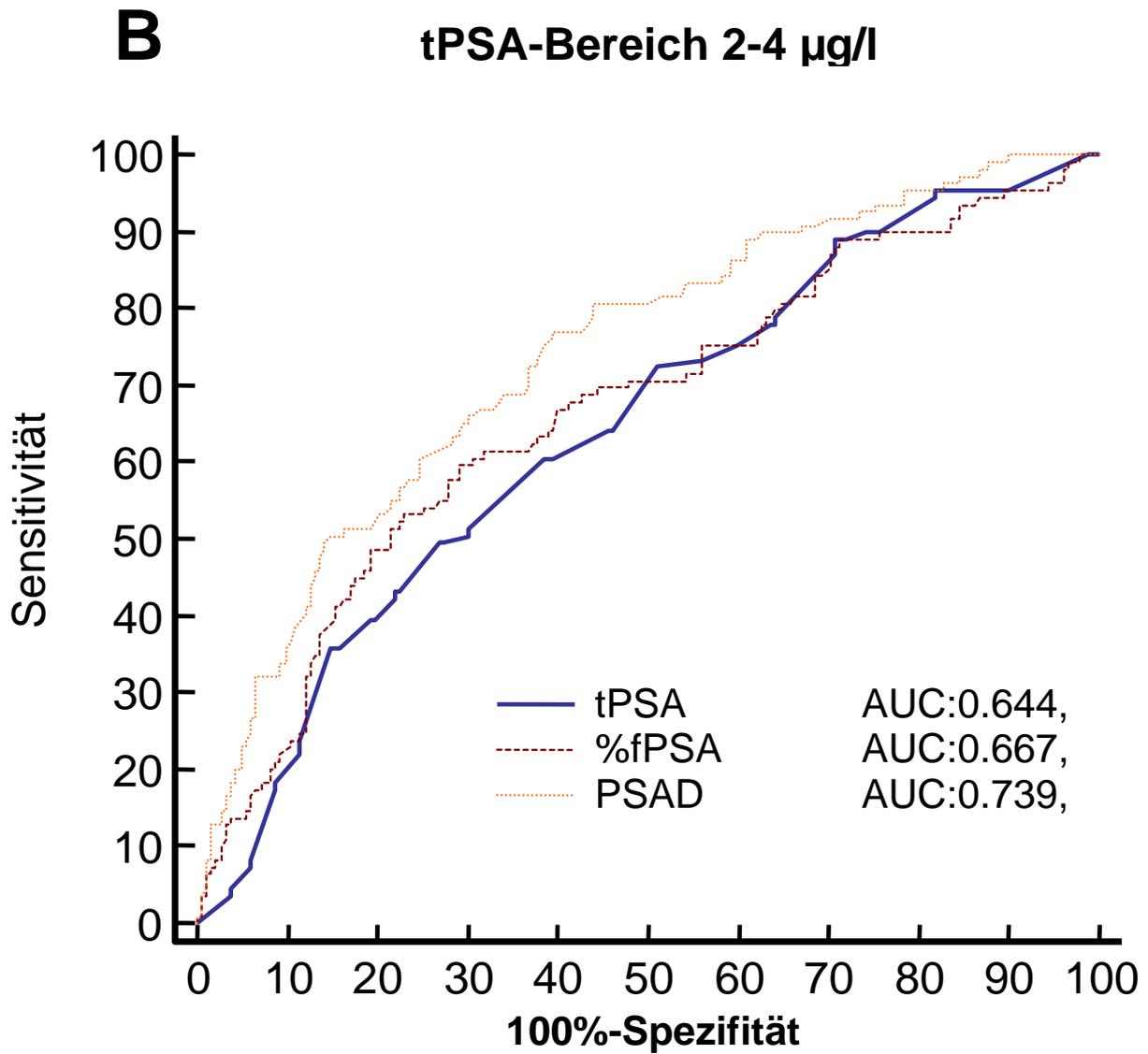


Abbildung B: ROC-Kurve für tPSA, %fPSA und PSAD; n = 307 Patienten

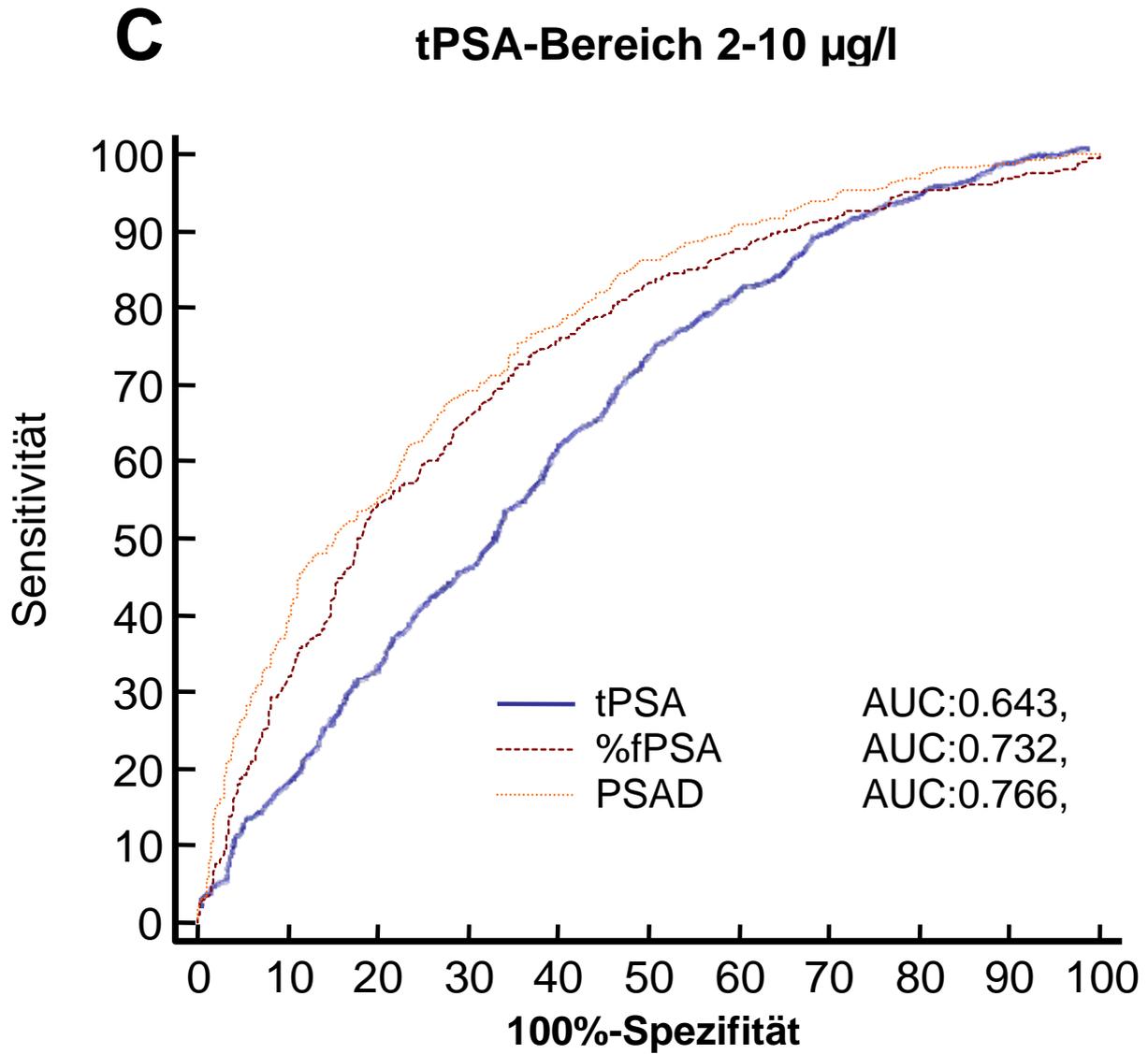


Abbildung C: ROC-Kurve für tPSA, %fPSA und PSAD; n = 1282 Patienten

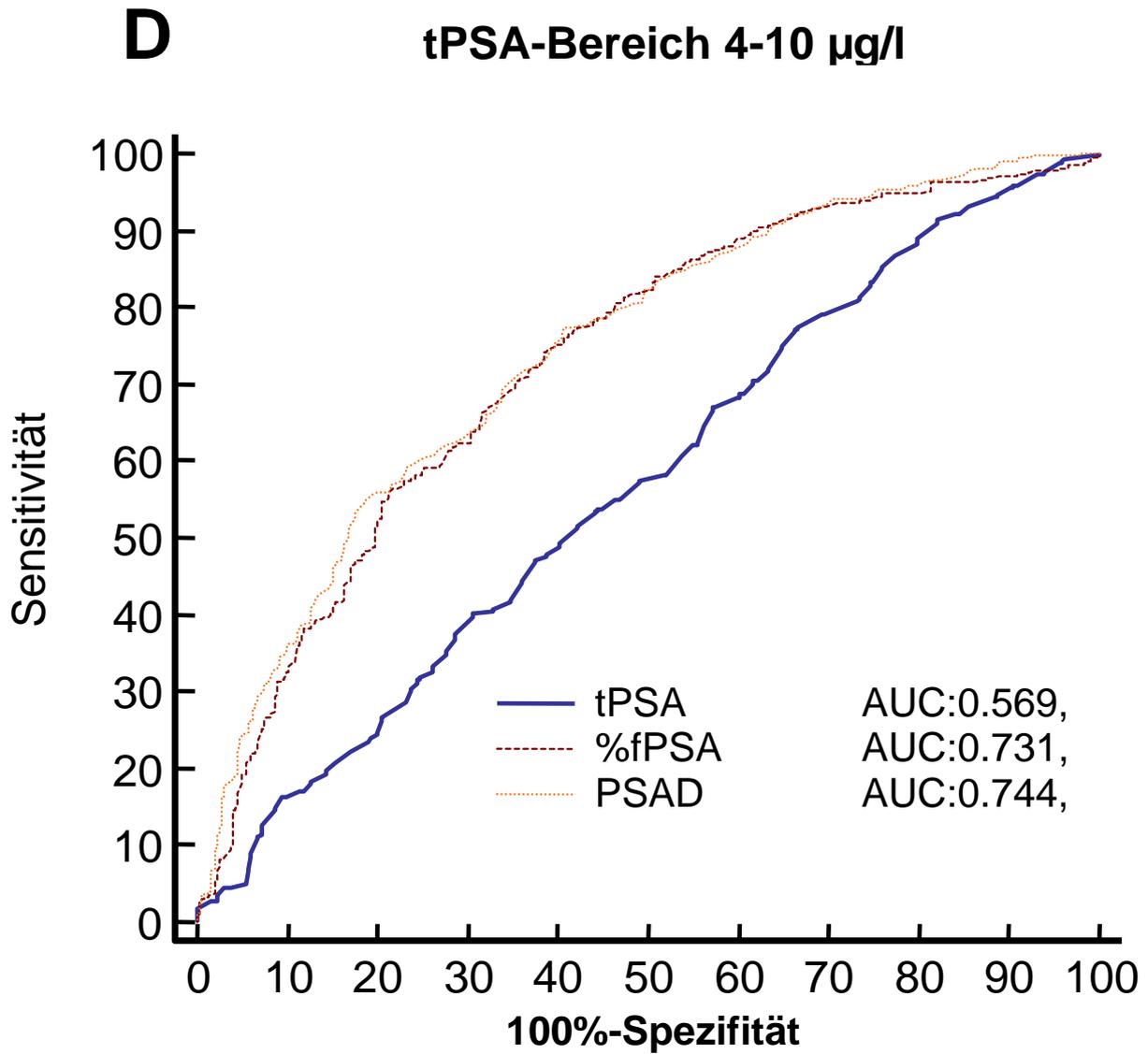


Abbildung D: ROC-Kurve für tPSA, %fPSA und PSAD; n = 975 Patienten

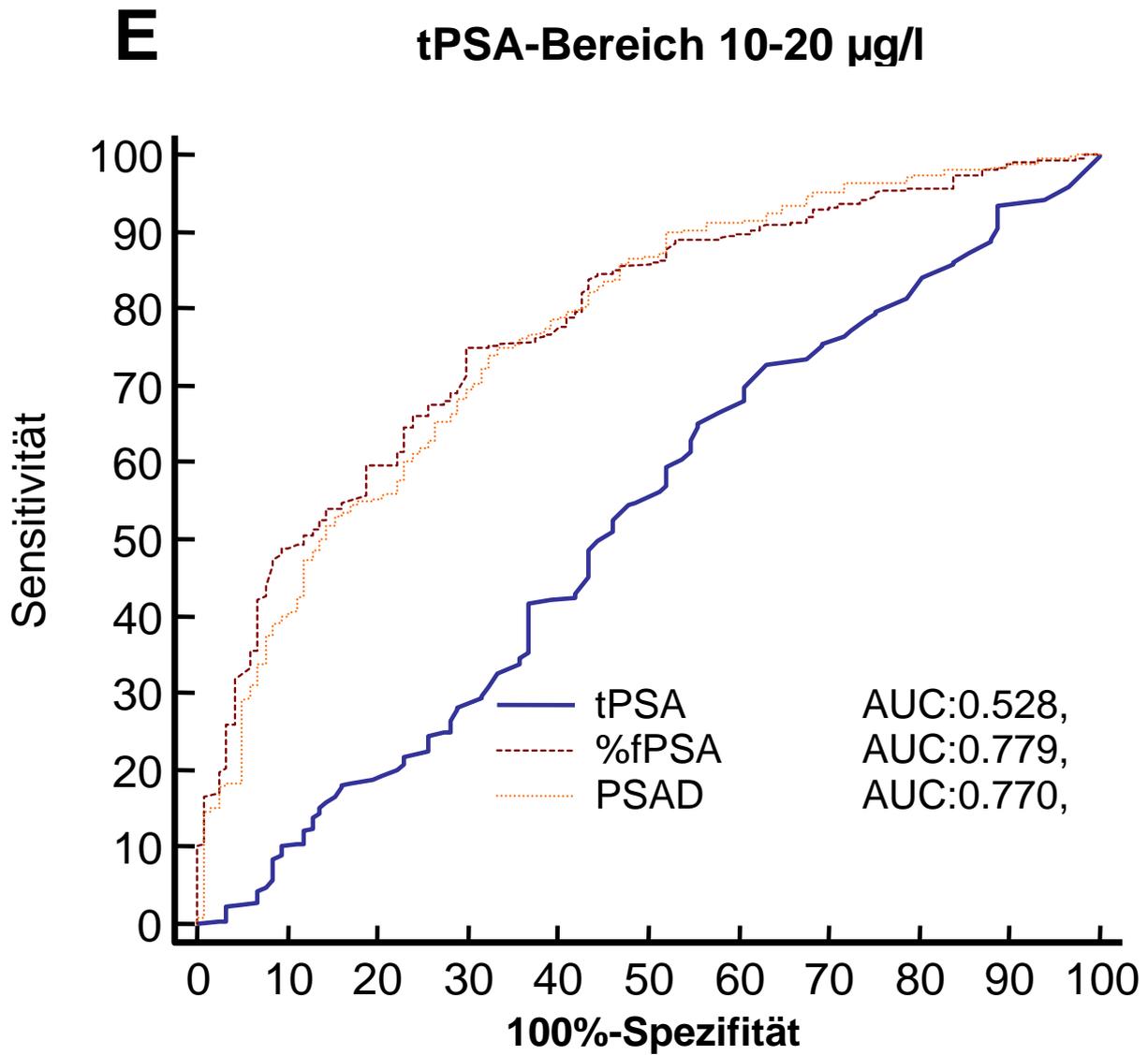


Abbildung E: ROC-Kurve für tPSA, %fPSA und PSAD; n = 527 Patienten

5 Diskussion

Obwohl die Bestimmung des tPSA-Wertes als eine der besten diagnostischen Möglichkeiten zur Früherkennung des PCa gilt, ist dessen Sensitivität und Spezifität nicht ausreichend. Der PPV des tPSA kann mit 21-35% für Werte zwischen 4-10 µg/l ebenfalls als gering eingestuft werden. Wenn man ausschließlich den PSA-Wert zur Vorhersage der PCa-Wahrscheinlichkeit heranzieht, so sind beispielsweise im 4-10 µg/l Bereich 60-80% aller Biopsien negativ [6]. Obwohl nach Einführung des PSA in die klinische Routine vor ca. 20 Jahren der Grenzwert von 4 µg/l jahrelang zur Biopsieindikation genutzt wurde, ist es bekannt, dass bis zu 20% aller PCa bereits bei einem Wert unter 4 µg/l entdeckt werden [4].

Thompson et al. [107] biopsierten im Rahmen einer Studie 2950 Männer mit PSA-Werten unter 4 µg/l. Bei 6.6% aller Untersuchten mit einem tPSA-Wert bis 0.5 µg/l, sowie bei 10.1% derer mit einem tPSA-Wert zwischen 0.6-1.0 µg/l, bei 17% mit einem tPSA-Wert zwischen 1.1-2.0 µg/l, bei 23.9% mit einem tPSA-Wert zwischen 2.1-3.0 µg/l und bei 26.9% mit einem tPSA-Wert zwischen 3.1-4.0 µg/l fand man ein Prostatakarzinom [107]. Etwa 15% aller entdeckten Tumore wiesen sogar einen Gleason-Score von ≥ 7 auf. Der Fakt, dass die PCa-Entdeckungsraten im PSA-Bereich 2-3 und 3-4 µg/l mit 24% und 27% de facto der PCa-Detektionsrate im PSA-Bereich 4-10 mg/l gleichen, führte dazu, dass der Grenzwert von 4 µg/l mittlerweile als obsolet betrachtet werden kann.

