

Aus der Klinik für Urologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Das freie prozentuale PSA und die PSA-Dichte als
prognostische Marker des Prostatakarzinoms
- Analyse in 1333 Fällen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kristin Hamborg
aus Schwerin

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. C. Stephan
 2. Prof. Dr. med. D. Schnorr
 3. Prof. Dr. med. R. Tauber

Datum der Promotion: 23. Juni 2013

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Prostatakarzinom	5
1.1.1 Epidemiologie	5
1.1.2 Charakteristik und Diagnostik des Prostatakarzinoms.....	6
1.2 PSA.....	8
1.2.1 Molekulare Formen des PSA.....	10
1.2.1.1 fPSA.....	11
1.2.1.1.1 Isoformen des fPSA	12
1.2.1.1.2 cPSA.....	13
1.2.1.2 cPSA.....	13
1.3 Weitere diagnostische und prognostische Marker.....	13
1.3.1 PSA Dichte (PSAD)	13
1.3.2 PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSAV)	14
1.3.3 Altersspezifische PSA-Werte.....	16
1.4 Biochemisches Rezidiv	16
1.4.1 Prognostische Marker zur Bestimmung des Rezidivrisikos	18
1.5 Zielsetzung der Arbeit	19
2. Material und Methoden	20
2.1 Patientenauswahl.....	20
2.2 Datenerhebung	20
2.3 PSA-Bestimmung.....	21
2.3.1 Funktionsweise des PSA-Testsystems.....	21
2.4 Statistische Datenauswertungen.....	22
3. Ergebnisse	24
3.1 Charakterisierungen des Gesamtkollektivs	24
3.2 Signifikanztestung zwischen den verschiedenen Risikogruppen	27
3.3 Korrelation und Odds-Ratio der Einflussparameter zum Rezidiv	30
3.4 Rezidivstatistik in Abhängigkeit von der Zeit - Univariate und multivariate Analysen	32
3.4.1 Auswertung der Kaplan-Meier-Kurven.....	32
3.4.2 Multivariate Analyse mithilfe der Cox-Regression	39

4. Diskussion	41
4.1 Der Stellenwert des PSA als diagnostischer Marker	41
4.2 Der PSA-Grenzwert nach radikaler Prostatektomie	44
4.3 Vergleich unserer Daten mit der aktuellen Studienlage	46
4.4 Stärken und Schwächen der eigenen Studie	48
4.5 Neue Marker zur Verbesserung der Detektion des Prostatakarzinoms.....	50
5. Zusammenfassung	53
6. Abkürzungsverzeichnis	54
7. Literaturverzeichnis.....	55
8. Anhang	69
Selbstständigkeitserklärung.....	69
Danksagung	70
Lebenslauf.....	71
Publikation	72

1. Einleitung

In dieser Arbeit soll anhand eigener Daten untersucht werden, ob neben dem etablierten Marker prostataspezifisches Antigen (PSA) - das freie prozentuale PSA (%fPSA) und die PSA-Dichte (PSAD) - für die Prognose des Prostatakarzinoms (PCa) sichere Relevanz besitzen oder ob es sich um ergänzende Faktoren im bisher genutzten Konzept handelt. Bisher wurden das PSA, das pathologische Tumorstadium (pT) sowie die Gleasonsumme (GS) als prognostische Marker herangezogen. In verschiedenen Studien, die das %fPSA und die PSAD untersuchten, zeigte sich eine deutliche Relevanz der Faktoren für die Diagnostik des PCa. Leider gibt es bislang nur wenige Studien – meist mit einem kleinen Patientenkollektiv - die sich mit der Prognose beschäftigen. Daher sind weitere Untersuchungen diesbezüglich mit einer größeren Patientenzahl nötig, um eine statistisch relevante Aussage zu ermöglichen.

Nach der Darstellung von grundlegenden Informationen über das PCa und dem PSA-Wert, werden weitere diagnostische und prognostische Marker in dieser Arbeit angeführt. Aussagen über das biochemische Rezidiv schließen diesen Abschnitt der Dissertation ab. In diesen Teilen kommt es vor allem darauf an, die grundlegenden Kenntnisse über das PCa zusammenzufügen, die in der Sekundärliteratur vermittelt werden und welche die Grundlage für die eigene empirische Untersuchung bilden. Es folgt eine differenzierte Zielsetzung und eine Darlegung der Ergebnisse. Im Anschluss werden diese mit der aktuellen Datenlage verglichen und Stärken und Schwächen der Untersuchungen diskutiert.

1.1. Prostatakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Prostatakrebs ist die häufigste maligne Erkrankung bei Männern in den USA. Laut Berechnung der American Cancer Society werden 2012 in den USA 241740 Neuerkrankungen und 28170 Todesfälle aufgrund der Erkrankung erwartet.¹

Seit Ende der 80er Jahre wurde eine steigende Inzidenz des PCa beobachtet. Lag die Inzidenz zwischen 1975 und 1985 noch bei 2,3%, so stieg die Zahl von 1985 bis 1989 auf 6%. Ein drastischer Anstieg der Neuerkrankungen wurde in den Jahren 1989-1992 beschrieben, als ein Wert von 18,9% vorlag. Als Erklärungen hierfür

wurden die Entwicklung des PSA-Screenings, sowie die Verbesserung des transrektalen Ultraschalls (TRUS) und der Biopsie angeführt.² Im Zeitraum 2000 bis 2008 ist die Inzidenz um weitere 1,9% gestiegen. Dies ist Folge eines verbesserten PSA-Screenings, wodurch mehr Krebserkrankungen aufgedeckt werden konnten und die Zahl der unentdeckten Fälle reduziert wurde.¹ Vor kurzem wurden die Ergebnisse der bislang größten Screening-Studien veröffentlicht. Die Daten der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) und des Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) waren kontrovers und werden in der Fachliteratur diskutiert.^{3,4} Die Berechnungen der ERSPC ergaben einen deutlichen Inzidenzanstieg und eine Mortalitätssenkung in der Screening-Gruppe verglichen mit Männern ohne regelmäßige PSA-Testung.⁴ In der PLCO-Studie von Andriole et al. konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden.³ Diese beiden wichtigen Studien werden in meiner Arbeit noch ausführlicher diskutiert.

Die Verteilungsrate des PCa ist weltweit sehr unterschiedlich. Laut Angaben des Robert-Koch-Instituts werden in Deutschland etwa 49000 Neuerkrankungen pro Jahr diagnostiziert. Trotz steigender Inzidenzen sinkt die Mortalitätsrate. Die frühzeitige Diagnosestellung und damit rechtzeitig eingeleitete Therapien haben die 5-Jahres-Überlebensrate auf 80% ansteigen lassen. Im europäischen Vergleich liegt Deutschland bei den Neuerkrankungen nach Schweden, Finnland, Belgien und Österreich auf Platz 5.⁵ Im Vergleich mit den USA ist die Inzidenz in asiatischen Ländern 10fach niedriger.⁶ Die afroamerikanische Bevölkerung hat - verglichen mit weißen Amerikanern - ein doppelt so hohes Risiko an Prostatakrebs zu erkranken. Somit haben Farbige, die in Amerika leben, weltweit die höchste Inzidenz.⁷ Es wird vermutet, dass genetische, ernährungsbedingte und sozialökonomische Faktoren bei diesen Beobachtungen eine entscheidende Rolle spielen.⁸

1.1.2 Charakteristik und Diagnostik des Prostatakarzinoms

Die Prostata ähnelt in Form und Größe einer Esskastanie. Sie grenzt mit ihrer nach oben gerichteten Basis an den Boden der Harnblase. Kaudal erreicht sie mit der Spitze das Diaphragma urogenitale. Ventral grenzt sie an die Symphyse und dorsal an die Rektumampulle. Von dort kann sie mittels der digital-rektalen Untersuchung (DRU) getastet werden. Die Prostata besteht aus ca. 30-50 Einzeldrüsen, die von Bindegewebe und glatten Muskelzellen umgeben sind. Sie münden in die Urethra zu

Seiten des Colliculus seminalis. Während der Ejakulation führt die Kontraktion der Muskulatur zur Exprimierung des Drüseninhaltes.⁹

Nach McNeal kann die Drüse in 4 Zonen eingeteilt werden. Die periphere Zone macht 75% des Gewebes aus; hier entstehen 90% aller Prostatakarzinome.¹⁰ Die benigne Prostatahyperplasie (BPH) entsteht meist in der Übergangszone. Die zentrale und anteriore Zone spielen bei der Erkrankung der Prostata eine untergeordnete Rolle.¹⁰ Das PCa verursacht im Anfangsstadium nur selten Beschwerden, da es peripher, d.h. entfernt der Urethra, entsteht. Es wächst multifokal als Mikrokarzinom. Meist geht es als Adenokarzinom aus den Epithelzellen der Drüse hervor, seltener sind kribriforme Karzinome, das intraduktale Urothelkarzinom und das Plattenepithelkarzinom. Bei fortgeschrittener Erkrankung kommt es zu Miktionsbeschwerden aufgrund subvesikaler Obstruktion. Tiefe Rückenschmerzen, Ischiasbeschwerden oder ziehende Beckenschmerzen können mit Knochenmetastasen zusammenhängen. Die Diagnostik beinhaltet die DRU, den TRUS sowie die Bestimmung des PSA-Wertes. Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch eine Stanzbiopsie. Bei PSA-Werten > 10 ng/ml ist eine Skelettszintigraphie zum Ausschluss von Knochenmetastasen erforderlich.^{11,12}

Die Ursachen für die Entstehung eines PCa sind noch nicht abschließend geklärt. Es wird vermutet, dass eine hormonelle Abhängigkeit des Prostatawachstums besteht. In Tierexperimenten konnte mittels chronischer Östrogen- und Androgengabe das PCa induziert werden. Untersuchungen lassen vermuten, dass Androgene Zellwachstum und Differenzierung durch Expression von Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren beeinflussen.^{13,14} Zudem spricht dafür, dass Eunuchen keinen Prostatakrebs bekommen.¹⁵ Eine weitere vermutete Ursache für die Entstehung des PCa ist genetischer Natur. Erkrankten Familienmitglieder 1. oder 2. Grades an Prostatakrebs, verdoppelt bis verdreifacht sich das Risiko ein PCa zu entwickeln.⁸

Das PCa zeigt mit dem Alter eine deutliche Zunahme. Häufig wird es zwischen dem 70.-80. Lebensjahr diagnostiziert. Mittels der DRU werden meist nur die Karzinome entdeckt, die schon die Prostatakapsel durchbrochen haben. Dabei ist die Prognose schlecht und die Behandlungsmöglichkeiten sind auf palliative Therapien beschränkt. Um Spätsymptome wie die Obstruktion der Urethra, Blutungen und schmerzvolle Metastasen zu verhindern, ist die Früherkennung des PCa wünschenswert. Die klinische Einführung des PSA-Tests Mitte der 80er Jahre ermöglichte eine

Diagnosestellung in einem frühen lokal begrenzten und damit behandelbaren Stadium.¹⁶

1.2 PSA

Seit Anfang der 70er Jahre wurden Antigene aus Prostatagewebe gewonnen. Unter anderem berichteten Ablin et al. über ein fällbares Antigen der Drüse.¹⁷ Zunächst wurde es als ein Protein aus der Samenblase beschrieben. Erst Wang et al. isolierten es 1979 aus Prostatagewebe und bezeichneten es als prostataspezifisches Antigen.¹⁸ Ein Jahr später gelang Papsidero et al. das PSA im menschlichen Serum bei PCa-Patienten nachzuweisen.¹⁹

Das PSA ist ein Glykoprotein, welches zu der Kallikrein-Familie der neutralen Serinproteasen gehört. Kallikreine sind Enzyme mit der Aminosäure (AS) Serin im aktiven Zentrum. Neben dem PSA gehören das humane Gewebekallikrein1 (KLK1) und das humane Drüsenkallikrein1 (KLK2) zu dieser Gruppe.^{20,21} Mittlerweile wurden 12 weitere Kallikreine entdeckt, sodass insgesamt 15 Kallikreine bekannt sind.²² Die biologische Funktion des PSA besteht darin, die Samenflüssigkeit zu verflüssigen und die Motilität der Spermien zu erhöhen. Die Verflüssigung erfolgt durch Proteolyse der gelformenden Proteine Seminogelin I und II.²³ Das PSA wiegt schätzungsweise 34 kDa und besteht aus 237 AS mit einem Kohlenhydrat-Anteil.¹⁸ Seine HWZ im Serum beträgt 3,5 Tage.¹¹ Die Synthese des Präproteins erfolgt in epithelialen Prostatazellen entlang der Ausführungsgänge und Azini und wird per Exozytose nach Prozessierung als ProPSA in das Drüsenlumen abgegeben. Durch eine limitierte Proteolyse, analog zu dem Prozess, bei dem aus Prokallikrein das aktive Kallikrein entsteht, wird aus dem Zymogen durch proteolytische Abspaltung von 7 AS das enzymatisch aktive PSA.^{20,24}

Das PSA kommt in der Samenflüssigkeit, im Serum und im Urin vor. Die Konzentration des PSA im Ejakulat ist mit 0,2-5 mg/ml um ein Vielfaches höher als im Blutplasma.²⁵ Es kann weitestgehend als organspezifisch bezeichnet werden. In geringen Mengen wurde es unter anderem auch in der Brustdrüse, in den Periurethraldrüsen und im Endometrium nachgewiesen.²⁶⁻²⁸ Yu et al. fanden heraus, dass 30-40% aller Mammakarzinome PSA produzieren. Dies betrifft in erster Linie das Hormonrezeptor positive Mammakarzinom.²⁹

Bei der malignen Prostataerkrankung verlieren die normalen Sekretionswege ihre Funktion. Deshalb kann das PSA nicht mehr über diesen Weg freigesetzt werden und wird zusätzlich aktiv ins Blut abgegeben. Dadurch erhöht sich die Konzentration im Serum.³⁰ Eine andere Theorie besagt, dass wichtige Barrieren zwischen Endothel und Lumen durchbrochen sind und so ein vermehrtes Übertreten des PSA ins Serum ermöglicht wird.³¹ Ein Serum-PSA-Wert unter 4 ng/ml galt als normal, wobei auch bei niedrigeren Werten ein Karzinom nicht ausgeschlossen werden kann. PSA-Werte über 4 ng/ml galten als Indikation für eine Biopsie. Osterling et al. schlugen 1993 vor, den PSA-Wert bei jüngeren Männern nach unten und bei älteren Männern nach oben zu korrigieren, da dieser im Alter kontinuierlich ansteigt. Dies soll die Sensitivität des PSA-Tests erhöhen.³² Neuere Daten einer großen Studie an ca. 3000 Männern mit einem PSA-Wert unter 4 ng/ml, welche alle nach einem Beobachtungszeitraum von sieben Jahren biopsiert wurden, zeigen eine eindeutige Korrelation des PSA mit dem Risiko ein PCa nachzuweisen. Etwa 15% der Männer entwickelten ein Karzinom, wobei eine steigende Tendenz in Abhängigkeit des PSA-Bereichs zu verzeichnen war.³³

Erhöhte PSA-Werte treten aber auch bei der BPH, Prostatitis, Irritationen und bei bestimmten Arzneimitteln auf.^{7,34} Es werden bei bis zu 20% der Männer mit PCa, PSA-Werte unter 4 ng/ml gemessen.¹⁶ Diese falsch-positiven und falsch-negativen Werte erschweren die Diagnostik des PCa. PSA-Serumwerte zwischen 4 und 10 ng/ml werden als intermediär oder diagnostische Grauzone bezeichnet, da hier die Abgrenzung zwischen BPH und PCa am schwierigsten ist.³⁵ Bei Männern mit einem PSA-Wert zwischen 4-10 ng/ml wird in ca. 25% der Fälle ein Karzinom gefunden, jedoch ist bei einem Drittel der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schon die Kapsel mit befallen.^{36,37} Die Entdeckung eines PCa bei Patienten mit Serumwerten unter 10 ng/ml ist besonders wichtig, da die Erkrankung meist noch lokal begrenzt und somit therapierbar ist.² Bei PSA-Werten über 10 ng/ml wird in ca. 55% der Fälle eine fortgeschrittene Erkrankung festgestellt.³⁸ Die PSA-Bestimmung ist aber auch für die Therapiekontrolle bedeutsam, um eventuelle Folgetherapien einzuleiten.

Es wurde und wird nach alternativen Methoden gesucht, um die Spezifität des PSA zu verbessern. Einige im Folgenden beschriebene Algorithmen dazu sind die Messung der molekularen Formen des PSA und insbesondere die Nutzung der Ratio von freiem zum Gesamt-PSA sowie weitere PSA-basierte Parameter wie die PSAD

und die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSAV). Besonders bei Männern mit PSA-Werten unter 10 ng/ml könnten so unnötige Biopsien vermieden werden.

1.2.1 Molekulare Formen des PSA

Das PSA zirkuliert in verschiedenen molekularen Formen. Im Blut liegt es zu 70-90% in Komplexen mit extrazellulären Proteaseinhibitoren vor. α_1 -Antichymotrypsin (ACT) und α_2 -Makroglobulin (A2M) sind die wichtigsten Komplexbildner im Serum.^{39,40} Das ACT hat eine molekulare Masse von 90 kDa, das A2M ist mit 780 kDa wesentlich schwerer. Beide Inhibitoren werden in der Leber synthetisiert.

In Spuren ist das PSA auch an α_1 -Antitrypsin (API) und Inter-Alpha-Trypsin-Inhibitor gebunden. Diese Formen sind jedoch medizinisch irrelevant.⁴¹ PSA kann im Serum als gebundenes PSA (cPSA) - Summe aus ACT-PSA und API-PSA - und als freies PSA (fPSA) nachgewiesen werden, beide zusammen werden als Gesamt-PSA oder totales PSA (tPSA) bezeichnet.

Extrazelluläre Proteaseinhibitoren inaktivieren das zirkulierende PSA rasch, weshalb der Spiegel an aktivem PSA im Blut schnell abfällt. Das PSA besitzt fünf Epitope. Durch die Komplexbildung mit ACT werden drei der fünf Epitope vom PSA überlagert. Bei der Reaktion mit A2M werden aufgrund dessen Größe alle Epitope verdeckt. Deshalb kann A2M gebundenes PSA nicht von Antikörpern und somit auch nicht von herkömmlichen Tests erkannt werden.⁴² Dennoch gelang es einen Test zu entwickeln, bei dem durch Immunoabsorption und Denaturierung des Komplexes bei basischem PH-Wert das PSA gelöst und mittels standardisierter Immunoassays quantifiziert werden konnte.⁴³ Zhang et al. zeigten, dass die A2M-PSA/ tPSA Ratio bei Krebspatienten (8,2%) geringer war verglichen mit der BPH-Kontrollgruppe (24,4%).⁴⁴ Die Komplexität des Tests lässt eine Einführung in die Klinik bisher nicht zu.

Das cPSA besteht zu 75% aus ACT-PSA. Die exakte Messung des ACT-PSA bereitete lange Schwierigkeiten, da auch andere Komplexe und freies ACT an die verwendeten Antikörper gebunden wurden.⁴⁵⁻⁴⁷ Erst die Entwicklung eines neuen monoklonalen Antikörpers, mit dem das ACT-PSA zusammen mit Antikörpern für fPSA oder tPSA bestimmt werden konnte, ermöglichte eine genaue quantitative Messung.⁴⁸ Der Anteil an ACT-PSA zum fPSA und PSA-API ist höher bei PCa-Patienten als bei BPH-Patienten.^{40,49,50} Dennoch ergab sich in verschiedenen

Studien kein relevanter Vorteil gegenüber dem tPSA und anderen molekularen PSA-Formen, sodass sich das ACT-PSA in der klinischen Routine nicht etabliert hat.^{51,52}

1.2.1.1 fPSA

Nach Entdeckung des fPSA 1991 von Stenman und Lilja konnte die PCa-Diagnostik deutlich verbessert werden.^{39,40} Etwa 5-30% des tPSA ist als fPSA im Serum nachweisbar. Im Gegensatz zum ACT-PSA mit einer HWZ von 20-25 h, hat das fPSA nur eine HWZ von 2-3 h im Blut.⁵³ Klinisch bedeutsam ist, dass das Verhältnis vom fPSA zum Gesamt-PSA bei Krebspatienten geringer ist als bei Patienten mit BPH.^{39,40,54-56} Gründe hierfür sind nicht abschließend geklärt. Vermutlich wird das fPSA bei BPH-Patienten durch proteolytische Spaltung so modifiziert, dass es keine Bindung mit dem ACT eingehen kann.³⁵ Die Ratio aus dem fPSA zum tPSA, welche auch als freies prozentuales PSA (%fPSA) bezeichnet wird, ist ein etablierter Parameter in der Prostatadiagnostik. Besonders bei Männern mit intermediären PSA-Werten zwischen 4-10 ng/ml konnten in Studien Vorteile gegenüber dem PSA aufgezeigt werden.^{54,57} Durch die verbesserte Spezifität können unnötige Biopsien vermieden werden.^{58,59}

Die Wahl des %fPSA-Grenzwertes bereitete in der Klinik immer wieder Schwierigkeiten, da der Wert vom Patientenalter, der Prostatagröße und vom tPSA abhängig ist. Ein fPSA-Anteil über 20 oder 25% gilt als eher unverdächtig für ein PCa. Catalona et al. untersuchten den Anteil des fPSA bei Patienten mit PCa und BPH mit PSA-Werten zwischen 4-10 ng/ml, um Richtlinien zur Abschätzung des Karzinomrisikos zu entwickeln und einen Grenzwert für anormale %fPSA-Werte zu definieren.^{54,55} Es gibt zwei Wege mit einem niedrigen Anteil an freiem PSA umzugehen. Es können alle Patienten mit einem prozentualen Anteil an fPSA unter 25% biopsiert oder das individuelle Risiko des Patienten abgeschätzt werden und dann entschieden werden, ob eine Biopsie notwendig ist. Bei der erstgenannten Methode wurden 95% der Karzinome aufgedeckt und es konnten 20% unnötige Biopsien vermieden werden.⁵⁵ Der prozentuale Anteil des fPSA war bei den BPH-Patienten signifikant höher (18%) als bei den PCa-Patienten (12%).⁵⁵ Die Messung des fPSA hat auch Probleme mit sich gebracht. Mit dem Alter des Patienten steigt auch das Prostatavolumen an, somit erhöht sich auch der Anteil an fPSA zum tPSA.

