

Aus dem Institut für Urologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Ist der Serumparameter Prostate Health Index (PHI) abhängig vom Tumorzellen? – Eine  
Untersuchung an 196 Patienten mit radikaler Prostatektomie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Britt Katinka Groß  
aus Henstedt-Ulzburg

Datum der Promotion:  
08.12.2017

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Zusammenfassung.....	III
Abstract.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Das Prostatakarzinom.....	1
1.2 Diagnostik des Prostatakarzinoms .....	3
1.2.1 Die Serummarker .....	3
1.2.1.1 Das prostataspezifische Antigen (PSA) .....	3
1.2.1.2 PSA-Isoformen.....	4
1.2.1.3 Der Prostate Health Index .....	5
1.2.2 Der Urinmarker PCA3 .....	7
1.2.3 Bildgebende Verfahren .....	8
1.2.4 Biopsie.....	10
1.3 Therapieoptionen bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom .....	11
1.3.1 Aktive Überwachung und palliative Therapie.....	11
1.3.2 Radikale Prostatektomie.....	12
1.3.3 Strahlentherapie.....	13
<b>2. Zielsetzung dieser Arbeit.....</b>	<b>14</b>
<b>3. Material und Methoden.....</b>	<b>15</b>
3.1 Serologische Diagnostik.....	15
3.2 Probenmaterial .....	16
3.3 Volumetrie.....	17
3.4 Statistische Auswertung .....	20
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>22</b>
4.1 Charakterisierung der patientenbezogenen Daten.....	22
4.2 Charakterisierung der pathologischen Daten .....	22
4.3 Vergleich der Häufigkeitsverteilungen .....	25
4.4 ROC-Analyse .....	28
4.5 Korrelationsanalyse.....	32

4.6 Die Regressionsanalyse .....	35
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>42</b>
<b>6. Referenzen.....</b>	<b>57</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>a</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>b</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>c</b>

## **Zusammenfassung**

**Zielsetzung:** Das Prostatakarzinom (PCa) ist ein Tumor, der in vielen Fällen so langsam wächst, dass er zeitlebens keine Symptome verursachen wird. Eine verlässliche Prognoseabschätzung ist somit essentiell für eine adäquate Therapieentscheidung. Der Erkrankungsverlauf wird durch das Tumolvolumen (TV) entscheidend beeinflusst. Als vielversprechender, neuer Marker ist der Prostate Health Index (PHI) ein präziser Prädiktor eines  $TV \geq 0,5 \text{ cm}^3$ . Ob jedoch ein linearer Zusammenhang zwischen PHI und TV besteht wurde bislang noch nicht untersucht und ist Gegenstand dieser Arbeit.

**Methoden:** Es wurden 196 Prostatektomiepräparate (pT2a–4) von PCa-Patienten, die sich im Zeitraum von 2001 bis 2014 an der Charité einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben, untersucht. Anhand der histologischen Schnitte wurde das Tumorareal eingezeichnet und mittels Quadratrasterfolie der prozentuale Tumoranteil ermittelt. Das TV wurde durch die Multiplikation des prozentualen Tumoranteils mit dem gesamten Prostatavolumen berechnet. Die präoperativ gemessenen Serumparameter tPSA, fPSA, [-2]proPSA und PHI wurden mit den pathologischen Befunden (pathologischer Gleason-Score (pGS), pT-Stadium und TV) verglichen.

**Ergebnisse:** Von allen Markern war PHI der akkurateste Prädiktor eines  $TV \geq 0,5 \text{ cm}^3$  (AUC: PHI (0,79), [-2]proPSA (0,72), tPSA (0,74), %fPSA (0,68)). Es bestand eine starke Korrelation zwischen PHI und TV ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ). Die Serummarker tPSA, %fPSA, [-2]proPSA und PHI erreichten in der univariaten Regressionsanalyse allesamt einen eigenständigen Prädiktorstatus bei der Vorhersage des TV (alle  $p < 0,001$ ). Dabei stellten sich PHI und [-2]proPSA als die stärksten Prognoseparameter dar. Bei der multivariaten Regressionsanalyse konnte die Vorhersagegenauigkeit des Basismodells (pGS, pT-Stadium, tPSA, %fPSA) durch die Integration von PHI (+ 14,3 %) bzw. von [-2]proPSA (+ 18,8 %) signifikant (beide  $p < 0,001$ ) gebessert werden.

**Schlussfolgerung:** Die Serummarker PHI und [-2]proPSA sind akkurate Prädiktoren des TV im Präparat der radikalen Prostatektomie. Da das TV einen entscheidenden Einfluss auf die Erkrankungsprogression hat, erscheint es vorteilhaft, PHI (oder [-2]proPSA) als ein Kriterium für die aktive Überwachung von PCa-Patienten zu nutzen.

## ***Abstrakt***

**Objective:** Prostate cancer is, in many cases, a slowly evolving tumor and therefore not likely to cause clinical symptoms. Therefore predicting the progression of the disease is essential for adequate therapeutic decision-making. Tumor volume (TV) is one of the major determinants of cancer aggressiveness. The PHI test is a new promising serum marker which is able to predict the risk of having a  $TV \geq 0.5 \text{ cm}^3$ . A possible linear relationship between PHI and prostate cancer volume has not yet been evaluated and is the objective of this study.

**Methods:** For this study 196 prostate specimens (pT2a–4) of patients with prostate carcinoma, who had been treated with radical prostatectomy between 2001 and 2014 at the clinic of the university Charité, Berlin, have been evaluated. First, the percentage of tumor, as related to total prostatic tissue, was measured by plotting the cancer on the histological sections and estimating the amount of affected area via a grid pattern transparency. Next, TV was calculated by multiplying the percentage of tumor with total prostate volume. The markers tPSA, %fPSA, [-2]proPSA and PHI, which had been measured before prostatectomy, were compared with pathologic Gleason-Score (pGS), pT-Stage and TV.

**Results:** Of all markers, PHI was the most accurate predictor of a  $TV \geq 0.5 \text{ cm}^3$  (AUC: PHI (0.79), [-2]proPSA (0.72), tPSA (0.74), %fPSA (0.68)). PHI correlated strongly with TV ( $r = 0.59$ ;  $p < 0.001$ ). At univariate analysis all serum markers were significant predictors of TV in prostatectomy specimens (all  $p < 0.001$ ); of which PHI and [-2]proPSA proved to be most accurate. Including PHI or [-2]proPSA in a multivariate base model, consisting of pGS, pT-Stage, tPSA and %fPSA, the accuracy of predicting the TV was enhanced by 14,3 % (PHI) or 18,8 % ([-2]proPSA) respectively (both  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Both PHI and [-2]proPSA are accurate predictors of TV in specimens of radical prostatectomy. As TV has major influence on the further progression of the cancer, using PHI (or [-2]proPSA) as a criterion for active surveillance might further enhance adequate therapeutic decision-making.

## *Abkürzungsverzeichnis*

AHT	antihormonelle Therapie
AK	Antikörper
ANN	artifizielle neuronale Netzwerke
AS	active surveillance
AUC	area under the curve
AV	abhängige Variable
BPH	benigne Prostatahyperplasie
BT	Brachytherapie
bzw.	beziehungsweise
CAIA	computerassistierte Bildanalyse
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRU	digital-rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
EBRT	external beam radiation therapy
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
FDA	U.S. Food and Drug Administration
fPSA	freies prostataspezifisches Antigen
ggf.	gegebenenfalls
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
GS	Gleason-Score
H.E.	Hämatoxylin-Eosin
KI	Konfidenzintervall
MRT	Magnetresonanztomographie
PCa	Prostatakarzinom
PCA3	prostate cancer gene 3
PSA	prostataspezifisches Antigen
PSAD	PSA-Dichte
RARP	roboterassistierte radikale Prostatektomie
RRP	radikale retropubische Prostatektomie
ROC	Receiver Operating Characteristics
RUO	research use only

sog.	sogenannt
syn.	synonym
tPSA	(engl.) total PSA = Gesamt-PSA
TRUS	transrektaler Ultraschall
TV	Tumorvolumen
u. a.	unter anderem
UV	unabhängige Variable
%fPSA	Quotient fPSA/tPSA

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1: Inzidenz und Mortalität der sieben häufigsten Krebserkrankungen .....</i>	<i>1</i>
<i>Abb. 2: Gleason-Stadien (nach ISUP 2005).....</i>	<i>11</i>
<i>Abb. 3: Objektträger mit PCa-Umrandung (I).....</i>	<i>18</i>
<i>Abb. 4: Objektträger mit PCa-Umrandung (II) .....</i>	<i>18</i>
<i>Abb. 5: Quadratrasterfolie (3 x 3 mm) auf Objektträger .....</i>	<i>19</i>
<i>Abb. 6: (a-d) Boxplotdarstellung der Häufigkeitsverteilungen von tPSA (a), %fPSA (b), [-2]proPSA (c) und PHI (d) bezogen auf pGS, pT-Stadium und TV .....</i>	<i>26</i>
<i>Abb. 7: (a+b) ROC-Kurven der Serumparameter tPSA, fPSA, [-2]proPSA und PHI bezogen auf die Detektion von Tumoren mit pGS <math>\geq</math> 6.....</i>	<i>29</i>
<i>Abb. 8: (a+b) ROC-Kurven der Serumparameter tPSA, fPSA, [-2]proPSA und PHI bezogen auf die Detektion von pT3-Tumoren .....</i>	<i>30</i>
<i>Abb. 9: (a+b) ROC-Kurven der Serumparameter tPSA, fPSA, [-2]proPSA und PHI bezogen auf die Detektion von Tumoren <math>\geq</math> 0,5 cm<sup>3</sup>.....</i>	<i>31</i>
<i>Abb. 10: (a-f) Darstellung der Regressionsgeraden der Serumparameter tPSA, %fPSA, [-2]proPSA und PHI, sowie des pGS und des pT-Stadiums bezogen auf die Vorhersage des Tumolvolumens .....</i>	<i>36</i>
<i>Abb. 11: (a-c) Streudiagramme des Basismodells (a), des Basismodells (+ PHI) (b) und des Basismodells (+ [-2]proPSA) (c) bezogen auf die Vorhersage des TV durch den standardisierten Vorhersagewert (y).....</i>	<i>41</i>
<i>Abb. 12: Berechnetes Tumolvolumen (Ellipsoid-Formel vs. computerassistierte Bildanalyse, CAIA).....</i>	<i>45</i>

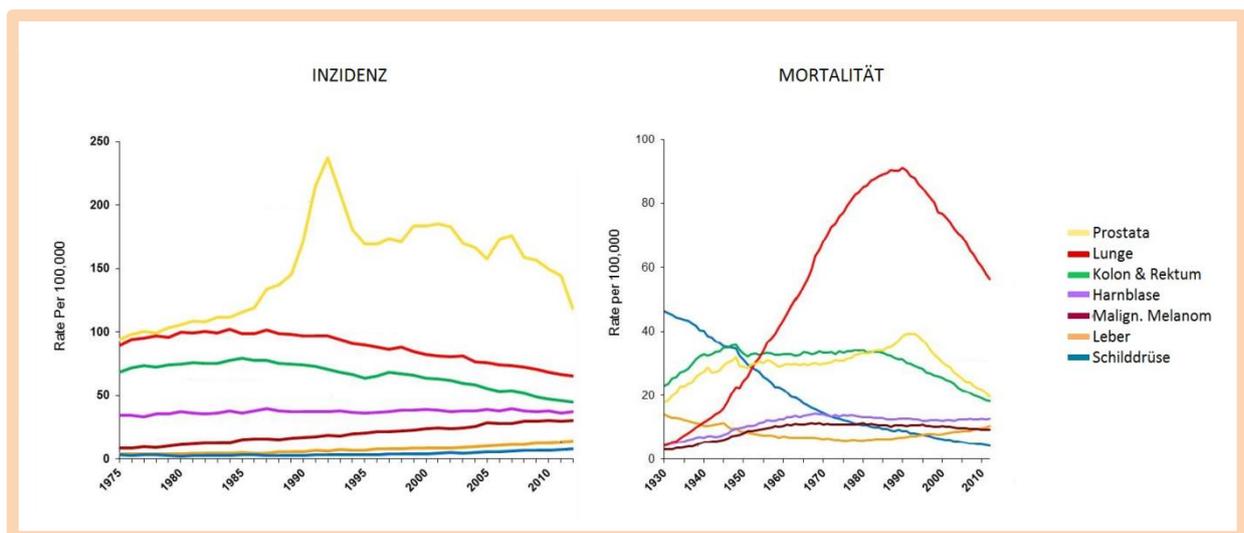
## Tabellenverzeichnis

<i>Tab. 1: Deskriptive Statistik patientenbezogener Daten .....</i>	22
<i>Tab. 2: Anzahl der Prostatektomiepräparate gegliedert nach OP-Jahr .....</i>	22
<i>Tab. 3: Deskriptive Statistik der pathologischen Daten.....</i>	24
<i>Tab. 4: Tumor- und Prostatavolumetrie.....</i>	25
<i>Tab. 5 Mittelwerte der Serumparameter in Abhängigkeit zum GS und T-Stadium .....</i>	27
<i>Tab. 6: Mittelwerte der Tumoren [cm<sup>3</sup>]/[%] in Abhängigkeit zum GS und T-Stadium .....</i>	27
<i>Tab. 7: Mittelwerte der Serumparameter in Abhängigkeit zum Tumolvolumen .....</i>	28
<i>Tab. 8: Berechnete Flächen der ROC-Kurven der Serumparameter (95 % Konfidenzintervalle in Klammern) bezogen auf Tumoren mit pGS <math>\geq</math> 7, pT <math>\geq</math> 3a und einem TV <math>\geq</math> 0,5 cm<sup>3</sup> ..</i>	32
<i>Tab. 9: Spearman-Rho-Korrelation der pathologischen Befunde .....</i>	33
<i>Tab. 10: Spearman-Rho-Korrelation der Serumparamater und der pathologischen Befunde</i>	33
<i>Tab. 11: Signifikanz (p) der Differenz von r(PHI) und r([-2]proPSA/tPSA/%fPSA) bezogen auf TV, prozentualer Tumoranteil, pGS und pT-Stadium.....</i>	34
<i>Tab. 12: Bestimmtheitsmaß (R<sup>2</sup>), Signifikanz und Standardfehler der.....</i>	35
<i>Tab. 13: Multivariate Regression: Standardisierter Regressionskoeffizient der Prädiktorvariablen im Basismodell und erweitertem Basismodell (+ PHI bzw. + [-2]proPSA) .....</i>	38
<i>Tab. 14: Multivariate Regression: Vergleich von Basismodell und erweitertem Basismodell (+PHI bzw. + [-2]proPSA) bezogen auf die Vorhersage des TV .....</i>	39

# 1. Einleitung

## 1.1 Das Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom (PCa) stellt weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen des Mannes dar. Die PCa-Inzidenz variiert international jedoch deutlich und ist in wohlhabenderen Ländern vergleichsweise höher (1). In den USA, welches im internationalen Vergleich die höchste Inzidenz aufweist, wird für das Jahr 2016 mit 180.890 Neuerkrankungen und 26.120 PCa-bedingten Todesfällen gerechnet (2). Nach Angaben der American Cancer Society besteht für Männer eine Lebenszeitprävalenz von 14 % und eine Wahrscheinlichkeit von 2,6 %, im Laufe des Lebens an einem PCa zu versterben (2). Somit ist das PCa die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache amerikanischer Männer. In Deutschland wurden im Jahre 2012 63.710 Neuerkrankungen diagnostiziert und 12.957 PCa-bedingte Sterbefälle registriert (3). Damit ist das PCa die häufigste Krebserkrankung und die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache deutscher Männer (3). Seit der Einführung des Screenings für das prostataspezifische Antigen (PSA) Anfang der 90er-Jahre ist die Inzidenz des PCa stark angestiegen, wobei sich der Diagnosezeitpunkt zunehmend in Richtung jüngerer Patienten mit günstigeren Erkrankungsstadien verschoben hat (2). Die PCa-bedingte Sterblichkeit konnte in den vergangenen Jahren reduziert werden, wenngleich nicht proportional zum Anstieg der Inzidenz (vgl. Abbildung 1).



**Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität der sieben häufigsten Krebserkrankungen je 100.000 Einwohner in den USA (2)**

Bei der Mehrzahl der Patienten ist eine Therapie jedoch nicht indiziert. So zeigte eine Studie an Autopsiepräparaten junger Männer (10–49 Jahre), die nicht aufgrund einer PCa-Erkrankung verstorben waren, dass 10 % der Männer zwischen 30 und 40 Jahren bereits Präkanzerosen aufwiesen und 34 % der Männer zwischen 50 und 60 Jahren kleine Adenokarzinomfoci hatten (4). Bei klinisch unauffälligen Männern über dem 60. Lebensjahr liegt die Prävalenz des PCa bei geschätzten 40–60 % (5). Die Mehrheit der diagnostizierten Karzinome ist jedoch so hoch differenziert, dass sie die Lebenserwartung des Patienten nicht negativ beeinflussen. Eine schwedische Studie an fast 1000 Männern kam zu dem Ergebnis, dass 60 % der Karzinome, die aufgrund erhöhter PSA-Werte gefunden werden, keiner definitiven Therapie bedürfen (6).

Der Grad der Tumorausdehnung ist der wichtigste Faktor sowohl für die Prognose als auch für die Therapie des PCa (7). Es wird zwischen „lokal begrenztem“ (T1–T2) und „lokal fortgeschrittenem“ (T3–T4) Wachstum unterschieden (8). Karzinome mit „lokal begrenztem“ Wachstum haben die Organkapsel noch nicht durchdrungen. Kleine Tumoren, die nur wenige Prozent des Prostatavolumens einnehmen, werden dem Stadium T1 zugerechnet. Hierbei unterscheidet man zwischen einem PCa-Zufallsbefund im Rahmen einer transurethralen Prostataresektion (pT1a & pT1b) und einem PCa mit erhöhtem PSA-Spiegel, welches durch eine Biopsie detektiert wird (cT1c) (8). Größere, zumeist in der digital-rektalen Untersuchung (DRU) tastbare, Tumoren werden dem Stadium T2 zugerechnet (8). Bei kapselüberschreitendem Wachstum wird ein Tumor als T3, bei zusätzlicher Infiltration von Nachbarorganen als T4 klassifiziert (8). Klinische Parameter wie die DRU, der PSA-Spiegel und die Biopsiebefunde geben Auskunft über die Aggressivität des Tumors und die damit verbundene Wahrscheinlichkeit für kapselüberschreitendes Wachstum und Metastasierung. Die Prognose des Tumors kann dann anhand von Nomogrammen oder durch ein artifizielles neuronales Netzwerk (ANN) berechnet werden (9, 10). Darüber hinaus hat das Volumen eines Prostatakarzinoms Einfluss auf den Erkrankungsverlauf. Kapselüberschreitendes Wachstum und Lymphknotenmetastasierung finden sich vornehmlich bei größeren Tumoren (11–14). Da das Verhältnis zwischen steigendem TV und Enddifferenzierungsgrad näherungsweise proportional ist, besteht bei Tumoren  $< 0,5 \text{ cm}^3$  kein erhöhtes Mortalitätsrisiko für den Patienten (15). Diese Karzinome wachsen so langsam, dass sie mit hoher Wahrscheinlichkeit bis zum Tod des Patienten keine klinisch bedeutsame Größe erreichen werden (15). Es ist möglich die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Tumors  $\geq 0,5 \text{ cm}^3$  durch ein Nomogramm zu berechnen, wenngleich die aktuell etablierten Nomogramme keine hohe Vorhersagegenauigkeit besitzen (16). Der Prostate Health Index (PHI) ist einer der derzeit vielversprechendsten neuen Marker des PCa. Erste Studien haben gezeigt, dass PHI bevorzugt aggressive Karzinome detektiert und durch seine

vergleichsweise hohe Spezifität die Zahl der unnötig vorgenommenen Biopsien reduzieren kann (17, 18). Des Weiteren haben Tumoren  $\geq 0,5 \text{ cm}^3$  signifikant höhere PHI-Scores als Tumoren mit kleinerem Volumen (19-21). Bisher ist jedoch noch nicht bekannt, ob zwischen PHI-Score und TV eine lineare Abhängigkeit besteht. Ein solcher Zusammenhang könnte in Zukunft bei therapeutischen Entscheidungen von Vorteil sein, da eine Assoziation zwischen steigendem TV und zunehmend ungünstigem Krankheitsverlauf besteht (11-14). Daher ist diese Frage Gegenstand der hier vorliegenden Arbeit.

## **1.2 Diagnostik des Prostatakarzinoms**

### ***1.2.1 Die Serummarker***

#### ***1.2.1.1 Das prostataspezifische Antigen (PSA)***

Das prostataspezifische Antigen (PSA) wurde im Jahre 1979 durch die Forschungsgruppe Wang et al. entdeckt (22). Dieses Enzym ist organspezifisch, da es ausschließlich in den Zellen der Prostata exprimiert wird, obgleich es nicht erkrankungsspezifisch ist, da es sowohl in gesundem als auch in malignem Prostatagewebe vorgefunden wird (22). Die Funktion des PSA besteht in der Verflüssigung des Samens nach der Ejakulation (23). Frühere Forschungsarbeiten haben gezeigt, dass es sowohl beim PCa als auch bei benignen Erkrankungen der Prostata zu einer Erhöhung des im Blutserum messbaren PSA-Spiegels kommt (24, 25). Die häufigsten gutartigen Ursachen einer PSA-Erhöhung sind die Prostatitis und die benigne Prostatahyperplasie (BPH) (25). Aber auch eine vorherige Ejakulation am Tag der Blutabnahme kann zu einer signifikanten Erhöhung (Median: + 0,4 ng/ml) des PSA-Spiegels führen (26). Die mangelnde Spezifität des Markers erfordert die Festlegung eines Schwellenwertes, um eine weiterführende invasive Diagnostik bei Patienten ohne eine maligne Erkrankung auf ein Minimum zu reduzieren (10). In klinischer Praxis hat sich ein PSA-Wert von 4 ng/ml als Schwellenwert zur Biopsieindikation durchgesetzt (10). Laut einer Metaanalyse zur PCa-Detektion an über 47.000 Patienten kann durch einen PSA-Schwellenwert von 4 ng/ml eine Sensitivität von 72 %, eine Spezifität von 93 % und ein positiv prädiktiver Wert (PPW) von 25 % erreicht werden (25). Ein PSA-Wert unterhalb von 4 ng/ml kann somit das Vorliegen eines Karzinoms nicht zuverlässig ausschließen. Die Erhöhung der Sensitivität durch die Wahl eines niedrigeren PSA-Schwellenwertes (3 oder 2,5 ng/ml) ist möglich, geht jedoch mit einem Verlust an Spezifität und einem deutlichen Anstieg unnötig vorgenommener Biopsien einher (27, 28). Eine allgemeine Absenkung der PSA-Schwelle erscheint demnach nicht vorteilhaft. Da die Prostata zeitlebens langsam wächst und

dementsprechend auch die PSA-Werte steigen, ist es sinnvoll die Grenzen altersspezifisch anzupassen. Oesterling et al. kamen in ihrer Arbeit zu dem Ergebnis, dass Patienten vor dem 60. Lebensjahr von einem niedrigeren Schwellenwert ( $\leq 3,5$  ng/ml) profitieren würden (29, 10).

In klinischer Praxis wird das Risiko für ein PCa bei Patienten mit einem PSA-Wert unterhalb von 4 ng/ml als „niedrig“, bei Werten zwischen 4 und 10 ng/ml als „mäßig“ und bei Werten größer 10 ng/ml als „hoch“ gewertet (30). Patienten mit einem „mäßigen“ Risiko befinden sich jedoch in einer diagnostischen Grauzone. Benigne Erkrankungen können durchaus PSA-Werte zwischen 4 und 10 mg/ml provozieren. Bei BPH-erkrankten Patienten lässt sich in bis zu 47 % der Fälle eine PSA-Erhöhung über 4 ng/ml messen (25). Es kann davon ausgegangen werden, dass bei 75 % aller Patienten, die aufgrund einer PSA-Erhöhung von über 4 ng/ml für eine Biopsie in Frage kommen, keine maligne Erkrankung vorliegt (25). Zusätzliche PSA-basierte Parameter haben die Spezifität dieser Untersuchung weiter erhöhen können. Hierzu zählen die PSA-Dichte ( $\text{PSA} / \text{Prostata Volumen} = \text{PSA-Dichte}$ ) und die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (31, 32, 10). Bei PSA-Werten über 10 ng/ml wird eine benigne Erkrankung zunehmend unwahrscheinlicher. Patienten mit einem Serum-PSA oberhalb dieses Schwellenwertes haben laut einer Screeningstudie an über 1600 klinisch unauffälligen Männern ein Risiko von etwa 67 % für das Vorliegen eines PCa (33).

Die erkrankungsspezifische Mortalität des PCa kann durch das PSA-Screening gesenkt werden (34, 10). Aufgrund der geringen Reduktion des absoluten Risikos, an einem PCa zu versterben, und in Anbetracht der Folgen von Überdiagnostik, wird in der Konklusion der ERSPC-Studie (182.000 Studienteilnehmer) nicht zu einer bedingungslosen Einführung eines bevölkerungsweiten PSA-Screenings geraten (35). Die European Association of Urology (EAU) empfiehlt eine PSA-Erstuntersuchung ab dem 50. Lebensjahr für Patienten ohne familiäre Vorbelastung und ab dem 45. Lebensjahr für Patienten, bei denen es Fälle von PCa in der Familie gibt (7). Die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) empfiehlt ein PSA-Screening ab dem 45. Lebensjahr (36).

### ***1.2.1.2 PSA-Isoformen***

Lilja et al. konnten beweisen, dass PSA im Blut zum größten Teil (65–95 %) in einer Komplexverbindung mit dem Plasmaprotein „ $\alpha$ 1-Antichymotrypsin“ vorliegt (37). Ungebundenes PSA wird im Folgenden daher als freies PSA (fPSA) bezeichnet. Patienten mit einem PCa weisen einen geringeren prozentualen Anteil an fPSA im Serum auf (38, 10). Diese PSA-Ratio (%fPSA) berechnet sich aus dem Quotienten von fPSA und tPSA ( $\%fPSA = fPSA / tPSA$ ).

Vor allem Patienten der diagnostischen Grauzone können von der Verwendung des %fPSA-Werts zur Risikostratifizierung profitieren. Stellt man die Indikation zur Biopsie bei Patienten mit einem Serum-PSA zwischen 4 und 10 ng/ml erst dann, wenn der Anteil an fPSA unter 25 % liegt, kann laut einer Fall-Kontroll-Studie an über 1000 Patienten die Zahl der unnötig vorgenommenen Biopsien um 20 % verringert werden (39, 7). Das kombinierte Testverfahren aus PSA und fPSA erreicht in dieser Studie eine Sensitivität von 95 %, wobei die nicht detektierten Tumoren einen vergleichsweise hohen Differenzierungsgrad aufwiesen (39). Das freie PSA kann weiterhin in drei Subgruppen unterteilt werden. Hierzu zählen das „benigne PSA“ (bPSA), das „inaktive intakte PSA“ und das „proPSA“ (10). Eine Assoziation erhöhter Werte mit dem Risiko des Vorliegens eines PCa konnte bislang nur beim proPSA festgestellt werden (40).

Beim proPSA handelt es sich um die inaktive Vorstufe des PSA. Erst durch die komplette Abspaltung des sieben Aminosäuren umfassenden Propeptids kann das PSA-Enzym in seine aktive Form übergehen. Lösen sich jedoch nicht alle sieben Aminosäuren, entstehen inaktive PSA-Vorläufer, die je nach Anzahl der überschüssigen Aminosäuren mit den Nummern [-2] bis [-7] gekennzeichnet werden (41). Von besonderem Interesse ist hierbei die Isoform [-2]proPSA. Der prozentuale Anteil des [-2]proPSA am fPSA ist bei PCa-Patienten signifikant höher als bei Prostatagesunden (18). Legt man einen Grenzwert zugrunde, bei dem die Sensitivität bei 90 % liegt, so beträgt die Spezifität dieses Markers für das PCa im Mittel 32,5 % (18). Zusätzlich besteht eine Assoziation zwischen dem [-2]proPSA-Level und der Aggressivität von Tumoren. In einer Studie von Catalona et al. betrug die Sensitivität des %[-2]proPSA sowohl bei der Detektion von Karzinomen mit schlechter Differenzierung als auch bei der Detektion von Tumoren mit kapselüberschreitendem Wachstum (T3) 95 % (42). Verglichen mit der konventionellen tPSA-Bestimmung konnte durch das %[-2]proPSA die Zahl der unnötig vorgenommenen Biopsien um 31 % reduziert werden (42). Das %[-2]proPSA besitzt die höchste PCa-Spezifität aller bislang bekannten PSA-basierten Einzelparameter (10).