Eine weitere wesentliche Erkenntnis dieser wichtigen Studie von Thompson und Kollegen [107] ist, dass es auch keinen unteren Grenzwert gibt, wo das Vorhandensein eines PCa mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Diese Tatsache trägt zur weiteren Erschwernis der PCa-Detektion bei. Das eigentliche Dilemma der PCa-Diagnostik, die unzureichenden Spezifität, wird entgegen zu den erst 2004 von Thompson et al. [107] publizierten Erkenntnissen bereits seit ca. 15 Jahren bearbeitet.

Ein wichtiger und klinisch bis heute relevanter Schritt für die Verbesserung der Spezifität des tPSA waren die Messungen des fPSA und die Verwendung des %fPSA [8,9].

Die klinischen Vorteile des %fPSA im Vergleich zu tPSA wurden für den tPSA-Bereich von 4-10 µg/l demonstriert [10,52,55,56,63,109,142]. Dabei wurden signifikante Verbesserungen der Spezifität beschrieben. Anhand eigener 1996 publizierter Daten von Jung et al. [55], wurde das %fPSA in die PCa-Routinediagnostik an der Klinik für Urologie der Charité im März 1996 übernommen. Darauf basierend konnte die Datenauswertung der insgesamt 1809 Patienten dieser Studie erfolgen. Die Daten dieser Arbeit an den 975 Patienten mit tPSA-Werten im Bereich von 4-10 µg/l bestätigten die signifikante Verbesserung der Spezifität des tPSA durch den Einsatz des %fPSA. Dabei wurde bei 90% Sensitivität eine Steigerung der Spezifität von 18% auf 39% erzielt ($p < 0.0001$). Beim klinisch eher noch wichtigeren 95% Sensitivitätsgrenzwert wurde eine Verbesserung der Spezifität von 11% auf 20% erreicht ($p < 0.01$). Eine weitere Methode, die unzureichende Spezifität des tPSA zu steigern und damit die Rate unnötiger Prostatabiospien bei der PCa-Diagnostik zu senken, wurde durch Einbeziehung des Prostatavolumens möglich [15]. Untersuchungen von Benson et al. [15,143] führten die PSAD als sinnvolles Instrument zur Steigerung der Spezifität ein. Im PSA-Bereich von 4-10 µg/l wurde für die PSAD ein Grenzwert von 0.15 bestimmt. Der von uns errechnete Grenzwert für diesen Bereich beträgt bei hoher Spezifität 0.27, bzw. 0.31 (90%, bzw. 95% Spez.) und bei hoher Sensitivität 0.12, bzw. 0.1 (90%, bzw. 95% Sens.). Anschließende Studien konnten die Vorteile der PSAD gegenüber dem tPSA zeigen [144-146].

