

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

DISSERTATION

Rezidiv-Analyse von Prostatakarzinom-Patienten: diagnostische und
prognostische Bedeutung des Prostate Health Index

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Victoria Matalon

aus Stuttgart

25. 06. 2017

Widmung

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Widmung	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VIII
Tabellenverzeichnis.....	IX
Abstrakt	IX
Abstract.....	XI
1. Einleitung.....	1
1.1 Prostatakarzinom	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Risikofaktoren.....	2
1.1.3 Histopathologie	3
1.2 Screening-Methoden	4
1.2.1 DRU, TRUS und invasive Verfahren	5
1.2.2 PSA	6
1.2.3 Verbesserung der PSA-Aussagekraft.....	7
1.2.4 PSA-basierende Serummarker	8
1.2.5 fPSA und %fPSA	8
1.2.6 [-2]proPSA und PHI	9
2. Fragestellung	11
3. Material und Methodik	12
3.1 Ethikvotum.....	12
3.2 Studiendesign	12
3.3 Patientenkollektiv	12
3.4 Probenmaterial und Untersuchungsmethoden	13
3.4.1 Bestimmung von tPSA, fPSA und [-2]proPSA	13
3.5 Grading und Stadieneinteilung	14
3.6 Statistische Auswertung	16
4. Ergebnisse	17
4.1 Deskriptive Patientenanalyse	17

4.1.1 Verlaufsbeobachtungszeit	17
4.1.2 Altersverteilung.....	17
4.2 Präoperative Laborwerte	18
4.2.1 PSA-Wert.....	18
4.2.2 fPSA, %fPSA, [-2]proPSA, %[-2]proPSA	18
4.2.3 PHI	18
4.3 TRUS, PSA- und PHI-Dichte	19
4.4 Postoperative Daten	20
4.4.1 Pathologischer Gleason Score.....	20
4.4.2 Pathologisches Tumorstadium (pT-Stadium)	20
4.4.3 Risikoklassifizierung nach D'Amico	20
4.4.4 Pathologischer Schnittrandstatus	21
4.5 Biochemisches Rezidiv, Rezidiv-freies Überleben.....	21
4.6 Diagnostische Wertigkeit von PSA und seinen Derivaten und PHI im Vergleich hinsichtlich des pathologischen Ergebnisses	23
4.6.1 Gleason Score	23
4.6.2 pathologisches Tumorstadium (pT-Stadium)	24
4.6.3 Rezidiveintritt	26
4.7 Prognostische Bedeutung verschiedener Faktoren auf das Rezidiv-freie Überleben	27
4.7.1 PSA nach Median und eingeteilt in drei Bereiche	27
4.7.2 PHI	30
4.7.3 pT-Stadium	33
4.7.4 Gleason Score	34
4.7.5 D'Amico Klassifikation	35
4.7.6 Schnittrandstatus	36
4.8 Multivariate Analysen.....	37
5. Diskussion	39
5.1 Klinische Validität und Anwendung von PHI	40
5.1.1 Diagnostische Wertigkeit von [-2]proPSA und PHI als Prädiktor pathologischer Merkmale	40
5.2 Prognostische Bedeutung verschiedener Faktoren auf das Rezidiv-freie Überleben	43
5.2.1 PSA-Wert.....	44
5.2.2 PHI und [-2]proPSA	45
5.2.3 pT-Stadium	46
5.2.4 Gleason Score	47
6. Zusammenfassung	49

Literaturverzeichnis	50
Eidesstattliche Versicherung.....	X
Lebenslauf.....	XI
Danksagung	XII

Abkürzungsverzeichnis

[-2]proPSA	p2PSA, Fraktion des fPSA
%fPSA	Ratio, Quotient fPSA/PSA
ANN	Artifizielle neuronale Netzwerke
AUA	American Urological Association
AUC	Area under the curve
bPSA	benignes PSA
CI	confidence interval
cPSA	komplexiertes PSA
BPH	benigne Prostata Hyperplasie
BRCA1/2	breast cancer antigen 1/2
DRU	digitale rektale Untersuchung
ERSPC	European Randomized Study for Screening Prostate Cancer (Studiengruppe)
EAU	European Association of Urology, europäische Gesellschaft für Urologie
FDA	Food and Drug Association
fPSA	freies PSA
HR	Wahrscheinlichkeitsraten
KI	Konfidenzintervall
NEM	No Evidence of Malignancy
PCa	Prostatakarzinom
PCOL	Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (cancer) (US-Studiengruppe)
PHI	Prostate Health Index, $(p2PSA / fPSA) * \sqrt{tPSA}$
PIN	prostatistische intraepitheliale Neoplasie
proPSA	Vorläufer des PSA
PSA	prostata-spezifisches Antigen
PSCA	prostatistisches Stammzellantigen
pT	pathologisches Tumorstadium
rfÜ	Rezidiv-freies Überleben
ROC	Receiver-operating-characteristics
RPE	radikale Prostatektomie

TNM	Klassifikation maligner Tumore, T = tumor, N = nodes, M= metastasis
tPSA	totales PSA
TRUS	transrektaler Ultraschall
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammensetzung des Gesamt-PSA	10
Abbildung 2: Zusammensetzung des fPSA (adaptiert nach Mikolajczyk et al. (83))	10
Abbildung 3: Rezidiv-freie Überlebenswahrscheinlichkeit in Monaten ab OP-Zeitpunkt.....	22
Abbildung 4: ROC-Kurven der diagnostischen Tests zur Differenzierung zwischen Gleason Score < 7 oder ≥ 7	24
Abbildung 5: ROC-Kurven der diagnostischen Tests zur Differenzierung zwischen < pT3-Stadium und \geq pT3-Stadium	25
Abbildung 6: ROC-Kurven der diagnostischen Tests zur Differenzierung zwischen Rezidiv-Eintritt und nicht Rezidiv-Eintritt	27
Abbildung 7: Rezidiv-freie Überlebenskurven, Einteilung der Kohorte nach PSA-Median.....	29
Abbildung 8: Rezidiv-freie Überlebenskurven, Einteilung der Kohorte nach PSA-Gruppen.....	30
Abbildung 9: Rezidiv-freie Überlebenskurven in Monaten nach RPE, Einteilung nach PHI-Median.....	31
Abbildung 10: Rezidiv-freie Überlebenskurven in Monaten nach RPE, Einteilung nach PHI-Wert in drei Gruppen	32
Abbildung 11: Rezidiv-freie Überlebenskurven, Einteilung nach pT-Stadien	33
Abbildung 12: Rezidiv-freie Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Gleason Score.....	34
Abbildung 13: Rezidiv-freie Überlebenskurven, Einteilung nach D'Amico.....	35
Abbildung 14: Rezidiv-freie Überlebenskurve, Einteilung nach Schnittrandstatus	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (90)	15
Tabelle 2: Beobachtungszeitraum.....	17
Tabelle 3: Alter zum Operationszeitpunkt	17
Tabelle 4: Präoperativer PSA-Wert	18
Tabelle 5: Präoperativer PSA-Wert in drei Untergruppen eingeteilt.....	18
Tabelle 6: präoperativer fPSA-Wert, %fPSA-Wert, [-2]proPSA -Wert, %[-2]proPSA-Wert	18
Tabelle 7: PHI-Wert.....	19
Tabelle 8: Präoperativer PHI-Wert in drei Untergruppen eingeteilt.....	19
Tabelle 9: TRUS, PSA- und PHI-Dichte	19
Tabelle 10: postoperativer pathologischer Gleason Score	20
Tabelle 11: pathologisches Tumorstadium (pT-Stadium)	20
Tabelle 12: D’Amico-Risikoklassifikation	21
Tabelle 13: Schnittrandstatus	21
Tabelle 14: Anzahl der Patienten mit und ohne Rezidiv-Entwicklung.....	21
Tabelle 15: Rezidiv-freie Überlebenswahrscheinlichkeit in%	21
Tabelle 16: ROC-Analyse der Variablen bezüglich Gleason Score < 7 oder ≥ 7.....	23
Tabelle 17: ROC-Analyse der Variablen bezüglich < pT3-Stadium und ≥ pT3-Stadium.....	25
Tabelle 18: ROC-Analyse der Variablen bezüglich des Rezidiv-Eintritts	26
Tabelle 19: Rezidiv-freie Überlebensraten nach Jahren in Prozent, Einteilung der Kohorte nach PSA-Median und PSA-Gruppen	28
Tabelle 20: Rezidiv-freie Überlebensraten nach Jahren in Prozent, Einteilung nach PHI-Median und PHI-Gruppen.....	31
Tabelle 21: Rezidiv-freies Überleben in Jahren nach RPE, Einteilung nach pT-Stadien.....	33
Tabelle 22: Rezidiv-freies Überleben in Jahren nach RPE in Abhängigkeit vom Gleason Score	34
Tabelle 23: Rezidiv-freie Überlebensraten in Jahren nach RPE, Einteilung nach D’Amico	35
Tabelle 24: Rezidiv-freie Überlebensraten in Jahren nach RPE, Einteilung nach Schnittrandstatus	36
Tabelle 25: Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analyse	38
Tabelle 26: Studien zu PHI.....	43

Abstrakt

Einleitung: Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist einer der am häufigsten verwendeten Tumormarker in der Diagnostik des Prostatakarzinoms (PCa). Trotz der eindeutigen Korrelation zum PCa zeigt das PSA nur eine geringe Spezifität. Insbesondere für klinisch relevante und aggressive Formen und Rezidiv-Patienten herrscht ein Bedarf an neuen Tumormarkern. Der neu zugelassene Prostate Health Index, basierend auf [-2]proPSA, erweist sich als vielversprechender Parameter. Er zeigt eine verbesserte Spezifität gegenüber dem PSA und dem prozentualen freien PSA (%fPSA). In dieser Studie wird untersucht, ob sich PHI auch in der Rezidiv-Diagnostik nicht nur als diagnostisch, sondern auch prognostisch wertvoller Parameter erweist.

Methodik: Im Zeitraum von 2001 bis 2014 wurden 460 Patienten mit einem gesicherten PCa in der Universitätsmedizin Charité Berlin radikal, retropubisch, laparoskopisch oder roboter-assistiert prostatektomiert. Den Patienten wurde präoperativ und im Verlauf vor jeglicher Untersuchung oder Manipulation der Prostata Blut entnommen und deren PSA-Werte sowie deren Derivate gemessen. Mit Hilfe statistischer Analysen bzw. uni- sowie multivariater Modelle wurde die Wertigkeit des PHI als diagnostischer und prognostischer Parameter in der Rezidiv-Analyse berechnet und bewertet.

Ergebnisse: Der mediane Follow-Up Zeitraum lag bei 65 Monaten (2–161 Monate). Von den 460 Patienten mussten 23 auf Grund unvollständiger Daten ausgeschlossen werden. In der ROC-Analyse zur Bewertung der diagnostischen Wertigkeiten konnten die Variablen PHI, PSA, %fPSA, [-2]proPSA, PHI- und PSA-Dichte signifikant unterscheiden, ob der Patient ein Gleason Score von ≥ 7 oder ein pT-Stadium von \geq pT3 entwickelt hatte. Die Variable PHI hatte dabei sowohl hinsichtlich des Gleason Scores mit einer AUC von 0,65 als auch hinsichtlich des pT-Stadiums (AUC 0,7) die größte Fläche unter der Kurve (Gleason Score: AUC 0,65, 95% KI (Konfidenzintervall): 0,59-0,7; $p < 0,0001$, pT-Stadium: AUC 0,7, 95% KI: 0,64-0,75; $p < 0,0001$). Die ROC-Analyse zeigte uns hinsichtlich der Rezidiv-Eintritts eine AUC von 0,63 für PHI. Ebenso hatten Patienten mit hohem präoperativen PHI-Werte eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen Rezidiv-Eintritt, einen höheren Gleason Score und ein höheres pT-Stadium. In der multivariaten Analyse waren die PHI-Werte keine unabhängigen Prädiktoren.

Schlussfolgerung: Der präoperative PHI-Wert ist hinsichtlich diagnostischer und prädiktiver Wertigkeit ein vielversprechender Parameter. Die prognostische Bedeutung bezüglich der Rezidiv-Wahrscheinlichkeit sollte in weiteren Langzeitstudien untersucht werden.

Abstract

Introduction: Prostate-specific antigen (PSA) is one of the most widely used tumor markers in diagnosing prostate cancer (PCa). Although PSA shows an explicit correlation with the detection of PCa, the lack of specificity remains. New markers are needed especially to detect the clinical relevant and aggressive forms of PCa and for the relapsed patients. The recently approved [-2]proPSA-based Prostate Health Index (PHI) proves to be a promising parameter and shows improved specificity compared the PSA and the percentage free PSA (%fPSA). In this study the accuracy of PHI as a diagnostically and prognostic parameter was investigated.

Methods: Between 2001 and 2014 460 patients with diagnosed PCa were included in the study. All patients underwent a laparoscopic roboter-assisted prostatectomy and blood samples were obtained. Statistical analyses were performed using uni- and multivariate models and receiver operation characteristic analyses to evaluate the accuracy of PHI as a diagnostically and prognostic parameter.

Results: The median follow up for a biochemical recurrence (BCR) was 65 (range 2-161) months. 23 patients were excluded due to incomplete data. PHI, [-2]proPSA, PHI- and PSA-density performed as significant variables ($p < 0.05$) for pathological features: Gleason score < 7 or ≥ 7 and stages $< pT3$ und $\geq pT3$. The variable PHI showed an AUC of 0.65 concerning the differentiation between Gleason score < 7 or ≥ 7 and an AUC of 0.7 concerning stages $< pT3$ und $\geq pT3$ (Gleason Score: AUC 0.65, 95% CI (confidence interval): 0.59-0.7; $p < 0.0001$, pT-stadium: AUC 0.7, 95% CI: 0.64-0.75; $p < 0.0001$). For BCR prediction PHI, PSA, [-2]proPSA, PHI- and PSA-density were the strongest predictors. Patients with higher preoperative PHI values had a higher probability of higher Gleason score, higher pT stage and developing a BCR. In multivariate COX analyses only pT and Gleason score emerged as independent predictors of BCR, while PHI failed to perform as an independent predictor

Conclusion: The preoperative PHI value is a promising parameter in PCA diagnosis and prediction. Sufficient tools for BCR prediction are needed. Due to the heterogeneity of times to BCR, longer follow up periods are crucial.

1. Einleitung

Das Prostata-Karzinom (PCa) stellt in der westlichen Welt den häufigsten malignen Tumor dar (1-3). Es besteht zunehmendes Interesse, die Morbidität und Mortalität zu begrenzen. Drei wichtige Ansatzpunkte sind die Verbesserung der Früherkennung durch Screening-Methoden mit hoher Spezifität, also die Wahrscheinlichkeit, dass ein gesunder Patient ein negatives Testergebnis aufweist, Verringerung der Inzidenz durch Minimierung der beeinflussbaren Risikofaktoren und eine effiziente Therapie.

Es besteht der Bedarf nach ökonomisch günstigen Methoden mit hoher Spezifität, die ein PCa im Frühstadium detektieren und eine weitere invasive Diagnostik vermeiden können. Eine wesentliche Rolle hierbei spielt die Einführung des prostataspezifischen Antigens (PSA), welches seit seiner klinischen Einführung der wesentlichste Parameter zur Früherkennung und Nachsorge des PCa ist.

Diese Arbeit befasst sich mit den Themenbereichen Diagnostik, Früherkennung und Rezidivwahrscheinlichkeit. Dabei wird der Fokus auf die Bedeutung des Prostate Health Index (PHI) gelegt, einen PSA-basierenden Serummarker.

1.1 Prostatakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das PCa ist weltweit das zweithäufigste Tumorleiden des Mannes und steht an sechster Stelle hinsichtlich der Malignom-bedingten Todesrate (1-3). In Deutschland ist es das häufigste maligne Tumorleiden, gefolgt von Lungenkrebs, und steht hier mit jährlich ca. 12.600 Sterbefällen (4) an dritter Stelle der krebsbedingten Todesfälle. Etwa 26% aller jährlich neu auftretenden Krebserkrankungen betreffen die Prostata. Für das Jahr 2014 wurde vom Robert-Koch-Institut prognostiziert, dass es deutschlandweit zu geschätzten 70.100 Neuerkrankungen kommen würde. Das entspricht einer altersstandardisierten Inzidenzrate von etwa 110 auf 100.000 männlichen Personen (4). In den letzten Jahrzehnten kam es zu einem vermeintlich steilen Anstieg der Zahl der jährlichen Neuerkrankungen. Diese steigende Inzidenz ist möglicherweise einer verbesserten Diagnostik sowie regelmäßigen Screening-Methoden und einer allgemein höheren Lebenserwartung zuzuschreiben. Die verbesserte Diagnostik beinhaltet vor allem das im Serum gemessene PSA, welches seit Mitte der 1980er Jahre zunehmend genutzt wird und einer der wichtigsten Parameter (Tumormarker) in der Urologie geworden ist. Die jährliche Prävalenz des

PCa steigt mit zunehmendem Lebensalter. So liegt die Wahrscheinlichkeit für <40-jährige Männer, an einem PCa zu erkranken, praktisch bei 0% und bei einem 80-jährigen Mann bei fast 60% (5). Insgesamt tragen ca. 40% der männlichen Bevölkerung in den westlichen Industrieländern das Risiko, im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom zu entwickeln; nur etwa 10% jedoch werden symptomatisch und nur 3% versterben daran (6).

Es gibt außerdem starke ethnische und geographische Unterschiede in der Häufigkeit des PCa: Nordamerika, Ozeanien sowie Nord- und teilweise Westeuropa weisen die höchste Inzidenz mit 174 Fällen pro 100.000 Männer auf. In Europa zeigt sich ein Nord-Süd-Gefälle. Die weltweit höchste beschriebene Inzidenz findet sich in den USA (124,8/100.000), insbesondere bei afroamerikanischen Männern (185,4/100.000) (7). Asiaten haben die niedrigste Inzidenz mit nur 2 bis 20 Fällen pro 100.000 Männer (8, 9) und Chinesen erkranken kaum (10).

1.1.2 Risikofaktoren

Die Ursache der Erkrankung ist bisher unbekannt. Neben beeinflussbaren Faktoren gibt es drei Hauptrisikofaktoren, die nicht beeinflussbar sind. Dazu zählen Alter, ethnische Zugehörigkeit und familiäre Vorbelastung.

Das Risiko, an einem PCa zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter (11). Dies zeigt sich in den jeweiligen Neuentdeckungsraten. Bezogen auf 100.000 Männer, betrug die Inzidenz 2006 etwa 15 bei 45- bis 49-Jährigen, 61 bei 50- bis 54-Jährigen, 212 bei 55- bis 59-Jährigen, 417 bei 60- bis 64-Jährigen, 608 bei 65- bis 69-Jährigen, 716 bei 70- bis 74-Jährigen, 719 bei 75- bis 79-Jährigen, 611 bei 80- bis 84-Jährigen und 498 bei über 85-Jährigen (12). Ein mittlerer Altersgipfel zeigt sich bei den 70- bis 79-Jährigen. Dieser Gipfel hat sich in den letzten Jahren etwas nach unten verschoben. Er lag 2006 bei 69 Jahren.

Wie dargelegt (Epidemiologie), entwickeln schwarze US-Amerikaner doppelt so häufig wie der weiße Bevölkerungsanteil der US-Amerikaner in der gleichen Altersgruppe ein Karzinom (13). Im Vergleich zu weißen US-Amerikanern sind diese zum Diagnosezeitpunkt nicht nur jünger (14), sondern der Tumor ist weiter fortgeschritten und die 5-Jahres-Überlebensrate ist niedriger (8, 15). Die Ursache für die höhere Prävalenz unter der schwarzen Bevölkerung ist unbekannt und wahrscheinlich eine multifaktorielle Kombination von Umwelt- und genetischen Faktoren (13).

Eine genetische Disposition, d.h. familiäre Häufung, spielt bei der Entstehung der Erkrankung eine Rolle (16). So haben Männer mit (a) einer positiven Familienanamnese bei Familienmitgliedern ersten Grades, d.h. Vater oder Bruder sind an einem PCa erkrankt, oder (b) Erkrankung in den drei vorhergehenden, aufeinanderfolgenden Generationen, oder (c) zwei Familienmitgliedern mit

einem Erkrankungsalter von unter 55 Jahren, ein etwa verdoppeltes Erkrankungsrisiko und auch ein früheres Erkrankungsalter (17-19).

Auch besteht ein Zusammenhang mit einem familiären Vorkommen von BRCA2- und BRCA1-Mutationen, die für die Entstehung von Mamma-, Ovarial-, sowie colo-rektalen Karzinomen mitverantwortlich sind (20, 21). Die BRCA2-Mutation scheint mit einem höheren Gleason Score und damit einer schlechteren Prognose assoziiert zu sein (22, 23).

Zu den beeinflussbaren Faktoren gehören Rauchen (24) und Ernährung. Bezüglich der Ernährung liegen Metaanalysen über Kohortenstudien und Fall-Kontrollstudien zu einer möglichen protektiven Wirkung von Phytoöstrogenen (insbesondere Soja) (25) und einer lycopenenreichen Kost (in Tomaten enthalten) vor (26, 27).

1.1.3 Histopathologie

Histopathologisch weist das PCa einerseits gut differenzierte Tumoren mit langsamer Wachstumsgeschwindigkeit, andererseits aggressive Karzinome mit invasivem Wachstumsmuster und höherem Grad der Metastasierung auf. Eine Metastasierung erfolgt sowohl lymphogen in obturatorische, iliakale, retroperitoneale und paraaortale Lymphknoten als auch hämatogen, vor allem in Skelett, Leber und Lunge. Aufgrund der bevorzugten Lokalisation in der Außendrüse macht sich das PCa klinisch erst sehr spät bemerkbar bzw. bleibt lange ohne jegliche Symptome. So weisen ca. 50% der Patienten bei Diagnosestellung bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium auf, was eine frühzeitige Diagnosestellung umso wichtiger macht. Selten treten Symptome wie Inkontinenz, Nykturie oder Harnverhalt auf.