Die Ergebnisse bei Männern mit großer Prostata waren nicht signifikant.^{60,61} Bei welcher Drüsengröße die Messung des %fPSA sinnvoll ist, wird diskutiert.^{54,57,61}

1.2.1.1.1 Isoformen des fPSA

Durch verbesserte Immunoassays konnte gezeigt werden, dass drei verschiedene Isoformen des fPSA existieren: das so genannte benigne PSA (bPSA), das proPSA und das intakte PSA (iPSA). Das [-7]proPSA ist eine inaktive Form, bestehend aus 244 AS. Es wird durch Abspaltung von 7 AS zum enzymatisch aktiven fPSA. Es wurde mit PCa-Patienten assoziiert.⁶² Im Serum und Drüsengewebe liegt das proPSA in weiteren Formen vor. Bislang konnten das [-5]proPSA (Abspaltung von 2 AS), [-4]proPSA (3 AS abgespalten), [-2]proPSA (4 AS abgespalten) und das [-1]proPSA (6 AS abgespalten) nachgewiesen werden.⁶³ In der Studie von Mikolajczyk et al. konnten bei PCa-Patienten erhöhte [-2]proPSA-Werte - verglichen mit der BPH-Gruppe - festgestellt werden.⁶⁴ Durch die zusätzliche Messung des %fPSA im Verhältnis zum proPSA ($\text{proPSA/fPSA} \times 100$) bei Patienten mit PSA-Werten zwischen 2-4 ng/ml konnte die Spezifität erhöht und unnötige Biopsien vermieden werden.⁶⁵ In einer großen Studie mit 2055 Männern konnte jedoch eine verbesserte Diagnostik mittels des proPSA im Vergleich zum PSA und fPSA nicht bestätigt werden.⁶⁶ Neuere Daten zum [-2]proPSA mit einem automatisierten Testverfahren zeigen hingegen vielversprechende Ergebnisse bezüglich einer besseren Differenzierung zwischen BPH und PCa-Patienten.^{67,68}

Das iPSA ist das intakte, enzymatisch inaktive PSA. In Studien konnten bei Männern mit und ohne Krebserkrankung keine Unterschiede der iPSA-Werte im Serum festgestellt werden, aber die Ratio des iPSA zum %fPSA war signifikant höher bei Krebspatienten.⁶⁹

Durch proteolytische Abspaltung von AS (Lys 145 und Lys 182) vom PSA entsteht das bPSA.⁷⁰ Es kann im Prostatagewebe, im Serum und in der Samenflüssigkeit nachgewiesen werden. Der Anstieg des bPSA korreliert mit der Vergrößerung der Übergangszone in der Prostata. Erhöhte Werte werden bei Patienten mit BPH gefunden.⁷¹ In einer von unserer Arbeitsgruppe veröffentlichten Studie, konnte nur bei der bPSA/tPSA Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen der PCa und BPH-Gruppe festgestellt werden. Die bPSA/fPSA Ratio ergab keinen signifikanten Unterschied.⁷² Die Messung der Isoformen des fPSA hat sich bis auf die Nutzung

des fPSA selbst in der Klinik bisher nicht etabliert. Wie bereits kurz angedeutet, kann aber [-2]proPSA zukünftig eine weitere Verbesserung der Spezifität des %fPSA erzielen.^{67,68,73}

1.2.1.2 cPSA

Das komplexierte PSA ist zum größten Teil an ACT gebunden. Der Test zur Bestimmung des cPSA basiert auf der Blockierung des fPSA durch einen speziellen Antikörper.⁷⁴ Während bei Patienten mit BPH das fPSA vermehrt vorhanden ist, erhöht sich der Anteil des cPSA zum tPSA bei PCa-Patienten.³⁹

Der klinische Nutzen des cPSA ist umstritten. Der Grenzwert von 3.2 ng/ml äquivalent zum 4 ng/ml Grenzwert des tPSA zeigte ähnliche Ergebnisse in der Krebsdiagnostik.⁷⁵ Brawer et al. präsentierten, dass bei einer Sensitivität von 95% die Spezifität der Karzinomdiagnostik mittels cPSA (26,7%) höher war als mittels tPSA (21,8%).⁷⁶ In nachfolgenden Studien konnte allerdings nur ein geringer Vorteil des cPSA im Vergleich zum tPSA gezeigt werden.^{52,77} Nur in wenigen Arbeiten gab es einen deutlichen Vorteil des cPSA.⁷⁸ In keiner Studie konnte der Vorteil des cPSA oder der cPSA/tPSA Ratio verglichen mit dem %fPSA in der Diagnostik aufgezeigt werden.^{52,77,79} Trotzdem ist das cPSA als initialer Parameter dem tPSA überlegen.⁷⁵ Für die Diagnose eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie (RP) gab es ebenfalls Untersuchungen mit Einbeziehung des cPSA. Hier zeigte das cPSA bei einem Grenzwert von 0,12 ng/ml eine Spezifität von 88% und eine Sensitivität von 96%.⁸⁰

1.3 Weitere diagnostische und prognostische Marker

1.3.1 PSA Dichte (PSAD)

Stamey et al. propagierten im Jahre 1989, dass pro Gramm PCa-Gewebe das Serum-PSA um 3,5 ng/ml ansteigt, während bei einer BPH nur ein PSA-Anstieg von 0,3 ng/ml pro Gramm Gewebe zu verzeichnen ist.⁸¹ Folglich wurde der PSA-Wert in Korrelation zum Prostatavolumen gebracht. Benson et al. führten 1992 den Begriff der PSA-Density bzw. PSA-Dichte ein, um sie mit dem PSA hinsichtlich der Spezifität und Sensitivität bei der PCa-Diagnostik zu vergleichen.⁸² Sie veröffentlichten

Nomogramme für den PSA-Wert-Bereich 4,1-10 ng/ml, die jedem PSAD-Wert ein definiertes PCa Risiko von 3-100% zuordnen.⁸³

Das Prostatavolumen kann mittels TRUS oder durch Wiegen des pathologischen Präparates nach RP bestimmt werden. Saidi et al. konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Messmethoden feststellen.⁸⁴ Andere Studien zeigten die Ungenauigkeiten des TRUS auf, da die Messung meist subjektiv ist.^{85,86} Es wird angenommen, dass der Quotient aus dem PSA-Wert und dem Prostatavolumen bei Krebspatienten höher ist als bei BPH-Patienten.

In gutartig vergrößerten Zellen wird vermehrt PSA gebildet. Da aber die Sekretionswege nicht zerstört sind wie bei PCa-Patienten, wird verhältnismäßig weniger PSA bei der BPH freigesetzt. Viele Studien zeigten, dass eine $PSAD > 0.15 \text{ ng/ml/cm}^3$ die Rate der neu aufgedeckten Krebserkrankungen erhöht.^{87,88} Kürzlich publizierten Radwan et al., dass ein PSAD-Wert über 0.2 ng/ml/g auch stark mit einem extrakapsulären Tumorbefall korreliert.⁸⁹ Bei Patienten mit gutartig vergrößerter Prostata und PSA-Werten von 4-10 ng/ml kann die PSAD-Bestimmung unnötige Biopsien im weiteren Verlauf vermeiden.⁹⁰ Insbesondere bei initial negativer Stanzbiopsie lassen sich durch Bestimmung der PSAD weitere Biopsien verhindern.⁹¹ Zumeist wurde die Effektivität der PSAD gegenüber dem tPSA gezeigt,⁹²⁻⁹⁵ wobei nur wenige Studien einen positiven Effekt der PSAD mit dem %fPSA aufzeigen konnten.^{94,96} Andere Studien konnten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich PSAD mit dem %fPSA feststellen.^{97,98}

Werden Männer mit gleich hohen PSA-Werten, aber unterschiedlicher Prostatagröße verglichen, ist eine kleine Prostata stärker mit einem aggressiven Krebs assoziiert.²⁴ In einer prospektiven Studie an 773 Männer zeigte die PSAD vergleichbare Ergebnisse mit dem %fPSA, das postoperative Tumorstadium und die Aggressivität vorherzusagen.⁹⁹ Die Aussagekraft der PSAD wird jedoch limitiert durch den altersspezifischen PSA-Anstieg und durch die 10%ige Fehlerquote bei Bestimmung des Drüsenvolumens mittels transrektalen Ultraschalls. Etwa 50% der Karzinome können aber bei intermediären PSA-Werten mit dem PSAD-Grenzwert von $0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$ nicht gefunden werden.⁹⁹

1.3.2 PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSAV)

Bei Patienten, mit einem sich entwickelnden PCa, ist ein kontinuierlicher Anstieg des PSA im Serum erkennbar. Carter et al. machten diese Beobachtung als erstes und stellten fest, dass ein Anstieg von 0.75 ng/ml im Jahr das Risiko einer Krebserkrankung signifikant erhöht.^{100,101} Andere Studien konnten dies nicht bestätigen.^{36,102} Die Spezifität der PSAV ist hoch, aber die Sensitivität ist bei Männern mit niedrigen PSA-Werten zu gering, um Biopsien zu vermeiden. Bei Patienten mit initialen PSA-Werten < 4 ng/ml lag die Spezifität bei > 90%, die Sensitivität jedoch nur bei 11%. Bei Männern mit PSA-Werten zwischen 4-10 ng/ml lag die Sensitivität bei 79%. Die Intervalle, in denen das PSA gemessen wurde, betragen 1-2 Jahre.¹⁰²

Biopsien sollten bei Männern mit initialen PSA-Werten unter 4 ng/ml, welche innerhalb kurzer Zeit über 4 ng/ml ansteigen, durchgeführt werden.^{103,104} Im Rahmen der ERSPC-Studie mit zwei gemessenen PSA-Werten im Abstand von 4 Jahren wurde bei 1689 Männern kein klinisch relevanter Nutzen der PSAV oder PSA-Verdopplungszeit gefunden.¹⁰⁵ Bei der Empfehlung sehr niedriger Grenzwerte für die Berechnung der PSAV, z.B. 0,4 ng/ml/Jahr¹⁰⁶, ist besonders bei nur kurzen Beobachtungsintervallen die Gefahr groß, dass bereits durch die biologische Variabilität des PSA-Wertes eine Überschreitung dieses Grenzwertes erreicht wird, ohne dass ein PCa vorliegt.¹⁰⁷

Schnelles präoperatives Ansteigen des PSA-Wertes erhöht die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nach RP und erhöht das Risiko, an den Folgen der Krebserkrankung zu sterben. Patel et al. untersuchten diesen Sachverhalt in ihrer Studie und bestätigten dies.¹⁰⁸ Patienten mit einer PSAV von über 2 ng/ml/Jahr erlitten signifikant häufiger Rezidive als Patienten unter diesem Wert.¹⁰⁸ Zudem fanden Patel et al. heraus, dass Patienten mit einem PSA-Wert-Anstieg von über 2 ng/ml pro Jahr häufig sowohl pT3-Tumore über 1 cm³ Größe als auch positive Schnittränder haben.¹⁰⁸

Partin et al. schlugen zur Differenzierung von Lokalrezidiv und Fernmetastasen eine Kombination aus GS, PSAV und Tumorstadium vor.¹⁰⁹ Mit der postoperativen PSA-Verdopplungszeit kann besser zwischen systemischer und lokaler Progression unterscheiden werden, was die Wahl der Therapie erleichtert. Eine kurze PSA-Verdopplungszeit (< 6 Monate) erwies sich bei einer GS über 7 und einem PSA-Anstieg innerhalb von 2 Jahren nach kurativer Therapie als Risikofaktor einer Fernmetastasierung.¹¹⁰

Pound et al. untersuchten Männer nach RP.¹¹¹ Zum erneuten PSA-Anstieg kam es bei der Hälfte der Patienten nach 1-2 Jahren, bei zwei Drittel der Patienten nach 5 Jahren. Metastasen traten durchschnittlich nach 8 Jahren auf.¹¹¹ Unter anderem berichteten Freedland et al. über ein erhöhtes Risiko an PCa zu versterben, wenn die PSA-Verdopplungszeit nach einem PSA-Rezidiv unter 3 Monaten liegt.¹¹²

1.3.3 Altersspezifische PSA-Werte

In diversen Studien wurde gezeigt, dass der PSA-Wert im Alter ansteigt, was Ausdruck einer gleichzeitigen Vergrößerung der Prostata ist.^{32,113} Dies ist aber meist auf die ansteigende Prävalenz der BPH zurückzuführen.

Oesterling et al. sowie Dalkin et al. wiesen darauf hin, altersspezifische PSA-Normwerte zu beurteilen.^{32,114} Die Arbeitsgruppe um Oesterling et al. stellten fest, dass bei Männer unter 50 Jahren ein PSA-Wert < 2.5 ng/ml und bei Männer in den 70ern ein PSA-Wert zwischen 0-6,5 ng/ml als normal anzusehen ist.³² Die vorgeschlagenen altersabhängigen PSA-Grenzwerte haben sich in der Praxis jedoch nicht durchgesetzt. Aktuelle Studien zeigen, dass bei den von Oesterling gewählten Grenzwerten eine Vielzahl der Karzinome übersehen werden.^{115,116}

1.4 Biochemisches Rezidiv

Trotz früher Behandlung lokal begrenzter PCa mittels RP erleiden abhängig von der Risikoklassifikation bis zu 35% aller Patienten ein biochemisches Rezidiv.¹¹⁷ Nur 34% dieser Patienten entwickeln auch Metastasen.^{111,118} Jahrzehntlang wurde nach prognostischen Indikatoren gesucht, die es ermöglichen, das Risiko eines Rezidivs vorherzusagen.

Im Jahre 2004 gelang es Freedland et al. retrospektiv 459 Männer zu erfassen, die prostatektomiert wurden.¹¹⁹ In einer multivariaten Analyse wurde das Patientenalter, die Rasse, das Serum-PSA, das klinische Stadium sowie die GS und das prozentual befallene Biopsat in Beziehung zur postoperativen PSA-Wert-Erhöhung gesetzt. Freedland et al. entwickelten ein Modell zur Einschätzung eines gering-, mittel- oder hochgradigen Risikos, innerhalb von 2 Jahren nach RP ein Rezidiv zu erleiden. Zur Einordnung von Patienten in eine der 3 Kategorien eigneten sich das Serum-PSA, die GS und das im Biopsat prozentual befallene Gewebe.¹¹⁹ In der klinischen Praxis

werden heute meist der PSA-Wert, die GS und das klinische Stadium benutzt, um Aussagen zur Gefahr eines Rezidivs machen zu können.¹²⁰⁻¹²²

Bei der RP werden in der Regel alle PSA-produzierenden Zellen entfernt, sodass postoperativ kein PSA-Wert mehr messbar sein sollte. Ein biochemisches Rezidiv nach chirurgischem Eingriff ist definiert als ein messbarer oder nachweisbarer PSA-Wert-Anstieg. Patienten ohne PSA-Wert-Anstieg nach der Operation gelten als geheilt.¹²²

Vor allem bei Männern mit einem kapselüberschreitenden Tumor und einer GS über 6 sollten auch noch Jahre nach der operativen Entfernung der Prostata engmaschige Kontrollen des PSA-Wertes erfolgen. Auch nach einem rezidivfreien Intervall von 5 Jahren, ist ein Wiederauftreten der Erkrankung möglich.¹²³ Verlässt man sich auf den Biopsiefund, besteht die Gefahr, Patienten mit organbegrenzten, hoch differenzierten PCa bei der PSA-Wert-Kontrolle zu vernachlässigen.

In der Studie von Ploussard et al. konnte gezeigt werden, dass ein hoher Prozentsatz von Männern bei der Tumorklassifikation falsch eingeordnet wird.¹²⁴ Im Allgemeinen ist bei der Bestimmung der GS eine Korrelation der Histologien von Biopsie und Prostatapräparat in nur 43% der Fälle beschrieben. Etwa 40% der Histologien der Biopsie werden unterschätzt und 15% überschätzt.¹²⁵ Ein klinisches Rezidiv geht praktisch immer mit Erhöhung des PSA-Wertes einher und ist häufig mit einer Einschränkung der Lebensqualität verbunden.¹¹⁸ Nur in sehr seltenen Fällen von stark entdifferenzierten Tumoren wie neuroendokrinen Karzinomen ist meist kein PSA-Wert-Anstieg nachweisbar, da diese Tumore die Fähigkeit zur PSA Produktion verloren haben.

Freedland und Kollegen untersuchten in einer Serie PSA-Werte zwischen 0,1-0,5 ng/ml, um den Nadir nach RP zu finden, an dem es sehr wahrscheinlich ist, ein Rezidiv innerhalb eines Jahres zu entwickeln und mit 100%iger Wahrscheinlichkeit innerhalb von 3 Jahren erneut zu erkranken.¹²¹ Für Patienten mit postoperativen PSA-Werten zwischen 0,01 und 0,1 ng/ml lag das Risiko, PSA-Werte > 0,1 ng/ml zu entwickeln, nach einem Jahr bei 36% und nach 3 Jahren bei 67%. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit postoperativen PSA-Werten zwischen 0,2-0,3 ng/ml ein 1- und 3-Jahres-Risiko von 87% bzw. 100% ein Rezidiv zu entwickeln. Nach diesen Beobachtungen wurde die Grenze des PSA-Wertes nach RP zur Definition eines biochemischen Rezidivs auf 0,2 ng/ml gesetzt.¹²¹

Trotz allem ist die Aussagekraft einer definierten PSA-Wert-Grenze zur Rezidivbestimmung begrenzt. Es lassen sich schwer Aussagen über Fernmetastasen oder über die Mortalität machen. Stephenson et al. untersuchen 3125 Patienten, die prostatektomiert wurden. Die Definition des PSA-Wertes $> 0,4$ ng/ml und weiter ansteigende Werte zeigte die beste Korrelation zur späteren Ausbildung von Fernmetastasen.¹¹⁸ Nguyen et al. untersuchten Männer mit PSA-Werten über 20 ng/ml.¹²⁶ Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 94 Monaten war ein erneutes Ansteigen des PSA bei 58,6% Patienten feststellbar.¹²⁶

1.4.1 Prognostische Marker zur Bestimmung des Rezidivrisikos

Barlow et al. prüften in ihrer Studie, inwiefern das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der RP in Bezug auf das Rezidivrisiko eine Rolle spielt.¹²⁰ Das biochemische Rezidiv wurde als PSA-Wert $\geq 0,2$ ng/ml mindestens 28 Tage nach Operation definiert. In der univariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass Patienten über 65 Jahre ein signifikant erhöhtes Risiko haben an einem Rezidiv zu erkranken. In der multivariaten Analyse, bei der die Variablen PSA, GS und klinisches Stadium mit einbezogen wurden, spielte das Alter keine signifikante Rolle. Ein Grund hierfür ist, dass sich ältere Patienten meist zu einem späteren Zeitpunkt für eine Operation entscheiden, wenn der Krebs schon weiter fortgeschritten ist.¹²⁰

In einer aktuellen Studie mit ca. 3000 Patienten, bei denen präoperativ mehrere PSA-Werte vorlagen, wurde der alleinige PSA-Wert mit der PSAV verglichen. Hierbei konnte keine der beiden PSA-Definitionen PSAV und PSA-Verdopplungszeit die Vorhersagekraft des alleinigen PSA-Wertes zum biochemischen Rezidiv verbessern.¹²⁷

In den letzten Jahren wurden vor allem das %fPSA und die PSAD als neue prognostische Indikatoren zur Vorhersage des Rezidivrisikos untersucht. Hier zeigte die präoperative Messung des %fPSA vielversprechende Ergebnisse.¹²⁸ Okegawa et al. untersuchten das %fPSA bei 53 Männern, von denen 18 ein Rezidiv nach RP bekamen.¹²⁹ Im Vergleich zu den Patienten ohne Rezidiv traten signifikant niedrigere Werte bei den Patienten mit Rezidiv auf. Es fehlen bislang Studien mit großem Patientenkollektiv, um das Ergebnis zu bestätigen. Die PSAD erwies sich ebenfalls als hilfreicher Parameter um Aussagen über ein biochemisches Rezidiv nach RP zu machen.^{130,131} Radwan et al. demonstrierten an 1327 Patienten, dass die PSAD in

Bezug auf ein biochemisches Rezidiv eine höhere Aussagekraft im Vergleich zum PSA-Wert hat.⁸⁹ In der retrospektiven Studie von Brassell et al. konnte dies nicht bestätigt werden. Hier zeigte sich der PSA-Wert als besserer Parameter.¹³²

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Der PSA-Wert ist ein bekannter diagnostischer und prognostischer Marker in der Tumordiagnostik. In den letzten Jahren wurden vermehrt molekulare Formen des PSA untersucht, die vor allem die Spezifität des PSA verbessern sollten. Hierbei spielten die PSAD und das %fPSA eine entscheidende Rolle. Nur wenige Studien befassten sich bislang mit der Aussagekraft dieser Parameter zum Rezidivrisiko des PCa. In der klinischen Routine werden der PSA-Wert, die GS und das klinische Stadium als Indikatoren herangezogen.