Andere Studien bestätigten diesen Vorteil jedoch nicht und berichteten nur von gleichwertigen Ergebnissen für die PSAD und das tPSA [147,148].

Bezüglich der Daten dieser Arbeit zeigte sich, dass das %fPSA und die PSAD beide signifikant besser als das tPSA abschnitten. Im direkten Vergleich von %fPSA und der PSAD im tPSA-Bereich 4-10 µg/l waren jedoch beide nicht unterschiedlich bezüglich der AUC (0.731 vs. 0.744) und der Spezifitäten bei 90% und 95% Sensitivität (39% vs. 36% und 20% vs. 25%). Alle Studien mit mehr als 500 Patienten im PSA-Bereich zwischen 4 und 10 µg/l zeigen, dass sich hier die PSAD und das %fPSA nicht signifikant unterschiedlich verhielten, aber signifikant bessere Werte ergaben als das

tPSA [13,124,129-131]. Ozdal et al. [130] berechneten die AUC und hatten vergleichbare Ergebnissen zu dieser Studie (tPSA: 0.52 vs. 0.57, %fPSA: 0.69 vs. 0.73 und PSAD: 0.72 vs. 0.74).

Wenn die PSAD dem %fPSA nicht überlegen ist, so kann sie das %fPSA nicht ersetzen, auch wenn sie als zusätzliches Instrument zur Erkennung des PCa mit dem %fPSA gemeinsam genutzt werden kann. Die für den Patienten unangenehme TRUS-Untersuchung zur Ermittlung der PSAD sollte deshalb nur speziell bei Patienten, wo das %fPSA keine Entscheidungshilfe zur Klärung der Biopsiefrage ist, zum Einsatz kommen. Verglichen mit einer unnötigerweise durchgeführten Prostatabiopsie sind die Kosten und die Nachteile eines TRUS für den Patienten mit grenzwertigen tPSA- und %fPSA-Werten eine akzeptable Alternative. Bei Patienten, deren einziges Symptom ein erhöhter PSA-Wert war, die DRU also negativ war, kann auch durch das Wiederholen der tPSA- und fPSA-Bestimmung eine Biopsie umgangen werden [149]. Da die PSA-Messung nicht nur analytische Fehlerquellen birgt, sondern auch biologische, führten Soletormos et al. [150] eine Metaanalyse an 12 Studien mit seriellen tPSA-Bestimmungen durch. Sie fanden dabei heraus, dass es eine 20%ige biologische Variation im PSA-Bereich von 0.1-20 µg/l gibt und dass eine einzige PSA-Messung nicht ausreichend ist, sondern ein Mittelwert aus mehreren Messungen bestimmt werden soll [148].

Schlussfolgernd aus den letztem Kapitel kann also festgehalten werden, dass im Zweifelsfall vor einer Prostatabiopsie immer die Wiederholung der tPSA- und auch der fPSA-Messung bzw. zusätzlich die Bestimmung des Prostatavolumens erfolgen sollte. Damit kann z.B. eine Prostatitis (hier sollte bei Verdacht eine 1-2 wöchige Antibiotikatherapie erfolgen) oder ein falsch erhöhter PSA-Wert nach Manipulation mit größerer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Auch das Wissen um eine extrem vergrößerte Prostata (Volumina > 60 ml bzw. sogar > 100 ml) kann einen erhöhten PSA-Wert im Bereich zwischen 4 µg/l und 10 µg/l und sogar darüber zur Folge haben. Die Wiederholung der Messung des PSA und auch des fPSA sollte dabei erst 3-4 Wochen später erfolgen, um die entsprechende Anzahl von 6-7 Halbwertzeiten (eine Halbwertzeit des PSA ist ca. 2-3 Tage, die des fPSA aber nur einige Stunden) einzuhalten.

Vor kurzem wurde ein neuer Ansatz publiziert, in welchem die Autoren den Quotienten von %fPSA und Volumen errechneten und diesen „%fPSA Density“ nannten [133]. Für die 105 Männer, wovon nur 20 ein PCa hatten, erreichte die %fPSA Density im PSA Bereich von 4-10 µg/l einen AUC-Wert von 0.771 und die PSAD einen AUC-Wert von 0.75. Beide Werte differierten zwar nicht, jedoch war die %fPSA Density signifikant besser als das %fPSA (AUC 0.604; $p = 0.021$) [133].

Die %fPSA Density wurde ebenfalls mit den Daten dieser Studie berechnet und im PSA-Bereich von 4-10 µg/l ergab sich nur ein AUC-Wert von 0.499. Der AUC-Wert für die PSAD in diesem Bereich beträgt 0.743 für das %fPSA 0.731 und für PSA 0.569. Für die %fPSA Density ergaben sich keinerlei Vorteile, weder im Vergleich zur PSAD, zum %fPSA noch zum PSA. Für den PSA-Bereich 2-20 µg/l wurde die %fPSA Density ebenfalls errechnet und auch hier war dieser Quotient der PSAD, dem %fPSA und sogar dem PSA weit unterlegen (AUC für %fPSA Density 0.564, PSAD 0.777, %fPSA 0.755, PSA 0.664). Diese sich widersprechenden Ergebnisse können an der Anzahl der untersuchten Patienten liegen. Im PSA-Bereich 4-10 µg/l beträgt die Patientenzahl 976, davon 628 mit PCa, im PSA-Bereich 2-20 µg/l sind es 1797 Patienten, davon 1150 mit PCa.

Müller et al. [151] berechneten einen weiteren Quotienten, die Ratio aus dem %fPSA und der PSAD und erhielten für den tPSA-Bereich von 4-10 µg/l einen AUC-Wert von 0.714, was signifikant besser war, als der Wert des %fPSA (AUC 0.653). Diese Studie wurde mit 221 Patienten durchgeführt.

Mit den eigenen Patientendaten des PSA-Bereichs von 4-10 µg/l ($n = 975$) wurde ebenfalls die AUC für den %fPSA/PSAD-Quotienten berechnet. Der Wert betrug 0.774, während die AUC für das %fPSA 0.731 betrug. Der Quotient %fPSA/PSAD, welcher dem Quotienten $(fPSA * \text{Volumen})/tPSA^2$ entspricht, war somit signifikant besser als das %fPSA allein ($p < 0.001$). Vergleicht man die PSAD (AUC 0.743) mit dem Quotient %fPSA/PSAD, so erhält man auch einen signifikanten Unterschied ($p = 0.003$). Der Quotient aus %fPSA und der PSAD war also sehr aussagekräftig.

Eine weitere Verbesserung zur Unterscheidung zwischen BPH und PCa sind so genannte künstliche oder auch artifizielle neuronale Netzwerke (ANN), die unter anderem beide Parameter, die PSAD und das %fPSA in Kombination mit dem Alter des

Patienten, seinem tPSA-Wert und andere Faktoren, wie dem DRU-Befund, nutzen [109,152,153].

Diese Studien demonstrierten übereinstimmend eine Verbesserung der Spezifität verglichen mit dem %fPSA um teilweise fast 50% [152]. In den eigenen Untersuchungen errechneten wir für die DRU eine AUC von 0.773 für den PSA-Bereich von 2-20 µg/l und von 0.749 für den PSA-Bereich von 4-10 µg/l. Aufgrund der großen individuellen Abweichungen der DRU-Resultate und der Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlern schied diese Größe für eine weitere detaillierte Analyse im Rahmen dieser Arbeit, die das tPSA mit dem %fPSA und der PSAD vergleicht, aber aus. In das frei nutzbare ANN wurde der Faktor DRU-Befund allerdings integriert [109]. Gegenüber dem Quotienten %fPSA/PSAD zeigt das ANN mit einer AUC um 0.85 in einer vergleichbaren eigenen Kohorte [109] aber eine weitere klinisch relevante Verbesserung der Trennschärfe zwischen PCa und BPH. Somit entfällt eine klinische Anwendung des Quotienten %fPSA/PSAD, wenn bereits andere Auswerteverfahren wie das ANN in der Routine angewandt werden.

Wichtig für die Bewertung des DRU-Befundes ist, dass er nicht mit dem tPSA korreliert. Damit ist die DRU ein PSA-unabhängiger zusätzlicher Parameter für die Verbesserung der PCa Diagnostik. Verglichen mit der alleinigen tPSA-Bestimmung ist allerdings der PPV der DRU sehr gering. In Kombination, das heißt DRU und tPSA gemeinsam, sind diese beiden Parameter aber immer noch sehr effektiv bezüglich des PCa-Screenings. Die DRU, welche im Vergleich zum PSA in Deutschland als Bestandteil der gesetzlichen Krebsvorsorge integriert ist, sollte daher immer bei der PCa-Vorsorge durchgeführt werden.

Im Bereich der niedrigen tPSA-Konzentrationen (< 4 µg/l) liegen für den Vergleich des tPSA zum %fPSA kontroverse Daten vor. Einige Studien zeigten einen Vorteil für das %fPSA im Vergleich zum tPSA [54,59,60,125]. Andere Autoren konnten diesen Vorteil des %fPSA gegenüber dem tPSA nicht bestätigen [61,154-156]. Blickt man auf die Daten von Jung et al. [60], so ergab sich ein Vorteil für das %fPSA verglichen mit dem tPSA. Diese retrospektive Studie zeigte eine Verbesserung der Spezifität am Grenzwert der 95%igen Sensitivität von 16% (tPSA) auf 42% für das %fPSA [60]. Nachteilig war allerdings die relativ geringe Patientenzahl von insgesamt nur knapp 100 PCa- und BPH-Patienten zu werten [60]. In einer anderen, größeren, eigenen,

prospektiven Patientengruppe (n = 219), deren tPSA-Wert im Bereich von 2-4 µg/l lag, zeigte sich kein Unterschied zwischen dem tPSA und dem %fPSA (AUC 0.62 vs. 0.64) [109]. Die Daten dieser Studie zeigten ebenfalls keinen Vorteil bei der Anwendung des %fPSA im niedrigen PSA-Bereich von 2-4 µg/l bei 307 untersuchten Männern. Die Anzahl der Patienten und der in dieser Studie hohe Anteil der PCa-Patienten (63.4%) könnte jedoch einen Einfluss auf die ROC-Analyse gehabt haben. Dies muss besonders in Bezug auf die Analyse der Grenzwerte zur Vorhersage von negativen oder positiven prädiktiven Werten berücksichtigt werden. Die in dieser Studie verwendeten Sensitivitäts- und Spezifitätsgrenzwerte sollten von der Anzahl der PCa-Patienten aber nicht beeinflusst worden sein.