Die Vorläuferläsion des PCa ist die prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN) und entspricht einem Carcinoma in situ (28). Je nach Dysplasie der Zellen wird zwischen „low grade“ und „high grade“ PIN unterschieden. Etwa 97% der Prostatatumoren sind Adenokarzinome und gehen vom Epithel der Azini bzw. den terminalen Drüsenausführungsgängen aus. In den Adenokarzinomen kommen hauptsächlich drei Zelltypen vor, die gemischt helle (klare), dunkle und eosinophile Zellen enthalten. Das Ausmaß der Entdifferenzierung ist Grundlage des Gratings. Etwa 85% des lokal begrenzten Adenokarzinoms wachsen multifokal in der peripheren Prostatazone, die restlichen 15% in der Übergangszone. Als Teilkomponente können sich auch neuroendokrine Zellen finden; sie erklären die gelegentlichen paraneoplastischen Syndrome und weisen eine schlechtere Prognose auf (29). Beim Karzinom kommen verschiedene histopathologische Wachstumsmuster vor; gleichzeitig treten nebeneinander auch glanduläre, azinäre, (muzinös) kribriiforme und solide Formen auf. Sehr selten wächst ein Tumor in der zentralen Zone. Selten

infiltriert das PCa die Samenblase oder das Rektum. Zum Grading des Prostatakarzinoms wird den S3-Leitlinien zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms entsprechend der Gleason Score verwendet (30). Hierzu wird gemäß der Histologie in der Stanzbiopsie das am schlechtesten differenzierte und das am häufigsten vorkommende Tumorgewebe mit Punktwerten zwischen 1 und 5 bewertet und addiert.

1.2 Screening-Methoden

Der PSA-Wert ist in der Lage, viele Tumoren bereits frühzeitig zu entdecken, hat aber eine niedrige Spezifität. Weder der PSA-Wert noch die auf PSA-basierenden Serummarker liefern eindeutige Ergebnisse und in nahezu 50% der Fälle kommt es zu so genannten Überdiagnosen (31). Die möglicherweise daraus folgende Übertherapie ist ein klarer Kritikpunkt des systematischen Screenings. Zwei aktuelle und häufig diskutierte PSA-Screening-Studien haben sich dieser Problematik angenommen: die European Randomized Study for Screening Prostate Cancer (ERSPC) und die Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO)-Studie (32-34). Trotz einiger widersprüchlicher Aussagen kommen beide Studien zu kongruenten Ergebnissen. Der PSA-Wert kann bis zu 30 Jahre im Voraus die mögliche Entstehung eines PCa vorhersagen (10, 35). Die Entscheidung für oder gegen einen PSA-Test sollte der Patient erst nach umfassender Aufklärung zu den Vor- und Nachteilen gemeinsam mit einem Arzt treffen. Unter Einbeziehung des Alters, des Prostatavolumens, der Ethnizität und des familiären Risikos sollte die PSA-Testhäufigkeit festgelegt werden (10). Davon ist die Entscheidung für oder gegen eine Biopsie abhängig. Die aktuelle Empfehlung der europäischen urologischen Gesellschaft (kurz EAU) vom September 2013 zum Einsatz des PSA-Wertes lautet: Im Alter von 40-45 Jahren wird geraten, einen ersten Basis-PSA-Wert bestimmen zu lassen. Die folgenden PSA-Wert-Bestimmungen werden risikoadaptiert empfohlen, um neben der PCa-Sterblichkeit auch die Anzahl an fortgeschrittenen und bereits metastasierten PCa-Fällen zu senken (36). Ähnliches empfiehlt auch das S3-Leitlinienprogramm Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (30). Die PCa-Früherkennung spielt vor allem für Männer mit einer Lebenswartung von mehr als 10 Jahren eine Rolle, da das PCa einerseits ein sehr langsam wachsender Tumor und andererseits im organbegrenzten Tumorstadium eine Therapie erfolgreich bzw. eine frühe Diagnose wichtig ist. Es wird empfohlen, dass Männer, die mindestens 45 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, prinzipiell über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden. Bei Männern mit erhöhtem Risiko für ein PCa kann diese Altersgrenze um 5 Jahre vorverlegt werden (30).

In der multizentrischen ERSPC-Studie (n = 162.243) wurde bei der Altersgruppe von 55 bis 69 Jahren eine signifikante Senkung der prostatakrebspezifischen Mortalität nach einer medianen Beobachtungszeit von elf Jahren in einer Größenordnung von etwa 21% (Screening-Gruppe 0,39 pro 1.000 Patientenjahre vs. Kontrollgruppe 0,50 pro 1.000 Patientenjahre) aufgezeigt (32).

Des Weiteren wird die Wertigkeit sogenannter insignifikanter Tumoren diskutiert. Aufgrund des langsamen Wachstums der Tumoren und der Erkrankung im höheren Alter sowie gleichzeitig anderer konkurrierender Todesursachen im Alter allgemein führen viele Karzinome wahrscheinlich niemals zum Tod.

Mit der aktiven Überwachung (engl.: ‚active surveillance‘) kann jedem Patienten eine Alternative zu Operation, Bestrahlung und medikamentöser Therapie angeboten werden (37). Eine aktuelle Studie fand heraus, dass es bei 86% von insgesamt 439 PCa-Patienten, die in einem Screening diagnostiziert wurden, in einem Zeitraum von 10 Jahren zu keiner Tumorprogression kam (38). Die aktive Überwachung versagte bei nur knapp 9% der Patienten und stellt damit eine sichere Methode der Weiterbehandlung dar.

1.2.1 DRU, TRUS und invasive Verfahren

Bis zur klinischen Etablierung des PSA-Wertes als Marker des PCa war die digitale rektale Untersuchung (DRU) der wichtigste Parameter der PCa-Früherkennung. Ein Nachteil der Palpation besteht in der Subjektivität des Untersuchers und der damit fehlenden Standardisierung. Nur posteriore und laterale Drüsenanteile können abgetastet werden. Darüber hinaus sind ca. 70% der auf diese Weise entdeckten Tumoren bereits in einem lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium. Die alleinige DRU wird zur Früherkennung als nicht ausreichend angesehen. Eine Kombination aus PSA-Wert und DRU erhöht die Spezifität der PCa-Erkennung (39, 40).

Der transrektale Ultraschall (TRUS) wird seit ca. 40 Jahren zur regulären Bildgebung der Prostata verwendet. Einerseits kann die Größe der Prostata ermittelt werden. Es können strukturelle Unterschiede des Gewebes wie etwa eine Vergrößerung der Transitionalzone und echoarmes, PCa-verdächtigtes Gewebe dargestellt werden. Der TRUS erlaubt eine präzise Nadelführung bei der Stanzbiopsie. Seit Beginn der 2000er Jahre wird eine 10- bis 12-fache, bei größeren Drüsen auch eine 18-fache Biopsie durchgeführt.

Die Prostatabiopsie stellt ein invasives Verfahren mit seltenen, aber ernstzunehmenden Nebenwirkungen dar. Die Risiken einer Prostatabiopsie umfassen vor allem Blutungen und Infektionen der Prostata. Beides ist mit einem möglichen stationären Aufenthalt verbunden (41,

42). Führen die nicht-invasiven Screening-Methoden (PSA-Wert, DRU, TRUS) zum Malignomverdacht., so ist dieser durch eine Stanzbiopsie abzuklären. In Abhängigkeit von Biopsieergebnis, PSA-Wert und Bildgebung (z.B. Knochenszintigraphie) erfolgt die Therapieplanung. Die Grenzen der Aussagekraft der Biopsie bestehen in falsch negativen Befunden, falls Tumorareale durch die Stanze verfehlt wurde, sowie in der Menge des Biopsiematerials, da die Zylinder relativ klein sind bzw. im Verhältnis zur Prostatagröße nur wenig Material liefern.

1.2.2 PSA

Der PSA-Wert ist einer der am häufigsten verwendeten Biomarker. Seit der Entdeckung 1979 hat die Serinprotease PSA die Diagnostik und Früherkennung des PCa revolutioniert (43, 44). Ursprünglich wurde der PSA-Wert verwendet, um ein Wiederauftreten oder Fortschreiten der Krebserkrankung zu bestimmen. Seit den 1990iger Jahren ist er gleichwohl ein fester Bestandteil des PCa-Früherkennung.

Das PSA, auch humanes Kallikrein 3 (KLK3) genannt, ist ein Enzym, welches im Drüsenepithel der Prostata sowie in den periurethralen Drüsen gebildet wird und in hoher Konzentration im Seminalplasma (0,5-5 mg/ml) gefunden werden kann. Aufgabe dieser Serinprotease ist die Verflüssigung des Samenkoagulum (45). Normales Epithel der Prostata sezerniert PSA in das Lumen, wo das proPSA, eine Vorstufe des aktiven PSA, unter Mitwirkung eines bzw. mehrerer Kallikreine zu aktivem PSA umgewandelt wird. Ein Teil des aktiven PSA diffundiert in den Systemkreislauf und zirkuliert sowohl als freies, nicht gebundenes Molekül als auch an Proteaseinhibitoren gebunden im Serum (46, 47). Der andere Teil wird durch Proteolyse im Drüsenlumen zu inaktivem PSA umgewandelt und zirkuliert dort als freies PSA.

Der Verlust der normalen, glandulären Architektur beim PCa führt zur Abnahme der proPSA-Umwandlung in aktives PSA. Dieser Umstand könnte die im Vergleich höhere proPSA-Serumkonzentration beim PCa erklären. Eine physiologische, retrograde Ausschüttung des Enzyms ins Blut ist sehr selten und die gemessenen Konzentrationen liegen in einem um ein Vielfaches niedrigeren Bereich als im Seminalplasma. Ist jedoch die Basalmembran der prostatistischen Epithelzellen zerstört, kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung in das zirkulierende Blut (48). Die Ursachen für die Destruktion der Basalmembran sind neben dem Karzinom viel häufiger benigne Gründe, etwa die benigne Prostatahyperplasie (BPH), eine bakterielle Prostatitis (49), Medikamente, Harnverhalt, mechanische Reizung nach einer digital rektalen Untersuchung, transurethrale Katheterisierung, ein transrektaler Ultraschall oder eine

Stanzbiopsie der Prostata (44, 50, 51). Auch eine indirekte mechanische Beanspruchung wie Sport, Fahrradfahren, sexuelle Aktivität oder ein Beckentrauma können den Serum-PSA-Wert kurzzeitig erhöhen. Aufgrund der Vielzahl an Ursachen besitzt der PSA-Wert nur eine niedrige Spezifität, besonders in der „grauen Zone“ zwischen 2-10 ng/ml (40, 44). Emiliozzi et al. beschreiben in ihrer Studie, dass nur bei 20 bis 40% der Männer mit einem PSA-Wert in diesem Bereich letztendlich ein PCa diagnostiziert werden kann (52). Einen festgelegten Normalbereich des PSA-Wertes gibt es nicht (53). Jedoch steigt der PSA-Wert mit zunehmendem Alter aufgrund einer höheren Prävalenz der BPH (54). Ein unterer Grenzwert von 4 ng/ml bezüglich eines weiteren Klärungsbedarfs wurde in mehreren Studien bezüglich der Spezifität und Sensitivität des PSA-Wertes ermittelt (55-57). Studien zu einer weiteren Absenkung dieses Grenzwertes auf 3ng/ml (58) bzw. 2,5 ng/ml (59) konnten zwar eine höhere Sensitivität erreichen, doch sank die Spezifität, da sich mehr Männer einer invasiven Intervention unterziehen müssten. Steigt jedoch der Wert bei wiederholten Messungen kontinuierlich an, so herrscht auch in einem niedrigeren Bereich Klärungsbedarf.

Bei jedem PSA-Wert kann ein Karzinom vorliegen und die „graue Zone“ des PSA hat zu einer Vielzahl von vermeidbaren Biopsien und letztendlich auch Prostatektomien geführt. In mehreren Studien mit großen Kohorten wurden Männer in Follow-Up-Studien bezüglich der Entwicklung eines PCa verfolgt (53, 60, 61). Zusammengefasst zeigt sich in jenen Studien, dass mit steigendem PSA-Wert auch das Risiko wächst, ein PCa zu entwickeln: Ab einem PSA-Wert > 10 ng/ml entwickelten über 50% der Männer ein PCa, während bei PSA-Werten < 1 ng/ml nahezu keiner der Männer ein PCa entwickelte. Ebenso lässt sich ein Zusammenhang zwischen erhöhten PSA-Werten und PCa-Aggressivität vermuten (62). Der positive prädiktive Wert bzw. die Sicherheit, ein PCa tatsächlich vorherzusagen, ist allgemein niedrig und liegt bei PSA-Werten zwischen 4 ng/ml und 10 ng/ml bei ca. 25%, bei Werten über 10 ng/ml hingegen bei ca. 42–64% (63, 64). Es lässt sich festhalten, dass PSA als PCa-Früherkennungsmarker unter Beachtung der Grenzen der Interpretation verwendet werden kann (65, 66). Der PSA-Wert jedoch ist bei der Verlaufsbeurteilung eines PCa und dessen Prognosebewertung derzeit durch keinen anderen Parameter zu ersetzen.

1.2.3 Verbesserung der PSA-Aussagekraft

Um die Aussagekraft des PSA-Wertes weiter zu verbessern und die Rate der falsch positiven und falsch negativen Befunde eines PCa auf Basis der PSA-Bestimmung im Bereich zwischen 4 und 10 ng/ml zu reduzieren, wurden verschiedene Berechnungsgrößen (PSA-Dichte, PSA-

Anstiegsgeschwindigkeit und altersspezifische PSA-Grenzwerte) eingeführt (67-69). Prostatakarzinomzellen verursachen, verglichen mit dem identischen Volumen an benignen Prostatazellen, einen zehnmal höheren PSA-Serumspiegel. Zur Unterscheidung zwischen BPH und PCa wurde die Untersuchung des PSA-Serumspiegels in Relation zur Prostatagröße eingeführt (67, 70). Die PSA-Dichte (PSA Density) ist der Quotient aus dem PSA-Serumspiegel (ng/ml) und dem Prostatavolumen, ermittelt durch TRUS in ml (44). Ein Missverhältnis von PSA-produzierendem Prostataepithel zum Stroma oder Ungenauigkeiten bei der Bestimmung des Prostatavolumens können Ergebnisse verzerren (70, 71). Bereits geringe Messungenauigkeiten im Millimeterbereich bei der Ermittlung der Prostatadurchmesser im TRUS können zu erheblichen Fehleinschätzungen des Prostatavolumens führen. In der klinischen Routine konnte sich die Berechnung der PSA-Dichte nicht als eine Hilfe zur Entscheidung für oder gegen eine Prostatastanzbiopsie in der sogenannten „Grauzone“ der PCa-Detektion bei PSA-Serumwerten zwischen 4 und 10 ng/ml bewähren (70, 71).

Um bei älteren Männern mit – physiologisch bedingt – erhöhtem Prostatavolumen und konsekutiv erhöhtem PSA-Wert unnötige Biopsien zu vermeiden, wurden altersspezifische PSA-Grenzwerte eingeführt, um eine bessere Spezifität zu erreichen (69).

1.2.4 PSA-basierende Serummarker

Sobald das PSA (Gesamt-PSA bzw. engl.: ‚total PSA‘ – tPSA) in die Blutzirkulation retrograd ausgeschwemmt wurde, komplexiert es und liegt in verschiedenen molekularen Formen im Serum vor (46, 47). Es zirkuliert zu 65 bis 95% als gebundenes, komplexiertes Molekül (cPSA) sowie zu 10 bis 30% als freies, nicht gebundenes Molekül (fPSA) (siehe Abbildung 1).

1.2.5 fPSA und %fPSA

Das fPSA bildet mit ca. 10-30% des tPSA die kleinere Fraktion des PSA im Serum. Bestimmt man nur das fPSA ohne gleichzeitige Messung der PSA-Konzentration, erzielt man keinen diagnostischen Gewinn (72, 73). Erst durch die Bildung des Quotienten aus fPSA und PSA, auch fPSA/PSA-Ratio oder %fPSA genannt, kann man eine relevante diagnostische Aussage im Hinblick auf eine Diskriminierung zwischen PCa und BPH treffen. In mehreren retrospektiven und prospektiven Studien führte die Bestimmung des %fPSA-Wertes zur Vermeidung unnötiger Biopsien (72, 74-78). Ein typisches Zeichen einer BPH ist die Erhöhung der %fPSA-Werte mit zunehmendem Prostatavolumen (79). Es ist zu beachten, dass bei PCa-Patienten mit vergrößerter

Prostata auch eine BPH vorliegt und %fPSA als Tumormarker falsch negative Werte anzeigen kann. Je kleiner die Drüse ($<40 \text{ cm}^3$), desto besser ist die Differenzierung zwischen BPH- und PCa-Patienten.

Seit Mitte der 1990er Jahre ist dieser Quotient ein Routineparameter in der urologischen Praxis geworden und vor allem in PSA-Wert-Bereichen $<10 \text{ ng/ml}$ wertvoll. In höheren PSA-Wert-Bereichen hat das PSA allein einen ausreichend hohen positiv prädiktiven Wert zur Detektion eines PCa (63). Mit sinkenden %fPSA-Werten steigt die Wahrscheinlichkeit, dass ein PCa vorliegt (44). Der verwendete %fPSA-Grenzwert schwankt zwischen 14 und 28 Prozent. Eine Studie von Catalona et al. konnte unter Gebrauch eines %fPSA-Grenzwertes von 25% etwa 95% der PCa bei gleichzeitiger Reduzierung von 20% der Prostatabiopsien erfassen (77). In einer Studie von Partin et al. wurde ein %fPSA-Grenzwert von 20% verwendet; so konnten 29% an unnötigen Biopsien vermieden werden (75). In einer Metaanalyse fanden Lee et al. unter der ROC-Kurve eine Fläche von 0,68 für mehr als 2.800 Patienten im typischen PSA-Bereich von 4 bis 10 ng/ml (80). Außerdem fanden sie heraus, dass das %fPSA erst bei sehr niedrigen Werten von $<7\%$ eine wertvolle Zusatzinformation beim PSA-Screening liefern konnte. In zwei Studien von Stephan et al. konnte festgehalten werden, dass in Abhängigkeit vom PSA- und fPSA-Testsystem mit %fPSA-Absolutwerten von 15 bis 25% eine Sensitivität von 90 bis 95% erreicht werden kann (81, 82).

1.2.6 [-2]proPSA und PHI

Das fPSA gliedert sich in mehrere Subformen und macht das fPSA „komplexer“ (83). Man unterscheidet das benigne PSA (bPSA), das intakte PSA sowie verschiedene Formen des proPSA, die Vorform des PSA (siehe Abbildung 2) (83). Je nach Anzahl der Aminosäuren nach der Abspaltung werden die häufigsten Formen [-7]proPSA, [-5]proPSA, [-4]proPSA und [-2]proPSA unterschieden. Das [-7]proPSA bildet hierbei das native proPSA und ist im Vergleich zu den anderen Formen enzymatisch aktiver. Das [-2]proPSA ist nicht mehr enzymatisch aktiv und akkumuliert im Prostatagewebe.

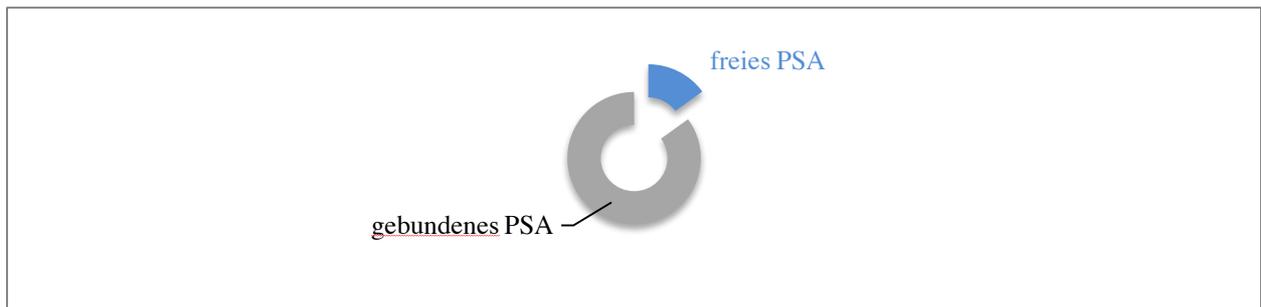


Abbildung 1: Zusammensetzung des Gesamt-PSA

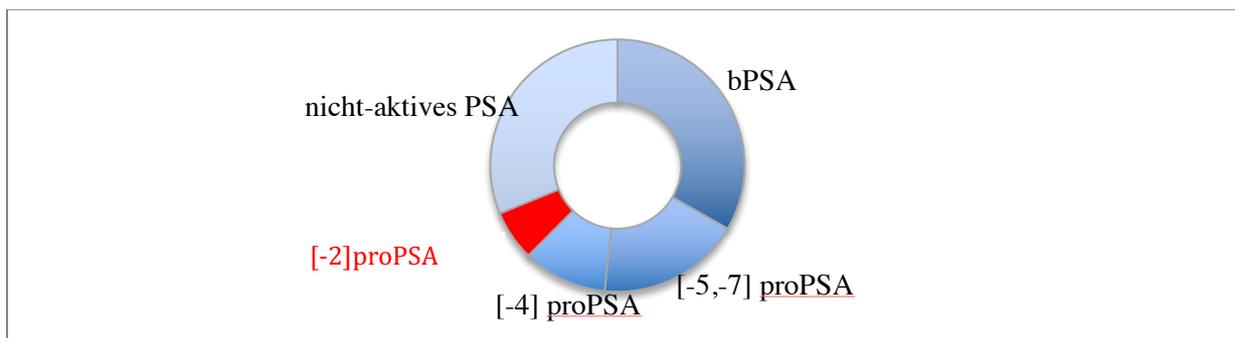


Abbildung 2: Zusammensetzung des fPSA (adaptiert nach Mikolajczyk et al. (83))

In histologischen Untersuchungen konnten verschiedene proPSA-Formen vor allem in der peripheren Prostatazone nachgewiesen werden, während in der Transitionalzone praktisch keine vorlagen (84). Dies könnte darauf hinweisen, dass proPSA-Formen eher Karzinom-spezifisch sind. In der Aminosäuresequenzierung eines kompletten PSA-Enzyms aus einem Prostatagewebe wurde gezeigt, dass die proPSA-Form in der peripheren Zone hauptsächlich aus [-2]proPSA besteht (84). Das [-2]proPSA ist aufgrund seiner molekularen Form ein stabiles Isoform des proPSA.

Im Gegensatz zu den anderen Subformen des proPSA konnte sich das [-2]proPSA mit einer ausreichenden Spezifität in der Diagnostik durchsetzen (85, 86). Es realisierte eine Spezifitätsverbesserung gegenüber dem fPSA und ist seit 2012 durch die FDA (Food and Drug Association, die behördliche Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika) für die Indikation zur Erstbiopsie bei Männern mit negativer DRU im PSA-Wert-Bereich 4–10ng/ml zugelassen. Eine Formel, welche die Werte von [-2]proPSA, fPSA und tPSA zusammenfasst, zeigte die beste Diskriminierung zwischen Patienten mit und ohne PCa. Seit 2010 wird nach der Formel $([-2]proPSA / fPSA * \sqrt{PSA})$ der so genannte „Prostate Health Index“ (PHI) genutzt (87, 88).