### ***1.2.1.3 Der Prostate Health Index***

Seit 2010 wird im Rahmen der PCa-Diagnostik zunehmend der Prostate Health Index (PHI) verwendet (43, 10). Hierbei handelt es sich um eine empirische Formel, bestehend aus PSA-basierten Parametern. Sie vereint in sich das Gesamt-PSA sowie dessen nicht an Proteine gebundenen Anteil, das freie PSA (fPSA), und das [-2]proPSA. Ausgeschrieben lautet die Formel:

$$\text{PHI-Score} = ([-2]\text{proPSA}/\text{fPSA}) \times \sqrt{\text{tPSA}} \quad (43)$$

Eine prospektive multizentrische Studie aus dem Jahr 2013 verglich bei 1362 Patienten die im Vorfeld bestimmten PSA-basierten Serumparameter PHI, %[-2]proPSA, %fPSA und tPSA mit den darauffolgend erhobenen Biopsiebefunden (44). Die Teststärke der jeweiligen Parameter, zwischen malignen und benignen Prostataerkrankungen zu unterscheiden, wurde mittels Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC-Analyse) untersucht. Hierbei kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass PHI den anderen PSA-basierten Einzelparametern bei der Detektion eines PCa überlegen ist (Fläche unter der ROC-Kurve, engl.: area under the curve (AUC): 0,74 (PHI), 0,72 (%[-2]proPSA), 0,61 (%fPSA), 0,56 (tPSA)) (44). Eine weitere prospektive Studie zum PCa-Screening mittels der PSA-basierten Serumparameter an 769 Patienten mit geplanter Erst- oder Wiederholungsbiopsie kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass PHI der stärkste Prädiktor einer PCa-Erkrankung ist (AUC: 0,73 (PHI), 0,72 (%[-2]proPSA), 0,62 (%fPSA), 0,54 (tPSA)) (45).

PHI und [-2]proPSA sind aktuell die besten verfügbaren Serumparameter für die Detektion eines PCa (18). Legt man einen Grenzwert zugrunde, bei dem die Sensitivität 90 % beträgt, so liegt die Spezifität des Markers PHI für das PCa bei ca. 31,6 % (18). Eine Risikostratifizierung mittels PHI wäre besonders wertvoll für Patienten mit tPSA-Werten in der diagnostischen Grauzone (4-10 ng/ml), da Biopsien in diesem Bereich sehr häufig einen benignen Befund zeigen. Verglichen mit der klassischen tPSA-Messung könnte durch die Nutzung des PHI im Rahmen des PCa-Screenings auf 15–41 % der Biopsien verzichtet werden (17, 46). Darüber hinaus stehen erhöhte PHI-Scores mit ungünstigen Tumormerkmalen in Zusammenhang (47). Als ungünstig gilt ein niedriger Differenzierungsgrad der Tumorzellen, welches histopathologisch einem Gleason-Score (GS)  $\geq 7$  entspricht (Erläuterungen zur Gleason-Klassifikation in Kapitel 1.2.4). PHI detektiert diese Tumoren (GS  $\geq 7$ ) mit einer AUC von 0,64–0,74 (19-21, 48, 49). Neben dem Differenzierungsgrad der Tumorzellen spielen jedoch auch TV und kapselüberschreitendes Wachstum eine wichtige Rolle in der Prognose der Erkrankung. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines klinisch relevanten TV ( $\geq 0,5 \text{ cm}^3$ ) kann mittels PHI näherungsweise berechnet werden. In verschiedenen Studien lag die Teststärke des PHI bezogen auf die Detektion von Tumoren  $\geq 0,5 \text{ cm}^3$  bei einer AUC von 0,72–0,94 (19-21). Tumoren mit lokal fortgeschrittenem Wachstum ( $\geq \text{T3a}$ ) wurden durch PHI mit einer AUC von 0,72–0,85 detektiert (19-21, 48, 49). In klinischer Praxis verwendet man jedoch meist multiparametrische Modelle zur Vorhersage des Tumorstadiums. Der Nutzen der Integration des PHI in ein solches Modell wird unterschiedlich bewertet. Guazzoni et al. kamen in einer 350 Prostatektomiepräparate umfassenden multizentrischen Studie zu dem Ergebnis, dass die Integration von PHI in ein

multivariates Basismodell (Alter, tPSA, %fPSA, klinisches T-Stadium und GS) die Vorhersagegenauigkeit für das Vorliegen eines TV  $\geq 0,5 \text{ cm}^3$  um 4,2 % steigert (AUC: 83,3 vs. 87,5,  $p < 0,05$ ) und die Vorhersagegenauigkeit für das Vorliegen eines ungünstig differenzierten Tumors ( $pGS \geq 7$ ) um 6 % steigert (AUC: 72,3 vs. 78,3,  $p < 0,05$ ) (20). Auch das Vorliegen eines kapselüberschreitenden PCa kann durch die Integration des PHI in das Basismodell signifikant besser prognostiziert werden (AUC: 78,2 vs. 80,7,  $p < 0,05$ ) (20). Fossati et al. kamen zu dem Ergebnis, dass durch die Integration von PHI in multiparametrischer Modelle eine geringe Steigerung der Vorhersagegenauigkeit für T-Stadium und GS möglich ist (2,3–2,4 %) (49). Jedoch bewertete diese Arbeitsgruppe den Nutzen als zu gering, um eine allgemeine Empfehlung für die prätherapeutische Bestimmung des PHI auszusprechen.

Vielversprechender erscheint jedoch der Einsatz dieses Serummarkers bei Patienten mit günstigem PCa-Risikoprofil, die im Rahmen der aktiven Überwachung regelmäßige Kontrolluntersuchungen erhalten. Es ist bekannt, dass es bei 24–37 % der Patienten in der aktiven Überwachung im Laufe der Zeit zu einer interventionsbedürftigen Erkrankungsprogression kommt (6, 50, 51). Ein Marker, der bereits frühzeitig auf einen ungünstigen Erkrankungsverlauf hindeutet, wäre hier hilfreich. Hirma et al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einem PHI-Score  $> 43$  ein 3,6-fach höheres Risiko für den Übergang in ein operationsbedürftiges Erkrankungsstadium haben (52). Die Integration des PHI in der Diagnostik des PCa könnte auch aus ökonomischer Sicht sinnvoll sein. Wenn Patienten mit einem suspekten tPSA-Befund darauffolgend eine PHI-Bestimmung (Schwellenwert = 25) erhalten würden, könne man auf ca. 23 % der negativen Biopsien verzichten und dadurch die Gesamtkosten der PCa-Diagnostik um ca. 1 % reduzieren (53).

### ***1.2.2 Der Urinmarker PCA3***

Das Prostate Cancer Gene 3 (PCA3) ist eine nichtkodierende mRNA, die, wie auch das PSA, prostataspezifisch ist. Neoplastisch verändertes Prostatagewebe exprimiert diese mRNA bis zu 100-fach stärker als gesundes Prostatagewebe (54, 55). Hessels et al. beschreiben erstmals eine Methode, um anhand des im Urin bestimmten PCA3 auf die prostatistische Expressionsrate dieses Markers zu schließen (56, 55). Zu Beginn der Untersuchung wird die Prostata mittels DRU komprimiert, damit das Prostatasekret, einschließlich der abgeschilfertenen Prostatazellen, in die Harnröhre gelangt und somit bei der Miktion ausgeschieden wird. Darauffolgend wird das gewonnene Urinsediment quantitativ auf PCA3-mRNA und PSA-mRNA untersucht, um den „PCA3-Score“ zu berechnen. Da das PSA-Transkript relativ konstant in den Zellen der Prostata

exprimiert wird, kann durch eine quantitative PSA-mRNA-Bestimmung die Gesamtzahl der Zellen im Urinsediment berechnet werden. Der Quotient aus PCA3-mRNA und PSA-mRNA (= PCA3-Score) erlaubt somit einen Rückschluss auf die durchschnittliche PCA3-Expression pro Zelle (56). Patienten mit einem PCa haben in den meisten Fällen einen höheren PCA3-Score als Nichterkrankte (56). Laut der Ergebnisse früherer Studien detektiert der Marker PCA3 ein PCa mit einer Sensitivität von 58–68 % und einer Spezifität von 55–72 % (56-58). Stephan et al. verglichen in einer Studie aus dem Jahre 2013 den Urinmarker PCA3 und den Serummarker PHI in der Primärdiagnostik bei Patienten, die zur Prostatabiopsie geladen waren (59). Der Marker PCA3 erreichte als Einzelparameter die höchste AUC bei der Vorhersage eines PCa-positiven Biopsiebefundes, wenngleich kein statistisch signifikanter Unterschied zur AUC des PHI gefunden werden konnte (PCA3: 0,70; PHI: 0,68) (59). Bei Patienten, die zur Wiederholungsbiopsie geladen waren, zeigte sich PCA3 jedoch als der deutlich bessere Prädiktor eines positiven Biopsieergebnisses (PCA3: 0,77; PHI: 0,69) (59). Da der Marker PCA3 scheinbar nur eine geringe bis gar keine Assoziation zur Aggressivität eines PCa aufweist, empfahlen Stephan et al., dass der Serummarker PHI als Voruntersuchung zur Erstbiopsie und der Urinmarker PCA3 für die Indikationsstellung einer Wiederholungsbiopsie zu nutzen seien (59).

Nach aktuellen Empfehlungen der „U.S. Food and Drug Administration“ (FDA) kann der PCA3-Test (PROGENSA® PCA3 Assay) nach negativ ausgefallener Erstbiopsie und fortbestehendem klinischen Verdacht auf ein PCa verwendet werden (60, 10). Der PCA3-Test erreicht als Voruntersuchung zur Wiederholungsbiopsie eine Sensitivität von 80 % sowie eine Spezifität von 44 % (61). Die Studienlage zum prognostischen Wert des PCA3 bezüglich des pathologischen Tumorstadiums ist heterogen (19, 62-65, 7, 55). Der Einsatz dieses Markers in der aktiven Überwachung hat sich somit bislang nicht etablieren können. Jedoch sind PCA3 und PHI nach aktueller Studienlage die bestverfügbaren Biomarker bezüglich der PCa-Detektion (66, 67).

### ***1.2.3 Bildgebende Verfahren***

Die Bildgebung der Prostata dient nicht der Diagnosestellung, sondern der visuellen Unterstützung der verschiedenen Verfahren einer Biopsieentnahme, welche entweder systematisch aus der gesamten Prostata und/oder gezielt aus suspekten Arealen erfolgen kann (7). Die Indikation zur Biopsie besteht, falls die PSA-Untersuchung oder die DRU einen suspekten Befund ergeben haben (36, 7). Der transrektale Ultraschall (TRUS) wird seit 1971 in der PCa-Diagnostik angewandt und ist somit die älteste Methode der gezielten Prostatabildgebung (68). Prinzipiell kann das PCa ab einer Größe von 0,5 cm als hypodenses

Areal im Ultraschall zur Darstellung kommen. Jedoch heben sich nur etwa 50 % der Karzinome deutlich vom umliegenden Gewebe ab (69). Etwa 25 % der Tumoren sind nur dezent hypodens und die restlichen 25 % lassen sich nicht vom gesunden Prostatagewebe abgrenzen (69). Aus diesem Grund wird der TRUS beim PCa-Screening im klinischen Alltag vorrangig zur visuellen Unterstützung der Biopsieentnahme genutzt (30). In den vergangenen Jahren hat die Bildgebung der Prostata so deutliche Fortschritte gemacht, dass zunehmend gezielte Biopsien aus suspekten Arealen vorgenommen werden. Neuere Ultraschalltechniken wie der Kontrastmittelultraschall und die Sonoelastographie haben die Sensitivität der Untersuchung deutlich steigern können (70, 71, 10). Diese neueren Ultraschallverfahren werden von der EAU jedoch nicht für die Primärdiagnostik empfohlen (7).