Eines der Hauptergebnisse dieser Studie ist, dass die PSAD in den tPSA-Bereichen von < 4 µg/l bessere Ergebnisse erzielt als das %fPSA. Dieses bezieht sich nicht nur auf die AUC, welche signifikant besser ist für die PSAD (0.74 vs. 0.67) als für das %fPSA, sondern auch auf die Spezifitäten bei 90% und 95% Sensitivität. Dort fiel der Vorteil zugunsten der PSAD mit 35% zu 16% (90% Sens.) und mit 21% zu 7% bei 95% Sensitivität deutlich aus. Daraus leitet sich die Empfehlung ab, anstatt oder zumindest nach einer Messung des freien PSA einen TRUS durchzuführen, falls der PSA-Wert zwischen 2 µg/l und 4 µg/l liegt, um dadurch die Zahl der unnötigen Biopsien zu verringern. Bei der Auswertung aller Patienten dieses tPSA-Bereiches war die AUC auch signifikant höher für die PSAD als für das %fPSA, wenn eine separate Analyse der Daten von 1996-2001 und derer aus den Jahren 2001-2004 erfolgte (siehe Tabelle 5). Dieses ist umso wichtiger, da im letzteren Zeitabschnitt offenbar durch eine andere Patientenverteilung bezüglich des tPSA, dieser Parameter allein bereits eine AUC von 0.73 hatte. Im Zeitraum von 1996-2001 hatte das tPSA nur eine AUC von 0.62 und lag damit mehr im üblichen Rahmen anderer Studien, wo das tPSA allein kaum als Diskriminator zwischen PCa und BPH gilt. In beiden Zeiträumen konnte das %fPSA keine Verbesserung gegenüber dem tPSA aufzeigen. Die PSAD hatte aber bedingt durch eine AUC von 0.75 im Zeitraum von 1996-2001 und eine AUC von 0.8 im anschließenden Zeitraum immer einen signifikanten Vorteil gegenüber dem tPSA und auch dem %fPSA. Dieser Vorteil des PSAD gegenüber dem %fPSA im niedrigen tPSA-Bereich von 2-4 µg/l ist aber bisher nicht an einer Screening-Gruppe nachgewiesen worden. Die eigene untersuchte Patientengruppe stellt durch die hohe Zahl an

überwiesenen PCa-Patienten und Patienten mit urologischen Symptomen keine durchschnittliche Bevölkerungsgruppe im Sinne einer Screening-Gruppe dar.

Ein weiterer Aspekt der Bewertung von Tests im niedrigen tPSA-Bereich von 2-4 mg/l ist der Vergleich bei vorgegebenen hohen Spezifitätsgrenzwerten von 90% oder 95%. Es ist sinnvoll, hohe Spezifitätsgrenzwerte zu verwenden, um bei Patienten mit niedrigen tPSA-Werten zu entscheiden, ob eine Biopsie durchgeführt werden soll. Damit sollten generelle Biopsien besser zu vermeiden sein [109,152]. In dieser Studie war die PSAD nicht signifikant besser als das %fPSA, zeigte aber höhere Sensitivitäten (Tabelle 4). Bei 90% Spezifität erzielte die PSAD eine Sensitivität von 34%, wohingegen das %fPSA mit 23% zwar einen niedrigeren Wert aufwies, aber keine Signifikanz bestand ($p = 0.104$). Am Punkt der 95%igen Spezifität, d.h. nur 5% der gesunden Patienten würden nur fälschlicherweise biopsiert werden, war die Sensitivität der PSAD mit 23% der des %fPSA mit 15% ebenfalls nicht signifikant überlegen ($p = 0.155$). Djavan et al. [125] verglichen die PSAD mit dem %fPSA in einer großen Gruppe mit tPSA-Werten $< 4 \mu\text{g/l}$. Es wurde eine signifikant größere AUC für das %fPSA (0.75) verglichen mit der PSAD (0.61) ermittelt [125]. Dieses widerspricht den Ergebnisse der eigenen Studie, wo die PSAD im tPSA-Bereich von 2-4 $\mu\text{g/l}$ signifikant besser abschnitt, als das %fPSA. Ursächlich dafür könnten unter Umständen die unterschiedlichen tPSA-Bereiche sein (2-4 $\mu\text{g/l}$ vs. 2.5-4 $\mu\text{g/l}$). Im Gegensatz zu den Daten dieser Studie war aber in der Studie von Djavan et al [125] das %fPSA mit einer AUC von 0.75 bzw. 0.81 im tPSA-Bereich 4-10 $\mu\text{g/l}$ bereits ein exzellenter Parameter zur Unterscheidung von PCa- und BPH-Patienten. Damit konnte die PSAD dort keine weitere Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft erzielen.

Die PSAD der Transitionalzone (PSA-TZ) stellt eine neue und zusätzliche Größe dar und könnte zukünftig eine weitere Verbesserung der Spezifität im Vergleich zur PSAD ermöglichen, da sie in den Bereichen von 2.5-4 $\mu\text{g/l}$, sowie von 4-10 $\mu\text{g/l}$ in einigen Studien gemeinsam mit dem %fPSA der aussagekräftigste Parameter zur Unterscheidung von BPH und PCa war [124,125,157]. Es wurden volumenspezifische Grenzwerte bei der Verwendung der PSAD und der PSA-TZ empfohlen [124,125,157]. In der eigenen Studie wurde jedoch auf die Bestimmung der PSA-TZ verzichtet, da bei Patienten mit kleinen Drüsen, wo diese Zone oftmals nicht ausgeprägt vorhanden ist, keine verlässlichen Messungen durchgeführt werden können. Gohij et al. [158] fanden

heraus, dass bei japanischen Männern die PSA-TZ im Gegensatz zur PSAD keine weiteren nützlichen Daten in Bezug auf die Krebsfrüherkennung liefert. Eine weitere Studie fand ebenfalls keine Vorteile des PSA-TZ gegenüber der PSAD [159]. Es ist bekannt, dass sowohl die auf einen TRUS basierende Messung der Transitionalzone, als auch die Bestimmung des gesamten Prostata Volumens eine vom Untersucher abhängige Größe ist und deshalb Schwankungen unterworfen ist. Eine zusätzliche Einbeziehung des Volumens der Transitionalzone erscheint bei der sehr subjektiven Messung nicht geeignet um den Parameter PSAD weiter objektiv zu verbessern.

Beim Vergleich des %fPSA und der PSAD im tPSA-Bereich von 10-20 µg/l zeigten die Ergebnisse hinsichtlich der AUC-Werte (0.78 vs. 0.77) keine wesentlichen Unterschiede ($p = 0.467$). Bei hoher 95%iger Spezifität lagen die Sensitivitätswerte des %fPSA in diesem PSA-Bereich jedoch über denen der PSAD (31% vs. 19%) mit einer Signifikanz von $p < 0.001$. Bei vorgegebener 95%iger (90%iger) Sensitivität waren die PSAD-Spezifitätswerte mit 32% (47%) im Bereich 10-20 µg/l höher als die des %fPSA mit 25% und 38% ($p = 0.389, 0.319$). Eine hohe Sensitivität hat in diesem PSA-Bereich allerdings auch Priorität, da es gilt möglichst viele Karzinome zu entdecken. Die geringere Sensitivität der PSAD gegenüber dem %fPSA bei vorgegebener 90%iger oder 95%iger Spezifität ist daher vernachlässigbar. Bei Patienten mit hohen tPSA-Werten über 10 µg/l sollte ohnehin immer eine Prostatabiopsie erfolgen, da das PCa-Risiko bereits 50% überschreitet [50]. Trotz der geringgradig besseren Spezifität bei hoher Sensitivität aber gleicher AUC der PSAD und des %fPSA zeigte dieser Vergleich aber auch die Limitierungen der PSAD bezogen auf höhere tPSA-Bereiche. Die PSAD kann die Spezifität des %fPSA nicht weiter signifikant steigern.

Die Verwendung des %fPSA zur Abgrenzung zwischen PCa und BPH ist jedoch bei Patienten mit großer Prostata auch aufgrund der möglichen Koexistenz beider Krankheiten begrenzt [67,69]. Auch bei diesen Patienten könnte die PSAD als Alternative genutzt werden, obwohl sich die Mittelwerte für PCa und BPH in dieser Studie mit steigendem Volumen immer mehr annäherten (Tabelle 2). Obwohl die Durchführung eines TRUS einen Nachteil für die PSAD im Vergleich zum %fPSA darstellt, könnte die Ermittlung der PSAD im Hinblick auf Kosten und Unannehmlichkeiten eine Verbesserung gegenüber einer sofortigen und möglicherweise unnötigen Biopsie aufgrund eines erniedrigten %fPSA-Wertes sein.