In dieser Arbeit sollen anhand eigener Daten neben den klassischen Faktoren das %fPSA und die PSAD als Prognoseparameter des biochemischen Rezidivs untersucht werden.

Hierbei wird besonders auf folgende Fragestellung eingegangen:

1. Wie sind das %fPSA und die PSAD im Vergleich zu den klassischen Parametern zu bewerten?
2. Verbessert sich die Vorhersagekraft der klassischen Parameter unter Einbeziehung der beiden Faktoren?
3. Welcher der klassischen oder vermuteten Parameter hat den größten Einfluss auf die Prognose?

2. Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl

Alle für diese Studie ausgewählten Männer wurden laparoskopisch, zum Teil roboterassistiert, im Zeitraum von Mai 1999 bis Dezember 2007 in der urologischen Klinik, Charité Campus Mitte radikal prostatektomiert. Eingeschlossen wurden Patienten, die eine Nachbeobachtungszeit aufzuweisen hatten. Ausschlusskriterien waren eine Vorbehandlung der Prostata mit Antiandrogenen sowie fehlende Angaben zu den %fPSA-Werten. Ebenso wurden Patienten mit Zustand nach transurethraler Resektion der Prostata (TURP) oder anderen Voroperationen der Prostata ausgeschlossen. Ein fehlender Tumornachweis im Prostatektomiepräparat trotz tumorpositiver Stanzbiopsie war auch ein Ausschlusskriterium.

2.2 Datenerhebung

Die erforderlichen Patientendaten wurden retrospektiv aus archivierten Patientenakten, Krankenblättern, Befunden der histopathologischen Untersuchung, Operationsberichten, Anamnesebögen sowie Entlassungsbriefen erhoben. Fehlende Daten wurden der Software MEDVISION entnommen.

Bei den Patienten wurden postoperativ anhand des pathologischen Präparates die GS und das pT bestimmt. Aufgrund der oft inhomogenen auswärtigen Biopsiefunde erfolgte kein Vergleich der Biopsie- und Prostatektomiepräparate. Die Einteilung der GS erfolgte in 3 Gruppen: Gleason < 7, Gleason 7 und Gleason > 7. Mithilfe der GS wird das PCa histologisch anhand Entdifferenzierungsraten der Tumorzellen bewertet. Dabei werden die häufigsten und zweithäufigsten Zellmuster bestimmt und miteinander addiert (Werte 2-10 sind möglich). Ein hoher Wert spricht für eine schlechte Differenzierung.

Beim pT wurden zwei Klassen gebildet: pT = 2 und pT ≥ 3. Beim Stadium pT2 ist die Tumorlokalisierung noch innerhalb der Prostatakapsel, wo hingegen beim pT3 der Tumor die Prostatakapsel durchbrochen hat.

Ein weiteres Kriterium waren die Absetzungsränder (R). Nach RP wurde zwischen den Stadien R0 (in der Histopathologie konnte mikroskopisch kein Tumor an den Absetzungsrändern nachgewiesen werden), R1 (mikroskopisch konnten an den

Resektionsrändern kleine Tumoranteile nachgewiesen werden) und RX (das Vorhandensein eines Residualtumors konnte nicht beurteilt werden) unterschieden. Die postoperative Patientenbetreuung erfolgte teils in der Poliklinik Charité Mitte, teils außerhalb, z.B. bei niedergelassenen Ärzten. Alle Patienten ohne Rezidiv hatten mindestens ein postoperatives Intervall von 3 Jahren. Alle Patienten wurden kontaktiert, um das eventuelle Vorhandensein eines Rezidivs festzustellen. Ein Anstieg von über 0,1 ng/ml oder mindestens 2 gemessene Werte von 0,1 ng/ml wurden als biochemisches Rezidiv gedeutet.

2.3 PSA-Bestimmung

Bei allen Männern erfolgte die präoperative PSA-Wert-Bestimmung stets im Institut für Laboratoriumsmedizin in der Charité. Falls nur der auswärtig bestimmte PSA-Wert vorhanden war, wurde der Patient für die Auswertung ausgeschlossen. Die Messung des fPSA wurde bei Patienten mit PSA-Werten über 2 ng/ml bzw. ab dem Jahr 2000 bei Messwerten über 1 ng/ml durchgeführt. Präoperativ erfolgte die Bestimmung des Prostatavolumens mittels TRUS mit dem Gerät *Combison 330, Kretz Technik, Zipf, Österreich*. Die PSAD – der Quotient aus dem TRUS-Volumen und dem PSA-Wert - konnte somit errechnet werden. Bei den Patienten, die von Mai 1999 bis Januar 2007 operiert wurden, kam der PSA-Immulate-Test (früher *Diagnostic Products Corporation*, jetzt *Siemens Medical Solutions Diagnostics*) zur Anwendung. Im Januar 2007 gab es eine einmonatige Übergangsphase, bei der zusätzlich der PSA-ElecSYS-Test (*Roche Diagnostics Corporation*) benutzt wurde. Nach dieser Probezeit wurde alleine der PSA-ElecSYS-Test, wie auch vorher in der gesamten Charité bereits, verwendet. Die beiden angewandten Testsysteme unterschieden sich signifikant ($p < 0,0001$) bezüglich der PSA- und der %fPSA-Werte. Aufgrund dessen wurde die Patienten des Zeitraums Februar bis Dezember 2007, die ausschließlich PSA- und fPSA-Messwerte mit dem ElecSYS-Testsystem hatten, ausgeschlossen.

2.3.1 Funktionsweise des PSA-Testsystems

Bei dem PSA-Immulate-Test, einem immunometrischen Festphasen Chemolumineszenz Assay, besteht die feste Phase aus Polystyrolkugeln, die mit

polyklonalen PSA-Antikörpern von der Ziege beschichtet sind. Die Patientenprobe und eine weitere Reagenz, bestehend aus einer konjugierten alkalischen Phosphatase mit monoklonalen PSA-Antikörpern von der Maus, werden zusammen mit den Kugeln inkubiert. Während der Inkubation bildet sich ein Sandwichkomplex aus dem PSA des Patienten und den Antikörpern vom Reagenz und der Festphase. Ungebundenes Enzymkonjugat wird anschließend in einem Waschschrift entfernt. Zuletzt wird nach Zugabe des Chemolumineszenz-Substrats die Lichtemission gemessen. Diese ist proportional zum tPSA.

Beim Testverfahren liegt die untere Nachweisgrenze bei 0.03 ng/ml.

Die Bestimmung des fPSA erfolgte mittels des Free-PSA-Immolute-Testkits. Das Messprinzip funktioniert analog zum oben beschriebenen Testsystem. Die Testkits für das tPSA und fPSA müssen pro Patientenprobe vom gleichen Hersteller angewandt werden. Andernfalls ist der fPSA/tPSA- Quotient (%fPSA) mit einer zu großen Fehlerwahrscheinlichkeit behaftet. Beim Messverfahren des fPSA liegt die Nachweisgrenze bei 0.02 ng/ml.

2.4 Statistische Datenauswertungen

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Programme SPSS Version 18 und MedCalc (*Medcalc Software, Mariakerke, Belgien*) für Windows. Zunächst wurde hierfür die Microsoft Excel-Tabelle, die während der Dateneingabe erstellt wurde und alle relevanten Patientendaten enthielt, in eine SPSS-Tabelle überführt, sodass die Patientendaten deskriptiv ausgewertet werden konnten. Hierzu gehörten die Berechnung der Lage- und Streuungsmaße sowie die minimalen und maximalen Werte. Zur Überprüfung der Signifikanz wurde bei 2 unabhängigen Variablen der Mann-Whitney-U-Test und bei mehreren Variablen der Kruskal-Wallis-Test angewandt. Mit diesen nichtparametrischen Tests konnte die Signifikanz für PSA, PSAD, %fPSA und Prostatavolumen in Bezug auf Absetzungsrän der, GS, Tumorstadium und Rezidiv bestimmt werden. Die Verteilung der %fPSA- und PSAD-Werte der Patienten wurden der entsprechenden Gleason-Kategorie zugeordnet und mit Box-Plots graphisch dargestellt. Die Berechnung der Korrelation erfolgte mittels des Spearman-Rank-Korrelationskoeffizienten (r_s). Ein positives Vorzeichen ($r_s > 0$) symbolisierte einen gleichsinnigen Zusammenhang, ein negatives

Vorzeichen ($r_s < 0$) ließ einen gegenläufigen Zusammenhang der Variablen erkennen. Zur Untersuchung wie stark die Risikofaktoren mit der Prognose zusammenhängen, kam die Odds-Ratio zur Anwendung. Die Odds-Ratio, auch Chancenverhältnis genannt, beschreibt den Quotient zwischen den Chancen der Fallgruppe und der Kontrollgruppe, einem Risiko ausgesetzt gewesen zu sein. Die Zahl unter 1 bedeutete dabei, dass die Odds der ersten Gruppe größer waren. Die Odds der zweiten Gruppe waren größer bei einer Zahl über 1. Wenn es keinen Unterschied hinsichtlich der Prognose zwischen den Gruppen gab, wurde die Odds-Ratio mit 1 angegeben.

Zur Prüfung der prognostischen Aussagekraft des %fPSA und der PSAD hinsichtlich des Rezidivrisikos wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Die Produkt-Limit-Methode nach Kaplan-Meier erlaubte differenzierte Analysen zum biochemischen Rezidiv; sie stellte Berechnungen zu jedem Zeitpunkt an, an dem ein Rezidiv erfolgte.

Die multivariate Statistik erfolgte über die Cox-Regression. Mithilfe der Cox-Regression wurde untersucht, ob die Hazardfunktion von Kovariaten beeinflusst wurde, d.h., ob vermutete Einflussgrößen einen prognostischen Wert für das Rezidiv besaßen. Die dabei angewandte schrittweise Analyse hatte das Ziel, die Parameter, die den größten Einfluss auf das Rezidivrisiko haben, herauszufinden.

Bei der vorwärts gerichteten Methode wurde für jede Kovariate geprüft, ob sie einen signifikanten Einfluss ausübte. Hierzu erfolgte die Berechnung des Chi²-Wertes und des zugehörigen p-Wertes. Die Kovariate mit dem kleinsten p-Wert wurde in die Modellgleichung aufgenommen, wenn der p-Wert kleiner als 0.05 war. Die Variable mit dem nun kleinsten p-Wert ging als zweite Variable in die Gleichung ein. Es wurde für jede Kovariate in der Gleichung geprüft, ob ihr Entfernen aus der Gleichung eine signifikante Verschlechterung des Modells bewirkte. Hierfür kam der Likelihood-Ratio-Test (LR-Test) zum Einsatz. Es wurde die Kovariate wieder aus der Modellgleichung entfernt, deren p-Wert am größten war, falls er größer als der Grenzwert für den Ausschluss ausfiel. Umgekehrt wurde bei der rückwärts gerichteten Methode vorgegangen. Zunächst wurden alle Variablen in die Gleichung aufgenommen und dann schrittweise die nicht geeigneten Variablen aus der Gleichung entfernt. Die Signifikanz wurde mit $p < 0.05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Charakterisierungen des Gesamtkollektivs

Zur Analyse des Gesamtkollektivs wurden die Daten von 1923 Männern im Alter von 37-75 Jahren herangezogen. Das mediane Alter am Operationstag betrug 63 Jahre. Bei dem mittels TRUS gemessenem Prostatavolumen konnten Werte zwischen 7 bis 190 ml (Median 33 ml) aufgezeichnet werden. In 659 Fällen wurde bei der DRU ein positiver Tastbefund ermittelt.

Tabelle 1 Klinisch-pathologische Charakterisierung des Gesamtkollektivs

Patientenalter (in Jahren)	
Stichprobenumfang (n)	1923
Median (Min-Max)	63 (37 - 75)
Prostatavolumen (cm ³) mittels TRUS	
n	1883
Median (Min-Max)	33 (7 - 190)
Tastbefund mittels DRU	
positiv	659/1888
negativ	1229/1888
Pathologisches Stadium	
pT2	1374/1912 (71,86%)
pT3/4	538/1912 (28,14%)
GS des Prostatektomiepräparates	
<7	685/1904 (35,98%)
7	899/1904 (47,22%)
>7	320/1904 (16,81%)
Biochemisches Rezidiv	
< 0.1	1512/1923 (78,63%)
≥ 0.1	317/1923 (16,48%)
k.A.	94/ 1923 (4,89%)

k.A. (keine Angabe)

Bezüglich der histopathologischen Auswertung ergaben sich die folgenden Befunde. Bei der Mehrzahl der Patienten (n = 899, entspricht 47,2%) wurde anhand des Prostatektomiepräparates eine GS von 7 ermittelt. Etwa ein Drittel der Männer hatte eine GS unter 7 (36,0%) und bei der Minderheit der Patienten konnte eine GS über 7 (16,8%) nachgewiesen werden. Ein pT2 wiesen 71,9% und ein pT3 28,1% der betroffenen Männer auf. Von dem Gesamtkollektiv bekamen 16,5% ein Rezidiv. Genau 78,6% der Patienten hatten zum Abfragezeitpunkt keine PSA-Wert-Erhöhung aufzuweisen. Bei 4,9% der Männer konnte das Vorhandensein eines biochemischen Rezidivs nicht beurteilt werden. Die Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien ergab ein Patientenkollektiv von 1333, das im Folgenden ausgewertet werden konnte. Die Gründe für die Differenz von 590 Patienten zum initialen Gesamtkollektiv von 1923 Männern wurden in der Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 Darstellung der Ausschlusskriterien mit dem jeweiligen Stichprobenumfang

Ausschlusskriterien	Stichprobenumfang (n)
Vorbehandlung der Prostata mit Antiandrogenen	182
Kurze bzw. keine Nachbeobachtungszeit	78
Zustand nach TURP	23
Fehlendes %fPSA	61
Postoperativ kein Tumor nachweisbar	4
Roche PSA-Testsystem	242
Gesamt eingeschlossen	1333

Die Daten der 1333 Patienten wurden deskriptiv aufgearbeitet. Die Darstellung erfolgte tabellarisch (Tabelle 3). Der mediane PSA-Wert betrug 7,7 ng/ml, wobei hier eine große Spannweite zu beobachten war. Die medianen Werte des %fPSA wurden mit 9,0% und die PSAD mit 0,22 ng/ml/cm³ ermittelt. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum zwischen RP und Abfragedatum betrug 5 Jahre (60,3 Monate).

Tabelle 3 Klinisch-pathologische Charakterisierung des Patientenkollektivs

Patientenalter (in Jahren)	
MW± SD	62,0 ± 5,8
Median (Min-Max)	63 (43 - 75)
PSA (ng/ml)	
MW± SD	9,04 ± 5,57
Median (Min-Max)	7,7 (1,3 - 50,7)
%fPSA (%)	
MW± SD	10,08 ± 5,42
Median (Min-Max)	8,96 (1 - 41)
Prostatavolumen (cm³)	
MW± SD	38,81 ± 18,62
Median (Min-Max)	35 (11 - 190)
PSAD (ng/ml/cm³)	
MW± SD	0,27 ± 0,20
Median (Min-Max)	0,22 (0,02 - 1,66)
Pathologisches Stadium (pT)	
pT2	940/1333 (70,5%)
pT3/4	393/1333 (29,5%)
GS des Prostatektomiepräparates	
<7	479/1333 (38,9%)
7	624/1333 (46,8%)
>7	230/1333 (17,3%)
Biochemisches Rezidiv	
< 0.1	1097/1333 (81,8%)
≥ 0.1	242/1333 (18,2%)
Nachbeobachtungszeit (Monaten)	
MW± SD	65,55 ± 26,58
Median (Min-Max)	60,3 (0,2 - 135)
Zeitpunkt des Rezidivs (Monaten)	
MW± SD	32,31 ± 27,50
Median (Min-Max)	26,65 (0 - 133)

3.2 Signifikanztestung zwischen den verschiedenen Risikogruppen

Im Folgenden wurden die berechneten Medianwerte und Konfidenzintervalle für das PSA, %fPSA, die PSAD und das Prostatavolumen in Bezug auf verschiedene Risikogruppen auf Signifikanz getestet. Bei der Gegenüberstellung der Absetzungsränder R0 und R1 waren das PSA, das %fPSA und die PSAD unterschiedlich signifikante Parameter (Tabelle 4). Hinsichtlich des Volumens der Prostata gab es keine Unterschiede zwischen der R0- und R1-Gruppe. Bei der Gegenüberstellung der Tumorstadien pT2 und pT3/4 zeigten sich signifikante Unterschiede für alle untersuchten Parameter.

Die Darstellung des Gradings erfolgte in Form von drei Gleasonkategorien. Mit steigender Gleasonkategorie konnten sinkende prozentuale Anteile des fPSA und steigende PSAD-Werte nachgewiesen werden. Zur visuellen Unterstützung erfolgte die graphische Darstellung in Form von Box-Plots. Auch hier wurden drei Gleasonkategorien gebildet.

Die Anwendung des Kruskal-Wallis- bzw. Mann-Whitney-Tests in dieser Gruppe zeigte aber keine Signifikanz zwischen den Gleason-Kategorien 7 und > 7 in Bezug auf die Parameter %fPSA und das Volumen. Hier konnten nur signifikante Unterschiede für das PSA und die PSAD in allen drei untersuchten Kategorien aufgezeigt werden.

In der Tabelle 4 erfolgte auch die Darstellung der Einflussgrößen PSA, %fPSA, PSAD und des Volumens im Hinblick auf das Rezidivrisiko. Die Betrachtung des %fPSA ergab eine geringe Signifikanz zwischen den Vergleichsgruppen der Männer mit Rezidiv und ohne postoperative PSA-Erhöhung. Die PSAD und das PSA zeigten im gleichen Zusammenhang eine höhere Signifikanz.

Tabelle 4 Signifikanztestung durch Gegenüberstellung ausgewählter Parameter

	PSA (ng/ml)	%fPSA (%)	PSAD (ng/ml/cm³)	Volumen (cm³)
R0	7,32 (7,1 - 7,6) 5,24/ 10,50	9,4 (8,86 - 9,83) 6,48/ 13,20	0,2 (0,19 – 0,21) 0,13/ 0,30	35 (34 - 35) 26/ 48
R1	8,6 (8,2 - 9,2) 5,98/ 13,25	8,40 (7,78 - 8,92) 5,89/ 11,50	0,26 (0,24 – 0,29) 0,16/ 0,39	33 (32 – 35) 26/ 45
p-Wert	< 0,0001	=0,0004	< 0,0001	=0,3194
pT2	7,35 (7,10 - 7,69) 5,20/10,50	9,40 (9 - 9,73) 6,50/ 12,96	0,20 (0,19 - 0,21) 0,13/ 0,30	35 (34 - 36) 27/ 50
pT3/4	8,61 (8,20 - 9,30) 6,20/ 13,40	8,00 (7,4 - 8,54) 5,83/ 11,71	0,27 (0,25 - 0,29) 0,18/ 0,42	33 (30 - 35) 25/ 41
p-Wert	< 0,0001	= 0,0002	< 0,0001	= 0,0001
Gleasonkat. <7	7,18 (6,63 - 7,50) 4,97/ 10,30	10 (9,32 - 10,54) 6,88/ 13,59	0,19 (0,18 - 1,20) 0,12/ 0,28	35 (35 - 38) 28/ 50
Gleasonkat.=7	7,60 (7,25 - 7,97) 5,40/ 10,90	8,7 (8,12- 9,23) 6,00/ 12,40	0,23 (0,22 - 0,24) 0,15/ 0,34	33 (32 - 35) 25/ 43
Gleasonkat. >7	9,72 (8,93 - 10,5) 6,70/14,00	9,72 (8,93 - 10,5) 6,70/ 14,00	0,26 (0,24 - 0,31) 0,17/ 0,45	35 (32 - 37) 26/ 45
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001*	< 0,0001	< 0,0001**
Rez0	7,44 (7,23 - 7,72) 5,3/ 10,6	9,26 (8,83 - 9,60) 6,34/ 12,93	0,21 (0,20 - 0,22) 0,13/ 0,32	35 (34 - 35) 27/ 48
Rez1	8,90 (8,30-10,37) 6,33/ 13,70	8 (7,22 - 8,79) 6,07/ 11,43	0,28 (0,26 - 0,31) 0,18/ 0,44	30 (30 - 33) 25/ 42
p-Wert	< 0,0001	= 0,0042	< 0,0001	= 0,0007

Die Daten sind als Median (95% Konfidenzintervall) und als 1./3. Quartile dargestellt. Die Bestimmung der Irrtumswahrscheinlichkeit (p) erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test für zwei unverbundene Stichproben. Die Bestimmung der Irrtumswahrscheinlichkeit (p) für mehr als 2 unverbundene Stichproben erfolgte mittels des Kruskal-Wallis-Tests.