2. Fragestellung

In den letzten Jahren konzentrierte sich die Forschung auf die Identifikation der verschiedenen Isoformen des freien PSA. Dabei wurden, bis auf eine kürzlich erschienene Arbeit (89), noch keine Studien durchgeführt, die den Zusammenhang zwischen PHI und einer Rezidiv-Wahrscheinlichkeit untersuchten. Es gab viele Studien, in denen untersucht wurde, ob PHI und die proPSA-Derivate das Tumorstadium oder die Tumoraggressivität bzw. den diagnostischen Wert PHI in der Detektion eines PCa vorhersagen können. Bislang wurde jedoch nur eine Untersuchung mit einem kurzen Nachbeobachtungszeitraum an einem Patientenkollektiv mit Rezidiv-Daten veröffentlicht (89).

Ziel der gegenständlichen Arbeit ist es, anhand des vorliegenden Patientenkollektives die Wertigkeit von PHI als diagnostischen und prognostischen Faktor zu beurteilen. Es soll bewertet werden, ob anhand des PHI-Wertes die Aggressivität (hoher Gleason ≥ 7), das Tumorstadium (hohes pathologisches Tumor-Stadium (pT-Stadium) $\geq pT3$) und die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit vorhergesagt werden können.

Zunächst erfolgt eine detaillierte Beschreibung des vorliegenden Patientenkollektivs. Folgende Variablen wurden bezüglich der diagnostischen Verwendbarkeit zur Detektion des Tumorstadiums und der -aggressivität bzw. zur prognostischen Wertigkeit hinsichtlich der biochemisch Rezidiv-freien 5-, 8- und 10-Jahres-Überlebensraten untersucht: der PSA-Wert und seine Derivate (fPSA, %fPSA (fPSA/PSA), [-2]proPSA, %[-2]proPSA), der PHI-Wert ($[-2]proPSA / fPSA * \sqrt{PSA}$), die Risikoklassifizierung nach D`Amico (enthält PSA-Wert, Gleason Score und Tumorstadium), der pathologische Gleason Score, die pathohistologischen Tumor-Stadien und der Schnittrandstatus (R0/R1). Mit Hilfe der Receiver Operating Characteristics-Analyse (ROC) wird die Fläche unter der Kurve (eng.: ‚area under the curve‘ – AUC) der einzelnen Variablen ermittelt. Mittels der uni- und multivariaten Analysen wurden die einzelnen Variablen auf ihren unabhängigen Einfluss geprüft. Anhand dieser Daten wurde eine Aussage bezüglich der Wertigkeit von PHI als diagnostischer Rezidivparameter getroffen.

3. Material und Methodik

3.1 Ethikvotum

Die Studie wurde als retrospektive Kohortenbeobachtungsstudie angelegt, um die diagnostische und prognostische Wertigkeit von PHI in der Rezidivanalyse von PCa-Patienten zu bewerten. Hierzu wurden Daten der Charité Universitätsmedizin Berlin erhoben.

Die Untersuchung wurde durch die lokale Ethik-Kommission genehmigt. Da dies als Qualitätssicherungsmaßnahme diente und keinerlei Intervention in die Routineabläufe zu Folge hatte, konnte auf eine gesonderte schriftliche Einverständniserklärung seitens der Ethikkommission verzichtet werden.

Die Ethikkommission des Landes Berlin und die Datenschutzbeauftragten der Charité stimmten der Speicherung der Daten in der Outcome-Datenbank zu. Alle übrigen Parameter entstammen Daten aus den klinischen Routineabläufen, die sich aus der Krankenakte ergeben.

3.2 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Arbeit um die retrospektive Analyse einer Patientenkohorte. Im Zeitraum 2001–2014 wurden 460 Patienten mit einem bioptisch-gesicherten PCa in der urologischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Charité Campus Mitte) behandelt. Alle Patienten erhielten eine radikale, retropubische, laparoskopische bzw. roboter-assistierte Prostatektomie.

3.3 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv, welches in dieser Arbeit untersucht wurde, umfasst 460 Patienten, die mit einem PCa diagnostiziert wurden. Zur Sicherung der Diagnose wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: DRU, TRUS, Blutproben-Untersuchungen und eine Stanzbiopsie der Prostata. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen im Vorfeld keine hormonelle Therapie durchgeführt worden und deren klinisches Tumorstadium M0 war. Diese Patienten unterzogen sich einer kurativen radikalen Prostatektomie (RPE).

Als Grundlage für die Analyse wurden in der vorliegenden Arbeit Krankenakten und Operationsprotokolle, prä- und postoperative Befunde, Entlassungsbriefe sowie Informationen der nachbehandelnden niedergelassenen Urologen einbezogen. Die Nachsorgeuntersuchungen wurden entweder in der Ambulanz der Poliklinik der Charité, beim entsprechenden niedergelassenen behandelnden bzw. nachbehandelnden Urologen oder beim Hausarzt

durchgeführt. Von dort wurden ab dem Operations-Zeitpunkt die jeweiligen Verlaufs-PSA-Werte gesammelt und telefonisch oder postalisch bzw., wenn nötig, auch bei Patienten und deren Angehörigen selbst eruiert. Neben den Verlaufs-PSA-Werten wurden der letzte Patientenkontakt und der eventuelle Einsatz von Hormon- oder Strahlentherapie abgefragt. Im Falle des Versterbens eines Patienten wurden Todesdatum und Todesursache dokumentiert, soweit in Erfahrung zu bringen. Diese Daten wurden in einer Excel-Tabelle vermerkt. Die Verlaufsbeobachtungszeit lag bei 161 Monaten und erstreckte sich über einen Zeitraum von 2001 bis zum letzten Abfragedatum im März 2015.

3.4 Probenmaterial und Untersuchungsmethoden

Von jedem Patienten wurden vor jeder diagnostischen oder therapeutischen Maßnahme der Prostata bzw. vier Wochen nach Manipulation derselben Blut-Serum-Proben entnommen. Nach der Zentrifugierung wurden die Serumproben bei -80°C aufbewahrt und retrospektiv analysiert.

3.4.1 Bestimmung von tPSA, fPSA und [-2]proPSA

Das PSA-Wert wurde mit dem Access Hybritech PSA-Assay der Firma Beckman Coulter (© 2010 Beckman Coulter, Inc.) bestimmt. Dieser immunologische in vitro-Test ist ein Chemolumineszenz-Immunoassay mit paramagnetischen Partikeln und dient zur quantitativen Bestimmung der Konzentration des PSA im Humanserum an den Access Immunoassay-Systemen. Unter Anwendung des Sandwich-Prinzips (immunoenzymatisches Assay) wird eine Probe zusammen mit einem Konjugat aus monoklonalen Anti-PSA einer Maus und alkalischer Phosphatase sowie paramagnetischen Partikeln, die mit einem zweiten monoklonalen Anti-PSA-Antikörper (Maus) beschichtet sind, in ein Reaktionsgefäß gegeben. Das PSA der Serumprobe bindet sich an das immobilisierte monoklonale Anti-PSA der Festphase. Das Konjugat aus monoklonalen Anti-PSA und alkalischer Phosphatase reagiert mit verschiedenen Antigenbindungsstellen des Proben-PSA. Nach Inkubation in einem Reaktionsgefäß werden an die Festphase gebundene Stoffe in einem Magnetfeld festgehalten, während ungebundene Stoffe durch Waschen entfernt werden. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemolumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen. Die erzeugte Lichtmenge ist der PSA-Konzentration in der Probe direkt proportional; die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt.

Die analytische Nachweisgrenze des Access Hybritech PSA-Assay für tPSA beträgt 0,008 µg/L. Die Bestimmung des fPSA und jene des [-2]proPSA erfolgen entsprechend dem immunologischen Testverfahren, welches für das tPSA beschrieben ist. Die Ergebnisse aller Tests sind die Grundlage der Berechnung von %fPSA (tPSA/fPSA) und PHI ([-2]proPSA/fPSA* \sqrt{tPSA}). Gemessen mit dem Access Hybritech free PSA-Assay, liegt die analytische Nachweisgrenze des fPSA bei 0,005 µg/L. Die Leerwertgrenze des Access Hybritech p2PSA-Assay liegt bei 0,50 pg/mL. Um medizinische Fehlinterpretationen zu vermeiden, müssen tPSA-, fPSA und [-2]proPSA-Werte immer mit dem gleichen Testverfahren ermittelt werden.

3.5 Grading und Stadieneinteilung

Das operativ entfernte Prostata- und Lymphknoten-Material wurde hinsichtlich der histopathologischen Merkmale von einem erfahrenen Uropathologen mikroskopisch untersucht. Gemäß dem Stanford-Protokoll wurde der Gleason Score ermittelt.

Zur Stadieneinteilung wird die aktuelle Klassifizierung der Union for International Cancer Control (UICC) verwendet (90) (siehe Tabelle 1). Die Stadien T1-2, N0 und M0 werden unter der Bezeichnung ‚lokal begrenztes PCa‘ zusammengefasst. Das lokal fortgeschrittene PCa umfasst die Stadien T3-4, N0 und M0. Die Stadien N1 und/oder M1 werden als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes PCa bezeichnet.

primärer Tumor	Merkmal
TX	kein Primärtumor kann gefunden werden
T0	kein Nachweis für Primärtumor
T1	klinisch inapparenter Tumor, weder tastbar noch sichtbar in Bildgebung
T1a	Tumor befällt weniger als 5% des Gewebes
T1b	Tumor befällt mehr als 5% des Gewebes
T1c	Tumor wurde durch Nadelbiopsie diagnostiziert
T2	Tumor liegt noch innerhalb der Prostatakapsel
T2a	Tumor befällt weniger als 50% eines Seitenlappens
T2b	Tumor befällt mehr als 50% eines Seitenlappens
T2c	Tumor befällt beide Seitenlappen
T3	Tumor hat sich über die Prostatakapsel hinaus ausgebreitet
T3a	Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet, ohne die Samenblasen zu befallen
T3b	Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet und befällt die Samenblasen
T4	Tumor hat Nachbarstrukturen befallen (infiltriert) oder ist fixiert (unverschieblich)
regionale Lymphknoten	
NX	Es kann keine Aussage zu regionären Lymphknotenmetastasen getroffen werden.
N0	Keine Metastasen in den regionären Lymphknoten
N1	Metastasen in den regionären Lymphknoten
Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Tumor hat Fernmetastasen gebildet
M1a	Metastasen in anderen Lymphknoten (nicht-regionäre Lymphknoten)
M1b	Metastasen in den Knochen
M1c	Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen
pathologischer Resektionsstatus	
R0	Tumor ist makroskopisch und mikroskopisch im Gesunden entfernt
R1	Tumor ist makroskopisch, aber nicht mikroskopisch vollständig entfernt, die Resektionsränder sind nicht frei
R2	Tumor ist makroskopisch nicht im Gesunden entfernt

Tabelle 1:TNM-Klassifizierung des Prostatakarzinoms (90)

3.6 Statistische Auswertung

Die gesamte statistische Analyse wurde mit den Programmen MedCalc (MedCalc 15.8, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) und SPSS (SPSS Version 23, SPSS Inc., Chicago.II., USA) durchgeführt. Bei der Erfassung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren wie Mittelwert, Minimum, Maximum und Median verwendet. Dabei ging es um die Darstellung der Patientencharakteristika, etwa Alter, PCa-Stadium, DRU, TRUS, pathologischer Gleason Score, Schnittrandstatus, PSA-Werte und fPSA-Werte mit Isoformen und PHI.

Die qualitativen Daten wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests als geeignet getestet und die kontinuierlichen Variablen wurden statistisch auf ihrer Normalverteilung mit dem Mann-Whitney-U- und dem Kruskal-Wallis-Test geprüft. Univariate und multivariate logistische Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um mögliche prognostische Variablen hinsichtlich einer Rezidiventwicklung zu identifizieren.

Die diagnostische Wertigkeit einer Variable zur Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Rezidiv wurde mit Hilfe ROC-Analyse und der Berechnung der AUC ermittelt.

Die Wahrscheinlichkeit für das Rezidiv-freie Überleben ab dem Operations-Zeitpunkt (Exposure time bzw. Exp. time) wurden mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Dabei war das Rezidiv-freie Überleben als Zeit zwischen dem Datum der RPE bis zum „time point of relapse“ definiert, also dem Zeitpunkt des Rückfalles bzw. Rezidivs im Falle eines biochemischen Rezidivs $\geq 0,2$ ng/ml bzw. bis zum Zeitpunkt der letzten Abfrage oder dem Tod des Patienten im Falle keines Rezidivs. Mittels einer logistischen COX-Regressionanalyse wurden die Parameter darauf untersucht, ob sie als Prädiktoren zur Detektion unabhängiger Vorhersagewerte für das Rezidiv-freie Überleben dienen.

Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ (zweiseitig) für alle statistischen Tests angesehen.

4. Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden 460 Patienten eingeschlossen, die zwischen 2001 und 2014 in der Charité Campus Mitte aufgrund eines PCa radikal prostatektomiert worden sind. Es wurden 23 Patienten aufgrund unvollständiger Nachsorgedaten aus der Analyse ausgeschlossen.

4.1 Deskriptive Patientenanalyse

In den folgenden Unterpunkten wurden die gesammelten Daten genutzt, um das Patientenkollektiv deskriptiv zu analysieren und zu beschreiben.

4.1.1 Verlaufsbeobachtungszeit

Die Patienten wurden ab dem Zeitpunkt der Operation bis zum letzten Abfragedatum beobachtet. Es entstanden unterschiedliche Beobachtungszeiträume. Der längste Beobachtungszeitraum lag bei 161 Monaten, der kürzeste bei 2 Monaten, da auch bei einigen Patienten der Beobachtungszeitraum mit der Operation endete. Es ergab sich ein durchschnittlicher Beobachtungszeitraum von 71 Monaten mit einer Standardabweichung von 48 Monaten bei einem Median von 65 Monaten.

	Beobachtungszeitraum in Monaten			
Patientenzahl	Mittelwert \pm (SD)	Minimum	Maximum	Median
Monate	71 \pm 48	2	161	65

Tabelle 2: Beobachtungszeitraum

4.1.2 Altersverteilung

Zum Operationszeitpunkt lag das Alter der eingeschlossenen Patienten zwischen 44 und 78 Jahren bzw. bei einem Durchschnittsalter von 63 Jahren mit einer Standardabweichung von 6,5 Jahren und einem Median von 63 Jahren.

	Alter in Jahren			
Patientenzahl	Mittelwert \pm (SD)	Minimum	Maximum	Median
Jahre	63 \pm 6,5	44	78	63

Tabelle 3: Alter zum Operationszeitpunkt

4.2 Präoperative Laborwerte

4.2.1 PSA-Wert

Der durchschnittliche präoperative PSA-Wert lag bei 5,92 ng/ml bei einer Standardabweichung von 5,39. Der Median lag bei 4,71 ng/ml (0,25-66,5 ng/ml). Bei der Bildung von Patientengruppen mit verschiedenen Grenzwerten bilden Patienten mit einem Grenzwert von ≤ 3 ng/ml das kleinste Kollektiv mit 19,5% (n=85). Die meisten Patienten (49,2%, n=215) zeigten einen PSA-Wert von > 3 -5,94 ng/ml. Oberhalb eines PSA-Werts von 6 ng/ml lagen 31,3% (n=137) der Patienten.

	Mittelwert \pm (SD)	Minimum	Maximum	Median
PSA-Wert ng/ml	5,92 \pm 5,39	0,25	66,5	4,71

Tabelle 4: Präoperativer PSA-Wert

	Anzahl	Prozent
PSA-Wert ≤ 3 ng/ml	85/437	19,5%
PSA-Wert > 3 -5,94 ng/ml	215/437	49,2%
PSA-Wert ≥ 6 ng/ml	137/437	31,3%

Tabelle 5: Präoperativer PSA-Wert, in drei Untergruppen eingeteilt

4.2.2 fPSA, %fPSA, [-2]proPSA, %[-2]proPSA

Daneben wurden auch die präoperativen PSA-Derivate und Untergruppen von PSA statistisch ausgewertet. So fanden sich die in Tabelle 6 aufgeführten Werte.

	Mittelwert \pm (SD)	Minimum	Maximum	Median
fPSA ng/ml	0,75 \pm 0,77	0,02	10,6	0,58
%fPSA/ Ratio	18.9 \pm 18	3,96	198	14,1
[-2]proPSA pg/ml	16 \pm 13	0,64	108	12,1
%[-2]proPSA	308 \pm 170	53,7	1104	261

Tabelle 6: präoperativer fPSA-Wert, %fPSA-Wert, [-2]proPSA -Wert, %[-2]proPSA-Wert

4.2.3 PHI

Der durchschnittliche präoperative PHI-Wert lag bei 54,9 bei einer Standardabweichung von 36,2. Der Median lag bei einem Wert von 46,4 (7,79-46,4). Bei der Einteilung der Patienten in Gruppen mit verschiedenen Grenzwerten bilden Patienten mit einem Grenzwert von 0 bis 26,9 ng/ml das kleinste Kollektiv mit 8,9% (n=39). Die meisten Patienten (54,7%, n=239) zeigten einen PHI-Wert zwischen 27 und 54,9. Oberhalb eines PHI-Wertes von 55 lagen 36,4% (n=159) der Patienten.

	Mittelwert \pm (SD)	Minimum	Maximum	Median
PHI-Wert	54,9 \pm 36,2	7,79	450	46,4

Tabelle 7: PHI-Wert

	Anzahl	Prozent
PHI-Wert 0-26,9	39/437	8,9%
PHI-Wert 27-54,9	239/437	54,7%
PHI-Wert \geq 55	159/437	36,4%

Tabelle 8: Präoperativer PHI-Wert, in drei Untergruppen eingeteilt

4.3 TRUS, PSA- und PHI-Dichte

Die Tabelle 9 zeigt die Verteilung des Drüsenvolumens und die aus dem PSA-Wert und dem Drüsenvolumen errechnete PSA-Dichte. Die kleinste Drüse hatte ein Volumen von 12 ml, die größte zeigte 120 ml bei einem Median von 35 ml und einem Mittelwert von 38,6 \pm 17,5 ml. Die PSA-Dichte lag bei 0,17 \pm 0,17 ng/ml/cm³ mit einem Minimum von 0,01 ng/ml/cm³ und einem Maximum von 1,52 ng/ml/cm³ bei einem Median von 0,13 ng/ml/cm³. Zudem wurde aus dem PHI-Wert und dem Drüsenvolumen die PHI-Dichte ermittelt. Sie lag bei 1,67 \pm 1,25 /cm³ mit einem Minimum von 0,16 /cm³ und einem Maximum von 9,38 /cm³ bei einem Median von 0,33 /cm³.

	Mittelwert \pm (SD)	Minimum	Maximum	Median
TRUS-Vol (ml)	38,6 \pm 17,5	12	120	35
PSA-Dichte (ng/ml/cm ³)	0,17 \pm 0,17	0,01	1,52	0,13
PHI-Dichte (/cm ³)	1,67 \pm 1,25	0,16	9,38	1,33

Tabelle 9: TRUS, PSA- und PHI-Dichte

4.4 Postoperative Daten

4.4.1 Pathologischer Gleason Score

Der pathologisch gesicherte Gleason Score lag von 435 Patienten vor. Bei 161 Patienten (36,8%) wurde eine Gleason Score von < 7 festgestellt, bei der Hälfte (50,1%) der Patienten ein Gleason Score von 7 und bei den restlichen 12,6% der Patienten (55 Patienten) ein Gleason Score von > 7 (siehe Tabelle 10). Bei der Zuweisung in ‚niedriger aggressiv‘ und ‚höher aggressiv‘ wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. Der Tumor bei Patienten mit Gleason Score < 7 (274 Patienten, 62,9%) galt als niedriger aggressiv, der Tumor mit einem Gleason Score von ≥ 7 (161 Patienten, 37,1%) als höher aggressiv.

Gleason Score	Anzahl	Prozent
< 7	161/435	36,8%
7	219/435	50,1%
> 7	55/435	12,6%
< 7	274/435	62,9%
≥ 7	161/435	37,1%

Tabelle 10: postoperativer pathologischer Gleason Score

4.4.2 Pathologisches Tumorstadium (pT-Stadium)

Das pathologische Tumorstadium wurde ebenfalls postoperativ festgestellt. Es wurde eine Einteilung in zwei Gruppen vorgenommen (siehe Tabelle 11). Sobald sich der Tumor über die Prostatakapsel hinweg vergrößert hat, wird von Stadium pT3 gesprochen. Bei 326 Patienten (74,9%) war dies nicht der Fall. Eine Überschreitung der Prostatakapsel fand sich bei 109 Patienten (25,1%).

pT-Stadium	Anzahl	Prozent
< pT3	326/435	74,9%
\geq pT3	109/435	25,1%

Tabelle 11: pathologisches Tumorstadium (pT-Stadium)

4.4.3 Risikoklassifizierung nach D'Amico

Entsprechend der Klassifizierung zur Abschätzung des Rezidiv-Risikos kann die Patientenkohorte in drei Risikogruppen eingeteilt werden (91): geringes Risiko (PSA ≤ 10 ng/ml oder Gleason Score ≤ 6 oder pT1/pT2a), intermediäres Risiko (PSA 10-20ng/ml oder Gleason Score = 7 oder pT2b) und hohes Risiko (PSA > 20 ng/ml oder Gleason Score ≥ 8 oder pT2c-pT3a). Mehr als die Hälfte der Patienten konnten so in die Risikogruppe ‚hoch‘ eingestuft werden.

D'Amico Risikoklassifizierung	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten in%
Niedrig	30/437	6,9%
Intermediär	115/437	26,3%
Hoch	292/437	66,8%

Tabelle 12: D'Amico-Risikoklassifizierung

4.4.4 Pathologischer Schnitttrandstatus

Die pathophysiologische Schnitttrandbeurteilung konnte von acht unserer Patienten nicht ermittelt werden; somit wurde für diese Berechnung ein Patientenkollektiv von 429 zugrunde gelegt. Als tumorfrei im Schnitttrand (R0) konnten 315 Patienten klassifiziert werden, also 73,4%. Für 26,6% ergab sich pathologisch ein mikroskopisch tumorpositiver Schnitttrand (R1). Einen makroskopisch sichtbaren Residualtumor (R2) hatte keiner der Patienten (siehe Tabelle 13).

pathologischer Schnitttrandstatus	Anzahl	Prozent
R0	315/430	73,3%
R1	115/430	26,7%

Tabelle 13: Schnitttrandstatus

4.5 Biochemisches Rezidiv, Rezidiv-freies Überleben

Während der Verlaufsbeobachtungszeit entwickelten 87 von 437 Patienten ein Rezidiv. Im Verlauf nach der RPE ist der PSA-Wert mindestens einmal auf $\geq 0,2$ ng/ml oder mindestens zweimal auf $\geq 0,1$ ng/ml angestiegen.