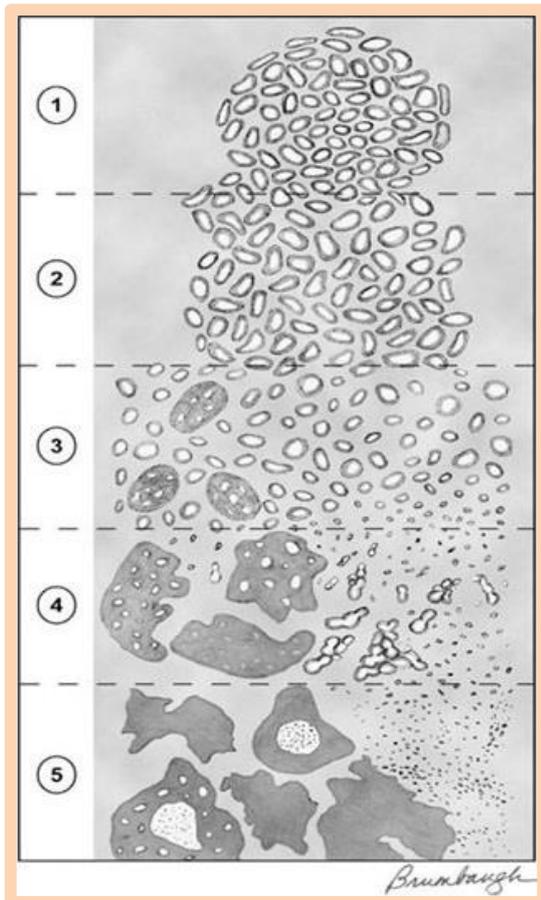
Die klassische Magnetresonanztomographie (MRT) wird bereits seit über 30 Jahren in der PCa-Diagnostik angewandt und wurde seither durch funktionelle Techniken wie Spektroskopie, Diffusionswichtung und dynamische Kontrastmittelverstärkung erweitert. Dadurch lassen sich die für ein PCa typischen Gewebeveränderungen wie erhöhter Metabolismus (Spektroskopie), erhöhte Zelldichte (Diffusionswichtung) und erhöhte Neovaskularisation (dynamische Kontrastmittelverstärkung) darstellen (72). Die Kombination dieser Techniken wird als multiparametrisches MRT (mpMRT) bezeichnet und stellt aktuell die beste verfügbare Methode der Bildgebung in der PCa-Diagnostik dar (73, 74, 10). Karzinome  $> 2 \text{ cm}^3$  und ungünstiger Differenzierung lassen sich in 93–100 % der Fälle mittels mpMRT detektieren (75, 7). Jedoch sind Tumoren mit hohem Differenzierungsgrad in einigen Fällen nicht eindeutig von Normalgewebe zu unterscheiden. Die Detektionsraten für Tumoren mit  $\text{GS} \leq 6$  (Erläuterungen zur Gleason-Klassifikation im folgenden Kapitel) liegen zwischen 21 % (Tumor  $< 0,5 \text{ cm}^3$ ) und 75 % (Tumor  $> 2 \text{ ml}$ ) (75). Das mpMRT erreicht eine Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 88 % bei der Diagnostik des PCa (72). Um einen möglichst hohen Grad an Standardisierung und Reproduzierbarkeit bei der Bewertung der mpMRT-Bildgebung zu erreichen wurde das „Prostate Imaging Reporting and Data System“ (PI-RADS) eingeführt (76, 7). Aktuell wird die überarbeitete Version (PI-RADS Version 2) in klinischer Praxis genutzt (73). Eine suspekte Läsion im mpMRT wird hierbei mittels PI-RADS-Score beschrieben, wobei der Befund einen Score zwischen 1 (klinisch relevantes PCa sehr unwahrscheinlich) und 5 (klinisch relevantes PCa sehr wahrscheinlich) erhält (73). Als Definition eines relevanten PCa gilt in diesem Fall ein Gleason-Grad  $\geq 4$  und ein TV  $\geq 0,5 \text{ cm}^3$  (73). Zusätzlich sollte die Beurteilung der verschiedenen Prostatazonen mit der jeweils sensitivsten Modalität des mpMRT erfolgen. So haben sich die Diffusionswichtung für Karzinome in der peripheren Zone und die T2-Wichtung für Karzinome der Transitionszone als vorteilhaft erwiesen (73).

Aufgrund der hohen Sensitivität für klinisch relevante Karzinome (ungünstige Differenzierung, Volumen  $\geq 0,5 \text{ cm}^3$ ) wird in den aktuellen Leitlinien der EAU der Einsatz des mpMRT für die Planung einer gezielten Wiederholungsbiopsie nach negativ ausgefallener Erstbiopsie empfohlen (7). Nachdem erste Ergebnisse darauf hindeuten, dass eine Kombination von mpMRT und systematischer 12-fach-Biopsie („Fusionsbiopsie“) der alleinigen 12-fach-Biopsie überlegen ist, wird ein möglicher Einsatz im Rahmen der Primärdiagnostik diskutiert (77, 7). Es ist anzunehmen, dass in den kommenden Jahren der Einsatz des mpMRT sowohl in der aktiven Überwachung als auch in der Primärdiagnostik des zunehmen wird (10).

### ***1.2.4 Biopsie***

Für die Sicherung der Diagnose PCa bedarf es einer histologischen Untersuchung des Prostatagewebes. Aktueller Goldstandard in der Primärdiagnostik ist die TRUS-gestützte systematische 10- bis 12-fach-Biopsie (36, 7). Um eine möglichst hohe Detektionsrate zu erreichen, werden die Proben auf beiden Seiten der Prostata aus Apex, Mitte und Basis entnommen. Die Sensitivität der 10- bis 12-fach-Biopsie für ein PCa wird in autopsiebasierten Studien an verstorbenen Patienten ohne vorbekannte PCa-Erkrankung mit 32–53 % angegeben (78, 79). Die Sensitivität für klinisch relevante Karzinome lag jedoch bei 75–80 % (78, 79). Da ein PCa bei negativem Ergebnis nicht sicher ausgeschlossen werden kann, sollte bei persistierendem Verdacht eine Wiederholungsbiopsie durchgeführt werden. Dauerhaft erhöhte oder steigende PSA-Werte sowie ein suspekter Tastbefund sind Indikationen für eine Rebiopsie (36). Eine Wiederholungsbiopsie wird ebenfalls empfohlen, falls in der Erstbiopsie suspekte Drüsenformationen gefunden werden (36).

Der Grad der Differenzierung der PCa-Zellen (Malignität des Tumors) kann mikroskopisch anhand verschiedener Kriterien beurteilt werden. Hierfür wird das im Jahre 1966 von Donald F. Gleason eingeführte und seither mehrfach modifizierte Klassifikationsschema verwendet (80). Hierbei werden die Karzinome nach ihrer Drüsenarchitektur in 5 Kategorien, von 1 bis 5 nach steigender Malignität, eingeteilt. Die aktuell gültige Version des Klassifikationsschemas wurde 2014 auf der „International Society of Urologic Pathologists Consensus Conference“ (ISUP) beschlossen (81). Da die hier vorliegende retrospektive Arbeit jedoch pathologische Daten aus den Jahren vor 2014 umfasst, soll im Folgenden auf die Kriterien der damals gültigen ISUP (2005) eingegangen werden (vgl. Abbildung 2) (82).



**Gleason 1:** Tumorherd aus gut abgrenzbaren Aggregaten kleiner Drüsen, die durch Bindegewebe separiert sind und keine Infiltration des gesunden Prostatagewebes aufzeigen.

**Gleason 2:** Drüsen mit runder oder ovaler Form, wobei das einheitliche und uniforme Erscheinungsbild zunehmend verloren geht. Die einzelnen Drüsen sind nicht mehr so dicht angeordnet und es kann zu einer minimalen Invasion von neoplastischen Zellen in das umliegende gesunde Gewebe kommen.

**Gleason 3:** Drüsengröße und Abstand zwischen den Drüsen variieren stark. Verschmelzungen mehrerer Drüsen, unter Erhalt der Lumina, können die typischen „kribiformen“ (siebförmigen) Muster bedingen. Häufig eine Infiltration des angrenzenden Gewebes mit malignen Zellen.

**Gleason 4:** Es kommt zunehmend zu einer Fusionierung der Zellverbände, wobei die Enddifferenzierung bereits so fortgeschritten ist, dass die glandulären Lumina teilweise ganz fehlen.

**Gleason 5:** Im Wesentlichen keine glanduläre Differenzierung mehr vorhanden. Die Drüsen aggregieren zu soliden Knoten oder infiltrieren als solitäre Zellen das umliegende Gewebe.

**Abbildung 2: Gleason-Stadien (nach ISUP 2005) (82)**

Die Addition des am häufigsten vorkommenden Gleason-Grades und des am schlechtesten differenzierten Gleason-Grades in den Gewebeproben ergeben den klinischen GS (cGS) (82). Beispielsweise würde eine Biopsie mit primärer Gleason-3-Differenzierung und einem minimalen Anteil an Gleason-5-Gewebe einen cGS von  $3 + 5 = 8$  erhalten. Ist jedoch der gesamte Tumor einheitlich differenziert, wird der Gleason-Grad entsprechend verdoppelt (82). Nach radikaler Prostatektomie wird der pathologische GS (pGS) berechnet, welcher sich aus der Addition des häufigsten mit dem zweithäufigsten Gleason-Grad ergibt (82). Sollte die Prostata kleine Anteile sehr gering differenzierter Zellen enthalten, so werden diese häufig als tertiärer Gleason-Grad vermerkt (82).

## ***1.3 Therapieoptionen bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom***

### ***1.3.1 Aktive Überwachung und palliative Therapie***

Die aktive Überwachung (engl.: active surveillance, AS) basiert auf dem Konzept, das PCa im lokal begrenzten Stadium durch engmaschige Kontrolluntersuchungen zu überwachen und erst im Fall einer Krankheitsprogression eine aktive Therapie einzuleiten (36, 7). Dies reduziert die

eventuellen Folgen der Übertherapie, ohne einen Überlebensnachteil darzustellen (50, 51). Folgende Kriterien müssen laut aktueller Leitlinien der DGU für eine Teilnahme erfüllt werden (36): PSA-Spiegel  $\leq 10$  ng/ml, klinischer GS  $\leq 6$ , klinisches T-Stadium  $\leq 2a$ , maximal 2 (von insgesamt 10–12) Biopsiestanzen positiv und maximal 50 % Tumor/Stanze. In den ersten zwei Jahren der AS erfolgen die PSA-Kontrolluntersuchung sowie eine DRU alle drei Monate (36). Bleibt der PSA-Wert stabil, so kann nach zwei Jahren das Kontrollintervall auf sechs Monate ausgeweitet werden (36). Die DGU empfiehlt die erste Kontrollbiopsie nach 6 Wochen, die weiteren Kontrollbiopsien erfolgen innerhalb der ersten drei Jahre im 12-Monatsintervall, später im 3-Jahresintervall (36). Wenn die PSA-Verdopplungszeit auf unter drei Jahre sinkt oder andere Parameter den Einschlusskriterien der AS nicht mehr entsprechen, sollte dem Patienten zu einem Abbruch des Programms geraten werden (36). Drei große Langzeitstudien zur AS bei Patienten mit PCa-Niedrigrisikokonstellation kamen zu dem Ergebnis, dass 24–37 % der Patienten im Verlauf eine interventionsbedürftige Erkrankungsprogression haben und dass die erkrankungsspezifische 10-Jahres-Überlebensrate 94,3–98,1 % beträgt (6, 50, 51). Patienten mit einer limitierten Lebenserwartung ( $< 10$  Jahre) und wenig aggressiven Tumoren können auch auf eine AS verzichten und alternativ eine palliative Therapie (engl.: watchful waiting, WW) erhalten (36, 7). Watchful waiting ist ein Therapiekonzept ohne festgelegte Kontrollintervalle und mit symptomorientierter Intervention. Die erkrankungsspezifische 10-Jahres-Überlebensrate von palliativ therapierten Patienten mit Niedrigrisikokonstellation liegt zwischen 87–95 % (83, 7).

### ***1.3.2 Radikale Prostatektomie***

Die chirurgische Therapie eines PCa besteht in einer radikalen Prostatektomie. Sie umfasst die Entfernung der Prostata einschließlich der Kapsel und der Samenbläschen (7). Auf eine Lymphknotendisektion kann bei Karzinomen im lokal begrenzten Stadium und guter Differenzierung (GS  $\leq 6$ ) in der Regel verzichtet werden (7). In einem frühen Krankheitsstadium und bei geringem Risiko für kapselüberschreitendes Wachstum kann die Operation unter Erhalt des periprostatichen Nervenbündels und somit potenzerhaltend durchgeführt werden (30). Die radikale Prostatektomie kann über einen retropubischen, einen perinealen oder einen laparoskopischen Zugang erfolgen (30). Laut einer Metaanalyse zu den häufigsten Nebenwirkungen nach radikaler retropubischer Prostatektomie (RRP) bzw. roboterassistierter laparoskopischer Prostatektomie (RALP) besteht bei beiden Verfahren ein ca. 7 %iges Risiko für eine dauerhafte Inkontinenz und ein ca. 40 %iges Risiko für eine erektile Dysfunktion (84, 7). Zu den selteneren Nebenwirkungen gehören Blasenfisteln, Urethrastrikturen oder Rektumverletzungen

(84). In einer prospektiven Studie der Arbeitsgruppe Holmberg et al. wurde die radikale Prostatektomie mit einer nicht kurativ intendierten Therapie (engl.: watchful waiting, WW) hinsichtlich des Langzeitüberlebens verglichen (85, 10). Nach 15 Jahren Follow-up war das erkrankungsspezifische Überleben der prostatektomierten Kohorte 6 % höher als in der WW-Kohorte (86 % vs. 80 %) (85). Jedoch konnte eine deutliche Mortalitätsreduktion nur bei Patienten vor dem 65. Lebensjahr beobachtet werden (85). Die European Association of Urology betont, dass es keine Altersgrenze für den Einsatz der radikalen Prostatektomie gibt. In Anbetracht der Risiken eines solchen operativen Eingriffes scheinen jedoch vor allem die Patienten mit einer Lebenserwartung von über 10 Jahren von einer radikalen Prostatektomie zu profitieren (7).

### ***1.3.3 Strahlentherapie***

Bei der externen Strahlentherapie (engl.: external beam radiation therapy, EBRT) werden mittels Linearbeschleuniger ionisierende Strahlenfelder von außen auf eine Zielstruktur ausgerichtet. Trifft eine solche Strahlung auf die DNA einer Zelle, kommt es zu Doppelstrangbrüchen (86). Wenn diese Brüche nicht innerhalb eines Zellverdopplungszyklus behoben werden, führen sie zu einer Hemmung der Mitose bzw. zur Apoptose der Zelle (87). Aktueller Standard ist die Verwendung von Gesamtbestrahlungsdosen zwischen 74 und 80 Gy, da es bei einer geringeren Bestrahlungsdosis signifikant häufiger zu Rezidiven kommt (88, 7). In der Regel erhält der Patient an fünf Tagen pro Woche fraktionierte Einzeldosen bis die gewünschte Gesamtdosis erreicht ist (30). Zu den akuten Nebenwirkungen (29–49 %) zählen Proktitis, Zystitis und pathologisch gesteigerter Stuhl- oder Harndrang (89, 7). Die bleibenden Schäden der externen Strahlentherapie sind Proktitis (in 10 % der Fälle), Harninkontinenz (5 %), Zystitis (5 %), chronische Diarrhöe (3 %) und Darmverschluss (0,5 %) (90, 30). Die Hälfte der Patienten entwickelt auf Dauer eine erektile Dysfunktion (90). Alternativ können Patienten eine interne Strahlentherapie (Brachytherapie) erhalten (7). Hierbei werden schwache Strahlungsquellen (< 2 Gy/h) direkt in das PCa eingebracht. Die implantierten Stäbchen (Iod-125 oder Palladium-103) werden dauerhaft im Organ belassen, wobei die Strahlung nach einigen Monaten fast komplett erlischt. Wenn 90 % der Prostata eine Gesamtdosis (D90-Dosis) von 144 Gy erhalten, liegt das rezidivfreie Überleben laut einer prospektiven Studie von Zelefsky et al. bei 95 % (91). Zu den Langzeitschäden einer Brachytherapie gehören eine leichte Stuhlinkontinenz (5,1 %) und ein therapiebedürftig gesteigerter Harndrang (15,6 %) (91). Bei 35 % der Patienten kommt es auf Dauer zu einer erektilen Dysfunktion (91).