Die Berechnung der mittleren PSAD-Werte und der 95% Sensitivitäts-Grenzwerte zeigt eine wichtige Tendenz auf. Je höher der tPSA-Bereich ist, desto höher sind die PSAD-Grenzwerte. Wenn im tPSA-Bereich von 2-4 µg/l ein PSAD-Grenzwert von 0.05 benutzt werden müsste, um eine 95% Sensitivität zu erreichen, so muss dieser Grenzwert auf 0.1 verdoppelt werden, um im tPSA-Bereich von 4-10 µg/l die gleiche Sensitivität zu erzielen. Für höhere tPSA-Bereiche von 10-20 µg/l beträgt dieser Grenzwert dann sogar 0.19. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den meisten anderen Studien, welche normalerweise einen Grenzwert von etwa 0.15 bevorzugten [123,144,148]. In einer bezüglich der Patientenzahl (n = 1913 Patienten) vergleichbaren Studie empfehlen Kuriyama et al. [128] ebenfalls verschiedene Referenzwerte, welche aber je nach Höhe des Prostatavolumens gestaffelt waren. Aus Tabelle 2 kann entnommen werden, dass die eigenen Daten diese niedrigen PSAD-Werte mit steigendem Volumen bestätigen. Um Empfehlungen in Bezug auf die Höhe der Grenzwerte zu geben, sind die Betrachtungen sowohl des tPSA als auch des Volumens als beeinflussende Faktoren der PSAD notwendig. Damit ist eine Annäherung an ANN-Modelle sichtbar, die in der Lage sind, bei der Bestimmung des Endergebnisses den Einfluss jedes einzelnen Faktors zu gewichten. Bei der mittlerweile deutlich zunehmenden Verbreitung von multivariaten Auswertungsmethoden wie den ANN oder auch auf logistischer Regression basierenden Nomogrammen, erscheint eine tatsächliche klinische Nutzung der unterschiedlichen PSAD-Grenzwerte eher schwierig. Es ist aber wichtig zu erkennen, dass feste Grenzwerte wie der typische PSAD-Wert von 0.15 ohne Berücksichtigung des Prostatavolumens ebenso wie der überholte feste Grenzwert des tPSA von 4 µg/l ohne Berücksichtigung des tPSA-Testsystems, wahrscheinlich die Akzeptanz im klinischen Alltag verlieren werden.

Die Daten der einzelnen Zeitabschnitte zeigen höhere Prostatavolumina, sowohl bei PCa- als auch bei BPH-Patienten im Laufe der letzten Jahre. Im PSA-Bereich von 2-20 µg/l erhöhte sich das mittlere Prostatavolumen von 30 ml auf 34 ml bei den PCa-Patienten und von 38 ml auf 50 ml bei den BPH-Patienten, wenn man die Jahre 1996-2000 mit den Jahren 2001-2004 vergleicht. Diese Werte sind jeweils signifikant unterschiedlich ($p < 0.0001$). Die Prostatavolumina in den PSA-Bereichen von 2-10 µg/l und von 4-10 µg/l unterscheiden sich ebenfalls mit einer Signifikanz von $p < 0.0001$, sowohl bei PCa- als auch bei BPH-Patienten. Im Bereich von 2-4 µg/l vergrößerten sich

die Drüsen der BPH-Patienten von 33 ml auf 42 ml ($p < 0.01$) und im Bereich von 10-20 $\mu\text{g/l}$ waren die Drüsen der Karzinompatienten mit einer Signifikanz von $p < 0.01$ unterschiedlich (31 ml vs. 35 ml). Da sich keinerlei Bestimmungsmethoden geändert haben, ist dieses Phänomen schwer zu erklären. Die vermehrte Behandlung mit α -Blockern, die eine symptomlose Prostatavergrößerung mit sich bringt, könnte eine Erklärung sein. Da bekannter weise die PSAD ihre Aussagekraft bei höherem Prostatavolumen einbüßt, könnte dies eine Erklärung für die schwächere Unterscheidungskraft von PSAD im zweiten Zeitabschnitt (2001-2004) sein.

Bei der intensiven Diskussion um den Tumormarker PSA, welcher unbestreitbar bei der Diagnostik, beim Staging und v.a. in der Verlaufsbeurteilung nach Therapie des PCa weiterhin als der beste Serummarker in der Karzinomdiagnostik gilt, sollte aber auch ein wesentlicher Kritikpunkt beachtet werden. Bezüglich der Senkung der Mortalitätsrate des PCa durch den Einsatz des PSA werden die Ergebnisse von zwei großen Studien im Jahr 2008 bzw. 2009 erwartet: Die ERSPC-Studie (European Randomized Study on Screening for Prostate Cancer), an der acht europäische Länder und fast 200.000 Probanden teilnehmen [160] ist eine davon. Die 2. Studie, welche als PLCO-Studie bezeichnet wird (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial), findet in den USA mit etwa 60.000 Probanden statt [161,162]. Es handelt sich hier um retrospektive Studien, in denen Daten der letzten 10-15 Jahre ausgewertet werden. Auch wenn derzeit noch keine Ergebnisse abschätzbar sind, so gibt es doch bereits wesentliche andere Erkenntnisse. Durch das PSA-Screening wurde die Anzahl der primär bereits metastasierten PCa-Patienten von etwa 20% auf unter 5% gesenkt. Diese Senkung um 80% ist aus klinischer Sicht wesentlich. Allerdings zeigen im Gegenzug aktuelle Daten der ERSPC, dass bis zu 50% aller PCa als insignifikante Tumoren klassifiziert werden können. Dieses sind v.a. Patienten mit einem Gleason Score bis 6, einem PSA-Wert bis 10 und nur ein oder zwei positiven Stenzen sowie einem sehr kleinen Tumolvolumen. Bei vielen dieser Patienten hat wahrscheinlich die Therapie, welche erhebliche Nebenwirkungen bewirken kann, keinerlei Lebensverlängerung bewirkt. Dieses ist ein erhebliches Argument für den eher zurückhaltenden Einsatz des PSA bei Screening. Man sollte jedoch zu bedenken geben, dass trotz immer früherer Therapie weiterhin ca. 1/3 aller behandelten PCa-

Patienten ein biochemisches Rezidiv haben, d.h. der PSA-Wert steigt postoperativ oder nach Radiatio wieder an.

Weitere Studien zur Beantwortung der Frage nach einer möglichen Senkung der PCa-Mortalität durch den Einsatz des PSA wurden schon in Tirol und in Quebec (Kanada) durchgeführt und ausgewertet [163,164]. In Österreich verglich man Tirol, das seit 1993 den PSA-Test kostenlos anbietet, mit dem restlichen Land, in dem dies nicht der Fall war. Es wurden PSA und nach 2jähriger Laufzeit auch fPSA bestimmt. Die Ergebnisse zeigten hier eine signifikante Senkung der Mortalitätsrate in Tirol verglichen mit dem übrigen Österreich seit 1995 ($p = 0.006$). Zusätzlich wurde ein Trend zu weniger aggressiven Tumoren festgestellt [163].

In Quebec wurden seit 1988 46.193 Männer erfasst und in zwei Gruppen eingeteilt: In eine Gruppe der Untersuchten und eine Gruppe der Nicht-Untersuchten. In der Gruppe der Nicht-Untersuchten ergab sich eine 49%ige und in der Gruppe der Untersuchten eine 15%ige Mortalitätsrate. Hier gab es jedoch am Studiendesign wesentliche Kritikpunkte, welche eine Interpretation erschweren.

Es kann also bezogen auf die Thematik der Mortalitätssenkung durch das PSA-Screening zur Zeit noch keine abschließende Beurteilung erfolgen, auch wenn offensichtlich die Vorteile für den individuellen Patienten die Nachteile überwiegen sollten. Bezogen auf die Ergebnisse dieser Arbeit kann man aber festhalten, dass die PSAD in der Lage ist, im Vergleich zum %fPSA die Spezifität zu verbessern. Dieses zeigt sich besonders bei tPSA-Konzentrationen $< 4 \mu\text{g/l}$.

Anhand neuester Daten zur PCa-Detektion in diesem tPSA-Bereich [107] ist die zunehmende Bedeutung optimierter Methoden zur verbesserten PCa-Erkennung als sehr wichtig einzustufen. Bezogen auf das tPSA sollten möglichst adaptierte Grenzwerte für die PSAD verwendet, bzw. diese Daten innerhalb von multivariaten Auswertemethoden genutzt werden. Vor allem für Patienten mit Werten im niedrigen PSA-Bereich kann die zusätzliche Bestimmung der PSAD die Entscheidung für oder gegen eine Prostatastanzbiopsie günstig beeinflussen.

6 Zusammenfassung

Die Indikation für eine Prostatabiopsie zu stellen ist oftmals schwierig, zumal diese für den Patienten unangenehme und auch schmerzhaft diagnostisch notwendige Maßnahme in vielen Fällen ein negatives Ergebnis bringt und somit unnötig war.

In der vorliegenden Arbeit wurde die diagnostische Wertigkeit der PSAD evaluiert. Die PSAD (PSA-Dichte) ist ein Quotient, der aus dem Gesamt-PSA-Wert und dem Prostatavolumen gebildet wird. Es wurde ein Vergleich zwischen dem Gesamt-PSA (tPSA), dem prozentualen freien PSA (%fPSA) und der PSAD vorgenommen.

Daten von 1809 Patienten aus den Jahren 1996-2004 wurden ausgewertet. Hierzu zählen der tPSA-Wert, das fPSA, die Ergebnisse der DRU, der TRUS (zur Bestimmung des Prostatavolumens) und das Alter. Alle Patienten hatten eine histologische Sicherung der Diagnose. Es wurden verschiedene PSA-Bereiche zwischen 2 µg/l und 20 µg/l separat analysiert. Des Weiteren wurden mögliche PSA-bezogene Grenzwerte ermittelt.

Die PSAD stellte sich in allen untersuchten tPSA-Bereichen als signifikant besserer Parameter zur Unterscheidung zwischen PCa und BPH dar ($p < 0.0001$). Bei gegebener 90% und 95%iger Sensitivität und in Bezug auf die AUC (0.729 für die PSAD im Vergleich zu 0.667 für das %fPSA) war die PSAD im tPSA-Bereich von 2-4 µg/l sogar signifikant besser als das tPSA und das %fPSA. Im Bereich von 4-10 µg/l erzielte die PSAD allerdings keine signifikant besseren Werte als das %fPSA.

Der wichtige 95% Sensitivitäts-Grenzwert unterscheidet sich wesentlich je nach tPSA-Bereich. Er erhöht sich von 0.05 über 0.1 bis auf 0.19 für die tPSA-Bereiche 2-4 µg/l, 4-10 µg/l bzw. 10-20 µg/l.

Speziell für Patienten mit niedrigen tPSA-Werten von 2-4 µg/l kann also die zusätzliche Verwendung der PSAD eine Verbesserung der Biopsieindikation bedeuten. Diese positiven Ergebnisse sind in weiteren prospektiven Studien zu validieren.