Rezidivstatus	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten in Prozent
kein Rezidiv	350/437	80,1%
Rezidiv (PSA $\geq 0,2$ ng/ml, oder zweimal PSA $\geq 0,1$ ng/ml)	87/437	19,9%

Tabelle 14: Anzahl der Patienten mit und ohne Rezidiv-Entwicklung

Das durchschnittlich Rezidiv-freie Überleben lag bei 70,8 Monaten. 83,2% der Patienten überlebten 5 Jahre lang Rezidiv-frei, 78,6% der Patienten 8 Jahre und 77,2% der Patienten 10 Jahre.

Jahre	Rezidiv-freie Überlebendswahrscheinlichkeit
5 Jahre	83,2%
8 Jahre	78,6%
10 Jahre	77,2%

Tabelle 15: Rezidiv-freie Überlebendswahrscheinlichkeit in %

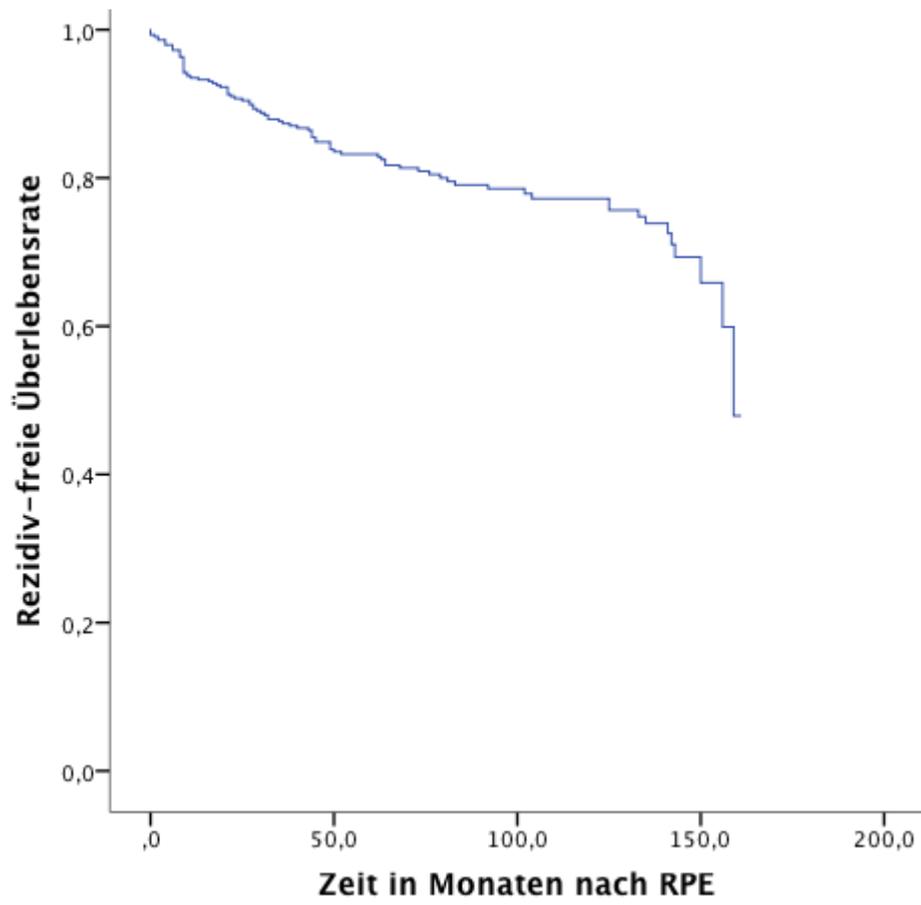


Abbildung 3: Rezidiv-freie Überlebenswahrscheinlichkeit in Monaten ab OP-Zeitpunkt

4.6 Diagnostische Wertigkeit von PSA bzw. seinen Derivaten und PHI im Vergleich hinsichtlich des pathologischen Ergebnisses

Ein Maß für die Möglichkeit, zwischen zwei Gruppen zu unterscheiden, ist die AUC unter der ROC-Kurve. Sie lässt sich aus den korrespondierenden Sensitivitäten und Spezifitäten jedes einzelnen Patienten erstellen. Die Verwendung der Variablen als Diagnostik-Parameter zur Unterscheidung zweier Gruppen wurde auch hier umgesetzt. Hinsichtlich der Aggressivität wurden die Patienten in die Gruppen Gleason Score < 7 und ≥ 7 und hinsichtlich des Rezidiv-Eintritts in die Gruppen ‚rezidiv‘ und ‚nicht-rezidiv‘ eingeteilt. Außerdem wurden die Variablen auch hinsichtlich der Differenzierung zwischen $< pT3$ -Stadium und $\geq pT3$ -Stadium analysiert.

4.6.1 Gleason Score

Die Berechnung der AUC bezüglich der Differenzierung zwischen Gleason Score < 7 bzw. ≥ 7 ist in Tabelle 16 mit der zugehörigen Darstellung der ROC-Kurven in Abbildung 4 wiedergegeben. Signifikante Variablen ($p < 0,05$) hinsichtlich der Aggressivität (also Gleason Score < 7 oder ≥ 7) waren PHI, PSA und [-2]proPSA sowie PHI- und PSA-Dichte. Das fPSA mit einer AUC von 0,53 zeigte, wie auch das %fPSA mit 0,495, keine Verbesserung gegenüber dem PSA (AUC 0,58). Ebenso kann [-2]proPSA (AUC 0,6) und %[-2]proPSA (AUC 0,5) gegenüber PHI (AUC 0,65) keine Verbesserung bewirken. Die Parameter fPSA, %fPSA, [-2]proPSA und %[-2]proPSA werden daher, wie auch die PHI-Dichte (AUC 0,62), nicht in Abbildung 4 dargestellt, um eine bessere Übersichtlichkeit zu gewähren.

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
PSA	0,577	0,029	0,007	0,521	0,633
fPSA	0,528	0,029	0,333	0,472	0,584
PHI	0,647	0,027	0,0001	0,593	0,700
[-2]proPSA	0,597	0,028	0,001	0,543	0,651
PSA-Dichte	0,592	0,029	0,001	0,536	0,647
PHI-Dichte	0,616	0,028	0,0001	0,561	0,670
%fPSA	0,505	0,028	0,867	0,440	0,551
%[-2]proPSA	0,503	0,029	0,916	0,447	0,559

a. Unter der nichtparametrischen Annahme, b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0,5
Tabelle 16: ROC-Analyse der Variablen bezüglich Gleason Score < 7 oder ≥ 7

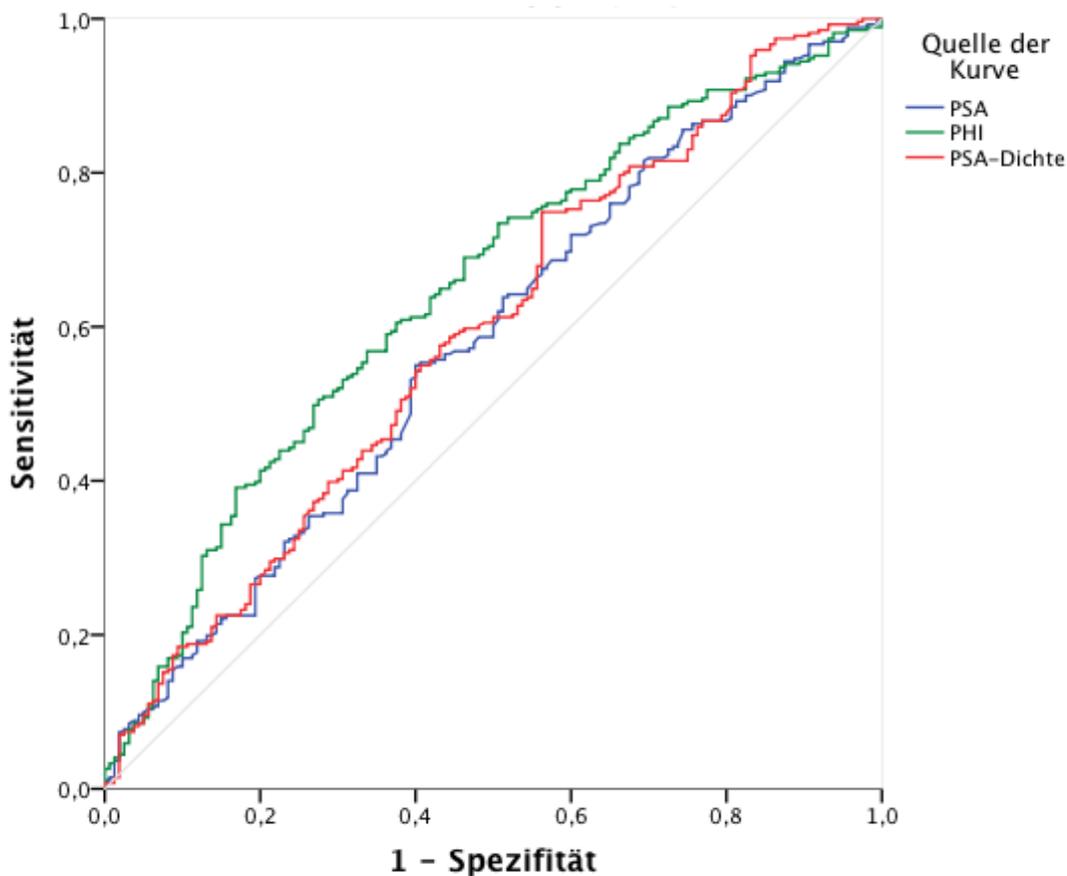


Abbildung 4: ROC-Kurven der diagnostischen Tests zur Differenzierung zwischen Gleason Score < 7 oder ≥ 7

4.6.2 Pathologisches Tumorstadium (pT-Stadium)

Die AUC der Variablen zur Differenzierung zwischen < pT3-Stadium und \geq pT3-Stadium sind Tabelle 17 und Abbildung 5 zu entnehmen. Hinsichtlich des pT-Stadiums konnten die Variablen PHI, PSA, %fPSA und [-2]proPSA sowie PHI- und PSA-Dichte signifikant ($p < 0,05$) zwischen < pT3-Stadium und \geq pT3-Stadium unterscheiden. PHI erweist sich dabei mit einer AUC von knapp 0,7 als stärkster Parameter. Auch hier wurden in der graphischen Darstellung in Abbildung 5 zur besseren Übersicht nur die ROC-Kurven von PSA, PHI und PSA-Dichte dargestellt.

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
PSA	0,586	0,030	0,007	0,527	0,644
fPSA	0,518	0,033	0,574	0,453	0,583
PHI	0,695	0,028	0,0001	0,640	0,749
[-2]proPSA	0,612	0,032	0,0001	0,549	0,675
PSA-Dichte	0,611	0,029	0,001	0,554	0,668
PHI-Dichte	0,670	0,029	0,000	0,613	0,727
%fPSA	0,578	0,033	0,015	0,358	0,486
%[-2]proPSA	0,527	0,031	0,399	0,466	0,589

a. Unter der nichtparametrischen Annahme, b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0,5
Tabelle 17: ROC-Analyse der Variablen bezüglich < pT3-Stadium und ≥ pT3-Stadium

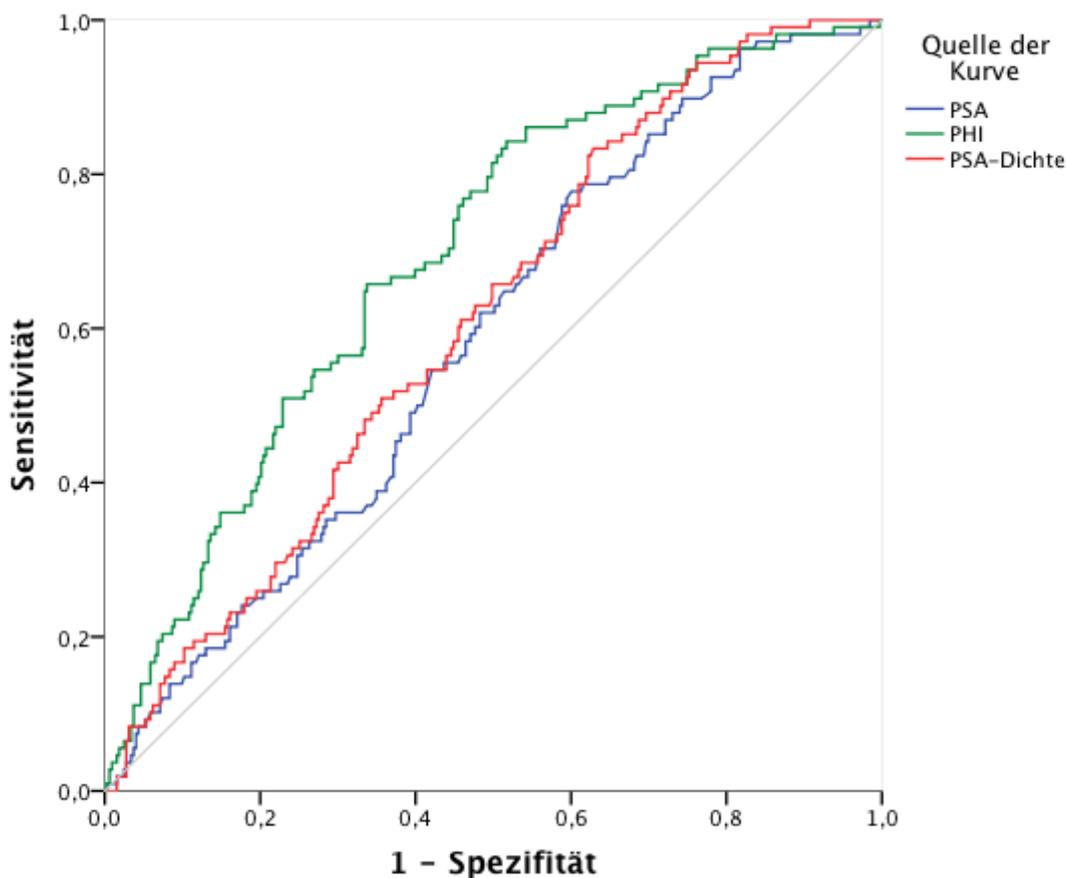


Abbildung 5: ROC-Kurven der diagnostischen Tests zur Differenzierung zwischen < pT3-Stadium und ≥ pT3-Stadium

4.6.3 Rezidiveintritt

Die ROC-Analyse für die untersuchten Variablen hinsichtlich ihrer Differenzierung zwischen Rezidiv-Patienten und Rezidiv-freien Patienten ist in Tabelle 18 und in Abbildung 6 zu sehen. Nachdem sich PHI hinsichtlich des Gleason Scores und des pT-Stadiums als stärkster Parameter mit der größten AUC erwiesen hat, zeigt sich PHI nun auch hinsichtlich der Unterscheidung zwischen Rezidiveintritt und keinem Rezidiveintritt mit einer AUC von 0,63 als stärkster Parameter. Zur besseren Übersichtlichkeit sind nur PSA, PHI und PSA-Dichte in Abbildung 6 berücksichtigt.

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
PSA	0,591	0,032	0,009	0,528	0,653
fPSA	0,536	0,034	0,293	0,470	0,603
PHI	0,623	0,033	0,0001	0,559	0,688
[-2]proPSA	0,573	0,035	0,036	0,504	0,641
PSA-Dichte	0,612	0,033	0,001	0,548	0,676
PHI-Dichte	0,607	0,034	0,002	0,540	0,673
%fPSA	0,564	0,035	0,064	0,367	0,505
%[-2]proPSA	0,467	0,037	0,345	0,395	0,540

a. Unter der nichtparametrischen Annahme, b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0,5

Tabelle 18: ROC-Analyse der Variablen bezüglich des Rezidiv-Eintritts

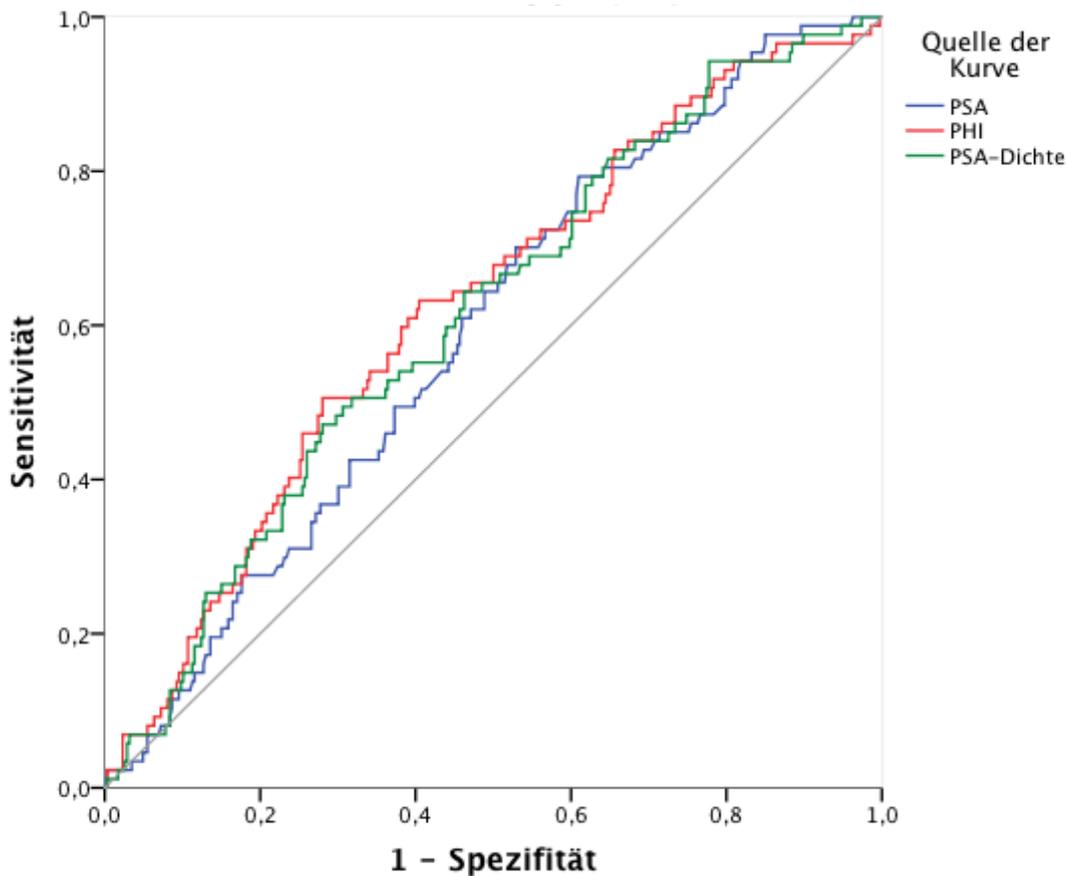


Abbildung 6: ROC-Kurven der diagnostischen Tests zur Differenzierung zwischen Rezidiv-Eintritt und nicht Rezidiv-Eintritt

4.7 Prognostische Bedeutung verschiedener Faktoren für das Rezidiv-freie Überleben

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurde die prognostische Bedeutung für die einzelnen Variablen bzw. Faktoren bezüglich des Rezidiv-freien Überlebens berechnet. Die Patientenkohorte wurde innerhalb der Untersuchung einer Variablen in Gruppen unterteilt. So konnte z.B. untersucht werden, ob ein höherer PSA-, PHI- oder Gleason Score in einem schlechteren Rezidiv-freien Überleben resultiert als bei Patienten mit niedrigeren Werten.

4.7.1 PSA nach Median, eingeteilt in drei Bereiche

Eine Gruppierung der Patientenkohorte nach dem PSA-Wert kann nach dem Median (4,71 ng/ml) oder durch die Einteilung in drei Gruppen erfolgen (siehe Tabelle 19). Patienten mit PSA-Werten, die kleiner als der Median waren, hatten nach 5, 8 und 10 Jahren eine Rezidiv-freie Überlebensrate von 87,5%, 86,1% und 83,5%; mit einem PSA-Wert \geq dem Median lagen die Raten bei 78,3%,

72,9% und 70%. Die Patienten wurden gleichfalls in drei Gruppen unterteilt, unabhängig vom Median. Patienten mit PSA-Werten von ≤ 3 ng/ml zeigten nach 5, 8 und 10 Jahren eine Rezidiv-freie Überlebensrate von 92,7%, 90,7% und 90,7%, mit einem PSA-Wert zwischen > 3 und < 6 ng/ml eine Rezidiv-freie Überlebensrate von 82,6%, 79,9% und 78,5%. In der dritten Gruppe mit PSA-Werten von ≥ 6 ng/ml lagen die Rezidiv-freien Überlebensraten nach 5, 8 und 10 Jahren bei 77,9%, 68,2% und 66,1%. In der niedrigsten PSA-Gruppe (≤ 3 ng/ml) waren auch nach 10 Jahren neun von zehn Patienten Rezidiv-frei, während in der Gruppe mit den höchsten PSA-Werten zwei von drei Patienten ein Rezidiv entwickelten. Das Risiko, bei einem PSA-Wert $<$ Median ein Rezidiv zu erlangen, ist gegenüber einem PSA-Wert von \geq Median um den Faktor 1,8 erhöht (HR 1,86; 95% KI:1,21–2,87; $p < 0,005$). Die jeweiligen Kaplan-Meier-Überlebenskurven sind in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt.