* keine Signifikanz (p = 0,1453) zwischen Gleason-Kat. = 7 vs. > 7 im Kruskal-Wallis und Mann-Whitney-U-Test

** keine Signifikanz (p = 0,3793) zwischen Gleason-Kat. = 7 vs. > 7 im Kruskal-Wallis und Mann-Whitney-U-Test

Abbildung 1 Graphische Darstellung der Verteilung von Lage- und Streuungsmaßen der PSAD bezogen auf Gleasonkategorien im Box-Plot

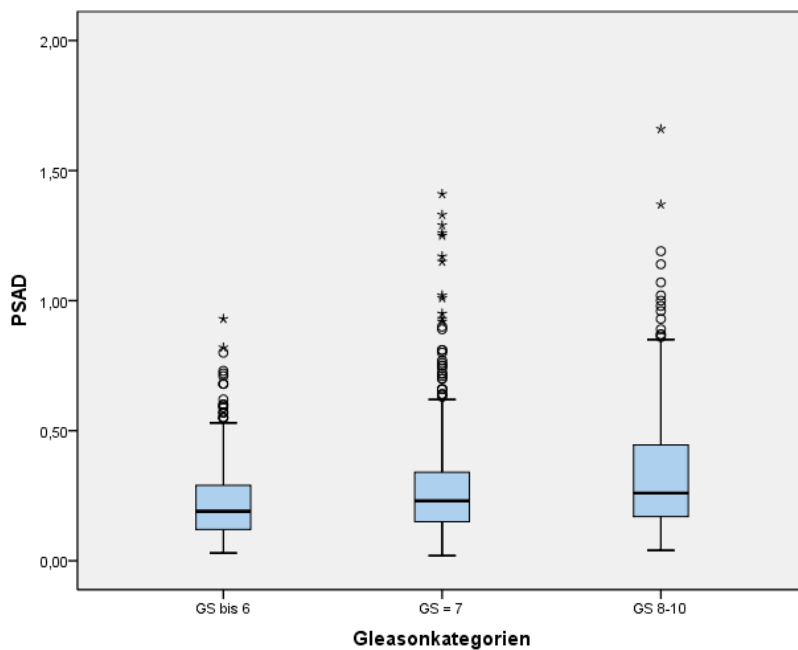
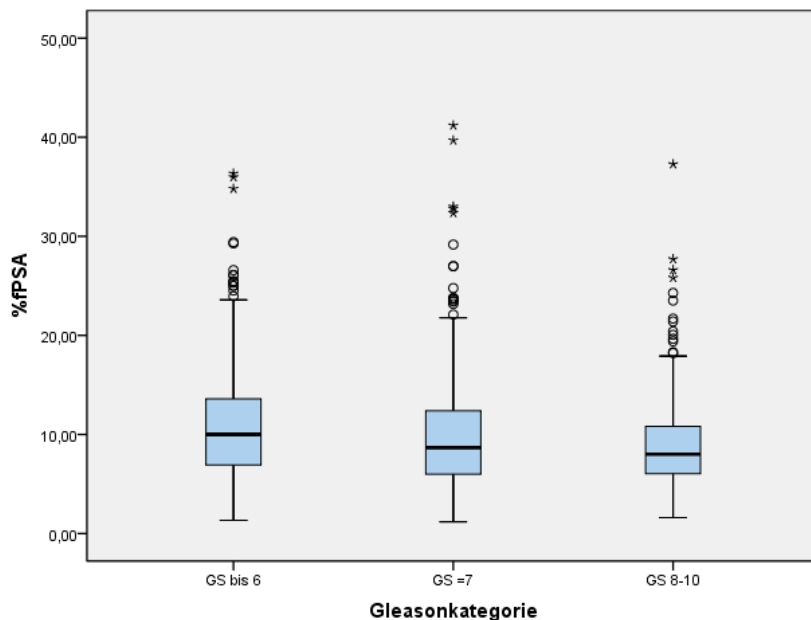


Abbildung 2 Graphische Darstellung der Verteilung von Lage- und Streuungsmaßen des %fPSA bezogen auf Gleasonkategorien im Box-Plot



Die Box entspricht dem Bereich, in dem 50% der Messwerte liegen d.h. sie wird durch das obere und untere Quartil begrenzt. Der Median ist als durchgehender Strich veranschaulicht. Die oberen und unteren Antennen entsprechen den Whiskergrenzen (2,5 und 97,5-Quartil). Die Ausreißer sind als Punkte dargelegt.

3.3 Korrelation und Odds-Ratio der Einflussparameter zum Rezidiv

In Tabelle 5 sind die Rangkorrelationskoeffizienten für das PSA, %fPSA, die PSAD und das Volumen zum Rezidiv dargestellt. Der PSA-Wert und die PSAD korrelierten signifikant positiv zum Rezidiv. Zwischen dem %fPSA und dem Volumen bestand ein signifikant gegensinniger Zusammenhang. Weiterhin korrelierte das %fPSA mit dem PSA-Wert ($R_s = -0,320$; $p < 0,0001$) und auch mit der PSAD ($R_s = -0,479$; $p < 0,0001$) negativ.

Tabelle 6 legt die prozentuale Verteilung der biochemischen Rezidive bzw. bei Abfragedatum gesunden Männern für Einflussparameter dar. Dargestellt sind auch die entsprechenden Odds-Ratio sowie die zugehörigen 95% Konfidenzintervalle. Hierbei zeigte sich zwischen den pathologischen Tumorstadien pT 2 und pT 3/4 eine Odds-Ratio von 4,55. Das heißt, Männer, bei denen der Tumor die Prostatakapsel durchbrochen hat, hatten ein 4,5-fach höheres Risiko, ein Rezidiv zu erleiden verglichen mit Patienten, bei denen der Tumor nur auf die Prostata drüse begrenzt war. Bei dem Vergleich der Gleasonkategorie bis 6 mit der Kategorie über 8 war das Rezidivrisiko bei hoher GS fast 10-fach so hoch. Bei einem mittels TRUS gemessenen geringeren Prostatavolumen war nur eine geringe Risikoerhöhung zu verzeichnen. Bei Patienten mit einer kleineren Drüse bestand somit eine größere Gefahr für ein Rezidiv. Bei der PSAD stieg auch die Gefahr eines postoperativen PSA-Rezidivs bei einem größeren PSA-Volumen-Verhältnis.

Tabelle 5 Darstellung des Rangkorrelationskoeffizienten r_s nach Spearman zum Rezidiv

	PSA	%fPSA	PSAD	Volumen
r_s	0,144	-0,0783	0,183	-0,0934
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	= 0,0006

Ein positives Vorzeichen ($r_s > 0$) symbolisiert einen gleichsinnigen Zusammenhang, ein negatives Vorzeichen ($r_s < 0$) lässt einen gegenläufigen Zusammenhang der Variablen erkennen.

Tabelle 6 Darstellung der prozentualen Verteilung der biochemischen Rezidive bzw. bei Abfragedatum gesunden Männern für Einflussparameter sowie die Odds-Ratio und das 95% Konfidenzintervall

		Rez0	Rez1	Odds-Ratio (OR)	95% Konfidenzintervall
DRU	0 1	54,1% 27,8%	9,5% 8,6%	1,77	1,33 - 2,33
TRUS	≤ 30 > 30	31,3% 50,6%	9,4% 8,8%	0,58	0,48 - 0,77
pT- Kat.	2 3/4	62,9% 19,0%	7,7% 10,5%	4,55	3,40 - 6,08
R	R0 R1	61,1% 20,7%	8,6% 9,6%	3,32	2,49 - 4,42
Gleason Kat.	≤ 6 = 7 8 - 10	39,2% 49,5% 11,3%	14,5% 44,4% 41,1%	2,55 (≤ 6 vs. =7) 3,65 (=7 vs. 8-10) 9,30 (≤ 6 vs. 8-10)	1,71 - 3,80 2,62 - 5,10 6,06 - 14,27
PSA	≤ 10 > 10	58,1% 23,8%	10,0% 8,2%	2,00	1,51 - 2,66
%fPSA	< 7% 7 - 11% > 11%	25,7% 25,5% 30,7%	7,3% 5,7% 5,1%	0,78 (< 7 vs. 7 - 11%) 0,74 (7 - 11 vs. > 11%) 0,58 (< 7 vs. > 11%)	0,56 - 1,09 0,74 - 1,06 0,41 - 0,82
PSAD	≤ 0,2 > 0,2	40,7% 41,2%	5,7% 12,4%	2,16	1,61 - 2,91

Stichprobenumfang (n) = 1333

3.4 Rezidivstatistik in Abhängigkeit von der Zeit - Univariate und multivariate Analysen

3.4.1 Auswertung der Kaplan-Meier-Kurven

Mithilfe der Kaplan-Meier-Methode wurden verschiedene Gruppen bezüglich ihrer Rezidivverteilung verglichen. Zudem ließ sich über diese Berechnung die Verteilung der Zeiten für ein Rezidiv ermitteln. Zensierte Fälle entsprachen Patienten, die vor dem Eintreten eines Rezidivs ausgeschieden waren. Beispielsweise konnten die Männer telefonisch nicht erreicht werden oder waren aufgrund anderer Ursachen verstorben.

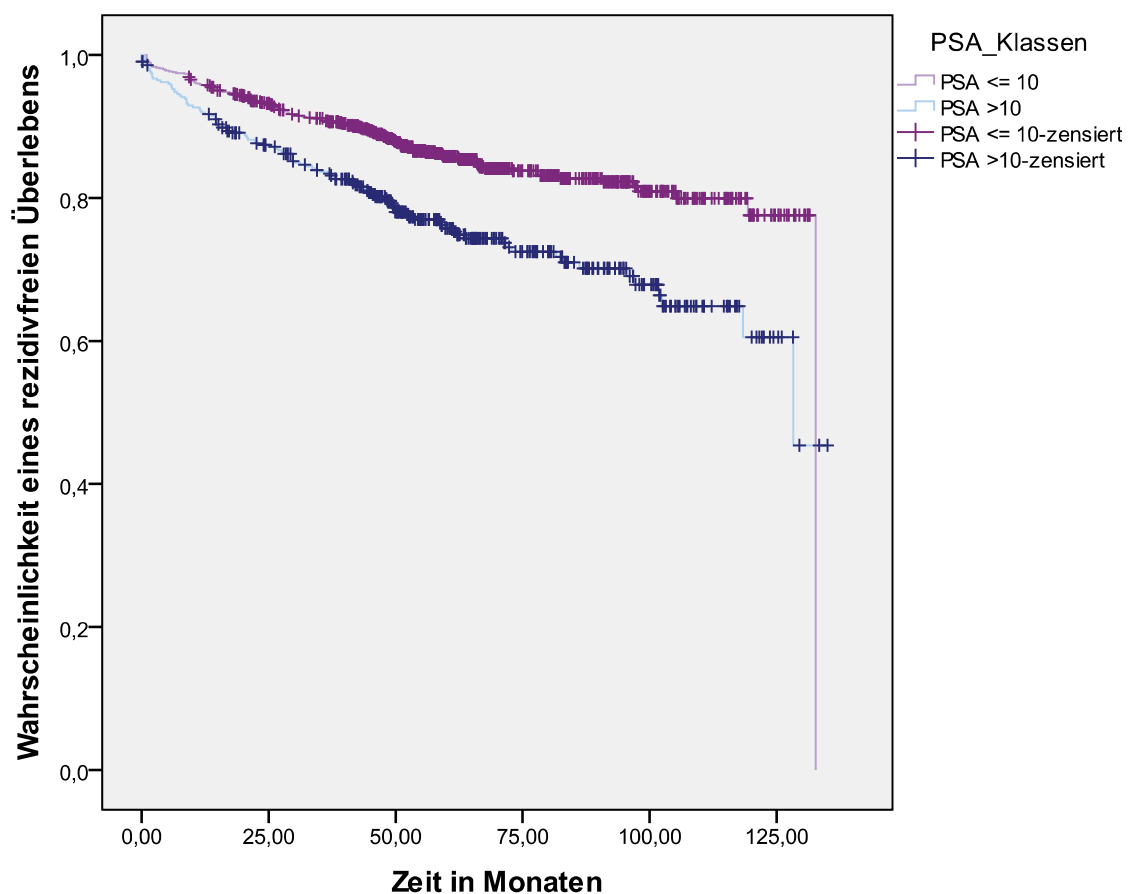
Die Kaplan-Meier-Methode erlaubte eine Darstellung des geschätzten Verlaufs der Kurve ohne Rezidiv (gesund) durch eine fallende Treppenfunktion. Die Sprunghöhe zu einem bestimmten Zeitpunkt gab die bedingte Rezidivwahrscheinlichkeit für ein bestimmtes Intervall an, unter der Bedingung, dass der Zeitpunkt gesund erreicht wurde. Die 3. Abbildung zeigt die Kaplan-Meier-Kurve mit Aufteilung der PSA-Gruppen bis einschließlich 10 ng/ml und über 10 ng/ml. Dabei war ein signifikant steilerer Abfall der Funktion in der Gruppe mit den hohen PSA-Werten zu beobachten ($p < 0,0001$). Hier erlitten deutlich mehr Männer ein Rezidiv. Das %fPSA wurde in 3 Gruppen aufgeteilt (Abbildung 4). Patienten mit hohen %fPSA-Werten zeigten ein signifikant längeres rezidivfreies Intervall ($p = 0,008$). Besonders in der Gruppe unter 7% waren vermehrt Rezidive sowie deren früheres Auftreten zu beobachten. Im Unterschied zur Abbildung 3 liegen aber vor allem die Kurven für die %fPSA-Werte < 7 und 7-11% deutlich enger beisammen.

Bei dem Vergleich der PSAD fiel die Funktion mit Werten über 0,2 ng/ml/cm³ deutlich signifikant stärker und schneller ab (Abbildung 5). Patienten mit einem höheren PSA-Volumen-Quotienten erfuhren also öfter einen postoperativen PSA-Anstieg.

In Abbildung 6 sind die Rezidivwahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von den 3 Gleason-Kategorien aufgezeigt. Bei höherer Gleason-Kategorie bekamen die Patienten signifikant häufiger Rezidive ($p < 0,0001$). Insbesondere in der Gruppe der Patienten mit einer GS ≥ 7 wurde sehr früh eine postoperative PSA-Wert-Erhöhung beobachtet. Dagegen konnte bei der Beurteilung des im TRUS gemessenen Prostatavolumens (siehe Abbildung 7) zwischen den Gruppen über und unter 30 ml insbesondere am Ende des Beobachtungszeitraums kein signifikanter Unterschied aufgezeichnet werden. Jedoch unter Einbeziehung des gesamten Zeitraums gab es

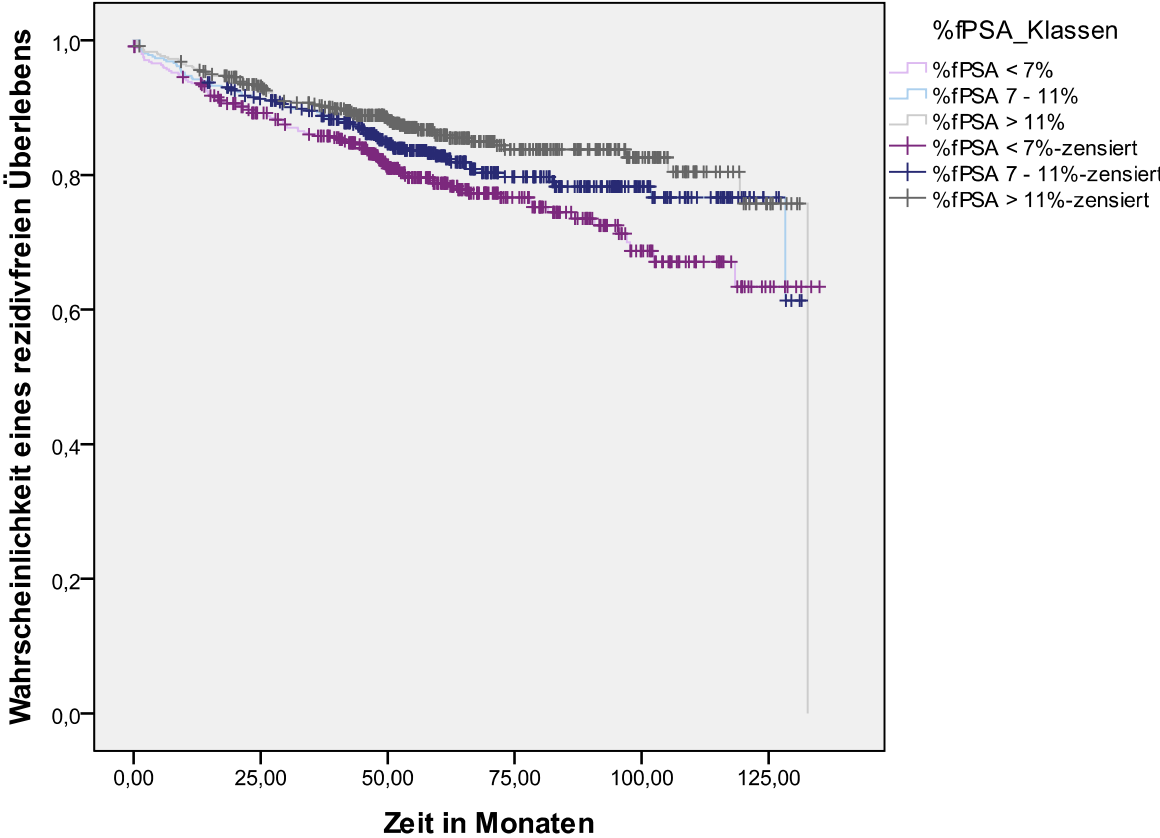
bei den Männern mit kleiner Prostata signifikant häufiger ein biochemisches Rezidiv ($p = 0,001$). Zuletzt wurden die Absetzungsränder miteinander verglichen. Wie auch schon mithilfe der Berechnung der Odds-Ratio gezeigt, steigt das Risiko eines Rezidivs bei positiven Absetzungsrändern. Dieser Zusammenhang wurde auch durch die Signifikanztestung bestätigt ($p < 0,0001$). Die Kurven liegen hier ähnlich weit auseinander wie sonst nur in Abbildung 6 beim Vergleich der Gleason-Kategorien.