## 2. Zielsetzung dieser Arbeit

Eine hohe Zahl an Karzinomen, die zum Diagnosezeitpunkt als risikoarm eingestuft werden, gehen dennoch in ein interventionsbedürftiges Stadium über. Es besteht daher der Bedarf an zuverlässigen Prognoseparametern in der aktiven Überwachung von PCa-Erkrankten. Das TV hat starken Einfluss auf die Erkrankungsprognose, da die Karzinomzellen erst bei größeren Tumervolumina eine Tendenz zur Entdifferenzierung und Metastasierung haben. Es ist bekannt, dass der Serummarker PHI eine hohe Sensitivität und Spezifität für ungünstig differenzierte Karzinome aufweist. Daher wurde ein möglicher Zusammenhang von PHI und klinisch relevantem TV bereits in vergangenen Studien erwogen und untersucht (19-21). Hier zeigte sich, dass PHI ein akkurater Prädiktor für Karzinome  $\geq 0,5 \text{ cm}^3$  ist (AUC: 0,74–0,94) ist (19-21). Auf diesen Ergebnissen aufbauend wurde in der hier vorliegenden Studie die Hypothese aufgestellt, dass möglicherweise eine lineare Abhängigkeit zwischen PHI-Score und PCa-Volumen besteht. Insgesamt wurde bei 196 Prostatektomiepräparaten das TV bestimmt und mit den präoperativ gemessenen Serumparametern (tPSA, %fPSA, [-2]proPSA und PHI) verglichen. Die Hypothese einer linearen Abhängigkeit zwischen PHI und TV wurde zunächst durch eine Korrelationsanalyse und darauffolgend im Regressionsmodell (univariat und multivariat) überprüft.

Das TV als prognostischer Parameter hat sich bislang in der Routinediagnostik des PCa nicht in gleichem Maße etablieren können wie andere klinische Untersuchungsmethoden (DRU, Ultraschall, tPSA-Bestimmung). Klinische Hinweise für ein TV über  $0,5 \text{ cm}^3$  stellen jedoch einen wichtigen Grenzwert bei therapeutischen Entscheidungen dar, da Tumoren unterhalb dieser Schwelle als sehr risikoarm eingestuft werden. Eine akkurate Bestimmung des tatsächlichen TV wäre jedoch von großem Vorteil und würde die Diagnostik und Therapie des PCa weiter verbessern. Dies wird in Zukunft sehr wahrscheinlich durch eine zunehmend sensitive Bildgebung (mpMRT) möglich sein. Bislang kann jedoch das mpMRT die Darstellung hochdifferenzierte Karzinome nicht mit ausreichender Sicherheit gewährleisten. Deshalb ist die Assoziation des Serummarkers PHI mit dem TV vielversprechend und von besonderem Interesse. Ein linearer Zusammenhang zwischen PHI und TV wäre ein zusätzlicher diagnostischer Aspekt, der den Einsatz dieses Markers beispielsweise in der aktiven Überwachung von PCa-Patienten vorteilhaft erscheinen ließe.

### **3. Material und Methoden**

#### ***3.1 Serologische Diagnostik***

In der hier vorliegenden Arbeit wurden vorhandene Daten zu den Serummesswerten tPSA, fPSA und [-2]proPSA von insgesamt 196 Patienten mit klinisch gesichertem PCa, die sich an der Urologischen Klinik der Charité einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten, verwendet, um einen Zusammenhang mit den pathologischen Befunden (pGS, pT-Stadium, TV) zu evaluieren. Diese Messwerte entstammen einer früheren Studie von Herrn Prof. Dr. med. C. Stephan und wurden mit seiner freundlichen Genehmigung der hier vorliegenden Studie zur Verfügung gestellt. Alle Teilnehmer dieser Studie haben sich mit der Verwendung ihrer Daten schriftlich einverstanden erklärt.

Die präoperative Bestimmung der serologischen Parameter tPSA, fPSA und [-2]proPSA (syn. p2PSA) erfolgte durch die Kombination dreier vollautomatisierter Bluttests, vorgenommen durch Mitarbeiter des Instituts für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie der Charité (92).

Hierfür wurde der Immunoassay von Access® (Beckman Coulter Inc., Fullerton, USA) verwendet (92). Die Detektion und Quantifizierung des im Patientenserum enthaltenen tPSA bzw. fPSA geschieht hierbei in mehreren Schritten, welche zusammenfassend als „Sandwichtechnik“ bezeichnet werden (92, 93). Zunächst muss der gesuchte Parameter (hier: tPSA, fPSA) fixiert werden, um ihn anschließend aus dem Serum isolieren zu können. Dies wird durch sog. Festphasen-Antikörper ermöglicht. Hierbei handelt es sich um spezifische monoklonal hergestellte Antikörper, die einerseits an die gesuchte Substanz (Antigen) binden und andererseits mit paramagnetischen Partikeln versehen sind. Wird das Reagenz einem Magnetfeld ausgesetzt, fixiert dies die Festphasen-Antikörper und in der Folge ebenfalls das antikörpergebundene Antigen (hier: tPSA, fPSA). Ungebundene Anteile des Patientenserums werden daraufhin durch eine Waschung entfernt. In einem zweiten Schritt wird dann ein mit Phosphatgruppen versehener „Detektions-Antikörper“ hinzugegeben. Dieser zweite Antikörper bindet ebenfalls an das Antigen, wodurch dieses nun auf zwei Seiten mit einem Antikörper komplexiert ist („Sandwich“). Eine zweite Waschung entfernt alle ungebundenen Substrate der Reagenzlösung. Die gesuchte Substanz ist nun, sofern im Patientenserum enthalten, fixiert und durch Phosphatgruppen markiert. Durch die Hinzugabe einer Substanz („Lumi-Phos\* 530“), welche bei Kontakt mit Phosphatgruppen eine Fluoreszenzreaktion eingeht, kann eine quantitative Messung vorgenommen werden. Da jedes tPSA/fPSA-Molekül lediglich einen Detektions-Antikörper bindet, steht die Stärke der entstehenden Lichtreaktion in einem

proportionalen Verhältnis zur Menge an gesuchtem Substrat. Das erzeugte Lichtsignal wird mittels Luminometer gemessen und anschließend die Konzentration des im Serum enthaltenen tPSA bzw. fPSA automatisch berechnet (93).

Die Messung des [-2]proPSA (syn. p2PSA) erfolgt mittels RUO-Testkit (engl.: research use only) (92). Hierbei handelt es sich ebenfalls um einen Immunoassay mit Sandwichtechnik. Die Berechnung des PHI erfolgt dann durch die Zusammenführung der Ergebnisse aller drei Bluttestverfahren ( $\text{PHI} = ([\text{-2}]\text{proPSA}/\text{fPSA}) \times \sqrt{\text{tPSA}}$ ).

### ***3.2 Probenmaterial***

Die Datenbank von Herrn Prof. Dr. med. C. Stephan enthielt die tPSA-, fPSA- und [-2]proPSA-Messwerte von insgesamt 462 Patienten, die sich im Zeitraum 2001 bis 2014 an der Urologischen Klinik der Charité einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten. Die betreffenden Prostatektomiepräparate wurden im pathologischen Archiv des Campus Benjamin Franklin herausgesucht und im Rahmen dieser Studie untersucht. Insgesamt 196 Prostatektomiepräparate erfüllten die im Folgenden genannten Einschlusskriterien der hier vorliegenden Studie.

Voraussetzung war die Vollständigkeit bzw. eine annähernd vollständige Archivierung der Schnittpräparate. Organe mit fehlenden Schnitten aus mehreren Ebenen bzw. mehr als zwei fehlenden Schnitten aus einer Ebene wurden aus dieser Studie ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden Präparate von Patienten, die eine antihormonelle Therapie erhalten hatten, ausgeschlossen, da diese Intervention die Tumormasse reduzieren kann und somit die Ergebnisse verfälschen würde. Insgesamt 196 Präparate entsprachen den Einschlusskriterien dieser Studie, wobei 17 Fälle geringfügig unvollständig (1–2 Schnitte fehlend) waren.

Sämtliche Prostatektomiepräparate wurden durch erfahrene Ärzte des Pathologischen Instituts der Charité gemäß den Leitlinien des Bundesverbands Deutscher Pathologen e.V. aufgearbeitet und befundet (94). Im Folgenden soll der Ablauf der Makropräparation kurz beschrieben werden. Zunächst wird die Prostata makroskopisch beurteilt. Das Präparat wird hierfür gewogen und in drei Ebenen (apiko-basal, horizontal, ventro-dorsal) vermessen (94). Anschließend werden die vier Seiten (ventral, dorsal, links, rechts) mit Tusche farblich markiert, damit diese später im Mikroskop nachvollziehbar bleiben (94). Die Prostata wird zunächst medial entlang der Harnröhre durchschnitten und anschließend werden Apex und Basis abgetrennt. Die beiden Mittelstücke sowie Apex und Basis werden jeweils in ca. 5 mm dicke Gewebelöcher zerteilt und daraufhin in Paraffin eingebettet (94). Von sämtlichen Paraffinblöcken wird maschinell eine 2–

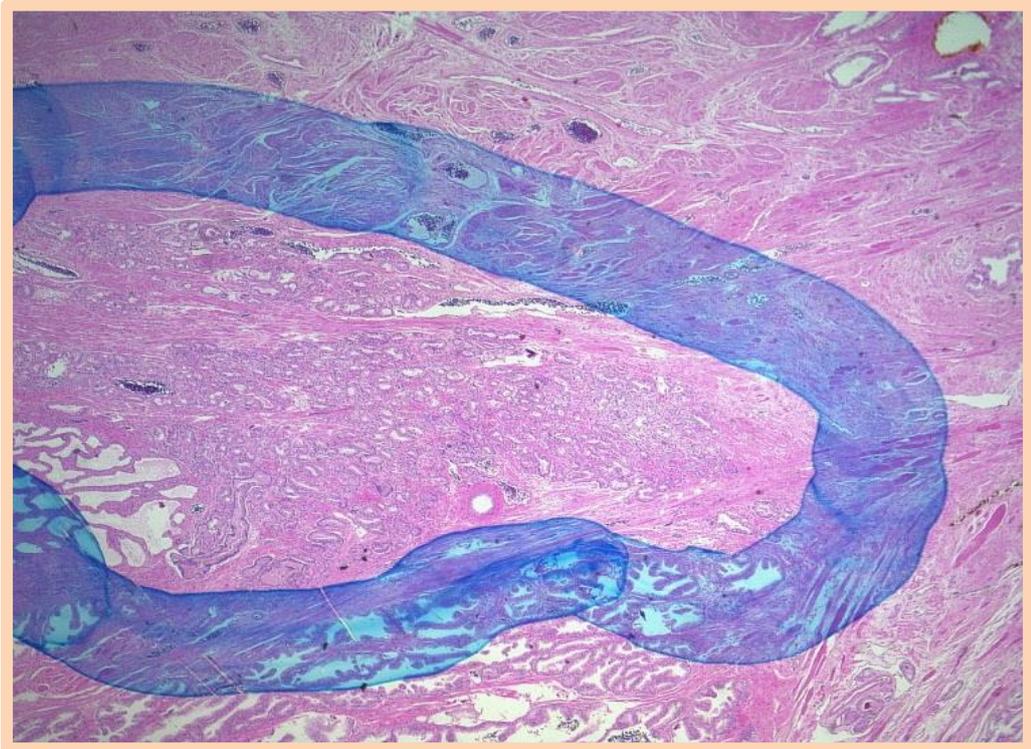
6 µm dünne Gewebeschicht abgetragen und anschließend auf einen Objektträger aufgebracht. Standardmäßig folgt eine Färbung der Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin (H.E.) (94). Hierdurch wird die Beurteilung des Prostatagewebes deutlich verbessert, da ungefärbte Präparate im Lichtmikroskop transparent erscheinen. Die Prostataktomiepräparate dieser Studie hatten im Mittel 28 Schnitte (Bereich: 10–63); in der Summe wurden 5455 H.E.-Schnitte mikroskopiert.

### ***3.3 Volumetrie***

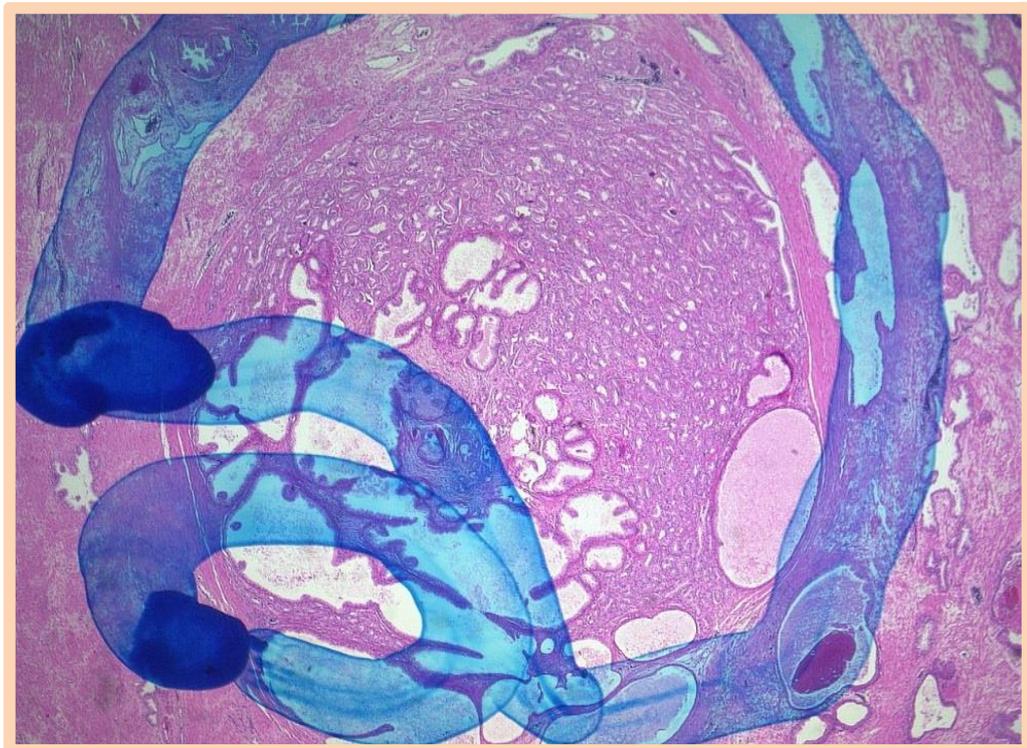
Das Mikroskopieren der H.E.-Schnittpräparate sowie die visuelle Schätzung der PCa-Fläche pro Schnittpräparat (Quadratrasterfolie) fanden im Zeitraum von Dezember 2014 bis März 2015 statt. Die ethischen Standards für die Handhabung menschlicher Gewebeprobeen wurden eingehalten (95). Sämtliche Schnitte wurden mikroskopiert und Karzinome farblich umrandet. Die Begutachtung der Präparate erfolgte gemeinsam mit einem erfahrenen Pathologen (E. K.). Die Identifikation eines PCa im H.E.-Schnitt geschah nach klassischen Kriterien (30). Hierzu zählen:

- a) fehlende Basalzellschicht,
- b) Aufhellung des Zytoplasmas,
- c) mittelständige Zellkerne,
- d) atypische Drüsenanordnung (z.B. Verlust der ovalen Drüsenform, Drüsenkonglomerate, solitäre Zellen),
- e) Infiltration angrenzender Gewebestrukturen.