PSA-Wert (ng/ml)	Rezidiv-freie Überlebensraten nach Jahren in Prozent		
	5 Jahre	8 Jahre	10 Jahre
PSA $<$ Median (4,71)	87,5	86,1	83,5
PSA \geq Median	78,3	72,9	70
≤ 3 ng/ml	92,7	90,7	90,7
> 3 - < 6 ng/ml	82,6	79,9	78,5
≥ 6 ng/ml	77,9	68,2	66,1

Tabelle 19: Rezidiv-freie Überlebensraten nach Jahren in Prozent, Einteilung der Kohorte nach PSA-Median und PSA-Gruppen

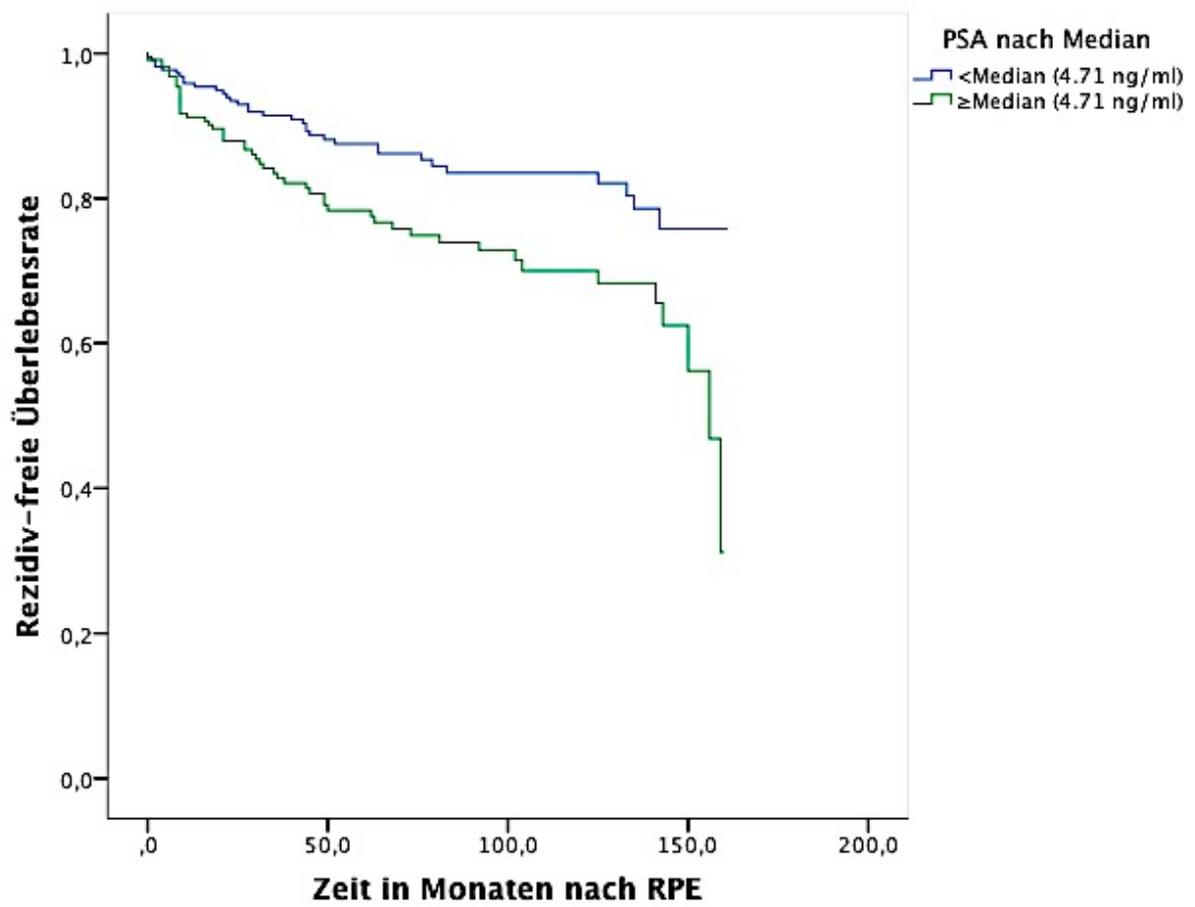


Abbildung 7: Rezidiv-freie Überlebenskurven, Einteilung der Kohorte nach PSA-Median

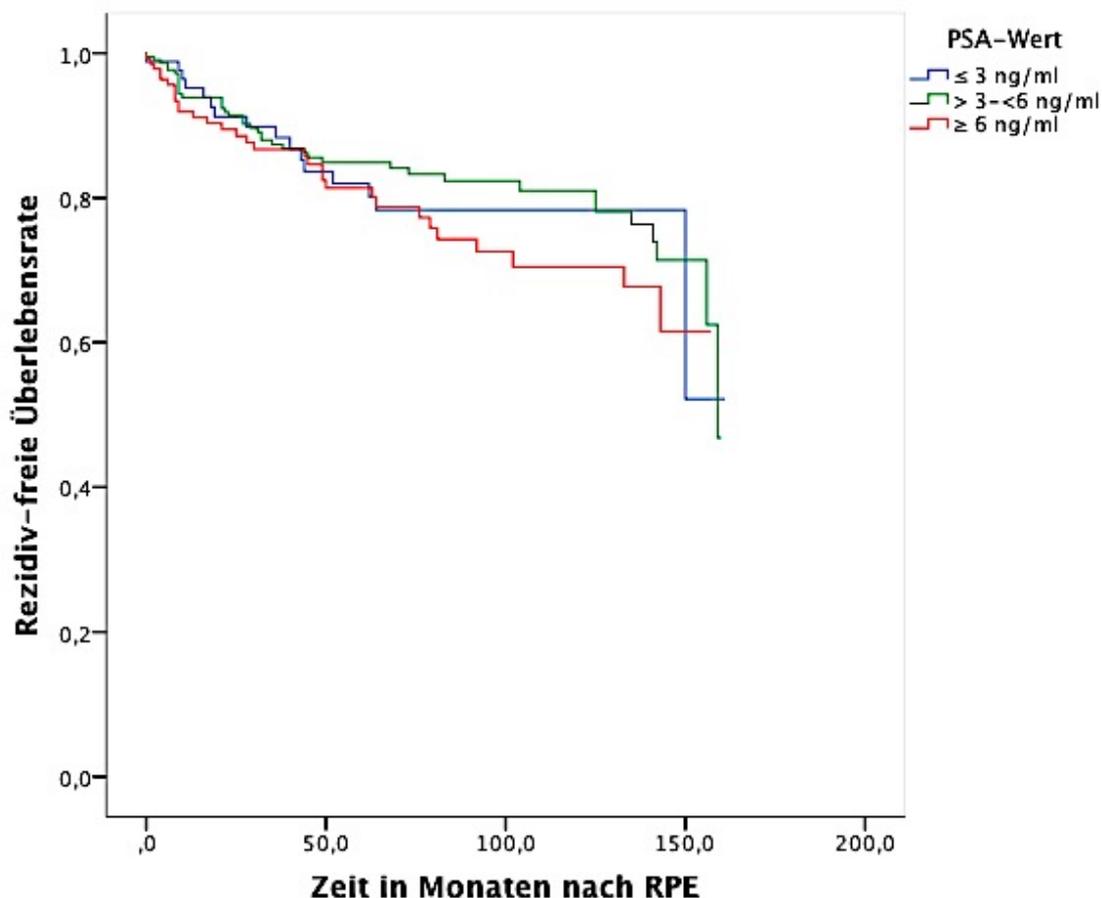


Abbildung 8: Rezidiv-freie Überlebenskurven, Einteilung der Kohorte nach PSA-Gruppen

4.7.2 PHI

Auch für den PHI-Wert können zwei mögliche Einteilungen und Gruppierungen verwendet werden. Zum einen wurde eine Unterteilung hinsichtlich des Medians vorgenommen, zum anderen eine dreigeteilte Gruppierung in Anlehnung an aktuelle Literatur und die Test-Firma Beackman Coulter verwendet. Patienten mit einem PHI-Wert $<$ Median hatten nach 5, 8 und 10 Jahren eine Rezidiv-freie Überlebensrate von 87,9%, 85,5% und 85,5%; mit einem PHI-Wert \geq dem Median lagen die Raten bei 77,9%, 70,6% und 67,7%. Die Patienten wurden ebenfalls in drei Gruppen unterteilt, unabhängig vom Median. Patienten mit PHI-Werten von 0 bis 26,9 ng/ml zeigten sowohl nach 5 als auch nach 8 und nach 10 Jahren eine Rezidiv-freie Überlebensrate von 92,2%, mit einem PHI-Wert zwischen 27 und 54,9 ng/ml eine Rezidiv-freie Überlebensrate von 87,2%, 82,9% und 81,7%. In der dritten Gruppe mit PHI-Werten \geq 55 ng/ml lagen die Rezidiv-freien Überlebensraten nach 5, 8 und 10 Jahren bei 73,7%, 67% und 64,9% (siehe Tabelle 20). Die jeweiligen Kaplan-Meier-Überlebenskurven sind in den Abbildungen 9 und 10 dargestellt.

Somit ist in der univariaten Analyse das Risiko, bei einem PHI-Wert ≥ 55 ng/ml ein Rezidiv zu erlangen, um den Faktor 5 gegenüber einem PHI-Wert 0–26,9 ng/ml erhöht (95% KI:1,56–16,8; $p < 0,001$).

Es hatten 25,6% der Patienten mit einem PHI-Wert $<$ Median einen Gleason Score von ≥ 7 . Der Anteil an Patienten mit einem PHI-Wert \geq Median und Gleason Score ≥ 7 lag bei 36,2%.

PHI-Wert (ng/ml)	Rezidiv-freie Überlebensraten nach Jahren in Prozent		
	5 Jahre	8 Jahre	10 Jahre
PHI $<$ Median (46,4 ng/ml)	87,9	85,5	85,5
PHI \geq Median	77,9	70,6	67,7
0-26,9 ng/ml	92,2	92,2	92,2
27-54,9 ng/ml	87,2	82,9	81,7
≥ 55 ng/ml	73,7	67	64,9

Tabelle 20: Rezidiv-freie Überlebensraten nach Jahren in Prozent, Einteilung nach PHI-Median und PHI-Gruppen

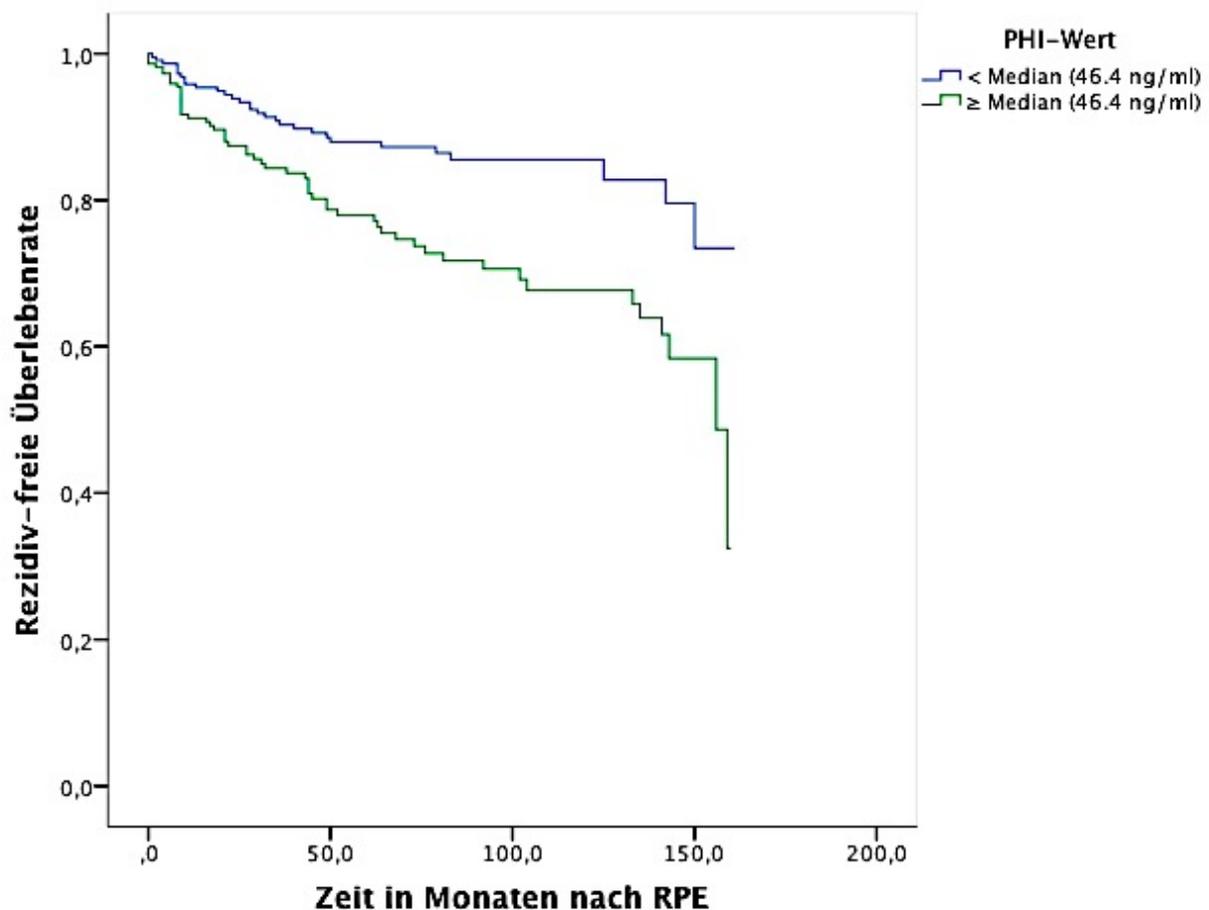


Abbildung 9: Rezidiv-freie Überlebenskurven in Monaten nach RPE, Einteilung nach PHI-Median

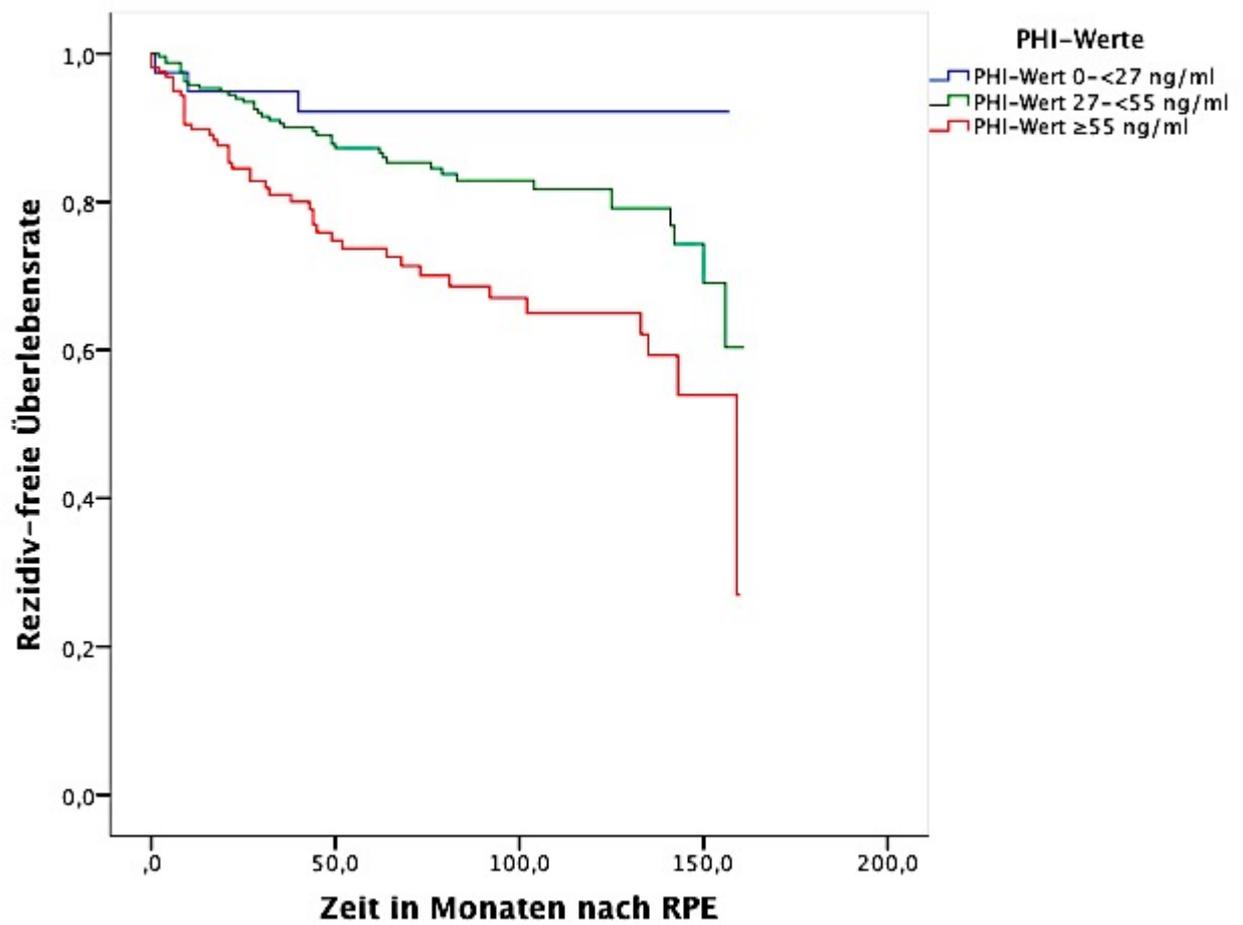


Abbildung 10: Rezidiv-freie Überlebenskurven in Monaten nach RPE, Einteilung nach PHI-Wert in drei Gruppen

4.7.3 pT-Stadium

Das extraprostatische Wachstum eines PCa wird mit dem pathologischen Stadium pT3 bezeichnet. Die Rezidiv-freie Überlebensraten von Patienten mit einem pT-Stadium < pT3, d.h. pT2a-c, lagen bei 88,2% nach 5 Jahren und bei 83,5% nach 8 und 10 Jahren. Beim Vorliegen eines extraprostatatischen Tumor-Wachstums lagen die Rezidiv-freien Überlebensraten nach 5 Jahren bei 69,3%, nach 8 Jahren bei 64,8% und nach 10 Jahren bei 60,1% (siehe Tabelle 21). Die entsprechenden Rezidiv-freien Überlebenskurven sind in Abbildung 11 dargestellt. Somit war das Risiko in der univariaten Analyse, bei einem Stadium \geq pT3 ein Rezidiv zu erlangen, um den Faktor 2,8 gegenüber einem Stadium < pT3 erhöht (95% KI: 1,79–4,19; $p < 0,0001$).

pT-Stadium	Rezidiv-freie Überlebensraten nach Jahren in Prozent		
	5 Jahre	8 Jahre	10 Jahre
< pT3	88,2	83,5	83,5
\geq pT3	69,3	64,8	60,1

Tabelle 21: Rezidiv-freies Überleben in Jahren nach RPE, Einteilung nach pT-Stadien

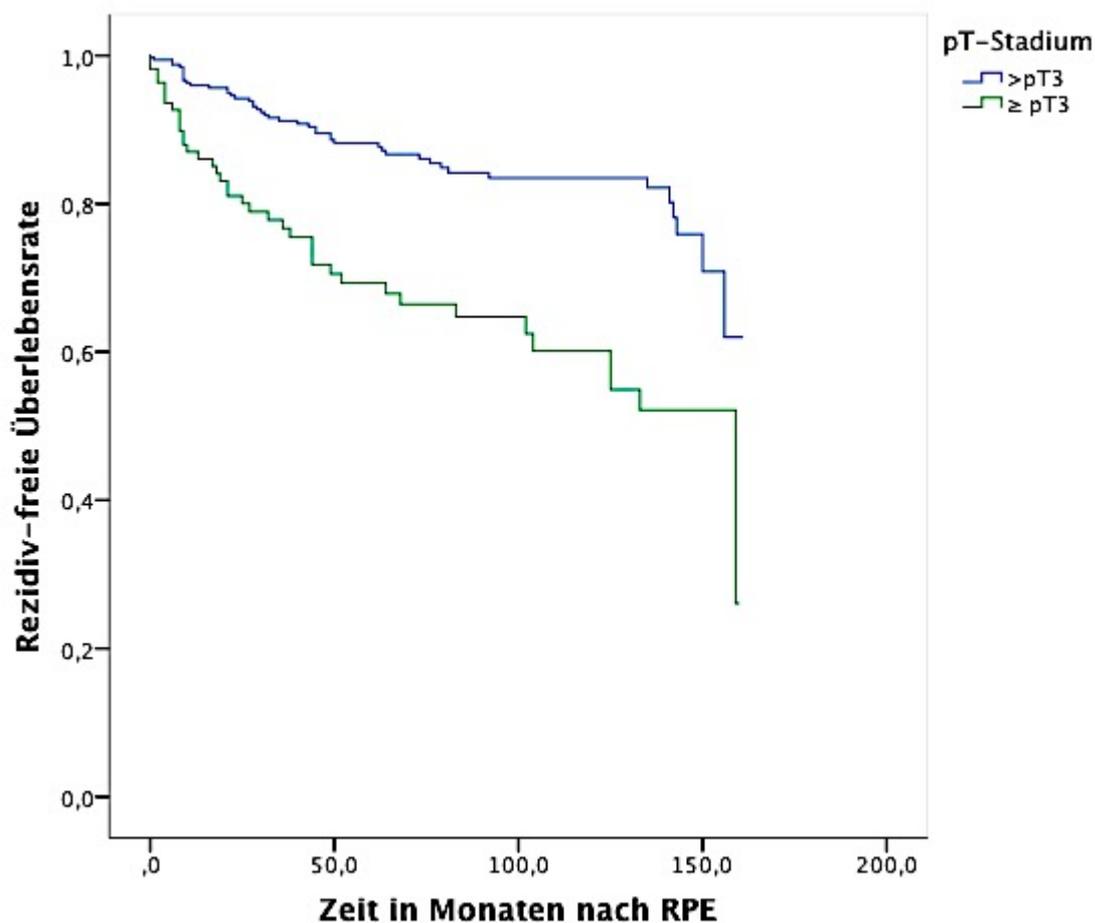


Abbildung 11: Rezidiv-freie Überlebenskurven, Einteilung nach pT-Stadien

4.7.4 Gleason Score

Die Rezidiv-freie 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit einem Gleason Score < 7 lag bei 92,2%, für Patienten mit Gleason Score 7 bei 82,4% und mit Gleason Score > 7 bei 61,7%. Nach 8 Jahren und 10 Jahren zeigte sich ein Rezidiv-freies Überleben bei 90,1% der Patienten mit Gleason Score ≤ 6 und bei 76% mit Gleason Score 7. Bei einem Gleason Score von ≥ 8 unterscheiden sich die Rezidiv-freien Überlebensraten nach 8 (55,3%) und 10 Jahren (47,4%). Somit war das Risiko in der univariaten Analyse, bei einem Gleason Score 7 ein Rezidiv zu erlangen, gegenüber einem Gleason Score < 7 um den Faktor 2,3 erhöht (HR 2,28, 95% KI:1,31–3,98; p=0,004) bzw. um mehr als das Fünffache bei einem Gleason Score > 7 (HR 5,28; 95% KI:2,87–9,69; p<0,001).