7 Literaturverzeichnis

1. Rohde V, Katalinic A, Wasem J, Aidelsburger P: Prostataerkrankungen. In Gesundheitsberichtersattung des Bundes, Hrsg.Robert Koch-Institut/Statistisches Bundesamt 2007;36:[Review].
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006;56:106-130.
3. Brawer MK. Screening for prostate cancer. Semin Surg Oncol 2000;18:29-36.
4. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. J Urol 1999;162:293-306.
5. Boyle P, Severi G, Giles GG. The epidemiology of prostate cancer. Urol Clin North Am 2003;30:209-217.
6. Stephan C, Jung K, Lein M, Sinha P, Schnorr D, Loening SA. Molecular forms of prostate-specific antigen and human kallikrein 2 as promising tools for early diagnosis of prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000;9:1133-1147.
7. Christensson A, Laurell CB, Lilja H. Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. Eur J Biochem 1990;194:755-763.
8. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, Lovgren T. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. Clin Chem 1991;37:1618-1625.

9. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. 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;51:222-226.
10. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542-1547.
11. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-864.
12. Carter HB, Pearson JD. PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept. *Urol Clin North Am* 1993;20:665-670.
13. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Gasior GH, Loveland KG, Bray KR. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology* 2000;56:255-260.
14. Nixon RG, Brawer MK. Enhancing the specificity of prostate-specific antigen (PSA): an overview of PSA density, velocity and age-specific reference ranges. *Br J Urol* 1997;79 Suppl 1:61-67.
15. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147:815-816.

16. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-916.
17. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E. Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil* 1970;22:573-574.
18. Ablin RJ, Bronson P, Soanes WA. Immunoglobulin G: identification of rabbit IgG in coagulo-prostatic fluid by gel diffusion precipitation & immunoelectrophoresis. *Indian J Exp Biol* 1970;8:185-186.
19. Ahmed U, Shulman S. Fractionation of the antigens of canine prostatic fluid. *J Immunol* 1972;108:432-445.
20. Flocks RH, Boatman DL, Hawtrey CE. Tissue specific isoantigens in the dog prostate. *Invest Urol* 1972;10:215-220.
21. Kulhanek V, Pernicova M. Specific antibodies to human prostatic acid phosphatase. *Folia Biol (Praha)* 1971;17:380-386.
22. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. [Some physico-chemical characteristics of " -seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII]. *Nihon Hoigaku Zasshi* 1971;25:322-324.
23. Li TS, Beling CG. Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma. *Fertil Steril* 1973;24:134-144.
24. Sensabaugh GF. Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. *J Forensic Sci* 1978;23:106-115.

25. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-163.
26. Schedlich LJ, Bennetts BH, Morris BJ. Primary structure of a human glandular kallikrein gene. *DNA* 1987;6:429-437.
27. Yu H, Diamandis EP. Prostate-specific antigen in milk of lactating women. *Clin Chem* 1995;41:54-58.
28. Yu H, Diamandis EP. Measurement of serum prostate specific antigen levels in women and in prostatectomized men with an ultrasensitive immunoassay technique. *J Urol* 1995;153:1004-1008.
29. Clements J, Mukhtar A. Glandular kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1536-1539.
30. Frazier HA, Humphrey PA, Burchette JL, Paulson DF. Immunoreactive prostatic specific antigen in male periurethral glands. *J Urol* 1992;147:246-248.
31. Levesque M, Hu H, D'Costa M, Diamandis EP. Prostate-specific antigen expression by various tumors. *J Clin Lab Anal* 1995;9:123-128.
32. Yu H, Diamandis EP, Sutherland DJ. Immunoreactive prostate-specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. *Clin Biochem* 1994;27:75-79.
33. Diamandis EP, Yu H. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997;24:275-282.
34. Pannek J, Partin AW. Prostate-specific antigen: what's new in 1997. *Oncology (Williston Park)* 1997;11:1273-1278.

35. Lundwall A, Lilja H. Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS Lett* 1987;214:317-322.
36. Schaller J, Akiyama K, Tsuda R, Hara M, Marti T, Rickli EE. Isolation, characterization and amino-acid sequence of gamma-seminoprotein, a glycoprotein from human seminal plasma. *Eur J Biochem* 1987;170:111-120.
37. Watt KW, Lee PJ, M'Timkulu T, Chan WP, Loo R. Human prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:3166-3170.
38. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest* 1987;80:281-285.
39. Stenman UH. Prostate-specific antigen, clinical use and staging: an overview. *Br J Urol* 1997;79 Suppl 1:53-60.
40. Bunting PS. A guide to the interpretation of serum prostate specific antigen levels. *Clin Biochem* 1995;28:221-241.
41. Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol* 1992;148:83-86.
42. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;154:407-413.
43. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Weber JP, Walsh PC. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990;143:747-752.

44. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol* 1992;147:841-845.
45. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156-1161.
46. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1980;40:2428-2432.
47. Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate* 1981;2:89-96.
48. Horninger W, Reissigl A, Rogatsch H, Volgger H, Studen M, Klocker H, Bartsch G. Prostate cancer screening in the Tyrol, Austria: experience and results. *Eur J Cancer* 2000;36:1322-1335.
49. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1993;270:948-954.
50. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, . Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151:1283-1290.
51. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, Dahlen U, Matikainen MT, Cockett AT, Abrahamsson PA, Lilja H. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993;150:100-105.

52. Bangma CH, Rietbergen JB, Kranse R, Blijenberg BG, Petterson K, Schroder FH. The free-to-total prostate specific antigen ratio improves the specificity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population. *J Urol* 1997;157:2191-2196.
53. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, Nadler RB. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995;274:1214-1220.
54. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997;277:1452-1455.
55. Jung K, Stephan C, Lein M, Henke W, Schnorr D, Brux B, Schurenkamper P, Loening SA. Analytical performance and clinical validity of two free prostate-specific antigen assays compared. *Clin Chem* 1996;42:1026-1033.
56. Van Cangh PJ, De NP, De VL, Sauvage P, Tombal B, Lorge F, Wese FX, Opsomer R. Free to total prostate-specific antigen (PSA) ratio improves the discrimination between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia (BPH) in the diagnostic gray zone of 1.8 to 10 ng/mL total PSA. *Urology* 1996;48:67-70.
57. Catalona WJ. Clinical utility of measurements of free and total prostate-specific antigen (PSA): a review. *Prostate Suppl* 1996;7:64-69.
58. Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC. Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998;159:5-12.
59. Catalona WJ, Partin AW, Finlay JA, Chan DW, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Woodrum DL. Use of percentage of free prostate-specific antigen to identify men at high risk of prostate cancer when PSA levels are 2.51 to 4 ng/mL and digital

rectal examination is not suspicious for prostate cancer: an alternative model. *Urology* 1999;54:220-224.

60. Jung K, Stephan C, Elgeti U, Lein M, Brux B, Kristiansen G, Rudolph B, Hauptmann S, Schnorr D, Loening SA, Sinha P. Molecular forms of prostate-specific antigen in serum with concentrations of total prostate-specific antigen <4 microg/L: are they useful tools for early detection and screening of prostate cancer? *Int J Cancer* 2001;93:759-765.
61. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Robustness of free prostate specific antigen measurements to reduce unnecessary biopsies in the 2.6 to 4.0 ng./ml. range. *J Urol* 2002;168:922-925.
62. Abrahamsson PA, Lilja H, Oesterling JE. Molecular forms of serum prostate-specific antigen. The clinical value of percent free prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997;24:353-365.
63. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology* 1996;48:55-61.
64. Lein M, Stephan C, Jung K, Schnorr D, Loening SA. [Molecular forms of prostate-specific antigen and human kallikrein 2 as possible indicators in prostatic carcinoma diagnosis]. *Urologe A* 2000;39:313-323.
65. Stephan C, Jung K, Diamandis EP, Rittenhouse HG, Lein M, Loening SA. Prostate-specific antigen, its molecular forms, and other kallikrein markers for detection of prostate cancer. *Urology* 2002;59:2-8.
66. Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM, Finne P. Prostate-specific antigen. *Semin Cancer Biol* 1999;9:83-93.

67. Haese A, Graefen M, Noldus J, Hammerer P, Huland E, Huland H. Prostatic volume and ratio of free-to-total prostate specific antigen in patients with prostatic cancer or benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1997;158:2188-2192.
68. Stephan C, Jung K, Lein M, Schnorr D, Loening SA. The ratio of free to total prostate-specific antigen in serum is correlated to the prostate volume. *Int J Cancer* 1996;67:461-462.
69. Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer* 1997;79:104-109.
70. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Marks LS, Song W, Wheeler TM, Slawin KM. "BPSA," a specific molecular form of free prostate-specific antigen, is found predominantly in the transition zone of patients with nodular benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2000;55:41-45.
71. Canto EI, Singh H, Shariat SF, Lamb DJ, Mikolajczyk SD, Linton HJ, Rittenhouse HG, Kadmon D, Miles BJ, Slawin KM. Serum BPSA outperforms both total PSA and free PSA as a predictor of prostatic enlargement in men without prostate cancer. *Urology* 2004;63:905-910.
72. Linton HJ, Marks LS, Millar LS, Knott CL, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD. Benign prostate-specific antigen (BPSA) in serum is increased in benign prostate disease. *Clin Chem* 2003;49:253-259.
73. Haese A, Noldus J, Steuber T, Huland H, Lilja H. [Isoforms of free prostate-specific antigen]. *Urologe A* 2004;43:675-679.
74. Nurmikko P, Pettersson K, Piironen T, Hugosson J, Lilja H. Discrimination of prostate cancer from benign disease by plasma measurement of intact, free

- prostate-specific antigen lacking an internal cleavage site at Lys145-Lys146. *Clin Chem* 2001;47:1415-1423.
75. Steuber T, Nurmikko P, Haese A, Pettersson K, Graefen M, Hammerer P, Huland H, Lilja H. Discrimination of benign from malignant prostatic disease by selective measurements of single chain, intact free prostate specific antigen. *J Urol* 2002;168:1917-1922.
76. Peter J, Unverzagt C, Krogh TN, Vorm O, Hoesel W. Identification of precursor forms of free prostate-specific antigen in serum of prostate cancer patients by immunosorption and mass spectrometry. *Cancer Res* 2001;61:957-962.
77. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Amirkhan A, Horninger W, Klocker H, Mikolajczyk SD. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *J Urol* 2003;170:2181-2185.
78. Bangma CH, Wildhagen MF, Yurdakul G, Schroder FH, Blijenberg BG. The value of (-7, -5)pro-prostate-specific antigen and human kallikrein-2 as serum markers for grading prostate cancer. *BJU Int* 2004;93:720-724.
79. Lein M, Semjonow A, Graefen M, Kwiatkowski M, Abramjuk C, Stephan C, Haese A, Chun F, Schnorr D, Loening SA, Jung K. A multicenter clinical trial on the use of (-5, -7) pro prostate specific antigen. *J Urol* 2005;174:2150-2153.
80. Peyromaure M, Fulla Y, Debre B, nh-Xuan AT. Pro PSA : a "pro cancer" form of PSA? *Med Hypotheses* 2005;64:92-95.
81. Khan MA, Sokoll LJ, Chan DW, Mangold LA, Mohr P, Mikolajczyk SD, Linton HJ, Evans CL, Rittenhouse HG, Partin AW. Clinical utility of proPSA and "benign" PSA when percent free PSA is less than 15%. *Urology* 2004;64:1160-1164.