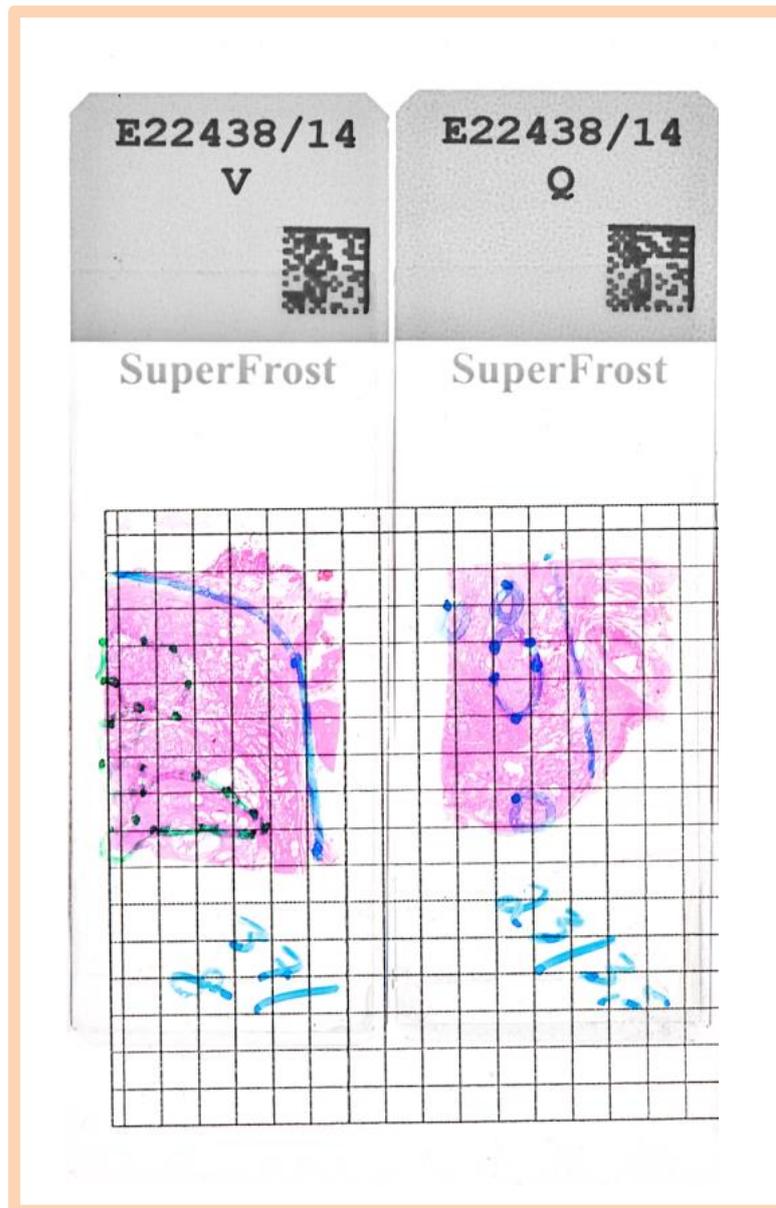
Wie in den Abbildungen 3 und 4 exemplarisch gezeigt wird, wurden Karzinomherde mit einem handgezeichneten Strich umkreist. Die Fläche der Prostata und die Fläche des Tumors auf dem H.E.-Schnitt wurden daraufhin mittels einer Quadratrasterkarte (eine Fläche = 3 x 3 mm) ermittelt. Das Quadratraster wird auf dem Objektträger aufgebracht und die jeweiligen Flächen werden ausgezählt. Flächen, die deutlich über 50 % durch Prostata/Tumor bedeckt waren, wurden mit 1 gewertet. Flächen, die etwa zur Hälfte bedeckt waren, wurden mit 0,5 oder bei einer Deckung deutlich unter 50 % mit 0 gewertet. In Abbildung 5 sind zwei H.E.-Schnitte mit Quadratrasterfolie exemplarisch dargestellt. Auf dem Objektträger wurden die Summe der Flächen des Prostatagewebes (erste Zahl) und die Summe der Flächen des PCa (zweite Zahl) separat vermerkt. Periprostatiches Weichgewebe (in Abbildung 5 durch einen Strich vom Rest des Prostatagewebes separiert) sowie intraprostatiches Teile der Samenblase wurden aus der Wertung ausgeschlossen.



**Abbildung 3: Objektträger mit PCa-Umrandung (I)**



**Abbildung 4: Objektträger mit PCa-Umrandung (II)**



**Abbildung 5: Quadratrasterfolie (3 x 3 mm) auf Objektträger**

Der prozentuale Anteil des Karzinoms wurde folgendermaßen berechnet:

$$\% \text{ Tumor} = (\Sigma \text{ Kästen}_{\text{Tumor}} / \Sigma \text{ Kästen}_{\text{Prostata}}) \times 100$$

Das Volumen der Prostata wurde mithilfe der Ellipsen-Formel ( $\pi/6 \times \text{Höhe} \times \text{Breite} \times \text{Tiefe}$ ) berechnet. Die jeweiligen Längenmaße der Prostata wurden dem pathologischen Befundbericht

entnommen. Durch die Multiplikation des prozentualen Tumoranteils mit dem Prostatavolumen wurde das TV berechnet:

$$\text{Tumorvolumen} = (\% \text{ Tumor} \times \text{Prostatavolumen})/100$$

### ***3.4 Statistische Auswertung***

Die Datenanalyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 22.0 (IBM Corporation, NY, USA) und mit Excel 2010 für Windows. Die Daten dieser Studienpopulation waren nicht normalverteilt (getestet nach Kolmogorov-Smirnov), weshalb im Folgenden nichtparametrische statistische Methoden zur Anwendung kommen. Die Verteilung intervallskalierten Daten wurde durch die Angabe von Mittelwert, Median und Bereich (Minimum – Maximum) charakterisiert. Für rang- und nominalskalierte Daten wurden die Häufigkeitsverteilungen bestimmt. Der Mann-Whitney-U-Test wurde für den Vergleich der Mittelwerte einer Variablen innerhalb zweier Gruppen herangezogen. Die Gruppen wurden folgendermaßen definiert: Karzinome mit einem pGS 4–6 wurden zur Gruppe  $\text{pGS} \leq 6$  (gut differenziert) und Karzinome mit einem pGS 7–10 wurden zur Gruppe  $\text{pGS} \geq 7$  (schlecht differenziert) zusammengefasst. Das Stadium „lokal begrenzt“ umfasste Tumoren der pathologisch gesicherten T-Stadien (pT-Stadien) 2a, 2a und 2c. Das Stadium „lokal fortgeschritten“ umfasste Tumoren der pT-Stadien 3a, 3b und 4. Beim Tumorvolumen wurde zwischen Tumoren  $\geq 0,5 \text{ cm}^3$  und Tumoren  $< 0,5 \text{ cm}^3$  unterschieden. Die Teststärke der Serumparameter wurde mittels der Fläche unterhalb der ROC-Kurve (engl.: area under the curve: AUC) quantifiziert.

Im Weiteren wurde mittels Spearman-Rho-Rangkorrelationsanalyse die Korrelation von Serummarkern und pathologischen Befunden (pGS, pT-Stadium, TV, prozentualer Tumoranteil) überprüft. Für diese Berechnung wurden die ordinal skalierten Parameter pGS und pT-Stadium jeweils in vier Kategorien (pGS:  $\leq 6$ , 7a, 7b,  $\geq 8$  und pT-Stadium:  $\leq 2c$ , 3a, 3b, 4) unterteilt. Die Korrelationsanalyse wurde 1-seitig durchgeführt, da ein positiv gerichteter Zusammenhang zwischen PHI und TV (bzw. pGS, pT-Stadium) vermutet wurde. Die Unterschiede der Korrelationskoeffizienten der jeweiligen Serumparameter wurden anschließend mittels Signifikanztest nach Meng et al. untersucht (96).

Die Überprüfung eines linearen Zusammenhangs zwischen Serumparametern und dem TV erfolgte durch eine univariate sowie eine multivariate Regressionsanalyse. Bei der univariaten Regressionsanalyse wurde das TV als Zielvariable (syn. abhängige Variable, AV) definiert. Die Serumparameter (tPSA, %fPSA, [-2]proPSA, PHI) sowie die pathologischen Befunde (pGS, pT-Stadium) wurden nacheinander in das Regressionsmodell integriert und das jeweilige Bestimmtheitsmaß berechnet. Der pGS und das pT-Stadium wurden hierfür abermals in dichotome Kategorien (vgl. ROC-Analyse) unterteilt. Bei der multivariaten Regressionsanalyse wurden mehrere unabhängige Variablen parallel in das Regressionsmodell integriert. Für das Basismodell wurden die Prädiktorvariablen tPSA, %fPSA, pGS und pT-Stadium festgelegt. Darauf folgend wurde das Basismodell durch die Integration einer zusätzlichen Prädiktorvariable (PHI oder [-2]proPSA) erweitert. Bei allen Berechnungen wurde ein  $p < 0,05$  als statistisch signifikant gewertet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Charakterisierung der patientenbezogenen Daten

Das Alter der Studienteilnehmer lag im Mittel bei 69,6 Jahren (49–85 Jahre). Der präoperativ gemessene t-PSA-Wert betrug im Mittel 6,4 ng/ml (0,7–61,6 ng/ml). Die untersuchten Patienten wiesen im Mittel einen [-2]proPSA-Wert von 16,8 pg/ml auf (2,3–117 pg/ml). Der errechnete PHI-Score betrug im Mittel 56,2 (9,3–228). Tabelle 1 gibt einen Überblick über die präoperativ erhobenen Patientendaten.

**Tabelle 1: Deskriptive Statistik patientenbezogener Daten**

Präoperative Patientendaten	Mittelwert n = 196	Median n = 196	Bereich (Min. – Max.)
Alter	69,6	71,0	49–85
tPSA [ng/ml]	6,4	5,0	0,7–61,6
fPSA [%]	13,7	12,3	4,0–76,6
[-2]proPSA [pg/ml]	16,8	12,2	2,3–117
PHI [Score]	56,2	47,6	9,3–228

Die Zahlen der untersuchten Prostatektomiepräparate sind in Tabelle 2 gegliedert nach OP-Jahr zusammengefasst.

**Tabelle 2: Anzahl der Prostatektomiepräparate gegliedert nach OP-Jahr**

OP-Jahr	`01	`02	`03	`04	`05	`06	`07	`08	`09	`10	`11	`12	`13	`14
n	3	8	7	11	0	0	21	12	27	13	14	34	26	20

### 4.2 Charakterisierung der pathologischen Daten

Bei 77,6 % der Patienten (n = 154) fand sich bei der pathologischen Aufarbeitung ein PCa im lokal begrenzten Stadium (T2-Stadium). Bei insgesamt 21,4 % (n = 42) fand sich ein

kapselüberschreitendes Wachstum (T3-Stadium) und bei 1 % (n = 2) konnte eine Fernmetastasierung (T4-Stadium) festgestellt werden. Bei 33,2 % der Studienteilnehmer (n = 65) fanden sich gut differenzierte Tumoren in einem GS-Bereich von 4–6. Bei 57,1 % der Studienteilnehmer (n = 113) waren die Karzinome mittelgradig (3 + 4 = 7a) bis grenzwertig (4 + 3 = 7b) differenziert und wiesen in 7,5 % der Fälle (n = 15) zusätzlich einen tertiären Gleason-Grad von 5 auf. Insgesamt 9,7 % der Patienten (n = 18) hatten sehr schlecht differenzierte Karzinome (GS  $\geq$  8). Bis zum letzten Abfragedatum (März, 2015) kam es bei 11,7 % (n = 23) der Studienteilnehmer zu einem PSA-Rezidiv. Bei 82,7 % (n = 162) der Patienten kam es bis zum Abfragedatum nicht zu einem PSA-Rezidiv und bei 5,6 % der Patienten (n = 11) ist der Rezidivstatus nicht bekannt. Die Tabelle 3 enthält eine Übersicht der pathologischen Befunde sowie die Angaben zum PSA-Rezidiv.

Das errechnete Prostatavolumen des Patientenkollektivs betrug im Mittel 42,9 cm<sup>3</sup> und lag im Bereich zwischen 9,2 und 264 cm<sup>3</sup>. Das Tumolvolumen betrug im Mittel 2,76 cm<sup>3</sup> und lag im Bereich zwischen 0,3 und 22,8 cm<sup>3</sup>. Der durchschnittliche Tumoranteil an der gesamten Prostata betrug im Mittel 7,7 % und lag im Bereich zwischen 0,02 und 80,4 %. In Tabelle 4 sind jeweils Mittelwert, Median und Bereich (Minimalwert und Maximalwert) der Parameter Prostatavolumen, TV und prozentualer Tumoranteil angegeben.