Gleason Score	Rezidiv-freie Überlebensraten nach Jahren in Prozent		
	5 Jahre	8 Jahre	10 Jahre
< 7	92,2	90,1	90,1
7	82,4	76	76
> 7	61,7	55,3	47,4

Tabelle 22: Rezidiv-freies Überleben in Jahren nach RPE in Abhängigkeit vom Gleason Score

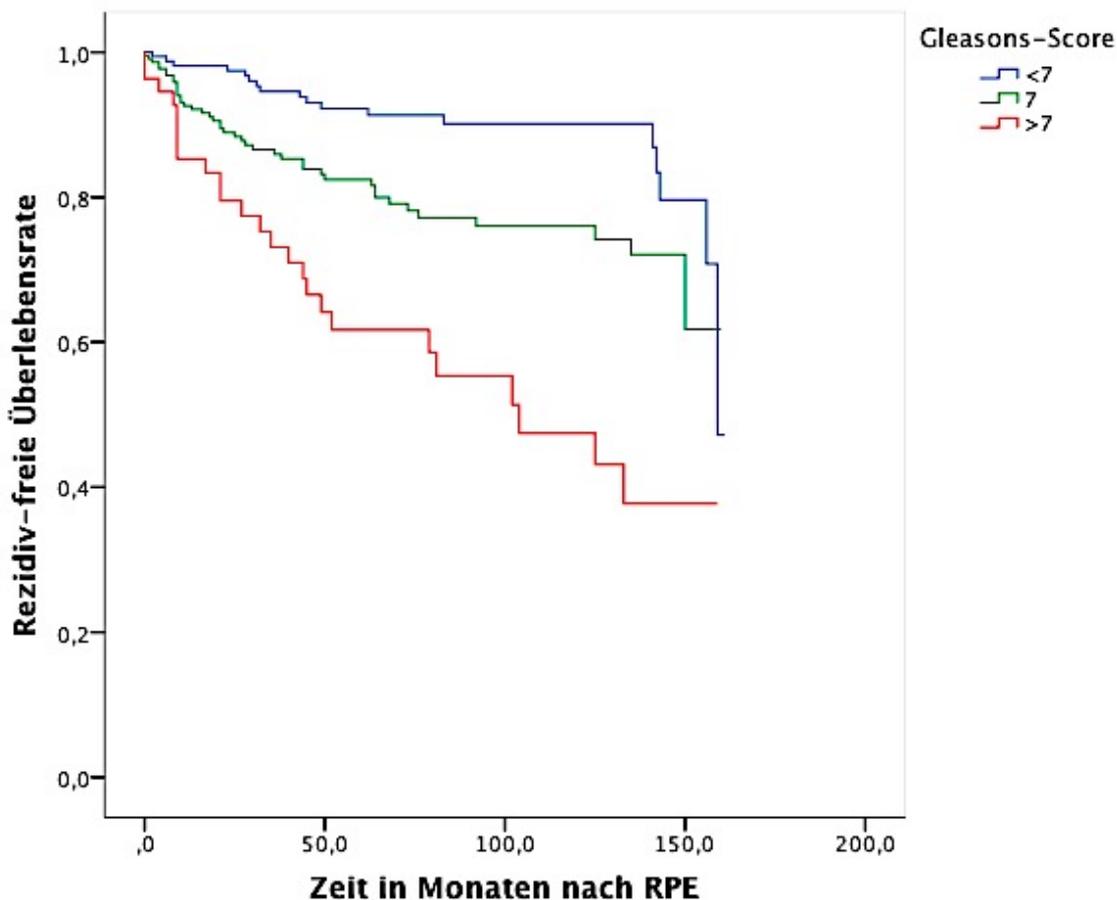


Abbildung 12: Rezidiv-freie Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Gleason Score

4.7.5 D'Amico-Klassifizierung

Die Rezidiv-freien Überlebensraten in Abhängigkeit von der D'Amico-Risikoklassifizierung nach 5, 8 und 10 Jahren sind in Tabelle 23 zusammengefasst. Die entsprechenden Überlebenskurven sind in Abbildung 13 dargestellt. Patienten im gemäß der D'Amico-Klassifizierung niedrigen Risikobereich zeigen gleichbleibend Rezidiv-freie Überlebensraten von 96,2% nach 5, 8 und 10 Jahren. Im Bereich des mittleren Risikos nach D'Amico liegen die Raten nach 5 Jahren bei 87,6% bzw. nach 8 und 10 Jahren bei 82,1%. Patienten mit hohem Risiko, ein Rezidiv zu bekommen, haben Rezidiv-freie Überlebensraten von 79,8% nach 5, 75% nach 8 und 72,7% nach 10 Jahren.

D'Amico Risikogruppe	Rezidiv-freie Überlebensraten nach Jahren in Prozent		
	5 Jahre	8 Jahre	10 Jahre
Niedriges Risiko	96,2	96,2	96,2
Mittleres Risiko	87,6	82,1	82,1
Hohes Risiko	79,8	75	72,7

Tabelle 23: Rezidiv-freie Überlebensraten in Jahren nach RPE, Einteilung nach D'Amico

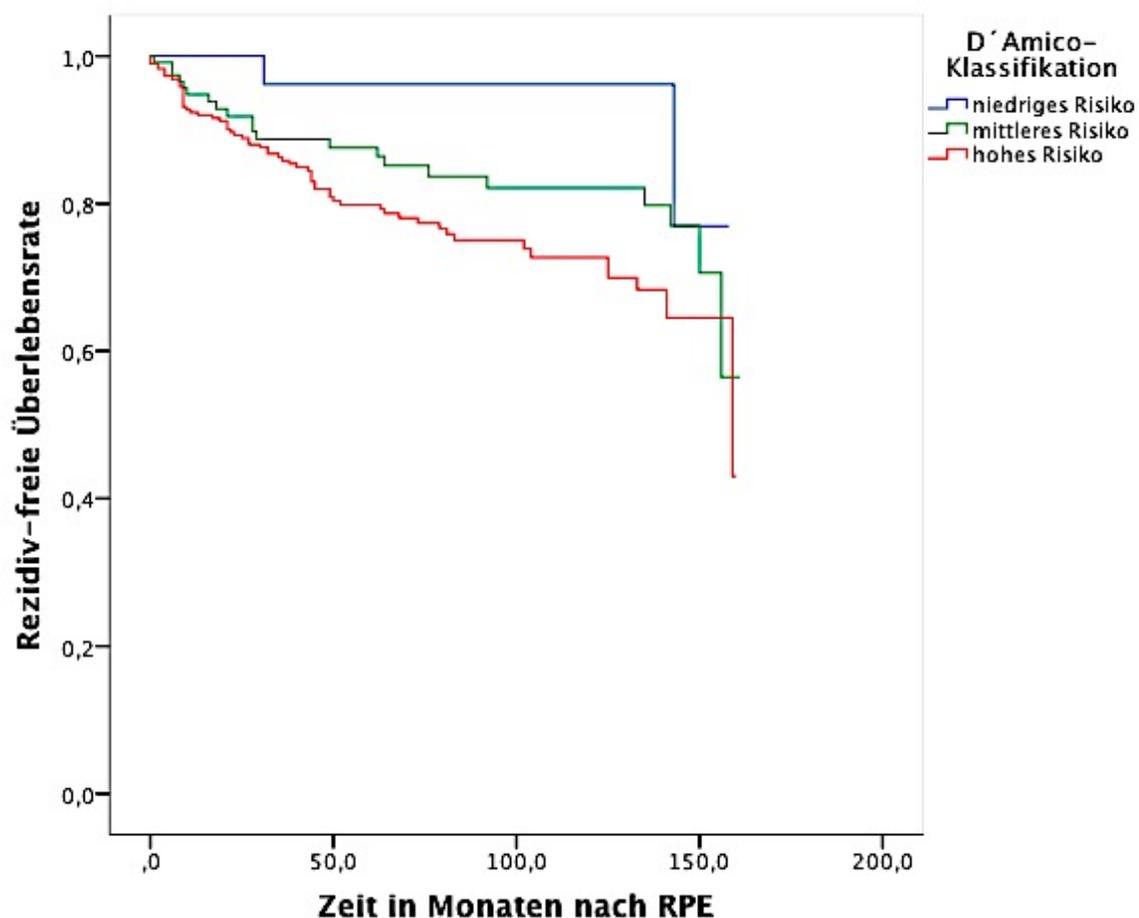


Abbildung 13: Rezidiv-freie Überlebenskurven, Einteilung nach D'Amico

4.7.6 Schnittrandstatus

Die Rezidiv-freien Überlebensraten in Abhängigkeit vom pathologischen Schnittrandstatus nach 5, 8 und 10 Jahren sind in Tabelle 24 zusammengefasst, die entsprechenden Überlebenskurven in Abbildung 14. Patienten mit einem freien Schnittrandstatus (negativer Schnittrandstatus) zeigen Rezidiv-freie Überlebensraten von 82,5% nach 5, 77,9% nach 8 und 77% nach 10 Jahren. Bei Patienten mit einem positiven Schnittrandstatus liegen die Raten nach 5 Jahren bei 87,4%, nach 8 Jahren bei 82,4% und nach 10 Jahren bei 79,8%. In der univariaten Analyse war das Risiko, ein Rezidiv mit einem positiven Schnittrandstatus zu erlangen, um den Faktor 2,6 erhöht (HR 2,62, 95% KI: 1,26–5,44; p=0,01).

Schnittrandstatus	Rezidiv-freie Überlebensraten nach Jahren in Prozent		
	5 Jahre	8 Jahre	10 Jahre
negativ	82,5	77,9	77
positiv	87,4	82,4	79,3

Tabelle 24: Rezidiv-freie Überlebensraten in Jahren nach RPE, Einteilung nach Schnittrandstatus

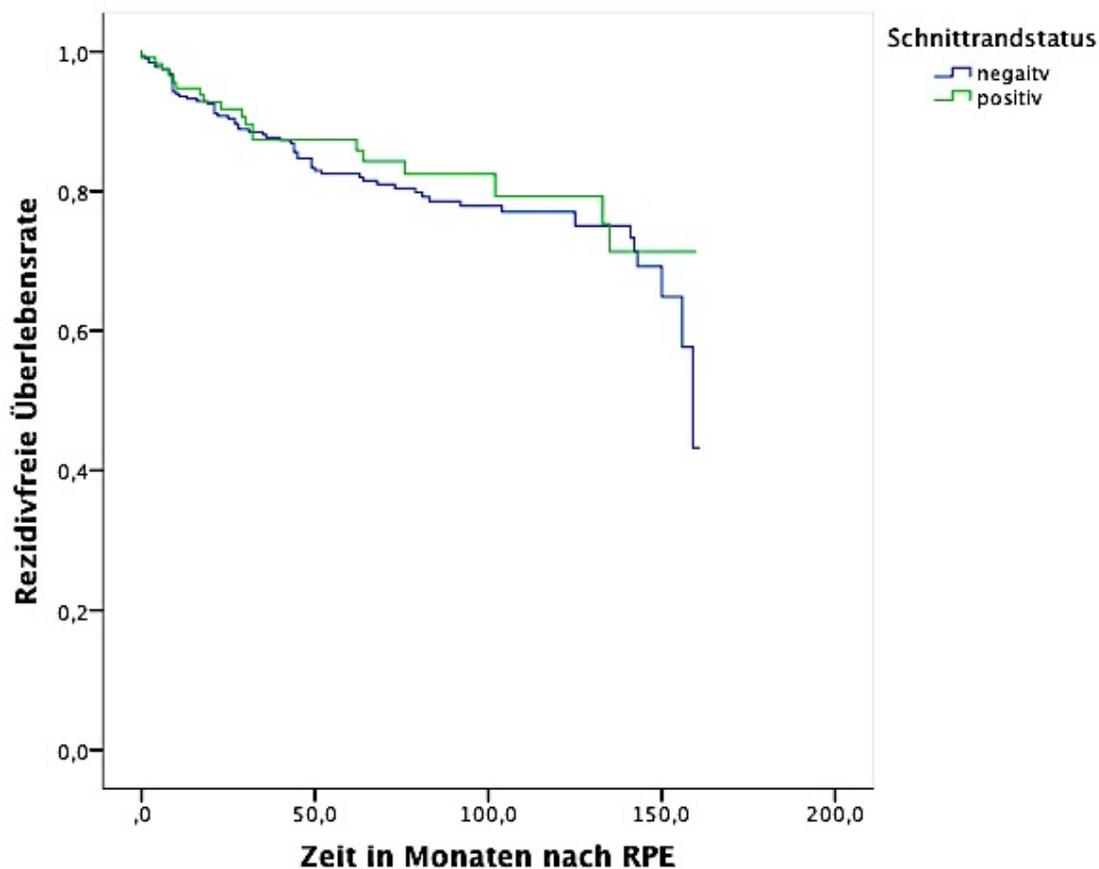


Abbildung 14: Rezidiv-freie Überlebenskurve, Einteilung nach Schnittrandstatus

4.8 Multivariate Analysen

In der univariaten Analyse konnten der PSA-Wert $< 4,71$ und $\geq 4,71$ ng/ml (Einteilung nach Median), der Gleason Score des Prostatektomiepräparates, die pT-Stadien < 3 und \geq pT3 sowie der PHI-Wert, die D'Amico-Klassifizierung und der Schnittrandstatus als Prognosefaktor für ein biochemisches Rezidiv herangezogen werden. Es wurde der signifikante Einfluss dieser Parameter bzw. Prädiktoren auf das Rezidiv-freie Überleben anhand einer multivariaten Analyse (Cox-Regression) zur Detektion unabhängiger Vorhersagewerte geprüft.

In der Cox-Regression ergab sich, bezogen auf ein biochemisches Rezidiv, für folgende Parameter ein unabhängiger Vorhersagewert für das Rezidiv-freie Überleben: pT-Stadien und der Gleason Score des Prostatektomiepräparates.

Der doppelte negative Wert des Logarithmus der Likelihood-Funktion ($-2 \text{ Log-Likelihood}$) ist die Güte der Anpassung. Die Differenz zwischen dem Wert des Anfangsblocks und den Werten der nachfolgenden Schritte mit der Aufnahme weiterer Prädiktoren ist das jeweilige Chi-Quadrat bzw. die Testgröße. Wenn letztere signifikant ist ($p < 0,05$), gerät das Modell insgesamt signifikant, d.h. die Prädiktoren erklären signifikant die Überlebensfunktion. In der vorliegenden multivariaten Analyse sind dies der Gleason Score, das pT-Stadium und der PSA-Wert.

Die Wahrscheinlichkeitsraten (HR) beschreiben die Wahrscheinlichkeit des Eintritts des Ereignisses der Rezidiv-Entwicklung. Die jeweiligen Ergebnisse der multivariaten Analyse sind in Tabelle 25 zusammengefasst.

Variable	univariate Analyse			multivariate Analyse		
	HR	KI 95%	p-Wert	HR	KI 95%	p-Wert
präoperativer PSA-Wert			< 0,001			
≤ 3 ng/ml	1,0 (Ref.)		< 0,001			
> 3 bis < 6 ng/ml	0,91	0,51 – 1,62	0,75			
≥ 6 ng/ml	1,28	0,7 – 2,34	0,44			
<Median	1,0 (Ref.)					
≥ Median	1,86	1,21 – 2,87	0,005			
Gleason Score RPE			< 0,001			
< 7	1,0 (Ref.)		< 0,001	1,0 (Ref.)		
7	2,28	1,31 – 3,98	0,004	1,81	1,01 – 3,25	0,47
> 7	5,28	2,87 – 9,69	< 0,001	3,58	1,82 – 7,02	< 0,001
pT-Stadium			< 0,001			
organbegrenzt (< pT3)	1,0 (Ref.)		< 0,001			
≥ pT3	2,74	1,79 – 4,19	< 0,001	1,78	1,07 – 2,97	0,027
Schnitttrandstatus			< 0,001			
negativ	1,0 (Ref.)					
positiv	2,62	1,26 – 5,44	0,01			
präoperativer PHI-Wert			< 0,001			
PHI-Wert 0-26,9 ng/ml	1,0 (Ref.)		< 0,001			
PHI-Wert 27-54,9 ng/ml	2,38	0,73 – 7,71	0,157	1,72	0,52 – 5,69	0,38
PHI-Wert ≥ 55 ng/ml	5,02	1,56 – 16,8	0,007	2,33	0,61 – 8,88	0,218
< Median	1,0 (Ref.)		< 0,001			
≥ Median	2,17	1,40 – 3,37	0,001			
D'Amico-Klassifizierung						
niedriges Risiko	1,0 (Ref.)		< 0,001			
mittleres Risiko	0,16	0,67 – 12,2	0,16			
hohes Risiko		1,07 – 17,9	0,04			

Tabelle 25: Ergebnisse der univariaten und der multivariaten Analyse

5. Diskussion

Trotz der radikalen Entfernung allen prostatistischen Gewebes während der RPE kommt es in 25% der Fälle zu einem Rückfall bzw. Rezidiv bei Patienten mit PCa (92-94). Die meisten Patienten erleiden am ehesten aufgrund höherer Aggressivität ein Rezidiv innerhalb der ersten zwei Jahre nach der RPE (95). Derzeit sind die Strategien zur präoperativen Risikobewertung eines PCa-Progresses der präoperative PSA-Wert, das klinische Stadium und der Biopsie-Gleason Score. Postoperativ stehen die pathologischen Merkmale des Prostatapräparates (Gleason Score und pT-Stadium mit Schnittrandstatus) und der PSA-Wert als Verlaufparameter zur Verfügung, um eine Risikobewertung eines Rezidiv-Eintritts beurteilen zu können (96). Der PSA-Wert ist hierbei der entscheidende Verlaufparameter. Die präoperativ gemessenen Werte der PSA-Derivate rücken aktuell hinsichtlich der Beurteilung eines Erkrankungs- und Rezidiv-Risikos immer stärker in den Fokus.

Der Nachteil des PSA-Wertes liegt im Mangel an Spezifität und in seiner geringen Aussagekraft zur Tumoraggressivität eines PCa sowie zur Prognose. Bei der Diagnostik des PCa führt der allgemein akzeptierte Grenzwert von 4 ng/ml zu einer Rate von ca. 60 bis 80% falsch-positiver Befunde (52). Auch in der sogenannten „Grauzone“ der PCa-Diagnostik zwischen 4 und 10 ng/ml bzw. mittlerweile 2 und 10 ng/ml differenziert das PSA nicht eindeutig zwischen BPH und PCa (40, 44). Der PSA-Wert hat in diesem Bereich lediglich eine Spezifität von 25%. Hier können sowohl die BPH und andere benigne Erkrankungen der Prostata, aber auch ein PCa ursächlich für die PSA-Erhöhung sein (53). Zur Verbesserung der Spezifität des PSA als Diagnostikparameter und zur Minimierung von vermeidbaren Prostatabiopsien wurden in den letzten Jahren vor allem die PSA-Derivate als neue Biomarker untersucht. Erste Studien zur verbesserten Spezifität von %fPSA gegenüber dem PSA wurden veröffentlicht (97) und in den folgenden Jahren weiter untersucht. Vor allem in multivariablen Modellen, etwa den artifiziellen neuronalen Netzwerken (ANN) oder den auf logistischer Regression basierenden Nomogrammen, konnte %fPSA als entscheidender Biopsie-Indikator etabliert werden (72, 98). Es folgten Studien zur Verwendung der Derivate des PSA, zum [-2]proPSA und zum darauf basierenden PHI (85, 87, 89, 99-111). Der Wert %fPSA ist der einzige zusätzlich existierende und etablierte klinische Routineparameter zur besseren Diskrimination zwischen PCa und BPH (78). Die proPSA-Bestimmung bietet eine neue Bandbreite an Möglichkeiten zur Verbesserung der Diagnostik des PCa (112). Als Grundlage der Risikoeinschätzung eines PCa-Progresses bzw. einer Rezidiv-Wahrscheinlichkeit bezüglich der weiteren Therapieoptionen eines lokalisierten PCa dienen die D'Amico-Risikoklassifizierung und

die aktuellen Leitlinien der Gesellschaft für Urologie (30, 91). Der zusätzliche Nutzen des neuen [-2]proPSA-basierten Biomarkers PHI soll in dieser Arbeit evaluiert werden.

5.1 Klinische Validität und Anwendung von PHI

Besonders [-2]proPSA und PHI sind seit 2010 in den Fokus der neuen Biomarker gerückt. In der Vergangenheit haben sich zahlreiche Studien mit der Validität von [-2]proPSA und PHI als PCa-Detektor beschäftigt (siehe Tabelle 26). So zeigen alle Studien einheitliche Ergebnisse zur Wertigkeit von [-2]proPSA und PHI als vielversprechenden diagnostischen Parameter in der Detektion des PCa, also in der Unterscheidung zwischen PCa- und NEM-Patienten (Patienten ohne Nachweis einer Malignität, engl.: ‚no evidence of malignancy‘) sowie als Prädiktor pathologischer Merkmale. Die vorliegende Studie beinhaltet nur Patienten mit einem gesicherten PCa und im Zustand nach der RPE. Im Fokus stand die Bedeutung als Prädiktor aggressiver Tumoren und die Rezidivwahrscheinlichkeit. Bezüglich der Wertigkeit als prognostischer Marker gibt es bisher nur eine Studie von Lugharezzi et al. mit kurzer Verlaufsbeobachtung (89). Ansonsten liegen hierzu bisher keine Daten vor, v.a. keine mit Langzeitbeobachtung.

5.1.1 Diagnostische Wertigkeit von [-2]proPSA und PHI als Prädiktoren pathologischer Merkmale

Neben der Bedeutung und dem klinischen Nutzen von [-2]proPSA, %[-2]proPSA und PHI in der Detektion eines PCa wurden diese auch in ihrer Bedeutung als Prädiktoren der pathologischen Merkmale im Prostatapräparat nach RPE untersucht. Die pathologischen Merkmale, die postoperativ ermittelt wurden, waren in dieser Studie das pT-Stadium und der Gleason Score. Die zur Verfügung stehenden Variablen wurden mittels ROC-Analyse hinsichtlich der Unterscheidungsfähigkeit des Gleason Scores < 7 und ≥ 7 und des pT-Stadiums $< pT3$ und $\geq pT3$ statistisch ausgewertet. So konnten die Variablen PSA, PHI, [-2]proPSA und die PHI- sowie die PSA-Dichte signifikant unterscheiden, ob der Patient einen Gleason Score von ≥ 7 oder ein pT-Stadium von $\geq pT3$ entwickelt hatte. Die Variable PHI hatte dabei sowohl hinsichtlich des Gleason Scores mit einem AUC-Wert von 0,65 als auch hinsichtlich des pT-Stadiums (AUC 0,7) die größte Fläche unter der Kurve (Gleason Score: AUC 0,65, CI 95%: 0,59–0,7; $p < 0,0001$, pT-Stadium: AUC 0,7, 95% KI: 0,64–0,75; $p < 0,0001$), gefolgt von [-2]proPSA (Gleason Score: AUC 0,6, 95% KI: 0,54–0,65; $p = 0,001$, pT-Stadium: AUC 0,61, 95% KI: 0,55–0,68; $p < 0,0001$) und PHI-Dichte (Gleason Score: AUC 0,62, 95% KI: 0,56–0,67; $p < 0,0001$, pT-Stadium: AUC 0,67, 95% KI: 0,61–

0,73; $p < 0,0001$). Damit sind PHI und PHI-Dichte hinsichtlich der Prädiktion des pT-Stadiums wichtige Parameter. Jedoch wird die PHI-Dichte möglicherweise keine wirkliche klinische Relevanz erreichen, da zur Dichte-Berechnung stets auch das Prostata-Volumen kalkuliert werden muss, was eine weitere Mess-Fehler-Quelle darstellt bzw. eine weitere Untersuchung erfordert.