Abbildung 3: Graphische Darstellung der Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens für PSA-Risikogruppen



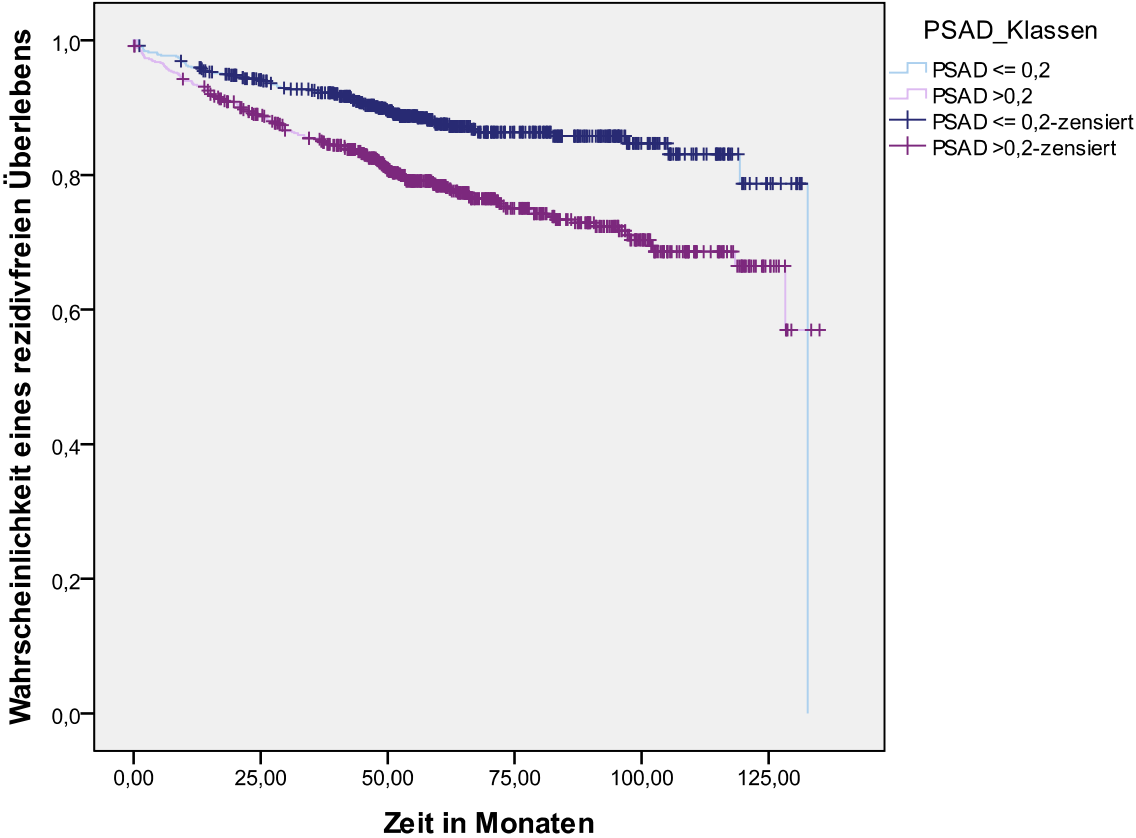
$P < 0,0001$ (Log Rank)

Abbildung 4: Graphische Darstellung der Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens für %fPSA-Risikogruppen



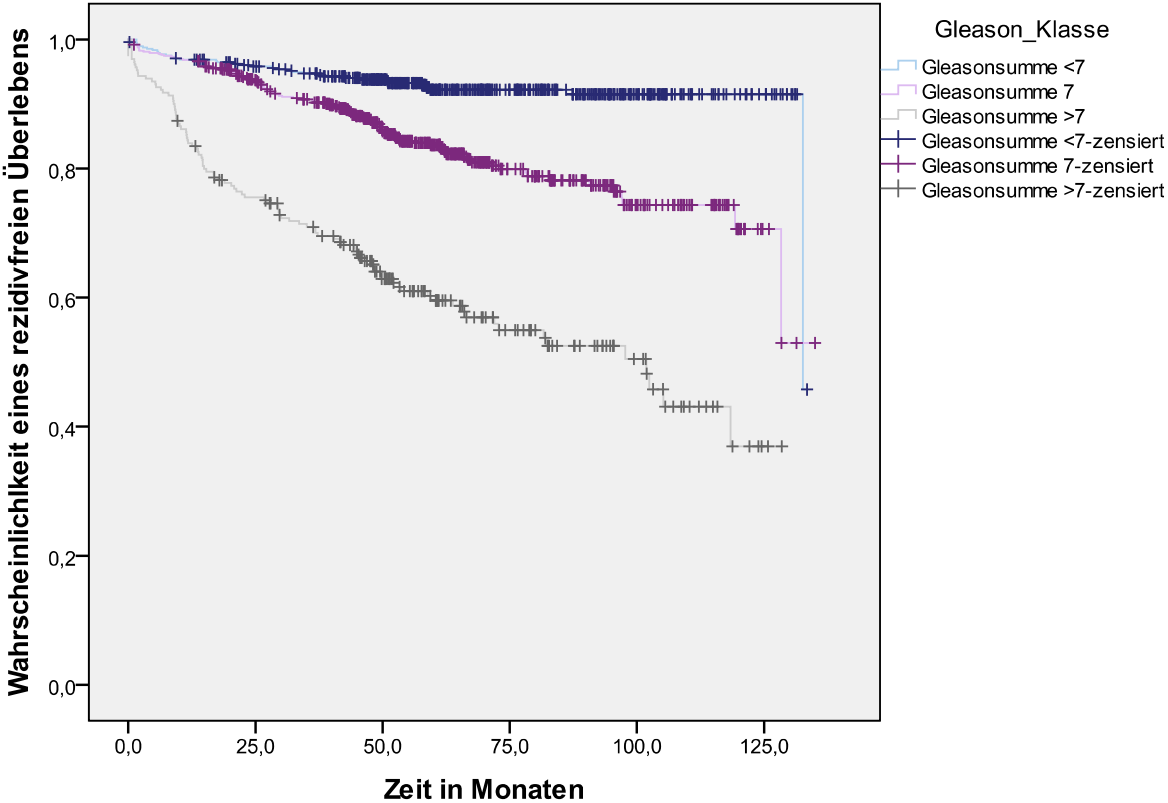
$P = 0,008$ (Log Rank)

Abbildung 5: Graphische Darstellung der Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens für PSA-Dichte Klassen



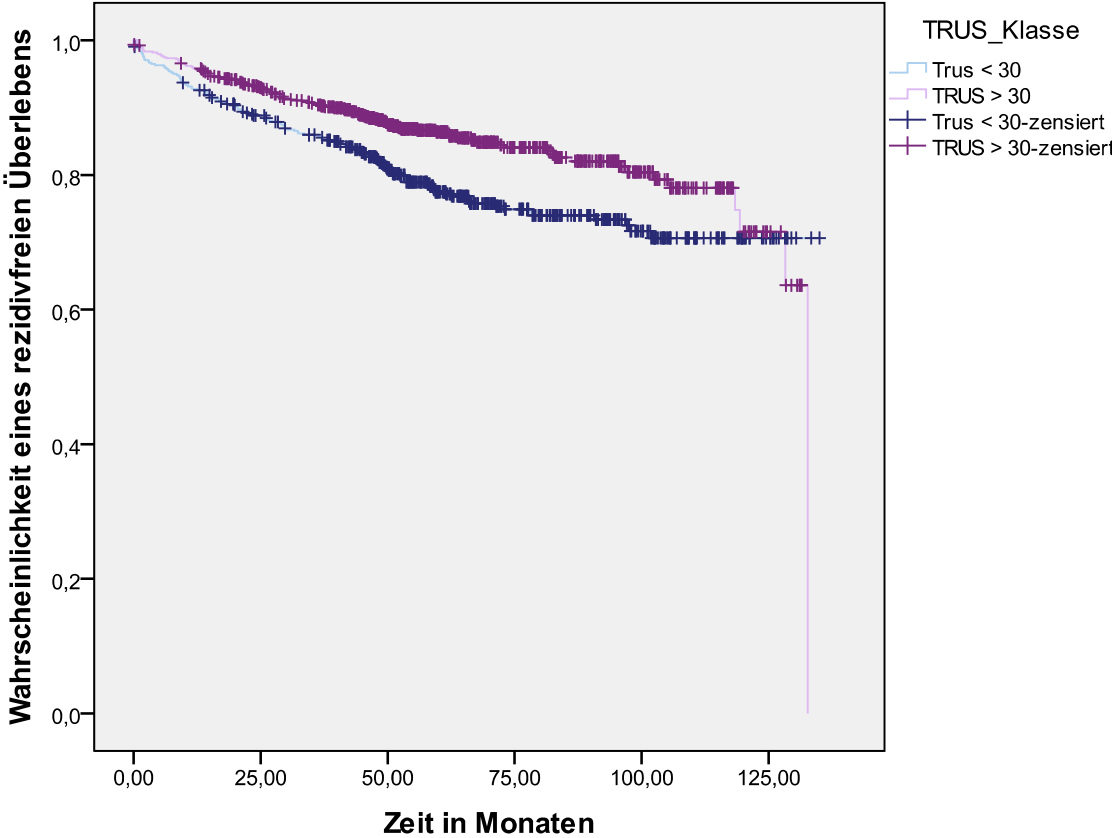
$P < 0,0001$ (Log Rang)

Abbildung 6: Graphische Darstellung der Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens für 3 Gleason-Kategorien



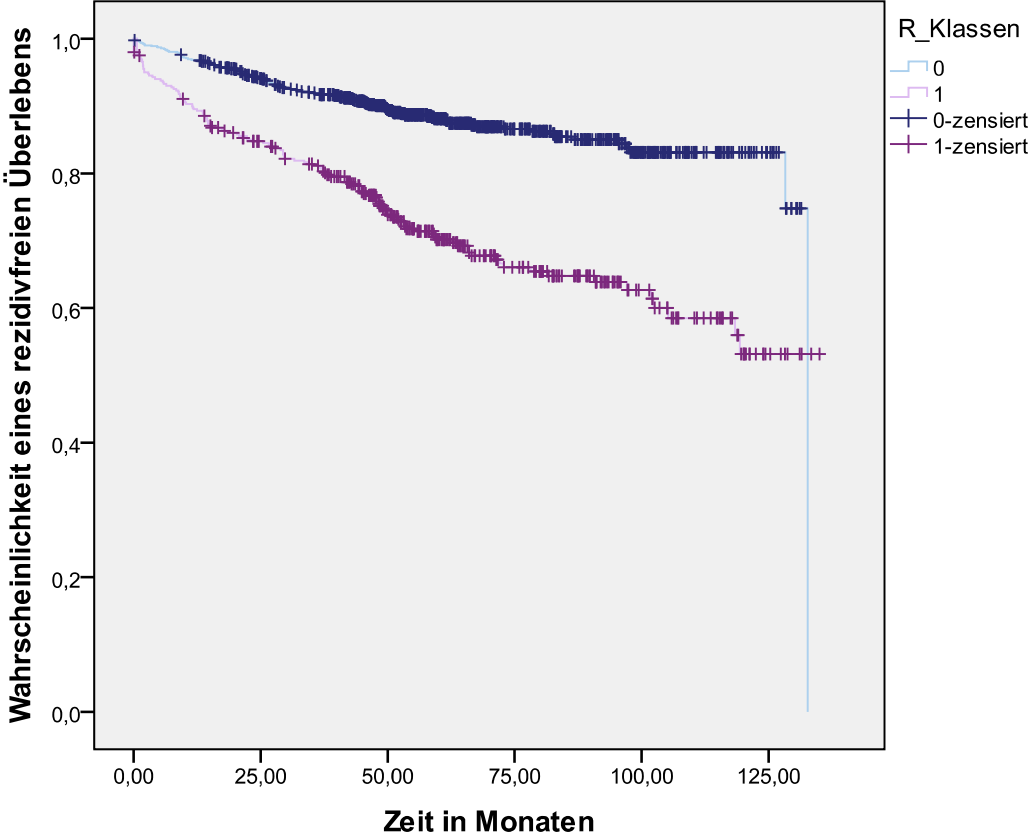
$P < 0,0001$ (Log Rang)

Abbildung 7: Graphische Darstellung der Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens für Risikogruppen mit Aufteilung in Prostatavolumenklassen



$P = 0,001$ (Log Rang)

Abbildung 8: Graphische Darstellung der Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens für Patienten mit und ohne positive Absetzungsränder in den histologischen Auswertungen



$P < 0,0001$ (Log Rang)

3.4.2 Multivariate Analyse mithilfe der Cox-Regression

Mithilfe der Cox-Regression erfolgte die Bewertung bekannter und vermuteter prognostischer Faktoren für die langfristigen Genesungschancen der Patienten. In den vorherigen Abschnitten wurden die Parameter, welche einen möglichen Einfluss auf das Rezidivrisiko haben, einzeln untersucht. Dies ergab, für die einbezogenen Größen PSA-Wert, %fPSA, PSAD und das Volumen getrennt betrachtet, einen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit Rezidiv im Vergleich zu den Männern ohne Rezidiv. Wobei der Unterschied beim %fPSA mit $p = 0,008$ nicht so deutlich signifikant ausfiel wie bei der PSAD ($p < 0,0001$).

Zur Untersuchung des Zusammenhangs der verschiedenen Einflussparameter auf das Rezidivrisiko wurden multivariate Analysen durchgeführt. Mittels Cox-Regression konnten die Parameter mit dem größten Einfluss auf ein biochemisches Rezidiv herausgefunden werden. Hierbei wurden nicht nur die Variablen PSA, %fPSA, PSAD und das Prostatavolumen untersucht, sondern ebenso das pT-Stadium, die GS, die Absetzungsränder sowie das Patientenalter zum Operationszeitpunkt. Die Vorwärts- und Rückwärtsselektion ergab, dass das pT-Stadium, die GS, die PSAD und die Absetzungsränder genau in dieser Reihenfolge die aussagekräftigsten Parameter in Bezug auf ein Rezidivrisiko waren. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 7 dargestellt. Die dort angegebene Hazard-Ratio bezieht sich auf den Beobachtungszeitraum der Männer. Sie gab die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs für einen Patienten an, der für einen gewissen Zeitraum unter Beobachtung stand. Die zuletzt ausgewählten Parameter hatten alle eine Hazard-Ratio über 1 aufzuweisen, hier war das Risiko für die beobachtete Gruppe größer. Dies betraf die PSAD (HR = 1,46), das pT-Stadium (HR = 2,27), die GS (HR = 2,15) sowie die Absetzungsränder (HR = 1,02).

In der Cox-Regressions-Analyse erreichte die pT-Klasse das höchste Signifikanzniveau; ihr folgten die Gleason-Klassen ($p < 0,0001$) sowie die PSAD-Klassen ($p = 0,007$) und die Absetzungsrändern ($p = 0,017$). Alle anderen Parameter erreichten ein ungenügendes Signifikanzniveau und sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 7 Cox-Regression der untersuchten Parameter bezüglich ihres Einflusses auf einen postoperativen PSA-Anstieg

	Hazard-Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
PSAD-Klassen	1,455	1,108 - 1,909	0,007
Gleason-Klassen	2,154	1,772 - 2,617	< 0,0001
Absetzungsränder	1,023	1,004 - 1,042	0,017
pT- Klassen	2,274	1,767 - 2,928	< 0,0001

Es wurden die folgenden Gruppen gebildet:

PSA- Dichte: $\leq 0,218$; $> 0,218$

Absetzungsränder: R0; R1

pT-Klassen: 2; 3/4

Gleasonkategorie: < 7 ; 7; > 7

Der Median diente hierbei als statistisches Mittel.

Tabelle 8 Folgende Parameter zeigten ein ungenügendes Signifikanzniveau

Parameter	p-Wert
Alter	0,501
TRUS	0,407
%fPSA	0,949
PSA	0,671
DRU	0,946

Es wurden die folgenden Gruppen gebildet:

Alter: ≤ 63 ; > 63

TRUS ≤ 35 ; > 35

PSA $\leq 7,7$; $> 7,7$

%fPSA $\leq 8,96$; $> 8,96$

DRU 0; 1

Der Median diente hierbei als statistisches Mittel.

4. Diskussion

Die Messung des PSA-Wertes gilt bis heute als die Methode zur Detektion und Beurteilung des Therapieverlaufs bei dem PCa. Dennoch ist die Spezifität und Sensitivität des PSA-Wertes nicht ausreichend. Bei einem Fünftel der Patienten wird ein Karzinom bei PSA-Werten unter 4 ng/ml gefunden.¹⁶ Somit ist der Grenzwert, der jahrelang mit 4 ng/ml als Biopsieindikation genutzt wurde, mit Vorsicht zu betrachten. Seit Veröffentlichung der Ergebnisse aus dem Prostate Cancer Prevention Trials im Jahr 2004, bei dem fast 3000 Männer mit PSA-Werten unter 4 ng/ml biopsiert wurden, ist der bisherige PSA-Grenzwert skeptisch zu betrachten. Von den dort untersuchten Männern mit negativem Tastbefund wurde bei überraschend vielen Probanden ein PCa gefunden.³³ So betrug die PCa-Detektionsrate in den PSA-Bereichen 0-0,5; 0,5-1; 1-2; 2-3 und 3-4 ng/ml entsprechend 6,6%; 10,1%; 17%; 23,9% bzw. bereits 26,9%, wobei die Detektionsrate in den beiden PSA-Bereichen 2-3 und 3-4 ng/ml bereits ähnlich hoch wie im Bereich 4-10 ng/ml ist.³³ Allerdings bleibt bislang die Frage, inwiefern unnötige Biopsien und Übertherapie verhindert werden können, unbeantwortet. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung weiterer Parameter sinnvoll ist und in einigen Fällen entscheidend zur Diagnose- und Prognosebestimmung sein kann.^{59,93,128}

In dieser Arbeit wurden das %fPSA und die PSAD als Prognoseparameter näher untersucht. Hierbei waren in univariaten Analysen die PSAD ($p < 0,0001$) und das %fPSA ($p = 0,008$) signifikante Parameter zur Vorhersage der Prognose nach RP. Jedoch zeigte in multivariaten Analysen nur die PSAD ($p = 0,007$) einen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne biochemisches Rezidiv. Das %fPSA war in allen Cox-Regressionsmodellen ungenügend signifikant und hat unseren Daten zufolge nicht den erwünschten Stellenwert für die Prognose von PCa Patienten.

4.1 Der Stellenwert des PSA als diagnostischer Marker

Laut S3-Leitlinie sollte Männern ab dem 40. Lebensjahr, die den Wunsch einer Früherkennungsuntersuchung haben, ein PSA-Test und eine DRU empfohlen werden. Ausschlaggebend für weitere Kontrollen, ist ein PSA-Wert < 2 ng/ml. Dieser sollte in einem Intervall von etwa 2 Jahren kontrolliert werden. Bei Werten darüber

kann ein kürzeres Untersuchungsintervall eingehalten werden. Im Rahmen der Früherkennung besteht eine Indikation für eine Prostatabiopsie bei einem erstmalig gemessenen PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml, bei karzinomverdächtiger DRU und auffälligem PSA-Wert-Anstieg.¹³³ Die eindeutige Evidenz für den Nutzen eines Screenings ist aber bisher umstritten.⁴

Im Frühjahr 2009 wurden die ersten Ergebnisse der bislang weltweit größten Screening-Studie veröffentlicht. An der ERSPC waren 7 europäische Länder beteiligt. Im Rahmen der Studie, die Anfang der 90er Jahre begann, wurden die 162243 Teilnehmer in einem Gesamtzeitraum von bis zu 12 Jahren beobachtet. Männer der Altersgruppe von 55-69 Jahren wurden zufällig der Screening-Gruppe oder der Kontrollgruppe zugeordnet. In der Screening-Gruppe wurde durchschnittlich alle 4 Jahre ein PSA-Test durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen einen Rückgang der Mortalität von 20% gegenüber der Kontrollgruppe.⁴

In der medianen Nachbeobachtungszeit von 9 Jahren lag die Inzidenz mit 8,2% gegenüber 4,8% in der Screening-Gruppe deutlich höher, jedoch sank die Anzahl der Sterbefälle.⁴ Roobol et al. bezogen die Compliance der Studienteilnehmer in ihren Berechnungen mit ein. Auf Basis der ERSPC-Studie wurden das Nichterscheinen zum PSA-Screening und die PSA-Kontamination in der Kontrollgruppe berücksichtigt. Die tatsächliche Mortalitätsrate sank hier sogar um 31% bei regelmäßiger Testung.¹³⁴ In der amerikanischen Studie PLCO von Andriole et al. konnten diese Ergebnisse einer geringeren Mortalität nicht bestätigt werden.

In der im gleichen Jahr veröffentlichten Studie mit 76693 Teilnehmern aus 10 US-Zentren konnte im Verlauf von 7-10 Jahren keine signifikante Reduktion der Mortalität gezeigt werden.³ Diese Studie wies eine hohe Kontamination der Kontrollgruppe mit PSA-Messungen und im Vergleich zur ERSPC-Studie eine noch kürzere Beobachtungszeit auf. Die Frage, welche der beiden Studien aussagekräftiger ist, kann nur durch eine genauere Analyse beantwortet werden. Kürzlich veröffentlichte Djavan ein Review, in dem er die beiden Studien analysierte und die Vor- und Nachteile eines PCa-Screenings abwog.¹³⁵ Der nicht invasive, leicht zu handhabende PSA-Test würde sich theoretisch zum Screening eignen. Jedoch besteht das präsenste Problem des Überdiagnostizierens und die oft damit verbundene Überbehandlung der Patienten.

Diskutiert wird, wie sinnvoll beispielsweise eine Behandlung bei einem multimorbiden 78-jährigen Patienten mit kürzlich festgestelltem PCa ist. Der Schaden durch

aufwendige Diagnostik und Therapie muss genau gegen den Nutzen abgewogen werden. Da das PCa in der Regel eher ein langsames Wachstum zeigt und der Patient diverse Erkrankungen hat, könnte in diesem speziellen Fall auf eine Behandlung mit zusätzlichen Komplikationen verzichtet werden.