**Tabelle 3: Deskriptive Statistik der pathologischen Daten**

<b>Pathologische Daten</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Tumorstadium</b>		
<b>Gesamt</b>	196	100
<b>pT2a</b>	29	14,8
<b>pT2b</b>	15	7,7
<b>pT2c</b>	110	56,1
<b>pT3a</b>	29	14,8
<b>pT3b</b>	11	5,6
<b>pT4</b>	2	1
<b>Pathologischer Gleason-Score</b>		
<b>Gesamt</b>	196	100
<b>≤ 6</b>	65	33,2
<b>7a</b>	71	36,1
<b>7a + 5</b>	6	3
<b>7b</b>	27	13,5
<b>7b + 5</b>	9	4,5
<b>8</b>	7	4,1
<b>9</b>	11	5,6
<b>Rezidivstatus (März, 2015)</b>		
<b>Gesamt</b>	196	100
<b>Ja</b>	23	11,7
<b>Nein</b>	162	82,7
<b>Unbekannt</b>	11	5,6

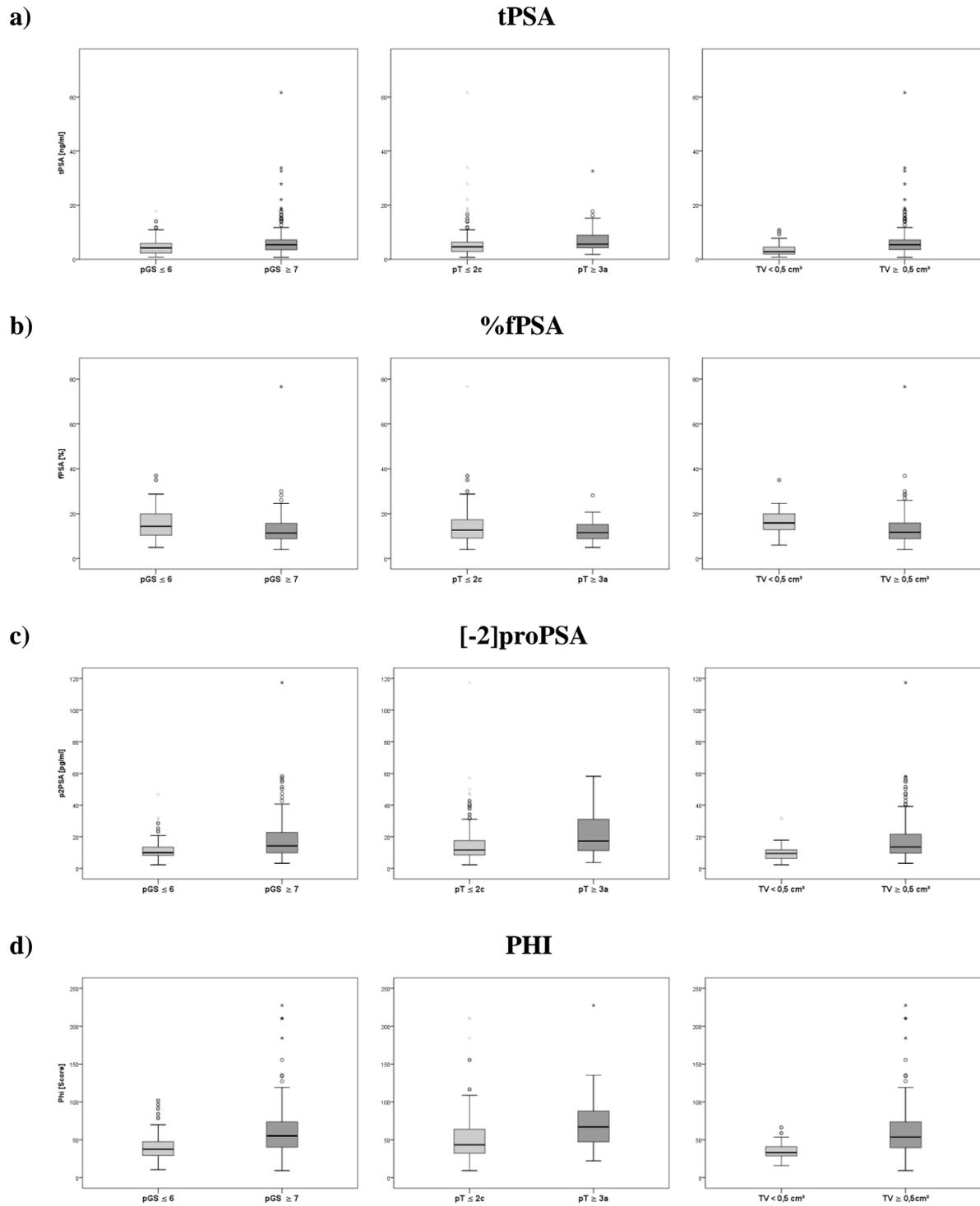
**Tabelle 4: Tumor- und Prostatavolumetrie**

Volumetrie			
	Mittelwert n = 196	Median n = 196	Bereich (Min. – Max.)
Prostata [cm <sup>3</sup> ]	42,9	36,7	9,2–264
Tumor [cm <sup>3</sup> ]	2,8	1,6	0,3–22,8
Tumor [%]	7,7	4,3	0,02–80,4

### 4.3 Vergleich der Häufigkeitsverteilungen

Im Folgenden werden die Häufigkeitsverteilungen der Serumparameter in Abhängigkeit vom vorliegenden Differenzierungsstadium (pGS) und Ausbreitungsstadium (pT-Stadium) der Karzinome beschrieben. Es wurde zwischen günstig differenzierten ( $GS \leq 6$ ) und ungünstig differenzierten ( $GS \geq 7$ ) Tumoren unterschieden. Darüber hinaus wurden die PCa in die Kategorien „lokal begrenzt“ (pT2) und „lokal fortgeschritten“ (pT3-4) unterteilt.

Die präoperativ gemessenen tPSA- und [-2]proPSA-Werte sowie der berechnete PHI-Score waren bei ungünstig differenzierten Tumoren (tPSA = 7,2 ng/ml; [-2]proPSA = 19,1 pg/ml; PHI = 41,4) im Mittel signifikant höher (alle  $p < 0,001$ ) als bei günstig differenzierten Tumoren (tPSA = 4,7 ng/ml; [-2]proPSA = 12,2 pg/ml; PHI = 72,7). Alle drei Parameter waren bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren (tPSA = 7,7 ng/ml; [-2]proPSA = 22,6 pg/ml; PHI = 63,5) signifikant höher (PHI und [-2]proPSA bei  $p < 0,001$ ; tPSA bei  $p < 0,005$ ) als bei Patienten mit lokal begrenzten Tumoren (tPSA = 6,0 ng/ml; [-2]proPSA = 15,2 pg/ml; PHI: 51,7). Der Serummarker %fPSA war bei ungünstig differenzierten Tumoren im Mittel signifikant niedriger als bei günstig differenzierten Tumoren (12,8 vs. 15,6 %,  $p = 0,001$ ) und bei lokal fortgeschrittenen Tumoren im Mittel niedriger als bei lokal begrenzten Tumoren, wengleich dieser Unterschied nicht signifikant war (12,2 vs. 14,2 %,  $p = 0,152$ ). Die Ergebnisse sind im Folgenden als Boxplotdiagramme dargestellt (Abbildungen 6 a-d). Im Diagramm enthalten sind Median (= horizontale Linie) sowie unteres (Q1) und oberes (Q3) Quantil (= obere und untere Boxbegrenzung) der Häufigkeitsverteilung. Das Ende der Antenne entspricht dem maximalen bzw. minimalen Messwert innerhalb des 1,5-fachen Interquantilabstands ( $Q3 - Q1$ ) zum Median. Milde Ausreißer werden mit Punkten, extreme Ausreißer mit Sternen dargestellt. In Tabelle 5 sind die Ergebnisse nochmals zusammengefasst.



**Abbildungen 6 (a-d):** Boxplotdarstellung der Häufigkeitsverteilungen von tPSA (a), %fPSA (b), [-2]proPSA (c) und PHI (d) bezogen auf pGS, pT-Stadium und TV

**Tabelle 5 Mittelwerte der Serumparameter in Abhängigkeit zum pGS und pT-Stadium**

	Gleason-Score			T-Stadium		
	pGS ≤ 6 n=65	pGS ≥ 7 n=131	p	≤ pT2c n=154	≥ pT3a n=42	p
<b>tPSA [ng/ml]</b> (Bereich)	4,7 (0,7–17,7)	7,2 (0,7–61,6)	< 0,001	6,0 (0,7–61,6)	7,7 (1,8–32,6)	0,005
<b>fPSA [%]</b> (Bereich)	15,6 (4,9–36,9)	12,8 (4,0–76,6)	0,001	14,2 (4,0–76,6)	12,2 (4,9–28,2)	0,152
<b>[-2]proPSA [pg/ml]</b> (Bereich)	12,2 (2,3–46,7)	19,1 (3,2–117)	< 0,001	15,2 (2,3–117)	22,6 (3,7–58,2)	< 0,001
<b>PHI [Score]</b> (Bereich)	41,4 (10–102)	63,5 (9,3–228)	< 0,001	51,7 (9,3–211)	72,7 (72,7–227)	< 0,001

In Tabelle 6 sind die Mittelwerte und Bereiche (Minimum bis Maximum in Klammern) der Tumorumfänge und der prozentualen Tumoranteile in den Kategorien pGS (≤ 6 vs. ≥ 7) und pT-Stadium (≤ T2c vs. ≥ T3a) angegeben. Günstig differenzierte Karzinome hatten im Mittel ein signifikant kleineres TV (1,2 cm<sup>3</sup>) und einen geringeren prozentualen Tumoranteil (3,7 %) verglichen mit ungünstig differenzierten Karzinomen (TV = 3,5 cm<sup>3</sup>; Tumoranteil = 9,7 %; beide p < 0,001). Lokal begrenzte Karzinome hatten im Mittel ein kleineres TV (1,9 cm<sup>3</sup>) sowie einen geringeren prozentualen Tumoranteil (5,4 %) als lokal fortgeschrittene Karzinome (TV = 5,9 cm<sup>3</sup>; Tumoranteil = 15,9 %; beide p < 0,001).

**Tabelle 6: Mittelwerte der Tumoren [cm<sup>3</sup>]/[%] in Abhängigkeit zum pGS und pT-Stadium**

	Gleason-Score			T-Stadium		
	GS ≤ 6 n=65	GS ≥ 7 n=131	p	≤ pT2c n=154	≥ pT3a n=42	p
<b>Tumor [cm<sup>3</sup>]</b> (Bereich)	1,2 (0,03–10,9)	3,5 (0,04–22,8)	< 0,001	1,9 (0,03–18,5)	5,9 (0,9–22,8)	< 0,001
<b>Tumor [%]</b> (Bereich)	3,7 (0,02–40,3)	9,7 (0,1–80,4)	< 0,001	5,4 (0,02–50)	15,9 (3,1–80,4)	< 0,001

In Tabelle 7 sind die Mittelwerte und Bereiche (Minimum bis Maximum) der jeweiligen Serumparameter in Abhängigkeit vom TV zusammengefasst. Der etablierte Schwellenwert von

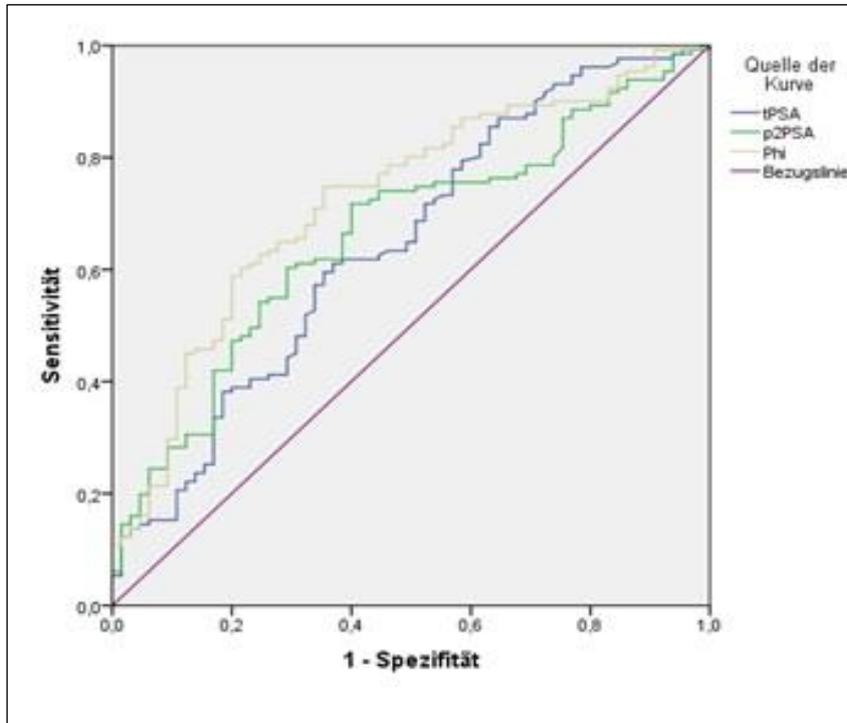
0,5 cm<sup>3</sup> wurde zur Unterscheidung von klinisch wenig relevantem TV (< 0,5 cm<sup>3</sup>) und klinisch relevantem TV (≥ 0,5 cm<sup>3</sup>) verwendet. Tumoren mit einem Volumen < 0,5 cm<sup>3</sup> hatten im Mittel niedrigere tPSA- (3,7 ng/ml) und [-2]proPSA-Werte (10,3 pg/ml) sowie einen niedrigeren PHI-Score (35,2) als Tumoren mit einem Volumen ≥ 0,5 cm<sup>3</sup> (tPSA = 7,1 ng/ml; [-2]proPSA = 18,4 pg/ml; PHI = 61,4). Die Messwerte des Serummarkers %fPSA waren bei Tumoren < 0,5 cm<sup>3</sup> im Mittel höher als bei Tumoren ≥ 0,5 cm<sup>3</sup> (16,2 % vs. 13,1 %). Alle Messwertunterschiede waren bei einem Niveau von p < 0,001 signifikant.