Die Ergebnisse zur Wertigkeit von PHI wurden auch in zahlreichen Studien aufgezeigt und sind in Tabelle 27 zusammengefasst (89, 99, 100, 102, 103, 106, 111).

PHI zeigte in Studien nicht nur eine Spezifitätsverbesserung gegenüber PSA und %fPSA, sondern auch eine Korrelation von hohen PHI-Werten mit aggressiven PCa-Merkmalen. Catalona et al. zeigten im Jahr 2011, dass PHI einen großen AUC Wert von 0,72 aufweist, wenn zwischen Gleason Score < 7 und ≥ 7 unterschieden wurde (99).

In der Studie von Stephan et al. wurden 1.362 Patienten von vier verschiedenen Instituten untersucht (111). PHI entdeckte bevorzugt Gleason Score ≥ 7 -PCa. So zeigte PHI die größte Fläche unter der Kurve ($AUC = 0,74$) als Diskriminator zwischen PCa- und NEM-Patienten. Bei 39,5% der Patienten mit PHI-Wert unter dem Median wurde ein Tumor mit einem Gleason Score ≥ 7 diagnostiziert; bei Patienten mit einem PHI-Wert über dem Median waren es nahezu 50%. Mit steigendem PHI-Wert wuchs also auch der Anteil der aggressiven PCa (111). Dies ist mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung vergleichbar: Hierbei waren es 25,6% Patienten mit einem PHI-Wert unter und 36,2% Patienten mit einem PHI-Wert über dem Median, die einen Gleason Score von ≥ 7 aufgewiesen.

Eine aktuelle Studie von Fossati et al. untersuchte ebenfalls PSA-Derivate auf ihre Fähigkeit, pathologische Ergebnisse nach RPE vorherzusagen (102). PHI stellte sich auch hier als signifikanter Prädiktor pathologischer Merkmale heraus. Die AUC betrug 0,69 bezüglich des Zutreffens entweder eines pT3-Stadiums oder eines Gleason Scores von ≥ 7 und 0,74 bezüglich eines pT3-Stadiums und Gleason Scores ≥ 7 . Die Verbesserung der Vorhersage durch PHI betrug 2,3% bezüglich des \geq pT3-Stadiums und 2,4% bezüglich des Gleason Scores ≥ 7 ($AUC=0,69$, $p < 0,0001$). Im multivariablen logistischen Regressionsmodell waren sowohl %[-2]proPSA als auch PHI unabhängige Prädiktoren.

Die Studie von Guazzoni et al. zeigte, dass %[-2]proPSA und PHI als unabhängige Prädiktoren pathologischer Merkmale eines PCa gewertet werden (103). Hier war die AUC von PHI ebenfalls für die Vorhersage von Gleason Score ≥ 7 am größten. Der AUC-Wert lag bei 0,72 und der AUC-Wert von [-2]proPSA lag bei 0,68. Als Prädiktor für das pT-Stadium pT3 lag der AUC-Wert für PHI bei 0,72; für [-2]proPSA lag der AUC-Wert bei 0,68.

Eminaga et al. empfehlen eine Einbindung dieser Parameter zusätzlich zu den vorhandenen diagnostischen Mitteln (100). In ihrer Studie wurde auch die diagnostische Wertigkeit von PSA und seinen Isoformen bei 208 Patienten mit lokalisierten PCa untersucht. Konkret wurde der Grenzwert ermittelt, bei welchem p2PSA bzw. [-2]proPSA die höchste Aussagekraft in der Vorhersage des pathologischen Stadiums und des Gleason Scores besitzen. Dieser betrug 22,5 ng/ml. In der univariaten Analyse waren [-2]proPSA, %[-2]proPSA, PHI und [-2]proPSA-Dichte zwar aussagekräftige Prädiktoren hinsichtlich des Vorliegens eines fortgeschrittenen Stadiums (\geq pT3) und eines Gleason Scores von ≥ 7 , aber in der multivariaten Analyse waren es keine unabhängigen Prädiktoren (AUC-Wert hinsichtlich Stadium \geq pT3: 0,67 für [-2]proPSA und 0,64 für PHI, AUC-Wert für Gleason Score ≥ 7 : 0,66 für [-2]proPSA und 0,67 für PHI) (100). Auch in der vorliegenden Studie konnte PHI nicht als unabhängiger Prädiktor in der multivariaten Analyse bestätigt werden.

Die Resultate der Studie von Lazzeri et al. fügt sich in die Ergebnisse anderer Untersuchungen ein (106). So ergab das multivariate Regressionsmodell, dass %[-2]proPSA und PHI unabhängige Prädiktoren sind und die Genauigkeit von multivariablen Modellen signifikant um 8% erhöhen können ($p \leq 0,034$). Bei einem Grenzwert von 28,8 hätten 116 Biopsien (52,25%) vermieden werden können. Es wären sechs PCa übersehen worden, jedoch keines mit einem Gleason Score von ≥ 7 (106).

In der Studie von Cantiello et al. wurde ebenfalls die prognostische Wertigkeit von PHI untersucht. Es zeigte sich, dass PHI PCa mit erhöhter Aggressivität und Stadium signifikant vorhersagen konnte (113). Der Einschluss von PHI in die multivariate Analyse konnte die Aussagekraft verschiedener Faktoren signifikant erhöhen, wenngleich sie unabhängige Prädiktoren waren. Bezüglich der Patientengruppe mit Gleason Score ≤ 6 konnte die Aussagekraft um 7,6% gesteigert werden und bei Patienten mit Gleason Score ≥ 7 verbesserte sich die AUC um 5,9% (113).

Der Grund für die leicht unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Wertigkeit von [-2]proPSA und PHI und der Ergebnisse der multivariaten Analyse könnten u.a. die unterschiedlichen PSA-Bereiche der Patientenkohorten sein. So liegt der PSA-Bereich unserer Kohorte zwischen 0,25 und 66,5 ng/ml (Median 4,71 ng/ml), in der Studie von Guazzoni et al. zwischen 0,64 und 19,8 ng/ml (Median 6,89 ng/ml), bei Eminaga et al. zwischen 1,1 und 128,8 ng/ml (Median 10,4 ng/ml) und in der Studie von Fossati et al. zwischen 3,87 und 7,6 ng/ml (100, 102, 103).

Autoren et al. [Ref.] (n=Pat. Anzahl; % mit PCa)	Jahr	PHI oder [-2]proPSA Grenzwert	AUC zur Differenzierung zwischen PCa und NEM	Differenzierung zwischen < pT3 und ≥ pT3	Differenzierung zwischen Gleason Score < 7 und ≥ 7
Catalona et al. (99) (n=721; 17% PCa)	2011	21,3	0,7	keine Angaben	0,72
Lazzeri et al. (106) (n=222; 32% PCa)	2012	28,8	0,67	keine Angaben	keine Angaben
Guazzoni et al. (103) (n=350, 100% PCa)	2012	keine Angaben	Alle Pat. mit PCa	AUC 0,72	AUC 0,72
Stephan et al. (111) (n=1362; 49% PCa)	2013	31	0,74	keine Angaben	p= 0,002
Eminaga et al. (100) (n=208, 100% PCa)	2014	22,5	Alle Pat. mit PCa	AUC 0,64	AUC 0,67
Fossati et al. (102) (n= 489, 100% PCa)	2015	46,9	Alle Pat. mit PCa	AUC 0,69	AUC 0,69
Lughezzani et al. (89) (n=313, 100%	2015	82	Alle Pat. mit PCa	keine Angaben	keine Angaben

Tabelle 26: Studien zu PHI

5.2 Prognostische Bedeutung verschiedener Faktoren auf das Rezidiv-freie Überleben

Nach erfolgreicher RPE, d.h. der kompletten Entfernung allen prostatistischen Gewebes, sollte gemäß der kurativen Prämisse kein Serum-PSA mehr nachweisbar sein, da PSA nur von den epithelialen Zellen der Prostata gebildet wird. Ein Nachweis von PSA deutet auf ein biochemisches Rezidiv hin, also auf ein entweder lokales oder systemisches Wiederauftreten des Karzinoms. Damit ist der Serum-PSA-Wert im Bereich der Nachsorge ein verlässlicher Tumormarker. Ein unvollständiger PSA-Abfall nach RPE kann daher ein Hinweis auf noch verbliebenes Prostatagewebe oder erneutes Tumorwachstum des PCa sein. Die Leitlinien der American Urological Association (AUA) definieren das biochemische Rezidiv als Auftreten eines Serum-PSA-Wertes von $\geq 0,2$ ng/ml, welcher in einer zweiten Kontrollmessung bestätigt wurde (114). Verschiedene Studien sprechen von einer 35%igen Rezidivrate innerhalb von 10 Jahren (115-117). Wichtigste Faktoren zur Differenzierung eines Lokalrezidivs von einem systemischen Rezidiv stellen die PSA-Verdopplungszeit, der Gleason Score des Prostatektomiepräparates und das Zeitintervall zwischen Operation und biochemischem Rezidivnachweis dar. Auf eine systemische Progression weist eine kurze PSA-Verdopplungszeit (z.B. < 3 Monate) hin, während eine längere Verdopplungszeit eher mit einem lokalen Rezidiv korreliert. Ein Gleason Score > 7 macht im Rezidivfall eine systemische Progression eher wahrscheinlich. Je kürzer das Zeitintervall zwischen PSA-Rezidiv und nachweisbarem PSA-Wert, desto wahrscheinlicher liegt eine systemische

Progression vor (116, 118). Der natürliche Verlauf bei PSA-Rezidiv kann ohne jede Therapieintervention sehr langfristig sein und in vielen Fällen werden Patienten mit PSA-Rezidiv keine klinisch relevanten Symptome entwickeln.

Beschäftigten sich die bisherigen Studien meist nur mit dem diagnostischen Wert von [-2]proPSA und PHI und deren Fähigkeit zur Diskriminierung zwischen PCa und NEM-Patienten zur Vorhersage pathologischer Merkmale und Aggressivität, wurde in der vorliegenden Studie auch die prognostische Wertigkeit des präoperativen PHI-Wertes zur Vorhersage eines Rezidiveintrittes untersucht. Bisher wurde nur 1 Studie mit Rezidiv-Daten und Überlebenswahrscheinlichkeiten im Zusammenhang mit PHI veröffentlicht (89).

5.2.1 PSA-Wert

Der PSA-Wert ist bisher der wichtigste Verlaufsparemeter in der Nachsorge nach einer RPE. In Anlehnung an die interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des PCa wurde in dieser Arbeit ein PSA-Wert-Anstieg auf $\geq 0,2$ ng/ml oder ein mindestens zweimaliger Anstieg auf $\geq 0,1$ ng/ml als Tumorprogress bzw. Rezidiv bezeichnet (30). Die vorliegenden Daten zeigen, dass Patienten in der Gruppe mit einem PSA-Wert \geq Median ein 1,8-fach erhöhtes Risiko hatten, ein Rezidiv zu erlangen (HR 1,86; 95% KI:1,21–2,87; $p < 0,005$). Die jeweiligen Kaplan-Meier-Überlebenskurven sind in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt. Patienten mit einem PSA-Wert ≤ 3 ng/ml haben nach 5, 8 und 10 Jahren einen Rezidiv-freien Überlebensanteil von 92,7%, 90,7% und 90,7%, während Patienten mit einem Wert zwischen > 3 und 5,94 ng/ml nach 5 Jahren einen Rezidiv-freien Überlebensanteil von 82,6%, nach 8 Jahren von 79,9% und nach 10 Jahren von lediglich 78,5% vorweisen. Mit einem PSA-Wert ≥ 6 ng/ml lag der Rezidiv-freie Überlebenszeitraum von 5 bzw. 8 und 10 Jahren bei 77,9% bzw. 68,2% und 66,1%. Aus der multivariaten Analyse ergibt sich – unabhängig von den anderen Parametern – für einen PSA-Wert zwischen > 3 und 5,94 ng/ml ein zweifach höheres Risiko, ein statistisch signifikantes biochemisches Rezidiv zu erleiden ($p = 0,025$). Dies ist hinsichtlich der Patienten interessant, die mit einem PSA-Wert von 10 ng/ml und etwa einem Gleason Score von 6 als „low risk“-Tumor-Patienten eingestuft werden, in der vorliegenden Analyse jedoch die Rezidiv-Quote für diese Patienten verdoppelt ist.

5.2.2 PHI und [-2]proPSA

In der ROC-Analyse wurde ein AUC-Wert von 0,63 für PHI und 0,57 für [-2]proPSA hinsichtlich der Rezidiv-Wahrscheinlichkeit ermittelt.

In der univariaten Analyse ist das Risiko, einen Rezidiv zu erleiden, bei einem PHI von ≥ 55 um den Faktor 5 gegenüber einem PHI-Wert 0–26,9 erhöht (HR 5,27, 95% KI:1,56–16,8; $p < 0,001$). Bezüglich des Medians ist das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, bei Patienten mit einem PHI-Wert \geq dem Median um den Faktor 2,1 erhöht (HR 2,16; 95% KI:1,39–3,36; $p < 0,001$). Patienten mit einem PHI-Wert < 27 haben nach 5, 8 und 10 Jahren einen gleichbleibend Rezidiv-freien Überlebensanteil von 92,2%, während Patienten mit einem Wert zwischen 27 und 54,9 nach 5 Jahren einen Anteil von 87,2%, nach 8 Jahren von 82,9% und nach 10 Jahren 81,7% bzw. mit einem PHI-Wert ≥ 55 einen Anteil von 73,7% bzw. 67% und 64,9% für den Rezidiv-freien Überlebenszeitraum von 5 bzw. 8 und 10 Jahren vorweisen. In der multivariaten Analyse waren weder [-2]proPSA noch PHI unabhängige Faktoren.

Die Studie von Heidegger et al. ist eine der wenigen Untersuchungen, die eine zeitliche Komponente mit dem Biomarker [-2]proPSA in Verbindung gebracht hat (105). So wurden 381 Männer über vier Jahre in einem Früherkennungsprogramm beobachtet. Einschlusskriterium war das Vorliegen von mindestens drei Blutproben, abgenommen jährlich in einem Zeitraum von vier Jahren. Die PSA- und [-2]proPSA-Werte wurden dann in Zusammenhang mit den pathologischen Merkmalen des Prostatapräparates aus der RPE gebracht. Die [-2]proPSA-Werte waren in der PCa-Gruppe ($n = 208$) signifikant höher als in der NEM-Gruppe ($n = 173$). Bereits 4 Jahre vor der Diagnose konnte [-2]proPSA signifikant zwischen den beiden Gruppen unterscheiden. Allerdings konnte der höchste prädiktive Wert hinsichtlich der Unterscheidung zwischen einem Gleason Score ≥ 8 bzw. ≤ 7 bei extraprostatischer Ausbreitung erst 2 bzw. 1 Jahr vor der Diagnose erreicht werden. Auch hinsichtlich des Gleason Scores konnte [-2]proPSA bereits 3 Jahre vor Diagnosestellung signifikant zwischen Gleason Score ≥ 8 und ≤ 7 unterscheiden. Das [-2]proPSA konnte also nicht nur den Eintritt eines Ereignisses, sondern auch die Aggressivität vorhersagen. Bezüglich der Rezidivraten gab es keine Untersuchung.

Die 2015 veröffentlichte prospektive Studie von Lughezzani et al. zur Untersuchung der Wertigkeit von PHI als prognostischer Marker hinsichtlich eines Rezidiveintritts deckt sich mit der Fragestellung der vorliegenden Untersuchungen. Von 2010 bis 2011 wurden insgesamt 313 Patienten mit lokalisierten PCa nach RPE untersucht. Als Rezidiveintritt wurde ebenfalls ein Überschreiten des postoperativen PSA-Wertes von $\geq 0,2$ ng/ml festgelegt. Der ermittelte mediane PSA-Wert lag bei 5,76 ng/ml (4,2–8,7), der mediane PHI-Wert bei 46 (35–62). Vergleichbar lagen

die Mediane auch in dieser Studie (PSA-Median: 4,71 ng/ml, range 0,25–66,5 ng/ml und PHI-Median: 46, range 7,79–450). Der Follow-up-Zeitraum betrug 2 Jahre. In der vorliegenden retrospektiven Studie betrug der längste Beobachtungszeitraum 161 Monate. In der Studie von Lughezzani et al. lag die ermittelte Rezidiv-freie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 2 Jahren bei 92,6%. In der vorliegenden Studie lag diese nach 5 Jahren bei 83,2%, nach 8 Jahren bei 78,6% und nach 10 Jahren bei 77,2%. Es wurde als PHI Grenzwert mit der größten Signifikanz zur Unterscheidung zwischen Rezidiveintritt und keinem Rezidiveintritt von 82 ermittelt. Ebenso unterschieden sich die Überlebensraten deutlich: bei einem PHI-Wert von <82 lag die 2-Jahres-Überlebensrate bei 97,7% und bei PHI-Werten ≥ 82 bei 69,7%. In der vorliegenden Studie wurde der Median (46,4) als signifikanten Grenzwert ermittelt. Der Rezidiv-freie Überlebensanteil bei Patienten mit einem PHI-Wert < Median lagen die 5-, 8- und 10-Jahres-Überlebensraten bei 87,9%, 85,5% bzw. 85,5% und bei Patienten mit einem präoperativen PHI-Wert \geq Median lagen diese bei 77,9%, 70,6% bzw. 67,7%. In der Einteilung der Patienten in drei Gruppen entsprechend den PHI-Werten, entwickelten nur 7,7% in der Gruppe der Patienten mit einem präoperativen PHI-Wert von <27 ein Rezidiv. Patienten in der Gruppe mit PHI-Werten ≥ 55 in fast 30% der Fälle. In der Studie von Lughezzani et al. konnte die multivariate Analyse PHI nicht nur als unabhängiger Faktor ermittelt werden, sondern auch als stärkster Prädiktor, während in der vorliegenden Arbeit PHI kein unabhängiger Faktor war.

5.2.3 pT-Stadium

In der univariaten und multivariaten Cox-Regressionsanalyse konnte der Einfluss der pT-Stadien auf das biochemische Rezidiv in der vorliegenden Kohorte bestätigt werden ($p=0,004$). So ist in der multivariaten Cox-Regressions-Analyse das Risiko eines Rezidivs im pT-Stadium \geq pT3 um den Faktor 1,08 höher als im pT-Stadium <pT3 (HR 1,08; 95%KI 1,03 -1,14; $p=0,004$). Damit ist das pT-Stadium ein unabhängiger Einflussfaktor auf das biochemische Rezidiv.

Die Rezidiv-freien 5-, 8- und 10-Jahres-Überlebensraten für die vorliegende Kohorte lagen bei 88,2%, 83,5% und 83,5% im Stadium <pT3 und bei 69,3%, 64,8% und 60,1% im Stadium \geq pT3a. Deutlich ist hier die Rezidiv-freie Überlebensrate nach 10 Jahren mit einem Unterschied von über 20%. Die ermittelte prognostische Wertigkeit hinsichtlich des pT-Stadiums wurde in zahlreichen Studien belegt (103). Als einzige vergleichbare Studie bleibt hier die Studie von Lughezzani et al. (89). In der univariaten Analyse konnte das pT-Stadium signifikant das Eintreten eines Rezidivs vorhersagen (HR: 2,8; 95%KI 1,45-5,58; $p=0,002$).

5.2.4 Gleason Score

Auch der Gleason Score des Prostatektomiepräparates hat einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Rezidiv-freie Überleben. In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse zeigte sich hier eine starke Signifikanz bei einer Risikoerhöhung um das Doppelte bzw. mehr als das Dreifache für den Gleason Score 7 (HR 2,03; 95%KI 1,09 - 3,78; $p=0,0025$) bzw. ≥ 8 (HR 3,77; 95%KI 1,87 – 7,61; $p<0,0001$).

Die Rezidiv-freien 5-, 8- und 10-Jahres-Überlebensraten für die vorliegende Kohorte liegen bei 92,2%, 90,1% und 90,1% für den Gleason Score ≤ 6 , bei 82,4%, 76% und 76% für den Gleason Score 7 und bei 61,7%, 55,3% und 47,4% für den Gleason Score ≥ 8 . Auch hier zeigt sich ein deutlicher Unterschied hinsichtlich der Rezidiv-freien 10-Jahres-Überlebensrate von über 40% bei einem Gleason Score ≤ 6 und ≥ 8 . Im Vergleich zum pT-Stadium scheint die Aggressivität, also der Gleason Score, ein noch deutlich prädiktiverer Faktor zu sein.

Bei Palisaar et al. erhöht sich das Risiko um jeweils 1 Punkt der Wahrscheinlichkeitsrate je zusätzlichem Gleason Score-Punkt ab einem Score von 6 (119). Karakiewicz et al. beschrieb eine Erhöhung um den Faktor 2,82 ab einem Gleason Score von 7 (120). Auch Öbek et al. konnten einen unabhängigen Einfluss auf das biochemische Rezidiv feststellen. So erhöhte sich das Risiko um den Faktor 3 bzw. 5 für den Gleason Score 7 bzw. 8–10 gegenüber einem Gleason Score von < 7 (121).

Es müssen gleichwohl auch einige Einschränkungen dieser Studie beachtet werden. Es handelt sich um retrospektive Daten, die an nur einem Zentrum erhoben wurden und somit möglicherweise verzerrt sein können. Das Patientenkollektiv wurde nicht hinsichtlich ethnischer Zugehörigkeit ausgewählt oder geprüft. Da es hinsichtlich Epidemiologie, Risikofaktoren sowie Aggressivität dahingehend Unterschiede gibt, sollte dieser Aspekt nicht außer Acht gelassen werden. Außerdem wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine operative (laparoskopische oder roboter-assistierte) RPE als Therapie erhielten. Andere Therapiemöglichkeiten, etwa z.B. neoadjuvante Therapien, Strahlentherapie oder Antikörper-Therapien, wurden nicht eingeschlossen. Als weitere Einschränkung muss die Definition des Redzidiveintrittes kritisch betrachtet werden. Es wurde für die Definition ein weit verbreiteter und etablierter Grenzwert von $\geq 0,2$ ng/ml bzw. ein zweimaliges Überschreiten von $\geq 0,1$ ng/ml verwendet (114).