Albert et al. zeigten, dass in der Ära vor Entdeckung des PSA-Tests die Patienten meist an anderen Ursachen und nicht an der Diagnose PCa verstorben sind.¹³⁶ Die Frage hier ist, ob es dieser Patientengruppe einen tatsächlichen Vorteil bringen würde, eine Reihe von Untersuchungen und Therapien über sich ergehen zu lassen, wodurch dann die Lebensqualität sinkt. Auch Patienten ohne schmerzhaften Krankheitsverlauf leiden nachweislich unter der Diagnose.¹³⁵

Aus diesem Grund sollte in Zukunft in weitere Screening-Studien investiert werden, die das PSA-Screening, die Behandlungskonzepte und die Lebensqualität der Patienten in Beziehung zueinander setzen. Ziel ist es im Vergleich zu der ERSPC- und vor allem PLCO-Studie, die Nachbeobachtungszeit zu verlängern. Schröder et al. berichten in der zu der europäischen Studie publizierten Arbeit, dass der Unterschied zwischen den Mortalitätsraten bei der Screening- und Kontrollgruppe erst nach einer Nachbeobachtungszeit von 7-8 Jahren deutlich zu erkennen war.⁴ Die NNT (Number Needed To Treat) lag in dieser Studie bei 48. In der Folge heißt dies: Um einen PCa-begründeten Tod zu verhindern, müssten 1410 Männer getestet werden. Die NNT ist daher eindeutig zu hoch, gekoppelt mit dem Sachverhalt, dass Kontaminationen in der Kontrollgruppe nicht ausgeschlossen werden können, ist bislang eine Einführung eines generellen Screenings nicht zu empfehlen.⁴

Basierend auf den Daten von Schröder et al. berechneten Loeb et al. mittels des Piesewise-Exponential-Models die NNT und NNS (Number Needed To Screen) für eine Nachbeobachtungszeit von 8 bis 12 Jahren. Nach 9 Jahren lag die von dieser Arbeitsgruppe berechnete NNT mit 43 und die NNS mit 1254 niedriger verglichen mit den Daten von Schröder et al. - hier sank die NNS nach 12 Jahren auf 503 und die NNT auf 18.¹³⁷

Im Jahr 2004 wurde in Deutschland das Mammographie-Screening für Frauen im Alter von 50-69 Jahren eingeführt. Hier ist eine NNS von 472 bei einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren beschrieben worden.¹³⁸ Verglichen mit der errechneten NNS von 503 basierend auf den Daten von Schröder et al.¹³⁷, stellt sich die Frage nach einem Grenzwert für die Einführung eines Screenings. Auch beim Mammographie-Screening wird der Kosten-Nutzen-Faktor diskutiert. Riskiert werden

eine deutliche Zunahme an therapeutischen Eingriffen sowie eine Beunruhigung der Frauen, die sich aufgrund von falsch-positiven Ergebnissen weiteren Untersuchungen unterziehen lassen müssen. Dennoch können Frauen mit einem unerkannten Mammakarzinom von einer frühzeitigen Diagnostik und somit von einem frühen Behandlungsbeginn profitieren.

Eine weitere Screening-Studie mit einer längeren Nachbeobachtungszeit wurde ein Jahr nach Veröffentlichung der ERSPC-Studie publiziert. Hugosson et al. veröffentlichten Daten zu einer randomisierten Studie mit 20000 Männern, die zwischen 1930 und 1944 in Göteborg geboren und zufällig in eine Screening-Gruppe oder Kontrollgruppe eingeteilt wurden.¹³⁹ Die Screening-Gruppe wurde alle 2 Jahre zum PSA-Test eingeladen. Bei erhöhten PSA-Konzentrationen erfolgten die DRU und Prostatabiopsien. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren erkrankten 1138 in der Screening-Gruppe und 718 in der Kontrollgruppe der jeweils eingeschlossenen 9952 Männer an PCa. Das entsprach einer Inzidenz von 12,7% in der Screening- und 8,2% in der Kontrollgruppe. Es müssten also 293 Männer zum Screening eingeladen und 12 Diagnosen gestellt werden, um einen PCa-begründeten Tod zu verhindern. Die Risikoreduktion für einen PCa-bedingten Tod, betrug 0,44 ($p = 0,002$). Wie zu erwarten war, wurden in der Screening-Gruppe frühere Tumorstadien gefunden.¹³⁹ Solange es noch keine ausreichend validierten Alternativen zum PSA-Test gibt, sollten die bisher vorhandenen Methoden weiter verbessert werden.

4.2 Der PSA-Grenzwert nach radikaler Prostatektomie

Leider gibt es bislang keinen unteren Grenzwert, bei dem das Vorhandensein eines PCa oder Rezidivs mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Diskutiert wird, ab welchem postoperativen PSA-Wert-Anstieg von einem biochemischen Rezidiv gesprochen werden kann.

Freedland et al. untersuchten eine Reihe von Grenzwerten zwischen 0,1-0,5 ng/ml, um den geeignetsten Wert zu finden, bei dem das Rezidivrisiko beträchtlich ansteigt. Basierend darauf, wurde der Grenzwert von 0,2 ng/ml etabliert.¹²¹ In einer ähnlichen Studie von Amling et al. erwies sich erst ab einem Grenzwert von 0,4 ng/ml eine deutliche Rezidivsituation.¹⁴⁰

Stephenson et al. publizierten ebenfalls Daten zum PSA-Grenzwert und untersuchten in dem Zusammenhang 3125 Männer nach RP mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 4 Jahren. Genau 75 der Patienten entwickelten Metastasen. Als günstigste Definition erwies sich hier auch ein postoperativer PSA-Wert von 0,4 ng/ml. In Abhängigkeit von den gewählten Definitionen eines biochemischen Rezidivs variierte die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit des PSA-Anstiegs-Freien-Überlebens zwischen 63% und 79%. Bei einem PSA-Grenzwert von 0,1 ng/ml, der weiter anstieg, lag die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit ohne weiteren PSA-Anstieg bei 69%.¹¹⁸

In unserer Studie wählten wir den Grenzwert für ein PSA-Rezidiv aus zwei gemessenen Werten von 0,1 oder einem gemessenen Wert > 0,1 ng/ml. Begründet wird dieser von den Leitlinien abweichende PSA-Grenzwert unter anderem dadurch, dass in der eigenen Population alle Patienten mit steigenden PSA-Werten bis 0,1 ng/ml auch in den Folgeuntersuchungen weitere PSA-Anstiege hatten. Auch ist die Messgenauigkeit der PSA-Testsysteme mittlerweile so gut, dass im Gegensatz zu früheren Zeiten ein beginnender PSA-Wiederanstieg viel eher bemerkt wird.

In der Arbeit von Freedland et al. lag das Risiko bei postoperativen PSA-Werten zwischen 0,11 und 0,2 ng/ml eine weitere PSA-Erhöhung zu entwickeln nach einem Jahr bei 64% und nach 3 Jahren bei 93%.¹²¹ Auch andere Forschungsgruppen verwenden den strengeren PSA-Grenzwert von 0,1 ng/ml.¹⁴¹ Somit sahen wir die von uns benutzten Grenzwerte als durchaus gerechtfertigt.

Geht man von einer PSA-Halbwertszeit von ca. 3 Tagen und einem medianen präoperativen PSA-Wert von 8 ng/ml aus, so ist spätestens einen Monat nach RP eine PSA-Reduktion auf < 0,02 ng/ml zu erwarten. Intraoperativ wird durch Manipulation während der Operation eine kurzzeitige PSA-Wert-Erhöhung beschrieben.⁵³ Aufgrund dessen wird eine erste PSA-Messung 6 Wochen nach RP empfohlen.

Patel et al. konnten mittels der PSA-Verdopplungszeit verbesserte Aussagen zum Rezidivmuster machen verglichen mit der alleinigen Verwendung von dem präoperativen PSA, der GS und dem Tumorstadium.¹¹⁰ So ist ein frühes biochemisches Rezidiv, kombiniert mit einer PSA-Verdopplungszeit von unter einem halben Jahr mit frühzeitiger Metastasierung verbunden. Für Patienten mit einem späten biochemischen Rezidiv und langer PSA-Verdopplungszeit ohne klinische Anzeichen eines Rezidivs wird ein abwartendes Vorgehen vorgeschlagen.¹¹⁰

Kane et al. schlossen in ihrer Studie, basierend auf der SEARCH (Shared Equal Access Regional Cancer Hospital) Datenbank, Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko nach RP ein. Alle Männer mit organbegrenzten PCa hatten einen präoperativen PSA-Wert < 10 ng/ml, eine GS ≤ 6 und nicht mehr als zwei positive Stenzen in der Biopsie aufzuweisen. Die 5- bzw. 10-Jahreswahrscheinlichkeit ohne postoperative PSA-Erhöhung lag bei 81% bzw. 66%. Die mediane PSA-Verdopplungszeit der Männer mit einem zu erwartenden Rezidiv betrug 20 Monate. Somit ist bei Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko die postoperative PSAV relativ gering.¹⁴²

4.3 Vergleich unserer Daten mit der aktuellen Studienlage

Mit keinem festgelegten PSA-Grenzwert lassen sich gering- und hochgradig maligne PCa unterscheiden. Auch bei niedrigen PSA-Werten können stark fortgeschrittene Karzinome gefunden werden. Um bessere Aussagen bezüglich der Malignität und Prognose machen zu können, wird nach alternativen Parametern gesucht. Die beiden Einflussgrößen %fPSA und die PSAD wurden neben unserer Studie auch in anderen Arbeitsgruppen untersucht, jedoch wurde hier der Schwerpunkt meist auf die Diagnostik gelegt.

Lee et al. bestimmten bei 1077 Männern mit erhöhten und steigenden PSA-Werten das %fPSA vor Prostatabiopsie. Insbesondere bei Patienten mit PSA-Werten unter 4 ng/ml und negativen Tastbefunden konnte die Bestimmung des %fPSA als sinnvoll erkannt werden.¹⁴³

Von den 1356 in der Studie von Wenske et al. eingeschlossenen prostatektomierten Männern bekamen 146 ein biochemisches Rezidiv, welches als eine PSA-Erhöhung über 0,4 ng/ml definiert war.¹²⁸ Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 3,2 Jahre. Diese Arbeitsgruppe untersuchte, in wie weit das Standardmodell mit den Parametern PSA, klinisches Stadium und GS, durch Zugabe der Parameter fPSA und KLK2 die Vorhersage für ein biochemisches Rezidiv verbessern kann. In univariaten und multivariaten Analysen war das fPSA ein signifikanter Parameter. Kam zu dem Standardmodell das fPSA hinzu, erhöhte sich die Aussagekraft bezüglich eines Rezidivs deutlich. Jedoch waren in der Subgruppe $PSA \leq 10$ nur das klinische Tumorstadium und die GS signifikante Parameter. Das KLK2 zeigte in multivariaten Analysen und in der Subgruppe < 10 ng/ml keine Signifikanz.¹²⁸ Das KLK2 ist eine Serinprotease und in bis zu 80% der AS-Sequenz identisch mit dem

PSA. In verschiedenen Arbeiten konnte eine Erhöhung des KLK2 während der Karzinogenese und des Rezidivvorkommens dokumentiert werden.¹⁴⁴

Ebenso untersuchten Steuber et al. das KLK2 und fPSA retrospektiv. Bei dieser Arbeit mit dem Stichprobenumfang von 867 waren beide signifikante Parameter für die Vorhersage eines Rezidivs. Das fPSA war kein signifikanter Parameter in der Gruppe mit PSA-Werten ≤ 10 ng/ml. Eine deutliche Signifikanzsteigerung ($p < 0,0001$) war in multivariaten Analysen gegeben, als die Parameter PSA, KLK2 und fPSA kombiniert wurden.¹⁴⁵

Das fPSA sollte weiterhin in Studien genauer untersucht werden. Insbesondere für das %fPSA fehlen Studien im Hinblick auf die Vorhersage eines biochemischen Rezidivs. Okegawa et al. stellten fest, dass bei der untersuchten Patientengruppe die medianen Werte des %fPSA bei Patienten mit Rezidiv (7,0%) signifikant geringer ($p = 0,02$) waren verglichen mit Patienten ohne postoperative PSA-Erhöhung (8,9%).¹²⁹ Ebenso fanden sie heraus, dass Männer mit organbegrenztem Karzinom signifikant höhere %fPSA-Werte ($p < 0,05$) haben als Patienten, bei denen der Tumor schon die Kapsel durchbrochen hatte.¹²⁹

Die PSAD stellte sich in unserer Arbeit als der stärkere Prognoseparameter heraus. Diesen Sachverhalt bestätigte auch Radwan et al. in der Studie, die 2007 publiziert wurde. Das Prostatavolumen wurde hier präoperativ mittels TRUS und postoperativ mithilfe des Prostatapräparates nach RP bestimmt. In multivariaten Analysen stellte sich die PSAD als signifikanter Parameter zur Prognostik bei beiden Messgrößen dar. Das postoperativ gemessene Prostatavolumen korrelierte dabei stärker mit dem Rezidiv. Als Grund hierfür wurde unter anderem die höhere Genauigkeit der Messung nach RP angeführt.⁸⁹

In der retrospektiven Arbeit von Brassell et al. wurde das PSA mit der PSAD hinsichtlich der Prognose verglichen. Der PSA-Wert war hier ein signifikant besserer Vorhersagewert für ein biochemisches Rezidiv.¹³² Interessanterweise konnte dies in unserer Arbeit nicht gezeigt werden. Das PSA war in multivariaten Analysen nicht signifikant ($p = 0,671$). Die PSAD - als Quotient des PSA-Wertes zum Prostatavolumen - war hier in der Prognostik überlegen. Dementsprechend wird unter Einbeziehung beider Größen, dem PSA und dem Volumen, die Vorhersagekraft für ein biochemisches Rezidiv erhöht.

Ravery et al. definierten das biochemische Rezidiv als einen postoperativen PSA-Anstieg auf 0,05 ng/ml. Bei dem untersuchten Patientenkollektiv war die PSAD ein signifikanter Parameter für ein biochemisches Rezidiv.¹⁴⁶

Ein bislang bestehendes Problem ist das Versagen des %fPSA als Diagnoseparameter bei Männern mit großer Prostatadrüse.⁶¹ Für die Prognose ist speziell das Tumolvolumen ein bekannter Parameter. Nelson et al. wiesen einen direkten Zusammenhang zwischen Tumolvolumen und dem pathologischen Tumorstadium nach. In multivariaten Analysen war das Volumen ein unabhängiger Parameter für ein Rezidiv ($p = 0,04$). Das mediane Tumolvolumen bei Männern mit Rezidiv war mit 6,8 ml größer verglichen mit 2,6 ml bei Patienten ohne Rezidiv ($p < 0,001$). Die mediane Nachbeobachtungszeit dieser Studie betrug 25 Monate.¹⁴⁷

Ebenso gilt das prozentual vom Tumor befallene Prostatagewebe als Prognoseparameter für das PCa. Dies wurde in der aktuellen Arbeit von Song et al. bestätigt. In multivariaten Analysen waren das präoperative PSA ($p = 0,012$), die GS ($p < 0,0001$) und das prozentual befallene Prostatagewebe ($p < 0,0001$) unabhängige Vorhersagewerte für ein Rezidiv nach RP.¹⁴⁸

Jones et al. berichteten, dass die PSAD signifikant mit dem Patientenalter, Prostatagewicht und der GS assoziiert ist.¹³¹ Zudem wiesen sie die PSAD als unabhängigen Prognoseparameter für das biochemische Rezidiv nach. Multivariate Analysen zeigten aber keine Signifikanz zwischen der PSAD und dem PSA als Vorhersagewert nach RP. Leider war die Kohortengruppe mit 348 Patienten gegenüber unserer Studie eher gering.¹³¹

Unsere multivariate Datenanalyse zeigte in Bezug auf das Patientenalter ($p = 0,501$), dem Prostatagewicht ($p = 0,407$) und dem Tastbefund ($p = 0,946$) keine Signifikanz.

4.4 Stärken und Schwächen der eigenen Studie

Daten aus verschiedenen Arbeitsgruppen haben bestätigt, dass das %fPSA und die PSAD die Spezifität des PSA-Wertes erhöhen.^{93,99} Bislang gibt es nur wenige Studien, die diese beiden Parameter in Bezug auf die Vorhersagekraft eines biochemischen Rezidivs untersucht haben.

Ein erhöhter PSA-Wert kann die Gegenwart eines PCa reflektieren, aber es kann ebenso Grund einer BPH, Infektion oder Manipulation sein. Der optimale Einsatz von Biomarkern besteht in deren Einbau in ein Modell, welches die standardisierten

klinischen Daten der Patienten enthält. Um neue Marker zur klinischen Anwendung zu bringen, reicht es nicht, ihre Signifikanz in univariaten Modellen bezüglich ihres Nutzens zu zeigen. Besser ist eine multivariate Analyse, die die konventionellen klinischen und pathologischen Faktoren mit einschließt. Um die Nutzbarkeit eines neuen Markers in der Klinik zu zeigen, muss die Genauigkeit der Vorhersagekraft in dem bestehenden Modell durch die Zugabe des neuen Parameters signifikant steigen.

Soletormos et al. beschrieben biologische Schwankungen von 20% im PSA-Bereich von 0,1-20 ng/ml.¹⁰⁷ Für die Diagnose- und Prognosestellung ist es daher durchaus wichtig mehrere PSA-Werte zu detektieren und stets das gleiche Messsystem zu verwenden.

Bruun et al. bestätigten die individuellen Schwankungen des PSA, jedoch fielen sie in dieser Arbeitsgruppe geringer aus. Zudem berichteten sie auch über geringere Schwankungen des fPSA. Als Ursache hierfür führten sie die unterschiedlichen Eliminationswege und -raten des fPSA aus dem Blut an.¹⁴⁹ Um zumindest den Störfaktor der unterschiedlichen Messsysteme auszuschalten, schlossen wir in unserer Studie die Patienten aus, bei denen ab Januar 2007 ein neues Testsystem angewandt wurde. Die individuellen PSA- und %fPSA-Schwankungen könnten durch Berechnung des Mittelwertes aus mehreren Messungen begrenzt werden. Eine generelle Einführung in die Praxis ist aber aus finanziellen und organisatorischen Gründen nicht zu empfehlen.

Wir kalkulierten die PSAD durch Messung des TRUS-ermittelten Prostatavolumens. Bislang wird noch diskutiert, ob die pathologische PSAD oder die TRUS-gemessene PSAD die genauere Methode ist. Dennoch wurde von Saidi et al. eine hohe Korrelation ($r_s = 0,837$; $p < 0,01$) zwischen beiden Messmethoden festgestellt.

Das retrospektive Design der Studie ist eine Limitation. Andere Variablen wie zum Beispiel die präoperative PSAV konnten zusätzlich nicht analysiert werden, da nur sehr begrenzt Daten dazu vorlagen.

Für die Diagnostik hat die FDA die Benutzung des %fPSA-Tests als zusätzliche Option bei Männern mit PSA-Konzentrationen zwischen 4-10 ng/ml genehmigt.

In einer multizentrischen Studie von Catalona et al. konnte bei einem %fPSA-Grenzwert von 25% für die Prostatabiopsie bei einer Sensitivität von 95%, eine Erhöhung der Spezifität um 20% im Vergleich zum PSA alleine für die PCa Detektion erreicht werden.⁵⁵ Ebenso sind unter anderem Catalona et al. der Ansicht, dass 18%

der unnötigen Biopsien bei Männern über 50 Jahren mit einem PSA-Wert von 2,6-4 ng/ml vermieden werden können.¹⁵⁰

Graefen et al. konnten im Gegensatz zu unserer Arbeit keine Signifikanz ($p = 0,341$) des präoperativen %fPSA bei den untersuchten 581 Patienten nach RP feststellen. Das biochemische Rezidiv wurde wie in unserer Studie mit 0,1 ng/ml oder höher gemessenen postoperativen PSA-Werten festgelegt. Ebenso wurde auch hier das DPC Immulite-Testsystem verwendet. Im Unterschied zu unserer Arbeit wurden nur Männer mit organbegrenzten PCa eingeschlossen; das Patientenkollektiv war vergleichsweise gering.¹⁴¹

Im Gegensatz zu der Publikation von Graefen et al. zeigten Shariat et al., dass bei einem niedrigen präoperativen %fPSA in der untersuchten Patientengruppe mit PSA-Werten < 10 ng/ml eine erhöhte Aggressivität des PCa festzustellen war.¹⁵¹ Es konnten signifikant geringere %fPSA-Werte bei Männern mit organüberschreitenden Erkrankungen festgestellt werden. Basierend auf den Daten von allerdings nur 22 Patienten mit einem biochemischen Rezidiv, korrelierten niedrige %fPSA-Werte mit einer erhöhten PSA-Verdopplungszeit nach RP.¹⁵¹

In Zukunft sollten Studien mit einem möglichst großen Patientenkollektiv durchgeführt werden, um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen.