82. Mikolajczyk SD, Catalona WJ, Evans CL, Linton HJ, Millar LS, Marker KM, Katir D, Amirkhan A, Rittenhouse HG. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. *Clin Chem* 2004;50:1017-1025.
83. Wu JT, Wilson LW. Development of a microplate ELISA for free PSA and PSA-ACT complex in serum. *J Clin Lab Anal* 1995;9:252-260.
84. Wu JT, Zhang P, Liu GH, Wilson L. Development of an immunoassay specific for the PSA-ACT complex without the problem of high background. *J Clin Lab Anal* 1998;12:14-19.
85. Pettersson K, Piironen T, Seppala M, Liukkonen L, Christensson A, Matikainen MT, Suonpaa M, Lovgren T, Lilja H. Free and complexed prostate-specific antigen (PSA): in vitro stability, epitope map, and development of immunofluorometric assays for specific and sensitive detection of free PSA and PSA-alpha 1-antichymotrypsin complex. *Clin Chem* 1995;41:1480-1488.
86. Zhu L, Leinonen J, Zhang WM, Finne P, Stenman UH. Dual-label immunoassay for simultaneous measurement of prostate-specific antigen (PSA)-alpha1-antichymotrypsin complex together with free or total PSA. *Clin Chem* 2003;49:97-103.
87. Jung K, Brux B, Lein M, Knabich A, Sinha P, Rudolph B, Schnorr D, Loening SA. Determination of alpha1-antichymotrypsin-PSA complex in serum does not improve the differentiation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer compared with total PSA and percent free PSA. *Urology* 1999;53:1160-1167.
88. Lein M, Jung K, Elgeti U, Petras T, Stephan C, Brux B, Sinha P, Winkelmann B, Schnorr D, Loening S. Comparison of the clinical validity of free prostate-specific antigen, alpha-1 antichymotrypsin-bound prostate-specific antigen and complexed prostate-specific antigen in prostate cancer diagnosis. *Eur Urol* 2001;39:57-64.

89. Saika T, Tsushima T, Nasu Y, Kusaka N, Miyaji Y, Takamoto H, Takeda K, Uno S, Kumon H. Prostate specific antigen complexed to alpha-1-antichymotrypsin in patients with intermediate prostate specific antigen levels. *Cancer* 2002;94:1685-1691.
90. Zhang WM, Finne P, Leinonen J, Vesalainen S, Nordling S, Stenman UH. Measurement of the complex between prostate-specific antigen and alpha1-protease inhibitor in serum. *Clin Chem* 1999;45:814-821.
91. Finne P, Zhang WM, Auvinen A, Leinonen J, Maattanen L, Rannikko S, Tammela TL, Stenman UH. Use of the complex between prostate specific antigen and alpha 1-protease inhibitor for screening prostate cancer. *J Urol* 2000;164:1956-1960.
92. Allard WJ, Zhou Z, Yeung KK. Novel immunoassay for the measurement of complexed prostate-specific antigen in serum. *Clin Chem* 1998;44:1216-1223.
93. Brawer MK, Meyer GE, Letran JL, Bankson DD, Morris DL, Yeung KK, Allard WJ. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology* 1998;52:372-378.
94. Jung K, Elgeti U, Lein M, Brux B, Sinha P, Rudolph B, Hauptmann S, Schnorr D, Loening SA. Ratio of free or complexed prostate-specific antigen (PSA) to total PSA: which ratio improves differentiation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? *Clin Chem* 2000;46:55-62.
95. Brawer MK, Cheli CD, Neaman IE, Goldblatt J, Smith C, Schwartz MK, Bruzek DJ, Morris DL, Sokoll LJ, Chan DW, Yeung KK, Partin AW, Allard WJ. Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. *J Urol* 2000;163:1476-1480.

96. Stamey TA, Yemoto CE. Examination of the 3 molecular forms of serum prostate specific antigen for distinguishing negative from positive biopsy: relationship to transition zone volume. *J Urol* 2000;163:119-126.
97. Lein M, Kwiatkowski M, Semjonow A, Luboldt HJ, Hammerer P, Stephan C, Klevecka V, Taymoorian K, Schnorr D, Recker F, Loening SA, Jung K. A multicenter clinical trial on the use of complexed prostate specific antigen in low prostate specific antigen concentrations. *J Urol* 2003;170:1175-1179.
98. Okihara K, Cheli CD, Partin AW, Fritche HA, Chan DW, Sokoll LJ, Brawer MK, Schwartz MK, Vessella RL, Loughlin KR, Johnston DA, Babaian RJ. Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. *J Urol* 2002;167:2017-2023.
99. Partin AW, Brawer MK, Bartsch G, Horninger W, Taneja SS, Lepor H, Babaian R, Childs SJ, Stamey T, Fritsche HA, Sokoll L, Chan DW, Thiel RP, Cheli CD. Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Urol* 2003;170:1787-1791.
100. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, Rimmer J, Sturgeon C, White P, Allen NE. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005;48:386-399.
101. Stephan C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Re: Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA Level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005;48:386-99. *Eur Urol* 2005;48:1059-1060.
102. Chen Z, Komatsu K, Prestigiacomo A, Stamey TA. Addition of purified prostate specific antigen to serum from female subjects: studies on the relative inhibition

- by alpha 2-macroglobulin and alpha 1-antichymotrypsin. *J Urol* 1996;156:1357-1363.
103. Leinonen J, Zhang WM, Stenman UH. Complex formation between PSA isoenzymes and protease inhibitors. *J Urol* 1996;155:1099-1103.
104. Zhang WM, Finne P, Leinonen J, Vesalainen S, Nordling S, Rannikko S, Stenman UH. Characterization and immunological determination of the complex between prostate-specific antigen and alpha2-macroglobulin. *Clin Chem* 1998;44:2471-2479.
105. Zhang WM, Finne P, Leinonen J, Salo J, Stenman UH. Determination of prostate-specific antigen complexed to alpha(2)-macroglobulin in serum increases the specificity of free to total PSA for prostate cancer. *Urology* 2000;56:267-272.
106. Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess HA, Lieber MM. Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation. *Urol Clin North Am* 1993;20:671-680.
107. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA, Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-2246.
108. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Cooner WH. The use of age-specific reference ranges for serum prostate specific antigen in men 60 years old or older. *J Urol* 1995;153:1160-1163.
109. Stephan C, Cammann H, Semjonow A, Diamandis EP, Wymenga LF, Lein M, Sinha P, Loening SA, Jung K. Multicenter evaluation of an artificial neural network to increase the prostate cancer detection rate and reduce unnecessary biopsies. *Clin Chem* 2002;48:1279-1287.

110. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-2220.
111. Brawer MK, Beatie J, Wener MH, Vessella RL, Preston SD, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen: results of the second year. *J Urol* 1993;150:106-109.
112. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994;152:1163-1167.
113. Komatsu K, Wehner N, Prestigiacomo AF, Chen Z, Stamey TA. Physiologic (intraindividual) variation of serum prostate-specific antigen in 814 men from a screening population. *Urology* 1996;47:343-346.
114. Nixon RG, Wener MH, Smith KM, Parson RE, Strobel SA, Brawer MK. Biological variation of prostate specific antigen levels in serum: an evaluation of day-to-day physiological fluctuations in a well-defined cohort of 24 patients. *J Urol* 1997;157:2183-2190.
115. Riehm M, Rhodes PR, Cook TD, Grose GS, Bruskewitz RC. Analysis of variation in prostate-specific antigen values. *Urology* 1993;42:390-397.
116. Schambeck CM, Schmeller N, Stieber P, Jansen HM, Pahl H, Schneider W, Fateh-Moghadam A. Methodological and clinical comparison of the ACS prostate-specific antigen assay and the Tandem-E prostate-specific antigen assay in prostate cancer. *Urology* 1995;46:195-199.
117. Loeb S, Roehl KA, Catalona WJ, Nadler RB. Prostate specific antigen velocity threshold for predicting prostate cancer in young men. *J Urol* 2007;177:899-902.

118. Roehl KA, Saint Louis MO, Graif T, Viprakasit D, Catalona WJ, Nadler RB. PSA Velocity threshold for predicting Prostate Cancer in young men with PSA < 4 ng/ml. *J Urol* 2007;174:153.
119. Schroder FH, Roobol MJ, van der Kwast TH, Kranse R, Bangma CH. Does PSA velocity predict prostate cancer in pre-screened populations? *Eur Urol* 2006;49:460-465.
120. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Feng Z, Parnes HL, Coltman CA, Jr. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:529-534.
121. Akduman B, Alkibay T, Tuncel A, Bozkirli I. The value of percent free prostate specific antigen, prostate specific antigen density of the whole prostate and of the transition zone in Turkish men. *Can J Urol* 2000;7:1104-1109.
122. Barak M, Cohen M, Mecz Y, Stein A, Rashkovitzki R, Laver B, Lurie A. The additional value of free prostate specific antigen to the battery of age-dependent prostate-specific antigen, prostate-specific antigen density and velocity. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35:475-481.
123. Ciatto S, Bonardi R, Lombardi C, Cappelli G, Castagnoli A, D'Agata A, Zappa M, Gervasi G. Predicting prostate biopsy outcome by findings at digital rectal examination, transrectal ultrasonography, PSA, PSA density and free-to-total PSA ratio in a population-based screening setting. *Int J Biol Markers* 2001;16:179-182.
124. Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, Ghawidel K, Bursa B, Hruby S, Wolfram R, Schulman CC, Marberger M. Total and transition zone prostate volume and age: how do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? *Urology* 1999;54:846-852.

125. Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, Remzi M, Seitz C, Schulman CC, Marberger M. PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/mL. *Urology* 1999;54:517-522.
126. Horninger W, Reissigl A, Klocker H, Rogatsch H, Fink K, Strasser H, Bartsch G. Improvement of specificity in PSA-based screening by using PSA-transition zone density and percent free PSA in addition to total PSA levels. *Prostate* 1998;37:133-137.
127. Kikuchi E, Nakashima J, Ishibashi M, Ohigashi T, Asakura H, Tachibana M, Murai M. Prostate specific antigen adjusted for transition zone volume: the most powerful method for detecting prostate carcinoma. *Cancer* 2000;89:842-849.
128. Kuriyama M, Uno H, Watanabe H, Yamanaka H, Saito Y, Shida K. Determination of reference values for total PSA, F/T and PSAD according to prostatic volume in Japanese prostate cancer patients with slightly elevated serum PSA levels. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29:617-622.
129. Martinez-Pineiro L, Garcia Mediero JM, Gonzalez GP, Tabernero A, Lozano D, Lopez-Tello JJ, Alonso-Dorrego JM, Nunez C, Picazo ML, Madero R, De La Pena JJ. Probability of prostate cancer as a function of the percentage of free prostate-specific antigen in patients with a non-suspicious rectal examination and total prostate-specific antigen of 4-10 ng/ml. *World J Urol* 2004;22:124-131.
130. Ozdal OL, Aprikian AG, Begin LR, Behloul H, Tanguay S. Comparative evaluation of various prostate specific antigen ratios for the early detection of prostate cancer. *BJU Int* 2004;93:970-974.
131. Rodriguez-Patron RR, Mayayo DT, Gonzalez GA, Zuccarino AL, Garcia GR, Cuesta RC. [Can indexes based on PSA determine which patients should undergo repeated ultrasound-guided transrectal prostatic biopsy? Study on 546 patients who underwent repeated biopsy]. *Arch Esp Urol* 2002;55:225-234.

132. Sakai I, Harada K, Hara I, Eto H, Miyake H. Limited usefulness of the free-to-total prostate-specific antigen ratio for the diagnosis and staging of prostate cancer in Japanese men. *Int J Clin Oncol* 2004;9:64-67.
133. Baltaci S, Aksoy H, Turkolmez K, Elhan AH, Ozden E, Gogus O. Use of percent free prostate-specific antigen density to improve the specificity for detecting prostate cancer in patients with normal rectal examinations and intermediate prostate-specific antigen levels. *Urol Int* 2003;70:36-41.
134. Segawa N, Gohji K, Iwamoto Y, Ueda H, Katsuoka Y. Prostate cancer detection by prostate-specific antigen-related parameters. *Hinyokika Kiyo* 2003;49:405-410.
135. Meyer A, Jung K, Lein M, Rudolph B, Schnorr D, Loening SA. Factors influencing the ratio of free to total prostate-specific antigen in serum. *Int J Cancer* 1997;74:630-636.
136. Jackson MA, Ahluwalia BS, Herson J, Heshmat MY, Jackson AG, Jones GW, Kapoor SK, Kennedy J, Kovi J, Lucas AO, Nkposong EO, Olisa E, Williams AO. Characterization of prostatic carcinoma among blacks: a continuation report. *Cancer Treat Rep* 1977;61:167-172.
137. Zumoff B, Levin J, Strain GW, Rosenfeld RS, O'Connor J, Freed SZ, Kream J, Whitmore WS, Fukushima DK, Hellman L. Abnormal levels of plasma hormones in men with prostate cancer: evidence toward a "two-disease" theory. *Prostate* 1982;3:579-588.
138. Ekman P, Gronberg H, Matsuyama H, Kivineva M, Bergerheim US, Li C. Links between genetic and environmental factors and prostate cancer risk. *Prostate* 1999;39:262-268.

139. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968;40:43-68.
140. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996;7:3-16.
141. Kairisto V, Poola A. Software for illustrative presentation of basic clinical characteristics of laboratory tests--GraphROC for Windows. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1995;222:43-60.
142. Morote J, Raventos CX, Lorente JA, Lopez-Pacios MA, Encabo G, de T, I, Andreu J. Comparison of percent free prostate specific antigen and prostate specific antigen density as methods to enhance prostate specific antigen specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1 and 10 ng./ml. *J Urol* 1997;158:502-504.
143. Benson MC, McMahon DJ, Cooner WH, Olsson CA. An algorithm for prostate cancer detection in a patient population using prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density. *World J Urol* 1993;11:206-213.
144. Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, Aronson S, Peloquin F, Nachabe M, Begin LR, Elhilali MM. Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology* 1994;43:44-51.
145. Rommel FM, Augusta VE, Breslin JA, Huffnagle HW, Pohl CE, Sieber PR, Stahl CA. The use of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer in a community based urology practice. *J Urol* 1994;151:88-93.

146. Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993;20:653-663.
147. Dincel C, Caskurlu T, Tasci AI, Cek M, Sevin G, Fazlioglu A. Prospective evaluation of prostate specific antigen (PSA), PSA density, free-to-total PSA ratio and a new formula (prostate malignancy index) for detecting prostate cancer and preventing negative biopsies in patients with normal rectal examinations and intermediate PSA levels. *Int Urol Nephrol* 1999;31:497-509.
148. Ohori M, Dunn JK, Scardino PT. Is prostate-specific antigen density more useful than prostate-specific antigen levels in the diagnosis of prostate cancer? *Urology* 1995;46:666-671.
149. Singh R, Cahill D, Popert R, O'Brien TS. Repeating the measurement of prostate-specific antigen in symptomatic men can avoid unnecessary prostatic biopsy. *BJU Int* 2003;92:932-935.
150. Soletormos G, Semjonow A, Sibley PE, Lamerz R, Petersen PH, Albrecht W, Bialk P, Gion M, Junker F, Schmid HP, Van PH. Biological variation of total prostate-specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clin Chem* 2005;51:1342-1351.
151. Müller M, Kapanadze G, Obaje A, Seifert HH, Ackermann R. Detection of prostate cancer using (f/t)PSA/PSA-density Ratio. *Eur Urol Suppl* 2006;5:238.
152. Djavan B, Remzi M, Zlotta A, Seitz C, Snow P, Marberger M. Novel artificial neural network for early detection of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:921-929.
153. Finne P, Finne R, Auvinen A, Juusela H, Aro J, Maattanen L, Hakama M, Rannikko S, Tammela TL, Stenman U. Predicting the outcome of prostate biopsy

- in screen-positive men by a multilayer perceptron network. *Urology* 2000;56:418-422.
154. Haese A, Dworschack RT, Partin AW. Percent free prostate specific antigen in the total prostate specific antigen 2 to 4 ng./ml. range does not substantially increase the number of biopsies needed to detect clinically significant prostate cancer compared to the 4 to 10 ng./ml. range. *J Urol* 2002;168:504-508.
155. Hammerer P, Graefen M, Henke RP, Haese A, Huland E, Huland H. Ratio free/total PSA (%f-PSA) in men with total PSA 0.5-3 ng/ml: improvement for prostate cancer detection? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2000;3:S19.
156. Recker F, Kwiatkowski MK, Huber A, Stamm B, Lehmann K, Tscholl R. Prospective detection of clinically relevant prostate cancer in the prostate specific antigen range 1 to 3 ng./ml. combined with free-to-total ratio 20% or less: the Aarau experience. *J Urol* 2001;166:851-855.
157. Maeda H, Arai Y, Ishitoya S, Okubo K, Aoki Y, Okada T. Prostate specific antigen adjusted for the transition zone volume as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1997;158:2193-2196.
158. Gohji K, Nomi M, Egawa S, Morisue K, Takenaka A, Okamoto M, Ohori M, Fujii A. Detection of prostate carcinoma using prostate specific antigen, its density, and the density of the transition zone in Japanese men with intermediate serum prostate specific antigen concentrations. *Cancer* 1997;79:1969-1976.
159. Lin DW, Gold MH, Ransom S, Ellis WJ, Brawer MK. Transition zone prostate specific antigen density: lack of use in prediction of prostatic carcinoma. *J Urol* 1998;160:77-81.
160. Schroder FH, Bangma CH. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Br J Urol* 1997;79 Suppl 1:68-71.

161. Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, Buys SS, Chia D, Crawford ED, Fogel R, Gelmann EP, Gilbert F, Hasson MA, Hayes RB, Johnson CC, Mandel JS, Oberman A, O'Brien B, Oken MM, Rafla S, Reding D, Rutt W, Weissfeld JL, Yokochi L, Gohagan JK. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials* 2000;21:273S-309S.
162. Gohagan JK, Prorok PC, Hayes RB, Kramer BS. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute: history, organization, and status. *Control Clin Trials* 2000;21:251S-272S.
163. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schonitzer D, Severi G, Robertson C, Boyle P. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001;58:417-424.
164. Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, Diamond P, Levesque J, Belanger A. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999;38:83-91.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Klaus Jung, Leiter der Forschungsabteilung der Klinik für Urologie, Medizinische Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin für die Überlassung des Themas und das damit in mich gesetzte Vertrauen.

Herrn PD Dr. med. Carsten Stephan danke ich sehr für seine engagierte Betreuung. Er war mir stets ein Ratgeber, unterstützte und motivierte mich während der gesamten Periode der Fertigstellung dieser Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Aziz Ramankulov, meinen Freundinnen Alexa und Claudia, meiner Schwester Anja und meinen Eltern für die unendliche Unterstützung, Korrekturlesung und Motivation.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Greta Ströbel, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Die PSA-Density als Parameter zur Verbesserung der Prostatakarzinomdiagnostik – Vergleich zum PSA und zum prozentualen freien PSA“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in keinen Teilen Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 7. Mai 2007

Greta Ströbel