Eine wichtige Frage betrifft die Möglichkeit der Übertragung dieser Ergebnisse in den klinischen Alltag. Zum einen stehen die klinische Validität und der klinische Nutzen von PHI im Raum. Die

aktuelle Studienlage beweist eine starke Assoziation zwischen PHI und dem generellen Vorliegen eines PCa und eines schlechten pathologischen Ergebnisses. Einerseits könnte so die Anzahl vermeidbarer Biopsien gesenkt werden, andererseits könnte sich dadurch das präoperative und intraoperative Management ändern, da das Risiko ungünstiger pathologischer Resultate besser abgeschätzt werden kann. So könnten auch kostenaufwendige Staging-Untersuchungen (z.B. eine Magnetresonanztomographie) eher vermieden bzw. der Patient auf ein höheres Rezidivrisiko hingewiesen werden. Auch eine verbesserte Risikoabschätzung bezüglich eines Nerverhaltes bei z.B. deutlich erhöhten PHI-Werten wäre denkbar. Ein weiterer Punkt für den Nutzen im klinischen Alltag besteht in der Anwendbarkeit und dem geringen Aufwand der Untersuchung. PHI kann durch eine einfache Blutuntersuchung bei jedem niedergelassenen Urologen durchgeführt werden. Eine Gewebeprobe ist nicht nötig.

Der Mangel an ausgewerteten Rezidiv-Daten hinsichtlich der Wertigkeit von PHI ist groß. Weitere Untersuchungen und Studien – vor allem Langzeitstudien – könnten die PHI-Aussagekraft als vielversprechender Prognosemarker bestätigen und festigen.

6. Zusammenfassung

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, anhand des vorliegenden Patientenkollektives die Wertigkeit von PHI als diagnostischer und prognostischer Faktor zu beurteilen. Es sollte ermittelt werden, ob bei Patienten mit einem PCa anhand des PHI-Wertes die Aggressivität (hoher Gleason Score ≥ 7), das Tumorstadium (hohes pT-Stadium \geq pT3) und eine signifikante Rezidiv-Wahrscheinlichkeit bestimmt werden können.

Die retrospektiv erhobenen Daten des Patientenkollektivs von 437 Männern nach RPE beinhaltete präoperative Daten wie etwa das Alter zum Operationszeitpunkt, den PSA-Ausgangswert, das Prostatavolumen, die PSA-Dichte und den PHI-Wert sowie postoperative Daten wie den pathologischen Gleason Score, das pT-Stadium, die Verlaufs-PSA-Werte und die Risikoklassifizierung nach D'Amico. Mit der Erhebung der postoperativen PSA-Verlaufswerte wurden das Eintreten eines Rezidivs ($> 0,2$ ng/ml) und das zeitliche Intervall ab Operation erfasst. Folgende Variablen wurden bezüglich der biochemisch Rezidiv-freien 5-, 8- und 10-Jahres-Überlebensraten untersucht: PSA-Werte, PSA-Derivat, PHI-Werte, pT-Stadium, Gleason Score, D'Amico-Klassifizierung und Schnittrandstatus. Mit Hilfe der uni- und multivariaten Analysen wurden die einzelnen Variablen auf ihren unabhängigen Einfluss geprüft.

Der mediane Follow-Up-Zeitraum lag bei 65 Monaten (2–161 Monate). Von den 460 Patienten mussten 23 auf Grund unvollständiger Daten ausgeschlossen werden. In der ROC-Analyse zur Bewertung der diagnostischen Wertigkeiten konnten die Variablen PHI, PSA, %fPSA, [-2]proPSA sowie PHI- und PSA-Dichte signifikant unterscheiden, ob der Patient einen Gleason Score von ≥ 7 oder ein pT-Stadium von \geq pT3 entwickelt hatte. Die Variable PHI hatte dabei sowohl hinsichtlich des Gleason Scores mit einer AUC von 0,65 als auch hinsichtlich des pT-Stadiums (AUC 0,7) die größte Fläche unter der Kurve (Gleason Score: AUC 0,65, 95% KI (Konfidenzintervall): 0,59–0,7; $p < 0,0001$, pT-Stadium: AUC 0,7, 95% KI: 0,64–0,75; $p < 0,0001$). Die ROC-Analyse zeigte eine AUC von 0,63 für PHI hinsichtlich der Rezidiv-Eintritts. Ebenso hatten Patienten mit hohem präoperativen PHI-Wert eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen Rezidiv-Eintritt, einen höheren Gleason Score und ein höheres pT-Stadium. In der multivariaten Analyse waren die PHI-Werte keine unabhängigen Prädiktoren.

Der präoperative PHI-Wert ist hinsichtlich der diagnostischen und prädiktiven Wertigkeit ein vielversprechender Parameter. Die Verwendung im klinischen Alltag ist einfach und kostengünstig, da es sich um einen einfachen Bluttest handelt. Da sich bisher nur 1 weitere Studie mit der Wertigkeit von PHI als Rezidiv-Parameter beschäftigt hat, sind weitere Untersuchungen erforderlich – vor allem Langzeitstudien.

Literaturverzeichnis

1. Stewart BW WC, editor. World Cancer Report. Lyon: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 2014.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA: a cancer journal for clinicians. 2014;64(1):9-29.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians. 2011;61(2):69-90.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Institutes, available from: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html. [updated 17.12.2015]
5. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, Govorov A, Kimura T, Kido M, et al. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. Journal of the National Cancer Institute. 2013;105(14):1050-8.
6. Bott SR, Birtle AJ, Taylor CJ, Kirby RS. Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. Postgraduate medical journal. 2003;79(936):575-80.
7. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. The Canadian journal of urology. 2008;15(1):3866-71.
8. Hoffman RM, Gilliland FD, Eley JW, Harlan LC, Stephenson RA, Stanford JL, et al. Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. Journal of the National Cancer Institute. 2001;93(5):388-95.
9. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. European urology. 2012;61(6):1079-92.
10. Zhu X, Albertsen PC, Andriole GL, Roobol MJ, Schroder FH, Vickers AJ. Risk-based prostate cancer screening. European urology. 2012;61(4):652-61.
11. Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center. 2006;13(3):158-68.
12. J. Sökeland HEW. Prostatakrebs, Häufigkeit. [updated 28.07.2014; cited 2015 2. April]; Available from: http://prostata.de/pca_haeufigkeit.html.
13. Brawley OW. Prostate cancer and black men. Seminars in urologic oncology. 1998;16(4):184-6.
14. Parker PM, Rice KR, Sterbis JR, Chen Y, Cullen J, McLeod DG, et al. Prostate cancer in men less than the age of 50: a comparison of race and outcomes. Urology. 2011;78(1):110-5.
15. Austin JP, Aziz H, Potters L, Thelmo W, Chen P, Choi K, et al. Diminished survival of young blacks with adenocarcinoma of the prostate. American journal of clinical oncology. 1990;13(6):465-9.
16. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. The Prostate. 1990;17(4):337-47.
17. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. Cancer. 2003;97(8):1894-903.
18. Valeri A, Cormier L, Moineau MP, Cancel-Tassin G, Azzouzi R, Doucet L, et al. Targeted screening for prostate cancer in high risk families: early onset is a significant risk factor for disease in first degree relatives. The Journal of urology. 2002;168(2):483-7.
19. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. The Journal of urology. 1993;150(3):797-802.
20. Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. Journal of the National Cancer Institute. 2002;94(18):1358-65.

21. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(15):1310-6.
22. Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009;15(3):1112-20.
23. Mitra A, Fisher C, Foster CS, Jameson C, Barbachanno Y, Bartlett J, et al. Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. *British journal of cancer*. 2008;98(2):502-7.
24. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *European urology*. 2014;66(6):1054-64.
25. Ozasa K, Nakao M, Watanabe Y, Hayashi K, Miki T, Mikami K, et al. Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men. *Cancer science*. 2004;95(1):65-71.
26. Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2004;13(3):340-5.
27. Wertz K, Siler U, Goralczyk R. Lycopene: modes of action to promote prostate health. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2004;430(1):127-34.
28. Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer*. 1987;59(4):788-94.
29. Cohen RJ, Gleason G, Taylor LF, Grundle HA, Naude JH. The neuroendocrine cell population of the human prostate gland. *The Journal of urology*. 1993;150(2 Pt 1):365-8.
30. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.1. 2014 [13.4.2015]; Registernummer: 034/022OL:[Available from: <http://leitlinienprogrammonkologie.de/Leitlinien.7.0.html>].
31. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujjsen IW, Damhuis RA, Schroder FH, et al. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(12):868-78.
32. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *The New England journal of medicine*. 2012;366(11):981-90.
33. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(2):125-32.
34. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384(9959):2027-35.
35. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1995;273(4):289-94.
36. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *The Journal of urology*. 2013;190(2):419-26.
37. Venderbos LD, Bokhorst LP, Bangma CH, Roobol MJ. Active surveillance: oncologic outcome. *Current opinion in urology*. 2013;23(3):268-72.

38. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Goteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *European urology*. 2013;63(1):101-7.
39. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2002;137(11):917-29.
40. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *The Journal of the American Board of Family Practice / American Board of Family Practice*. 2003;16(2):95-101.
41. Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *The Journal of urology*. 2010;183(3):963-8.
42. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *The Journal of urology*. 2011;186(5):1830-4.
43. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer research*. 1980;40(7):2428-32.
44. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. *The Journal of urology*. 1999;162(2):293-306.
45. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *The Journal of clinical investigation*. 1987;80(2):281-5.
46. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clinical chemistry*. 1991;37(9):1618-25.
47. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer research*. 1991;51(1):222-6.
48. Stenman UH. Prostate-specific antigen, clinical use and staging: an overview. *British journal of urology*. 1997;79 Suppl 1:53-60.
49. Kawakami J, Siemens DR, Nickel JC. Prostatitis and prostate cancer: implications for prostate cancer screening. *Urology*. 2004;64(6):1075-80.
50. Tchetgen MB, Oesterling JE. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. *The Urologic clinics of North America*. 1997;24(2):283-91.
51. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenez M, Downs J. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *The Journal of urology*. 2004;172(4 Pt 1):1297-301.
52. Emiliozzi P, Longhi S, Scarpone P, Pansadoro A, DePaula F, Pansadoro V. The value of a single biopsy with 12 transperineal cores for detecting prostate cancer in patients with elevated prostate specific antigen. *The Journal of urology*. 2001;166(3):845-50.
53. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *The New England journal of medicine*. 2004;350(22):2239-46.
54. McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC. Benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment. Agency for Health Care Policy and Research. Clinical practice guideline Quick reference guide for clinicians. 1994(8):1-17.
55. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2010;60(2):70-98.

56. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *The Journal of urology*. 1994;152(6 Pt 1):2037-42.
57. Kuwahara M, Tochigi T, Kawamura S, Ogata Y, Xu N, Wang H, et al. Mass screening for prostate cancer: a comparative study in Natori, Japan and Changchun, China. *Urology*. 2003;61(1):137-41.
58. Labrie F, Dupont A, Suburu R, Cusan L, Tremblay M, Gomez JL, et al. Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *The Journal of urology*. 1992;147(3 Pt 2):846-51; discussion 51-2.
59. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1997;277(18):1452-5.
60. Aus G, Damber JE, Khatami A, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Individualized screening interval for prostate cancer based on prostate-specific antigen level: results of a prospective, randomized, population-based study. *Archives of internal medicine*. 2005;165(16):1857-61.
61. Schroder FH, van der Crujisen-Koeter I, de Koning HJ, Vis AN, Hoedemaeker RF, Kranse R. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *The Journal of urology*. 2000;163(3):806-12.
62. Antenor JA, Han M, Roehl KA, Nadler RB, Catalona WJ. Relationship between initial prostate specific antigen level and subsequent prostate cancer detection in a longitudinal screening study. *The Journal of urology*. 2004;172(1):90-3.
63. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, 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. *The Journal of urology*. 1994;151(5):1283-90.
64. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. *The American College of Physicians. Annals of internal medicine*. 1997;126(5):394-406.
65. Botchorishvili G, Matikainen MP, Lilja H. Early prostate-specific antigen changes and the diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Current opinion in urology*. 2009;19(3):221-6.
66. Whittmore AS, Cirillo PM, Feldman D, Cohn BA. Prostate specific antigen levels in young adulthood predict prostate cancer risk: results from a cohort of Black and White Americans. *The Journal of urology*. 2005;174(3):872-6; discussion 6.
67. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *The Journal of urology*. 1992;147(3 Pt 2):815-6.
68. Carter HB, Pearson JD. PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept. *The Urologic clinics of North America*. 1993;20(4):665-70.
69. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1993;270(7):860-4.
70. Stamey TA, Yemoto CE. Examination of the 3 molecular forms of serum prostate specific antigen for distinguishing negative from positive biopsy: relationship to transition zone volume. *The Journal of urology*. 2000;163(1):119-26.
71. Thon WF, Gadban F, Truss MC, Kuczyk M, Hartmann U, Jonas U. Prostate-specific antigen density--a reliable parameter for the detection of prostate cancer? *World journal of urology*. 1996;14(1):53-8.

72. 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. *Clinical chemistry*. 1996;42(7):1026-33.
73. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, Dahlen U, Matikainen MT, Cockett AT, et al. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *The Journal of urology*. 1993;150(1):100-5.
74. Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC. Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. *The Journal of urology*. 1998;159(1):5-12.
75. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology*. 1996;48(6A Suppl):55-61.
76. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1995;274(15):1214-20.
77. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, 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: the journal of the American Medical Association*. 1998;279(19):1542-7.
78. Jung K, Elgeti U, Lein M, Brux B, Sinha P, Rudolph B, et al. Ratio of free or complexed prostate-specific antigen (PSA) to total PSA: which ratio improves differentiation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? *Clinical chemistry*. 2000;46(1):55-62.
79. Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer*. 1997;79(1):104-9.
80. Lee R, Localio AR, Armstrong K, Malkowicz SB, Schwartz JS. A meta-analysis of the performance characteristics of the free prostate-specific antigen test. *Urology*. 2006;67(4):762-8.
81. Stephan C, Kramer J, Meyer HA, Kristiansen G, Ziemer S, Deger S, et al. Different prostate-specific antigen assays give different results on the same blood sample: an obstacle to recommending uniform limits for prostate biopsies. *BJU international*. 2007;99(6):1427-31.
82. Stephan C, Cammann H, Meyer HA, Muller C, Deger S, Lein M, et al. An artificial neural network for five different assay systems of prostate-specific antigen in prostate cancer diagnostics. *BJU international*. 2008;102(7):799-805.
83. Mikolajczyk SD, Marks LS, Partin AW, Rittenhouse HG. Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex. *Urology*. 2002;59(6):797-802.
84. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, Rittenhouse HG, Marks LS, Song W, et al. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. *Cancer research*. 2000;60(3):756-9.
85. Mikolajczyk SD, Catalona WJ, Evans CL, Linton HJ, Millar LS, Marker KM, et al. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. *Clinical chemistry*. 2004;50(6):1017-25.
86. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, 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. *The Journal of urology*. 2003;170(6 Pt 1):2181-5.
87. Jansen FH, van Schaik RH, 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. *European urology*. 2010;57(6):921-7.

88. Le BV, Griffin CR, Loeb S, Carvalhal GF, Kan D, Baumann NA, et al. [-2]Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. *The Journal of urology*. 2010;183(4):1355-9.
89. Lughezzani G, Lazzeri M, Buffi NM, Abrate A, Mistretta FA, Hurler R, et al. Preoperative prostate health index is an independent predictor of early biochemical recurrence after radical prostatectomy: Results from a prospective single-center study. *Urologic oncology*. 2015;33(8):337 e7-14.
90. Sobin LH GM, Wittekind C.; 2009. *TNM Classification of Malignant Tumours*. Hoboken: Wiley-Blackwell;
91. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1998;280(11):969-74.
92. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *The Journal of urology*. 2002;167(2 Pt 1):528-34.
93. Koulikov D, Mohler MC, Mehedint DC, Attwood K, Wilding GE, Mohler JL. Low detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy--treat or watch? *The Journal of urology*. 2014;192(5):1390-6.
94. Dev HS, Wiklund P, Patel V, Parashar D, Palmer K, Nyberg T, et al. Surgical margin length and location affect recurrence rates after robotic prostatectomy. *Urologic oncology*. 2015;33(3):109 e7-13.
95. Walz J, Chun FK, Klein EA, Reuther A, Saad F, Graefen M, et al. Nomogram predicting the probability of early recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *The Journal of urology*. 2009;181(2):601-7; discussion 7-8.
96. Lughezzani G, Briganti A, Karakiewicz PI, Kattan MW, Montorsi F, Shariat SF, et al. Predictive and prognostic models in radical prostatectomy candidates: a critical analysis of the literature. *European urology*. 2010;58(5):687-700.
97. Lee CT, Scardino PT. Percent free prostate-specific antigen for first-time prostate biopsy. *Urology*. 2001;57(4):594-8.
98. Stephan C, Jung K, Cammann H, Vogel B, Brux B, Kristiansen G, et al. An artificial neural network considerably improves the diagnostic power of percent free prostate-specific antigen in prostate cancer diagnosis: results of a 5-year investigation. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2002;99(3):466-73.
99. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *The Journal of urology*. 2011;185(5):1650-5.
100. Eminaga O, Bogemann M, Breil B, Titze U, Wotzel F, Eltze E, et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA \leq 22.5 pg/ml predicts advanced prostate cancer in patients undergoing radical prostatectomy. *Urologic oncology*. 2014;32(8):1317-26.
101. Ferro M, Bruzzese D, Perdoni S, Marino A, Mazzarella C, Perruolo G, et al. Prostate Health Index (Phi) and Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) significantly improve prostate cancer detection at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml. *PloS one*. 2013;8(7):e67687.
102. Fossati N, Buffi NM, Haese A, Stephan C, Larcher A, McNicholas T, et al. Preoperative Prostate-specific Antigen Isoform p2PSA and Its Derivatives, %p2PSA and Prostate Health Index, Predict Pathologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: Results from a Multicentric European Prospective Study. *European urology*. 2015;68(1):132-8.

103. Guazzoni G, Lazzeri M, Nava L, Lughezzani G, Larcher A, Scattoni V, et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *European urology*. 2012;61(3):455-66.
104. 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. *European urology*. 2011;60(2):214-22.
105. Heidegger I, Klocker H, Steiner E, Skradski V, Ladurner M, Pichler R, et al. [-2]proPSA is an early marker for prostate cancer aggressiveness. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2014;17(1):70-4.
106. Lazzeri M, Briganti A, Scattoni V, Lughezzani G, Larcher A, Gadda GM, et al. Serum index test %[-2]proPSA and Prostate Health Index are more accurate than prostate specific antigen and %fPSA in predicting a positive repeat prostate biopsy. *The Journal of urology*. 2012;188(4):1137-43.
107. Lazzeri M, Haese A, de la Taille A, Palou Redorta J, McNicholas T, Lughezzani G, et al. Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml: a multicentric European study. *European urology*. 2013;63(6):986-94.
108. Loeb S, Sokoll LJ, Broyles DL, Bangma CH, van Schaik RH, Klee GG, et al. Prospective multicenter evaluation of the Beckman Coulter Prostate Health Index using WHO calibration. *The Journal of urology*. 2013;189(5):1702-6.
109. Ng CF, Chiu PK, Lam NY, Lam HC, Lee KW, Hou SS. The Prostate Health Index in predicting initial prostate biopsy outcomes in Asian men with prostate-specific antigen levels of 4-10 ng/mL. *International urology and nephrology*. 2014;46(4):711-7.
110. Sokoll LJ, Sanda MG, Feng Z, Kagan J, Mizrahi IA, Broyles DL, et al. A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network study of [-2]proPSA: improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2010;19(5):1193-200.
111. Stephan C, Vincendeau S, Houlgatte A, Cammann H, Jung K, Semjonow A. Multicenter evaluation of [-2]prostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer. *Clinical chemistry*. 2013;59(1):306-14.
112. Loeb S. Time to replace prostate-specific antigen (PSA) with the Prostate Health Index (PHI)? Yet more evidence that the PHI consistently outperforms PSA across diverse populations. *BJU international*. 2015;115(4):500.
113. Cantiello F, Russo GI, Ferro M, Cicione A, Cimino S, Favilla V, et al. Prognostic accuracy of Prostate Health Index and urinary Prostate Cancer Antigen 3 in predicting pathologic features after radical prostatectomy. *Urologic oncology*. 2015;33(4):163 e15-23.
114. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *The Journal of urology*. 2007;177(2):540-5.
115. Djavan B, Moul JW, Zlotta A, Remzi M, Ravery V. PSA progression following radical prostatectomy and radiation therapy: new standards in the new Millennium. *European urology*. 2003;43(1):12-27.
116. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1999;281(17):1591-7.

117. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *The Journal of urology*. 1994;152(5 Pt 2):1850-7.
118. Scattoni V, Picchio M, Suardi N, Messa C, Freschi M, Roscigno M, et al. Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *European urology*. 2007;52(2):423-9.
119. Palisaar RJ, Noldus J, Graefen M, Erbersdobler A, Haese A, Huland H. Influence of nerve-sparing (NS) procedure during radical prostatectomy (RP) on margin status and biochemical failure. *European urology*. 2005;47(2):176-84.
120. Karakiewicz PI, Eastham JA, Graefen M, Cagiannos I, Stricker PD, Klein E, et al. Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5831 patients. *Urology*. 2005;66(6):1245-50.
121. Obek C, Sadek S, Lai S, Civantos F, Rubinowicz D, Soloway MS. Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. *Urology*. 1999;54(4):682-8.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julia Victoria Matalon, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Rezidiv-Analyse von Prostatakarzinom-Patienten: diagnostische und prognostische Bedeutung des Prostate Health Index“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Ich danke Herr PD Dr. med. Jonas Busch ganz herzlich für die Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung und die Beratung bei der Fertigstellung der Arbeit. Ebenso ein Dankeschön an Prof. Dr. med. Carsten Stephan für sein Engagement und die Betreuung. Herrn Prof. Dr. med. Klaus Jung und den Mitarbeitern des urologischen Forschungslabors der Universitätsmedizin Charité möchte ich für die Bereitstellung der Räumlichkeiten und die Unterstützung bei der Datensammlung danken.

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern, Gabriel und Waltraud Matalon, für ihre bedingungslose Unterstützung und ihren Rat in jeglicher Lebenssituation danken.