4.5 Neue Marker zur Verbesserung der Detektion des Prostatakarzinoms

In den letzten Jahren wurden vielversprechende neue prostataspezifische Marker entdeckt und neue Testsysteme entwickelt. Das PCA3 (Prostate Cancer Gene 3) ist ein im Urin nachweisbarer Biomarker, bestehend aus einem nichtkodierenden Anteil mRNA. Das Gen wird nach derzeitigem Wissen nur im Prostatagewebe exprimiert und ist somit der Biomarker mit der höchsten Spezifität in der PCa-Diagnostik. Bei Entartung kommt es zur Überexpression, wobei die PCa-Zellen im Vergleich zu gesunden Prostatazellen 60-100fach mehr PCA3 synthetisieren. Das marktfähige Testsystem zum Nachweis von PCA3 wurde von dem kalifornischen Unternehmen *Gen-Probe Incorporated* herausgebracht. Der Test wird mit dem Exprimaturin nach der DRU angewandt, da somit auch genügend Prostatazellen in den Urin gelangen können. Er dient zur Entscheidungshilfe, ob eine Biopsie erforderlich ist. Dies kann bei erhöhten PSA-Werten und negativer Biopsie sowie bei normalem PSA-Wert trotz positiver Biopsie zur weiteren Abklärung behilflich sein. Auch im Fall einer positiven

Familienanamnese bei normalen PSA-Werten, ist das PCA3 ein weiterer Marker, um unnötige Biopsien zu verhindern.¹⁵²

In der kürzlich veröffentlichten Arbeit von Auprich et al. wurden Risikofaktoren für das PCa nach wiederholten Prostatabiopsien mit dem PSA-Wert verglichen. Alle 127 Männer hatten einen positiven Tastbefund und steigende altersspezifische PSA-Werte aufzuweisen. Mit wiederholten Prostatabiopsien konnten 34,6% der PCa diagnostiziert werden. Durch Bestimmung des PCA3 mit einer Sensitivität von 75% ließen sich 72,2% der erstmals wiederholten Biopsien vermeiden. Bei den nächsten darauffolgenden Biopsien stellte sich in multivariaten Analysen das %fPSA als stärkster Parameter heraus, wodurch bei der zweiten Wiederholung 66,7% bzw. 45% der unnötigen Biopsien bei der dritten Wiederholung verhindert werden konnten.¹⁵³

In einer multizentrischen europäischen Studie wurden 516 Männer mit PSA-Werten zwischen 2,5-10 ng/ml eingeschlossen. Etwa 40% hatten ein positives Biopsieergebnis aufzuweisen, wobei der PCA3-Wert mit der Wahrscheinlichkeit eines positiven Ergebnisses anstieg. Die medianen PCA3-Werte lagen bei Patienten mit positivem Biopsieergebnis bei 50 und bei negativem Ergebnis bei 18. Die PCA3-Werte bei der Patientengruppe mit GS bis 7 waren signifikant niedriger verglichen mit Männern, die eine GS von über 7 aufzuweisen hatten. Wurde PCA3 in multivariate Modelle eingeschlossen, erhöhte sich der Vorhersagewert für eine PCa um 5,5%. In dieser Studie von de la Taille war es dem %fPSA, dem PSAD und sogar dem PSA-Wert als Entscheidungshilfe für eine initiale Biopsie überlegen.¹⁵⁴

Der Access Hybritech p2PSA, ein weiterer neuer Marker, misst eine Isoform des freien PSA, das [-2]proPSA-Molekül. Er dient ebenfalls zur Verbesserung der PCa-Früherkennung und somit auch zur Vermeidung unnötiger Biopsien. Dieser neue Biomarker war auch Gegenstand in Forschungsarbeiten in unserer Arbeitsgruppe. An der Charité wurden Quotienten des [-2]proPSA untersucht. Der Marker alleine konnte die Vorhersagekraft für ein PCa nicht verbessern. Jedoch zeigte das [-2]proPSA/%fPSA Potenzial aggressive PCa mit einer GS über 7 und pT3 verglichen mit den PSA bevorzugt zu entdecken.⁶⁸

US-amerikanische Forscher haben einen Urintest, basierend auf dem Nachweis von Sarkosin, entwickelt. Die AS wurde bei 79% der Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden und bei 42% der Männer mit Erkrankungen im frühen Stadium gefunden. Bei tumorfreien Patienten konnte es nicht nachgewiesen werden. Sreekumar et al begründeten diesen Ansatz der nicht invasiven Diagnostik infolge

eines veränderten Metabolismus bei PCa-Patienten. Bei Männern mit PSA-Werten zwischen 2-10 ng/ml zeigte das Sarkosin, verglichen mit dem PSA-Wert eine bessere Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne PCa.¹⁵⁵ Dies konnte in einer darauf folgenden Studie nicht bestätigt werden. Bei einem Vergleich des Sarkosins mit dem %fPSA konnte kein signifikanter Vorteil des Sarkosins gezeigt werden. Es war sogar signifikant schlechter, verglichen mit dem %fPSA aber zumindest gleichwertig zum PSA bezüglich der ROC Kurve.¹⁵⁶

Trotz der vielfältigen Entdeckungen neuer PCa-Marker gilt weiterhin der PSA-Wert als die Methode der Wahl. Bestehende Modelle sollten daher weiter optimiert werden. Optimal wäre eine deutliche Verbesserung der Spezifität unter Einbau neuer Marker in ein bestehendes Modell, welches die standardisierten Daten enthält.

Ähnlich dem ANNA-Modell wurde von unserer Arbeitsgruppe ein Programm entwickelt, welches auf dem Prinzip eines artifiziellen neuronalen Netzwerkes (ANN) aufgebaut ist. Die Software basiert auf 5 Werten, welche wegweisend für die Diagnostik eines PCa sind. Neben PSA-Wert, Patientenalter, Prostatavolumen und DRU-Befund wurde auch das %fPSA zur Fragestellung einer Biopsieindikation eingeschlossen.

In der Arbeit von Stephan et al. ist bei Männern mit PSA-Werten zwischen 2-10 ng/ml eine Erhöhung der auf das %fPSA bezogene Spezifität von 20-22% bei Benutzung des ANNs beschrieben worden.¹⁵⁷ Somit konnten unnötige Biopsien vermieden werden. Inwiefern die ANN in Bezug auf eine Vorhersage eines biochemischen Rezidivs hilfreich sein kann, sollte in zukünftigen Studien untersucht werden.

5. Zusammenfassung

Der PSA-Wert gilt bis heute als das Mittel der Wahl für die Diagnostik und Prognostik des Prostatakarzinoms. Besonders im Hinblick auf Beurteilung des Therapieverlaufes nach radikaler Prostatektomie wird neben dem PSA nach alternativen Parametern gesucht.

In der vorliegenden Arbeit wurde die prognostische Wertigkeit des %fPSA (freien prozentualen PSA) und der PSAD (PSA-Dichte) evaluiert.

Das %fPSA ist der prozentuale Anteil des freien PSA (fPSA) vom gesamten PSA (tPSA). Die PSAD wird aus dem Quotienten von Prostatavolumen und tPSA bestimmt. Beide Messgrößen wurden mit etablierten Prognosefaktoren wie dem PSA, dem pathologischen Tumorstadium (pT) und der Gleasonsumme (GS) verglichen.

Hierzu wurden die Daten von 1333 Männern, die zwischen Mai 1999 bis Dezember 2007 in der urologischen Klinik, Campus Charité Mitte, laparoskopisch prostatektomiert wurden, retrospektiv ausgewertet. Bei allen Patienten wurde postoperativ der PSA-Wert bestimmt, um das Vorhandensein eines biochemisches Rezidivs ein- bzw. auszuschließen.

Die PSAD ($p < 0,0001$) und das %fPSA ($p = 0,008$) waren in univariaten Analysen signifikante Parameter zur Vorhersage der Prognose nach radikaler Prostatektomie. In multivariaten Analysen zeigte nur die PSAD ($p = 0,007$) Signifikanz. Das %fPSA ($p = 0,949$) und das PSA ($p = 0,671$) waren in Cox-Regressionsmodellen ungenügend signifikant. Als einflussreichste Parameter präsentierten sich hier das pT-Stadium ($p < 0,0001$), die GS ($p < 0,0001$), die PSAD ($p = 0,007$) und die Absetzungsränder ($p = 0,017$).

Es sollten mehrere Einflussgrößen herangezogen werden, um die prognostische Aussagekraft zu stärken und somit auch Therapien und Nachsorgeuntersuchungen besser planen zu können. Wichtig ist die einheitliche Betrachtung von Klinik und Labor. In Zukunft sind diese Ergebnisse in multizentrischen prospektiven Studien zu validieren.

6. Abkürzungsverzeichnis

ACT	α_1 -Antichymotrypsin
ANN	artifizielle neuronale Netzwerke
A2M	α_2 -Makroglobulin
API	α_1 -Antitrypsin
AS	Aminosäuren
BPH	benigne Prostatahyperplasie
bPSA	benignes PSA
cPSA	komplexiertes PSA
DRU	digital-rektale Untersuchung
fPSA	freies PSA
GS	Gleasonsumme
HWZ	Halbwertszeit
iPSA	intaktes PSA
kDa	Kilodalton
KI	Konfidenzintervall
KLK2	humanes Drüsenkallikrein1
MW	Mittelwert
n	Stichprobenumfang
NNS	Number Needed To Screen
NNT	Number Needed To Treat
PCa	Prostatakarzinom
PCA3	Prostate Cancer Gene 3
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSAD	PSA-Dichte
PSAV	PSA- Anstiegsgeschwindigkeit
pT	pathologisches Tumorstadium
RP	radikale Prostatektomie
SD	Standardabweichung
tPSA	totales-/ gesamt-PSA
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
%fPSA	prozentuales freies PSA

7. Literaturverzeichnis

1. Siegel, R., Naishadham, D., and Jemal, A.: Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 62: 10, 2012.
2. Catalona, W. J., Richie, J. P., Ahmann, F. R., Hudson, M. A., Scardino, P. T., Flanigan, R. C. et al.: 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*, 151: 1283, 1994.
3. Andriole, G. L., Grubb, R. L., III, Buys, S. S., Chia, D., Church, T. R., Fouad, M. N. et al.: Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*, 360: 1310, 2009.
4. Schroder, F. H., Hugosson, J., Roobol, M. J., Tammela, T. L., Ciatto, S., Nelen, V. et al.: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*, 360: 1320, 2009.
5. Rohde V, Katalinic A, Wasem J, and Aidelsburger P: Prostataerkrankungen. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, Hrsg Robert-Koch-Institut, 36, 2007.
6. Nash, A. F. and Melezinek, I.: The role of prostate specific antigen measurement in the detection and management of prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*, 7: 37, 2000.
7. Henderson, R. J., Eastham, J. A., Culkin, D. J., Kattan, M. W., Whatley, T., Mata, J. et al.: Prostate-specific antigen (PSA) and PSA density: racial differences in men without prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 89: 134, 1997.
8. Catalona, W. J., Antenor, J. A., Roehl, K. A., and Moul, J. W.: Screening for prostate cancer in high risk populations. *J Urol*, 168: 1980, 2002.
9. Hautmann, R. and Huland, H.: *Urologie*. Springer-Verlag, 3. Auflage, 2006.
10. McNeal, J. E., Price, H. M., Redwine, E. A., Freiha, F. S., and Stamey, T. A.: Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: morphological comparison and biological significance. *J Urol*, 139: 61, 1988.
11. Vergho, D. C., Heine, K., and Wolff, J. M.: [The role of PSA in diagnosis of prostate cancer and its recurrence]. *Pathologe*, 26: 473, 2005.
12. Brawer, M. K.: Screening for prostate cancer. *Semin Surg Oncol*, 18: 29, 2000.
13. Peeling, W. B. and Griffiths, K.: Steroids and the prostate. *Proc R Soc Med*, 65: 127, 1972.

14. McKeehan, W. L., Adams, P. S., and Fast, D.: Different hormonal requirements for androgen-independent growth of normal and tumor epithelial cells from rat prostate. *In Vitro Cell Dev Biol*, 23: 147, 1987.
15. Aucoin, M. W. and Wassersug, R. J.: The sexuality and social performance of androgen-deprived (castrated) men throughout history: implications for modern day cancer patients. *Soc Sci Med*, 63: 3162, 2006.
16. Catalona, W. J., Smith, D. S., Ratliff, T. L., Dodds, K. M., Coplen, D. E., Yuan, J. J. et al.: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*, 324: 1156, 1991.
17. Ablin, R. J., Soanes, W. A., Bronson, P., and Witebsky, E.: Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil*, 22: 573, 1970.
18. Wang, M. C., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P., and Chu, T. M.: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*, 17: 159, 1979.
19. Papsidero, L. D., Wang, M. C., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P., and Chu, T. M.: A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res*, 40: 2428, 1980.
20. Watt, K. W., Lee, P. J., M'Timkulu, T., Chan, W. P., and Loor, R.: Human prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83: 3166, 1986.
21. Riegman, P. H., Vlietstra, R. J., van der Korput, J. A., Romijn, J. C., and Trapman, J.: Characterization of the prostate-specific antigen gene: a novel human kallikrein-like gene. *Biochem Biophys Res Commun*, 159: 95, 1989.
22. Yousef, G. M. and Diamandis, E. P.: The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. *Endocr Rev*, 22: 184, 2001.
23. Lilja, H., Oldbring, J., Rannevik, G., and Laurell, C. B.: Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest*, 80: 281, 1987.
24. Wang, M. C., Papsidero, L. D., Kuriyama, M., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P., and Chu, T. M.: Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate*, 2: 89, 1981.
25. Sensabaugh, G. F.: Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. *J Forensic Sci*, 23: 106, 1978.
26. Clements, J. A. and Mukhtar, A.: Glandular kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*, 78: 1536, 1994.

27. Frazier, H. A., Humphrey, P. A., Burchette, J. L., and Paulson, D. F.: Immunoreactive prostatic specific antigen in male periurethral glands. *J Urol*, 147: 246, 1992.
28. Yu, H. and Diamandis, E. P.: Prostate-specific antigen in milk of lactating women. *Clin Chem*, 41: 54, 1995.
29. Yu, H., Diamandis, E. P., and Sutherland, D. J.: Immunoreactive prostate-specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. *Clin Biochem*, 27: 75, 1994.
30. Stenman, U. H.: Prostate-specific antigen, clinical use and staging: an overview. *Br J Urol*, 79 Suppl 1: 53, 1997.
31. Brawer, M. K.: How to use prostate-specific antigen in the early detection or screening for prostatic carcinoma. *CA Cancer J Clin*, 45: 148, 1995.
32. Oesterling, J. E., Jacobsen, S. J., and Chute, C. G.: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*, 270: 860, 1993.
33. Thompson, I. M., Pauler, D. K., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Parnes, H. L. et al.: Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $<$ or $=$ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*, 350: 2239, 2004.
34. Bunting, P. S.: A guide to the interpretation of serum prostate specific antigen levels. *Clin Biochem*, 28: 221, 1995.
35. Stenman, U. H., Leinonen, J., Zhang, W. M., and Finne, P.: Prostate-specific antigen. *Semin Cancer Biol*, 9: 83, 1999.
36. Brawer, M. K., Chetner, M. P., Beatie, J., Buchner, D. M., Vessella, R. L., and Lange, P. H.: Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol*, 147: 841, 1992.
37. Catalona, W. J., Smith, D. S., Ratliff, T. L., and Basler, J. W.: Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA*, 270: 948, 1993.
38. Manseck, A., Benusch, T., and Wirth, M.: [Value of PSA density determination in prostate carcinoma]. *Urologe A*, 36: 323, 1997.
39. Lilja, H., Christensson, A., Dahlen, U., Matikainen, M. T., Nilsson, O., Pettersson, K. et al.: Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem*, 37: 1618, 1991.
40. Stenman, U. H., Leinonen, J., Alfthan, H., Rannikko, S., Tuhkanen, K., and 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*, 51: 222, 1991.

41. Nash, A. F. and Melezinek, I.: The role of prostate specific antigen measurement in the detection and management of prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*, 7: 37, 2000.
42. Christensson, A., Laurell, C. B., and Lilja, H.: Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *Eur J Biochem*, 194: 755, 1990.
43. Zhang, W. M., Finne, P., Leinonen, J., Vesalainen, S., Nordling, S., Rannikko, S. et al.: Characterization and immunological determination of the complex between prostate-specific antigen and alpha2-macroglobulin. *Clin Chem*, 44: 2471, 1998.
44. Zhang, W. M., Finne, P., Leinonen, J., Salo, J., and Stenman, U. H.: Determination of prostate-specific antigen complexed to alpha(2)-macroglobulin in serum increases the specificity of free to total PSA for prostate cancer. *Urology*, 56: 267, 2000.
45. Leinonen, J., Lövgren, T., Vornanen, T., and Stenman, U. H.: Double-label time-resolved immunofluorometric assay of prostate-specific antigen and of its complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem*, 39: 2098, 1993.
46. Pettersson, K., Piironen, T., Seppala, M., Liukkonen, L., Christensson, A., Matikainen, M. T. et al.: 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*, 41: 1480, 1995.
47. Wu, J. T., Zhang, P., Liu, G. H., and Wilson, L.: Development of an immunoassay specific for the PSA-ACT complex without the problem of high background. *J Clin Lab Anal*, 12: 14, 1998.
48. Zhu, L., Leinonen, J., Zhang, W. M., Finne, P., and Stenman, U. H.: Dual-label immunoassay for simultaneous measurement of prostate-specific antigen (PSA)-alpha1-antichymotrypsin complex together with free or total PSA. *Clin Chem*, 49: 97, 2003.
49. Christensson, A., Björk, T., Nilsson, O., Dahlen, U., Matikainen, M. T., Cockett, A. T. et al.: Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol*, 150: 100, 1993.
50. Zhang, W. M., Finne, P., Leinonen, J., Vesalainen, S., Nordling, S., and Stenman, U. H.: Measurement of the complex between prostate-specific antigen and alpha1-protease inhibitor in serum. *Clin Chem*, 45: 814, 1999.

51. Jung, K., Brux, B., Lein, M., Knabich, A., Sinha, P., Rudolph, B. et al.: 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*, 53: 1160, 1999.
52. Lein, M., Jung, K., Elgeti, U., Petras, T., Stephan, C., Brux, B. et al.: 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*, 39: 57, 2001.
53. Stephan, C., Jung, K., Brux, B., Lein, M., Sinha, P., Schnorr, D. et al.: ACT-PSA and complexed PSA elimination kinetics in serum after radical retropubic prostatectomy: proof of new complex forming of PSA after release into circulation. *Urology*, 55: 560, 2000.
54. Catalona, W. J., Smith, D. S., Wolfert, R. L., Wang, T. J., Rittenhouse, H. G., Ratliff, T. L. et al.: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA*, 274: 1214, 1995.
55. Catalona, W. J., Partin, A. W., Slawin, K. M., Brawer, M. K., Flanigan, R. C., Patel, A. et al.: 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*, 279: 1542, 1998.
56. Jung, K., Stephan, C., Lein, M., Henke, W., Schnorr, D., Brux, B. et al.: Analytical performance and clinical validity of two free prostate-specific antigen assays compared. *Clin Chem*, 42: 1026, 1996.
57. Partin, A. W., Catalona, W. J., Southwick, P. C., Subong, E. N., Gasior, G. H., and Chan, D. W.: Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology*, 48: 55, 1996.
58. Catalona, W. J.: Clinical utility of measurements of free and total prostate-specific antigen (PSA): a review. *Prostate Suppl*, 7: 64, 1996.
59. Woodrum, D. L., Brawer, M. K., Partin, A. W., Catalona, W. J., and Southwick, P. C.: Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. *J Urol*, 159: 5, 1998.
60. Haese, A., Graefen, M., Noldus, J., Hammerer, P., Huland, E., and Huland, H.: Prostatic volume and ratio of free-to-total prostate specific antigen in patients with prostatic cancer or benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 158: 2188, 1997.
61. Stephan, C., Lein, M., Jung, K., Schnorr, D., and Loening, S. A.: 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*, 79: 104, 1997.

62. Mikolajczyk, S. D., Marks, L. S., Partin, A. W., and Rittenhouse, H. G.: Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex. *Urology*, 59: 797, 2002.
63. Peter, J., Unverzagt, C., Krogh, T. N., Vorm, O., and Hoesel, W.: Identification of precursor forms of free prostate-specific antigen in serum of prostate cancer patients by immunosorption and mass spectrometry. *Cancer Res*, 61: 957, 2001.
64. Mikolajczyk, S. D., Marker, K. M., Millar, L. S., Kumar, A., Saedi, M. S., Payne, J. K. et al.: A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res*, 61: 6958, 2001.
65. Catalona, W. J., Bartsch, G., Rittenhouse, H. G., Evans, C. L., Linton, H. J., Amirkhan, A. et al.: 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*, 170: 2181, 2003.
66. Lein, M., Semjonow, A., Graefen, M., Kwiatkowski, M., Abramjuk, C., Stephan, C. et al.: A multicenter clinical trial on the use of (-5, -7) pro prostate specific antigen. *J Urol*, 174: 2150, 2005.
67. Guazzoni, G., Nava, L., Lazzeri, M., Scattoni, V., Lughezzani, G., Maccagnano, C. et al.: Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting. *Eur Urol*, 60: 214, 2011.
68. Stephan, C., Kahrs, A. M., Cammann, H., Lein, M., Schrader, M., Deger, S. et al.: A [-2]proPSA-based artificial neural network significantly improves differentiation between prostate cancer and benign prostatic diseases. *Prostate*, 69: 198, 2009.
69. Nurmikko, P., Pettersson, K., Piironen, T., Hugosson, J., and 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*, 47: 1415, 2001.
70. Linton, H. J., Marks, L. S., Millar, L. S., Knott, C. L., Rittenhouse, H. G., and Mikolajczyk, S. D.: Benign prostate-specific antigen (BPSA) in serum is increased in benign prostate disease. *Clin Chem*, 49: 253, 2003.
71. Canto, E. I., Singh, H., Shariat, S. F., Lamb, D. J., Mikolajczyk, S. D., Linton, H. J. et al.: Serum BPSA outperforms both total PSA and free PSA as a predictor of prostatic enlargement in men without prostate cancer. *Urology*, 63: 905, 2004.
72. Stephan, C., Cammann, H., Deger, S., Schrader, M., Meyer, H. A., Miller, K. et al.: Benign prostatic hyperplasia-associated free prostate-specific

antigen improves detection of prostate cancer in an artificial neural network. *Urology*, 74: 873, 2009.

73. Jansen, F. H., van Schaik, R. H., Kurstjens, J., Horninger, W., Klocker, H., Bektic, J. et al.: Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol*, 57: 921, 2010.
74. Allard, W. J., Zhou, Z., and Yeung, K. K.: Novel immunoassay for the measurement of complexed prostate-specific antigen in serum. *Clin Chem*, 44: 1216, 1998.
75. Roddam, A. W., Duffy, M. J., Hamdy, F. C., Ward, A. M., Patnick, J., Price, C. P. 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*, 48: 386, 2005.
76. Brawer, M. K., Meyer, G. E., Letran, J. L., Bankson, E. R., Morris, D. L., Yeung, K. K. et al.: Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology*, 52: 372, 1998.
77. Stamey, T. A. and Yemoto, C. E.: Examination of the 3 molecular forms of serum prostate specific antigen for distinguishing negative from positive biopsy: relationship to transition zone volume. *J Urol*, 163: 119, 2000.
78. Partin, A. W., Brawer, M. K., Bartsch, G., Horninger, W., Taneja, S. S., Lepor, H. et al.: Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Urol*, 170: 1787, 2003.
79. Jung, K., Stephan, C., Elgeti, U., Lein, M., Brux, B., Kristiansen, G. et al.: Molecular forms of prostate-specific antigen in serum with concentrations of total prostate-specific antigen <math><4 \mu\text{g/l}</math> - are they useful tools for early detection and screening of prostate cancer? *Int J Cancer*, 93: 759, 2001.
80. Parsons, J. K., Partin, A. W., Trock, B., Bruzek, D. J., Cheli, C., and Sokoll, L. J.: Complexed prostate-specific antigen for the diagnosis of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int*, 99: 758, 2007.
81. Stamey, T. A. and Kabalin, J. N.: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients. *J Urol*, 141: 1070, 1989.
82. Benson, M. C., Whang, I. S., Pantuck, A., Ring, K., Kaplan, S. A., Olsson, C. A. et al.: Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*, 147: 815, 1992.
83. Benson, M. C., Whang, I. S., Olsson, C. A., McMahon, D. J., and Cooner, W. H.: The use of prostate specific antigen density to enhance the

predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol*, 147: 817, 1992.

84. Saidi, S., Georgiev, V., Stavridis, S., Petrovski, D., Dohcev, S., Lekovski, L. et al.: Does prostate specific antigen density correlates with aggressiveness of the prostate cancer? *Hippokratia*, 13: 232, 2009.
85. Acer, N., Sofikerim, M., Ertekin, T., Unur, E., Cay, M., and Ozturk, F.: Assessment of in vivo calculation with ultrasonography compared to physical sections in vitro: a stereological study of prostate volumes. *Anat Sci Int*, 86: 78, 2011.
86. Cabello, B. R., Jara, R. J., Monzo, J. I., Lopez, D., I, Subira, R. D., Lledo, G. E. et al.: [Volume determinations of the whole prostate and of the adenoma by transrectal ultrasound: correlation with surgical specimen]. *Actas Urol Esp*, 30: 175, 2006.
87. Ohori, M., Wheeler, T. M., Dunn, J. K., Stamey, T. A., and Scardino, P. T.: The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. *J Urol*, 152: 1714, 1994.
88. Presti, J. C., Jr., Hovey, R., Bhargava, V., Carroll, P. R., and Shinohara, K.: Prospective evaluation of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the detection of carcinoma of the prostate: ethnic variations. *J Urol*, 157: 907, 1997.
89. Radwan, M. H., Yan, Y., Luly, J. R., Figenshau, R. S., Brandes, S. B., Bhayani, S. B. et al.: Prostate-specific antigen density predicts adverse pathology and increased risk of biochemical failure. *Urology*, 69: 1121, 2007.
90. Catalona, W. J., Richie, J. P., deKernion, J. B., Ahmann, F. R., Ratliff, T. L., Dalkin, B. L. et al.: Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol*, 152: 2031, 1994.
91. Catalona, W. J., Beiser, J. A., and Smith, D. S.: Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol*, 158: 2162, 1997.
92. Egawa, S., Suyama, K., Takashima, R., Mizoguchi, H., Kuwao, S., and Baba, S.: Prospective evaluation of prostate cancer detection by prostate-specific antigen-related parameters. *Int J Urol*, 6: 493, 1999.
93. Finne, P., Auvinen, A., Aro, J., Juusela, H., Maattanen, L., Rannikko, S. et al.: Estimation of prostate cancer risk on the basis of total and free prostate-specific antigen, prostate volume and digital rectal examination. *Eur Urol*, 41: 619, 2002.

94. Horninger, W., Reissigl, A., Klocker, H., Rogatsch, H., Fink, K., Strasser, H. et al.: Improvement of specificity in PSA-based screening by using PSA-transition zone density and percent free PSA in addition to total PSA levels. *Prostate*, 37: 133, 1998.
95. Kuriyama, M., Uno, H., Watanabe, H., Yamanaka, H., Saito, Y., and 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*, 29: 617, 1999.
96. Segawa, N., Gohji, K., Iwamoto, Y., Ueda, H., and Katsuoka, Y.: Prostate cancer detection by prostate-specific antigen-related parameters. *Hinyokika Kyo*, 49: 405, 2003.
97. Gregorio, E. P., Grando, J. P., Saqueti, E. E., Almeida, S. H., Moreira, H. A., and Rodrigues, M. A.: Comparison between PSA density, free PSA percentage and PSA density in the transition zone in the detection of prostate cancer in patients with serum PSA between 4 and 10 ng/mL. *Int Braz J Urol*, 33: 151, 2007.
98. Martinez-Pineiro, L., Garcia Mediero, J. M., Gonzalez, G. P., Taberner, A., Lozano, D., Lopez-Tello, J. J. et al.: 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*, 22: 124, 2004.
99. Catalona, W. J., Southwick, P. C., Slawin, K. M., Partin, A. W., Brawer, M. K., Flanigan, R. C. et al.: Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology*, 56: 255, 2000.
100. Carter, H. B., Morrell, C. H., Pearson, J. D., Brant, L. J., Plato, C. C., Metter, E. J. et al.: Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res*, 52: 3323, 1992.
101. Carter, H. B., Pearson, J. D., Metter, E. J., Brant, L. J., Chan, D. W., Andres, R. et al.: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*, 267: 2215, 1992.
102. Smith, D. S. and Catalona, W. J.: Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol*, 152: 1163, 1994.
103. Roobol, M. J., Kranse, R., De Koning, H. J., and Schroder, F. H.: Prostate-specific antigen velocity at low prostate-specific antigen levels as screening tool for prostate cancer: results of second screening round of ERSPC (ROTTERDAM). *Urology*, 63: 309, 2004.
104. Schroder, F. H., Roobol, M. J., van der Kwast, T. H., Kranse, R., and Bangma, C. H.: Does PSA velocity predict prostate cancer in pre-screened populations? *Eur Urol*, 49: 460, 2006.

105. Raaijmakers, R., Wildhagen, M. F., Ito, K., Paez, A., de Vries, S. H., Roobol, M. J. et al.: Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *Urology*, 63: 316, 2004.
106. Loeb, S. and Catalona, W. J.: Prostate-specific antigen in clinical practice. *Cancer Lett*, 249: 30, 2007.
107. Soletormos, G., Semjonow, A., Sibley, P. E., Lamerz, R., Petersen, P. H., Albrecht, W. et al.: Biological variation of total prostate-specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clin Chem*, 51: 1342, 2005.
108. Patel, D. A., Presti, J. C., Jr., McNeal, J. E., Gill, H., Brooks, J. D., and King, C. R.: Preoperative PSA velocity is an independent prognostic factor for relapse after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*, 23: 6157, 2005.
109. Partin, A. W., Pearson, J. D., Landis, P. K., Carter, H. B., Pound, C. R., Clemens, J. Q. et al.: Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology*, 43: 649, 1994.
110. Patel, A., Dorey, F., Franklin, J., and deKernion, J. B.: Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. *J Urol*, 158: 1441, 1997.
111. Pound, C. R., Partin, A. W., Eisenberger, M. A., Chan, D. W., Pearson, J. D., and Walsh, P. C.: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 281: 1591, 1999.
112. Freedland, S. J., Humphreys, E. B., Mangold, L. A., Eisenberger, M., Dorey, F. J., Walsh, P. C. et al.: Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*, 294: 433, 2005.
113. Gretzer, M. B. and Partin, A. W.: PSA markers in prostate cancer detection. *Urol Clin North Am*, 30: 677, 2003.
114. Dalkin, B. L., Ahmann, F. R., Kopp, J. B., Catalona, W. J., Ratliff, T. L., Hudson, M. A. et al.: Derivation and application of upper limits for prostate specific antigen in men aged 50-74 years with no clinical evidence of prostatic carcinoma. *Br J Urol*, 76: 346, 1995.
115. Ganpule, A. P., Desai, M. R., Manohar, T., and Bapat, S.: Age-specific prostate specific antigen and prostate specific antigen density values in a community-based Indian population. *Indian J Urol*, 23: 122, 2007.
116. Liu, Z. Y., Sun, Y. H., Xu, C. L., Gao, X., Zhang, L. M., and Ren, S. C.: Age-specific PSA reference ranges in Chinese men without prostate cancer. *Asian J Androl*, 11: 100, 2009.

117. Kawamorita, N., Saito, S., Ishidoya, S., Ito, A., Saito, H., Kato, M. et al.: Radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: biochemical outcome. *Int J Urol*, 16: 733, 2009.
118. Stephenson, A. J., Kattan, M. W., Eastham, J. A., Dotan, Z. A., Bianco, F. J., Jr., Lilja, H. et al.: Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*, 24: 3973, 2006.
119. Freedland, S. J., Terris, M. K., Csathy, G. S., Kane, C. J., Amling, C. L., Presti, J. C., Jr. et al.: Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol*, 171: 2215, 2004.
120. Barlow, L. J., Badalato, G. M., Bashir, T., Benson, M. C., and McKiernan, J. M.: The relationship between age at time of surgery and risk of biochemical failure after radical prostatectomy. *BJU Int*, 105: 1646, 2010.
121. Freedland, S. J., Sutter, M. E., Dorey, F., and Aronson, W. J.: Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Prostate-specific antigen. Urology*, 61: 365, 2003.
122. Nielsen, M. E. and Partin, A. W.: The impact of definitions of failure on the interpretation of biochemical recurrence following treatment of clinically localized prostate cancer. *Rev Urol*, 9: 57, 2007.
123. Aho, D. A., Hoffman, K. E., Hu, J. C., Choueiri, T. K., D'Amico, A. V., and Nguyen, P. L.: Which patients with undetectable PSA levels 5 years after radical prostatectomy are still at risk of recurrence?--implications for a risk-adapted follow-up strategy. *Urology*, 76: 1201, 2010.
124. Ploussard, G., Salomon, L., Xylinas, E., Allory, Y., Vordos, D., Hoznek, A. et al.: Pathological findings and prostate specific antigen outcomes after radical prostatectomy in men eligible for active surveillance--does the risk of misclassification vary according to biopsy criteria? *J Urol*, 183: 539, 2010.
125. Humphrey, P. A.: Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*, 17: 292, 2004.
126. Nguyen, K., Eltz, S., Drouin, S. J., Comperat, E., Audenet, F., Renard-Penna, R. et al.: Oncologic outcome after radical prostatectomy in men with PSA values above 20 ng/ml: a monocentric experience. *World J Urol*, 27: 653, 2009.
127. O'Brien, M. F., Cronin, A. M., Fearn, P. A., Smith, B., Stasi, J., Guillonneau, B. et al.: Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol*, 27: 3591, 2009.

128. Wenske, S., Korets, R., Cronin, A. M., Vickers, A. J., Fleisher, M., Scher, H. I. et al.: Evaluation of molecular forms of prostate-specific antigen and human kallikrein 2 in predicting biochemical failure after radical prostatectomy. *Int J Cancer*, 124: 659, 2009.
129. Okegawa, T., Kato, M., Nutahara, K., and Higashihara, E.: Prognostic value of three molecular forms of prostate-specific antigen ratios in patients with prostate adenocarcinoma. *Urology*, 57: 936, 2001.
130. Freedland, S. J., Wieder, J. A., Jack, G. S., Dorey, F., deKernion, J. B., and Aronson, W. J.: Improved risk stratification for biochemical recurrence after radical prostatectomy using a novel risk group system based on prostate specific antigen density and biopsy Gleason score. *J Urol*, 168: 110, 2002.
131. Jones, T. D., Koch, M. O., Bunde, P. J., and Cheng, L.: Is prostate-specific antigen (PSA) density better than the preoperative PSA level in predicting early biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy? *BJU Int*, 97: 480, 2006.
132. Brassell, S. A., Kao, T. C., Sun, L., and Moul, J. W.: Prostate-specific antigen versus prostate-specific antigen density as predictor of tumor volume, margin status, pathologic stage, and biochemical recurrence of prostate cancer. *Urology*, 66: 1229, 2005.
133. Wirth, M. and Zastrow, S.: [Prostate cancer. Current and practice-relevant news from urology in 2011]. *Urologe A*, 50 Suppl 1: 173, 2011.
134. Roobol, M. J., Kerkhof, M., Schroder, F. H., Cuzick, J., Sasieni, P., Hakama, M. et al.: Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol*, 56: 584, 2009.
135. Djavan, B.: Screening for prostate cancer: practical analysis of the ERSPC [corrected] and PLCO trials. *Eur Urol*, 59: 365, 2011.
136. Albertsen, P. C., Fryback, D. G., Storer, B. E., Kolon, T. F., and Fine, J.: Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA*, 274: 626, 1995.
137. Loeb, S., Vonesh, E. F., Metter, E. J., Carter, H. B., Gann, P. H., and Catalona, W. J.: What is the true number needed to screen and treat to save a life with prostate-specific antigen testing? *J Clin Oncol*, 29: 464, 2011.
138. Swedish Organised Service Screening Evaluation Group: Reduction in breast cancer mortality from organized service screening with mammography: 1. Further confirmation with extended data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15: 45, 2006.

139. Hugosson, J., Carlsson, S., Aus, G., Bergdahl, S., Khatami, A., Lodding, P. et al.: Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*, 11: 725, 2010.
140. Amling, C. L., Bergstralh, E. J., Blute, M. L., Slezak, J. M., and Zincke, H.: Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol*, 165: 1146, 2001.
141. Graefen, M., Karakiewicz, P. I., Cagiannos, I., Hammerer, P. G., Haese, A., Palisaar, J. et al.: Percent free prostate specific antigen is not an independent predictor of organ confinement or prostate specific antigen recurrence in unscreened patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol*, 167: 1306, 2002.
142. Kane, C. J., Im, R., Amling, C. L., Presti, J. C., Jr., Aronson, W. J., Terris, M. K. et al.: Outcomes after radical prostatectomy among men who are candidates for active surveillance: results from the SEARCH database. *Urology*, 76: 695, 2010.
143. Lee, B. H., Moussa, A. S., Li, J., Fareed, K., and Jones, J. S.: Percentage of free prostate-specific antigen: implications in modern extended scheme prostate biopsy. *Urology*, 77: 899, 2011.
144. Shariat, S. F., Semjonow, A., Lilja, H., Savage, C., Vickers, A. J., and Bjartell, A.: Tumor markers in prostate cancer I: blood-based markers. *Acta Oncol*, 50 Suppl 1: 61, 2011.
145. Steuber, T., Vickers, A. J., Serio, A. M., Vaisanen, V., Haese, A., Pettersson, K. et al.: Comparison of free and total forms of serum human kallikrein 2 and prostate-specific antigen for prediction of locally advanced and recurrent prostate cancer. *Clin Chem*, 53: 233, 2007.
146. Ravery, V., Chastang, C., Toubanc, M., Boccon-Gibod, L., Delmas, V., and Boccon-Gibod, L.: Percentage of cancer on biopsy cores accurately predicts extracapsular extension and biochemical relapse after radical prostatectomy for T1-T2 prostate cancer. *Eur Urol*, 37: 449, 2000.
147. Nelson, B. A., Shappell, S. B., Chang, S. S., Wells, N., Farnham, S. B., Smith, J. A., Jr. et al.: Tumour volume is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in patients undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *BJU Int*, 97: 1169, 2006.
148. Song, C., Seo, S., Ahn, H., Byun, S. S., Cho, J. S., Choi, Y. D. et al.: Percent tumor volume predicts biochemical recurrence after radical prostatectomy: multi-institutional data analysis. *Int J Clin Oncol*, 2011; online verfügbar DOI:10.1007/s10147-011-0295-2
149. Bruun, L., Becker, C., Hugosson, J., Lilja, H., and Christensson, A.: Assessment of intra-individual variation in prostate-specific antigen

levels in a biennial randomized prostate cancer screening program in Sweden. *Prostate*, 65: 216, 2005.

150. Catalona, W. J., Smith, D. S., and Ornstein, D. K.: 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*, 277: 1452, 1997.
151. Shariat, S. F., bdel-Aziz, K. F., Roehrborn, C. G., and Lotan, Y.: Pre-operative percent free PSA predicts clinical outcomes in patients treated with radical prostatectomy with total PSA levels below 10 ng/ml. *Eur Urol*, 49: 293, 2006.
152. Bourdounis, A., Papatsoris, A. G., Chrisofos, M., Efstathiou, E., Skolarikos, A., and Deliveliotis, C.: The novel prostate cancer antigen 3 (PCA3) biomarker. *Int Braz J Urol*, 36: 665, 2010.
153. Auprich, M., Augustin, H., Budaus, L., Kluth, L., Mannweiler, S., Shariat, S. F. et al.: A comparative performance analysis of total prostate-specific antigen, percentage free prostate-specific antigen, prostate-specific antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the first, second and third repeat prostate biopsy. *BJU Int*, 2011; online verfügbar DOI:10.1111/j.1464-410x.2011.10584.x
154. de la Taille, A., Irani, J., Graefen, M., Chun, F., de, R. T., Kil, P. et al.: Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. *J Urol*, 185: 2119, 2011.
155. Sreekumar, A., Poisson, L. M., Rajendiran, T. M., Khan, A. P., Cao, Q., Yu, J. et al.: Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. *Nature*, 457: 910, 2009.
156. Jentzmik, F., Stephan, C., Miller, K., Schrader, M., Erbersdobler, A., Kristiansen, G. et al.: Sarcosine in urine after digital rectal examination fails as a marker in prostate cancer detection and identification of aggressive tumours. *Eur Urol*, 58: 12, 2010.
157. Stephan, C., Cammann, H., Semjonow, A., Diamandis, E. P., Wymenga, L. F. A., Lein, M. et al.: Multicenter evaluation of an artificial neural network to increase prostate cancer detection rate and reduce unnecessary biopsies. *Clin Chem*, 48: 1279, 2002.

8. Anhang

Selbstständigkeitserklärung

Ich, Kristin Hamborg, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Das freie prozentuale PSA und die PSA-Dichte als prognostische Marker des Prostatakarzinoms -Analyse in 1333 Fällen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Carsten Stephan danke ich sehr herzlich für die Überlassung des interessanten Promotionsthemas. Während des Verfassens der vorliegenden Arbeit waren die inhaltlich wertvollen Anregungen äußerst hilfreich.

Herrn Dr. rer. nat. Hellmuth Meyer gilt mein Dank für die freundliche Betreuung während der statistischen Datenauswertung sowie die diesbezüglich nützlichen Ideen.

Ebenso danke ich dem urologischen Team des Labors Campus Charité Mitte für die Nutzung des Arbeitsplatzes und für die Organisation der Follow-Up Datenerhebung.

Sabrina Marquardt möchte ich danken für die zahlreichen motivierenden Telefonate.

Weiterhin danke ich dem Urologen und Freund Dr. med. Wolfgang Warnack für die fachlichen Hinweise und die Unterstützung während meines Studiums.

Frau Dr. Gertrud Schreiber-Jonas und ihrem Mann Herrn Prof. Dr. Hartmut Jonas danke ich für das Korrekturlesen der Arbeit.

Mein besonders herzlicher Dank gilt meinen Freunden und meinen Eltern Dieter und Lucia Hamborg, die mich in vielfältiger Weise unterstützen und in jeder Situation die richtigen Worte finden.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikation

JONAS BUSCH, **KRISTIN HAMBORG**, HELLMUTH-ALEXANDER MEYER, JOHN BUCKENDAHL, AHMED MAGHELI, MICHAEL LEIN, KLAUS JUNG, KURT MILLER AND CARSTEN STEPHAN

“Value of PSA density and percent free PSA for prostate cancer prognosis” –
The Journal of Urology (2012)