**Tabelle 7: Mittelwerte der Serumparameter in Abhängigkeit zum Tumolvolumen**

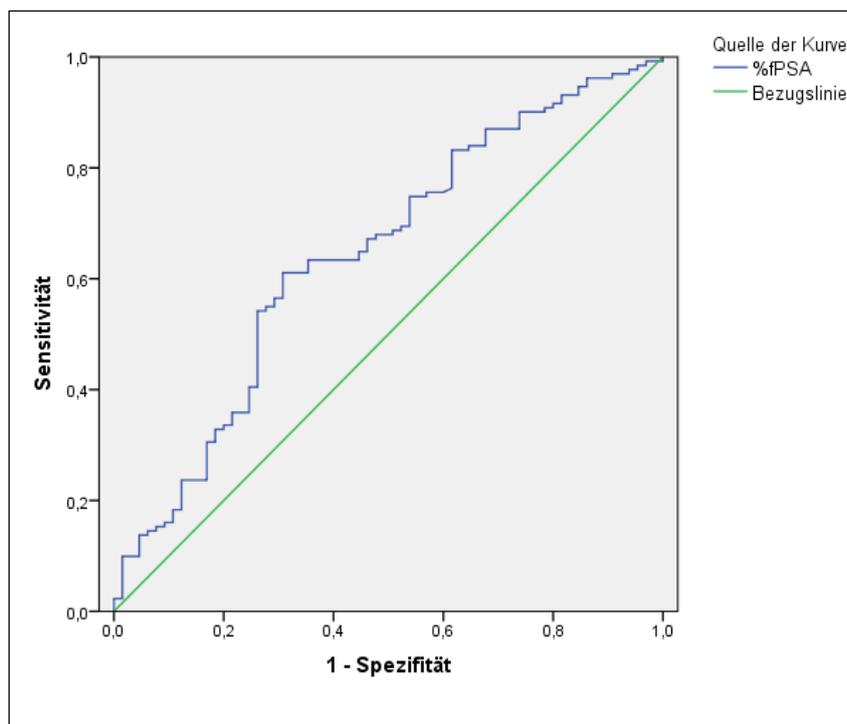
	Tumolvolumen		
	< 0,5 cm <sup>3</sup> n=39	≥ 0,5 cm <sup>3</sup> n=157	p
<b>tPSA [ng/ml]</b> (Bereich)	3,7 (0,7–10,8)	7,1 (0,7–61,6)	< 0,001
<b>fPSA [%]</b> (Bereich)	16,2 (6,0–35,0)	13,1 (4,0–76,6)	< 0,001
<b>[-2]proPSA [pg/ml]</b> (Bereich)	10,3 (2,3–32,0)	18,4 (3,2–117)	< 0,001
<b>PHI [Score]</b> (Bereich)	35,2 (16,1–66,4)	61,4 (9,3–227)	< 0,001

#### **4.4 ROC-Analyse**

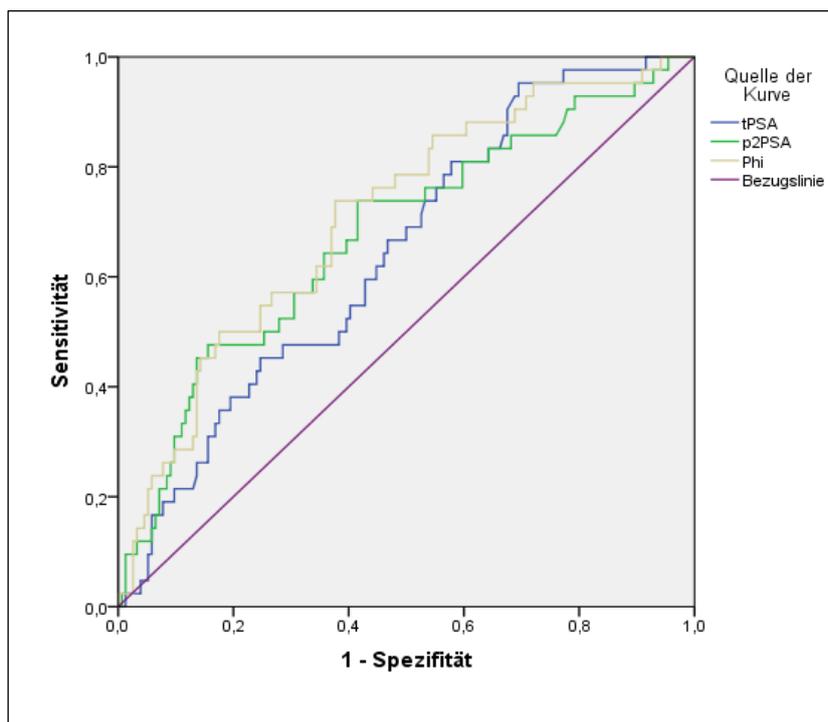
Im Folgenden sind die ROC-Kurven der Serumparameter, bezogen auf die Detektion von Tumoren mit ungünstiger Differenzierung (Abbildung 7a + b), Tumoren mit lokal fortgeschrittenem Wachstum (Abbildung 8a + b) und Tumoren mit klinisch relevanten TV (Abbildung 9a + b), grafisch dargestellt. Da der Parameter %fPSA eine andere Testrichtung aufweist als die übrigen Parameter, wurde diese ROC-Kurve jeweils separat berechnet und wiedergegeben (Abbildung 7b, 8b, 9b).



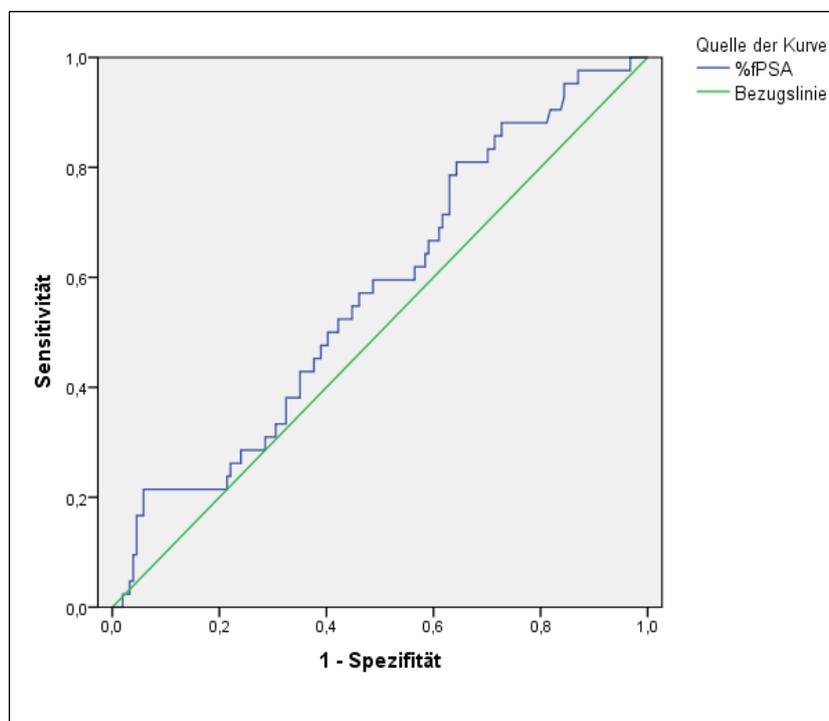
**Abbildung 7a: ROC-Kurven der Serumparameter tPSA, [-2]proPSA und PHI bezogen auf die Detektion von pGS  $\geq 7$  Tumoren**



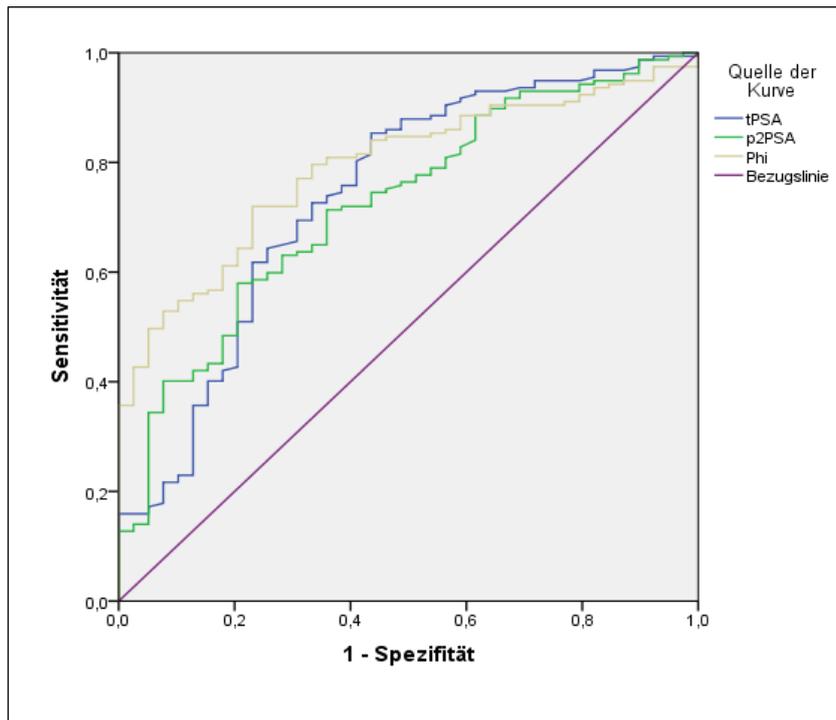
**Abbildung 7b: ROC-Kurve des Serummarkers %fPSA bezogen auf die Detektion von pGS  $\geq 7$  Tumoren**



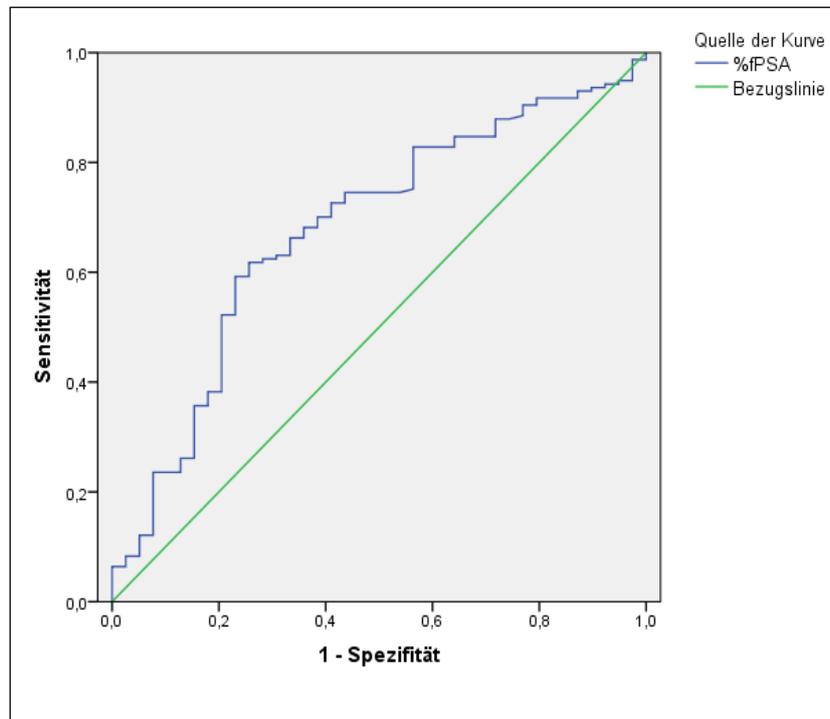
**Abbildung 8a: ROC-Kurven der Serumparameter tPSA, [-2]proPSA und PHI bezogen auf die Detektion von pT3-Tumoren**



**Abbildung 8b: ROC-Kurve des Serumparameters %fPSA bezogen auf die Detektion von pT3-Tumoren**



**Abbildung 9a: ROC-Kurven der Serumparameter tPSA, [-2]proPSA und PHI bezogen auf die Detektion von Tumoren  $\geq 0,5 \text{ cm}^3$**



**Abbildung 9b: ROC-Kurve des %fPSA bezogen auf Detektion von Tumoren  $\geq 0,5 \text{ cm}^3$**

In der Tabelle 8 wurden die AUC-Werte (95 % Konfidenzintervalle (KI) in Klammern) der Serumparameter zusammengefasst. Für die Detektion von Tumoren mit einem GS  $\geq 7$  ergaben sich folgende AUC-Werte: tPSA 0,64 (0,56–0,73), %fPSA 0,64 (0,56–0,72), [-2]proPSA 0,66 (0,59–0,74), PHI 0,72 (0,65–0,80). Für die Detektion von Tumoren mit einem pT-Stadium  $\geq 3a$  ergaben sich folgende AUC-Werte: tPSA 0,64 (0,55–0,73), %fPSA 0,57 (0,48–0,67), [-2]proPSA 0,68 (0,58–0,77), PHI 0,70 (0,62–0,80). Für die Detektion von Tumoren mit einem Volumen  $\geq 0,5 \text{ cm}^3$  ergaben sich folgende AUC-Werte: tPSA 0,74 (0,65–0,83), %fPSA 0,68 (0,58–0,77), [-2]proPSA 0,72 (0,64–0,81), PHI 0,79 (0,72–0,86).

**Tabelle 8: Berechnete Flächen der ROC-Kurven der Serumparameter (95 % Konfidenzintervalle in Klammern) bezogen auf Tumoren mit pGS  $\geq 7$ , pT  $\geq 3a$  und einem TV  $\geq 0,5 \text{ cm}^3$**

	pGS $\geq 7$	pT $\geq 3a$	TV $\geq 0,5 \text{ cm}^3$
<b>tPSA</b> (95 % KI)	0,64 (0,56–0,73)	0,64 (0,55–0,73)	0,74 (0,65–0,83)
<b>%fPSA</b> (95 % KI)	0,64 (0,56–0,72)	0,57 (0,48–0,67)	0,68 (0,58–0,77)
<b>[-2]proPSA</b> (95 % KI)	0,66 (0,59–0,74)	0,68 (0,58–0,77)	0,72 (0,64–0,81)
<b>PHI</b> (95 % KI)	0,72 (0,65–0,80)	0,70 (0,62–0,80)	0,79 (0,72–0,86)

#### **4.5 Korrelationsanalyse**

Die Spearman-Rangkorrelationsanalyse der pathologischen Befunde kam zu folgendem Ergebnis: Der pGS korrelierte signifikant (alle  $p < 0,001$ ) mit dem TV ( $r = 0,50$ ), dem prozentualen Tumoranteil ( $r = 0,47$ ) und dem pT-Stadium ( $r = 0,38$ ). Das pT-Stadium korrelierte signifikant (beide  $p < 0,001$ ) mit dem TV ( $r = 0,51$ ) und dem prozentualen Tumoranteil ( $r = 0,45$ ) (vgl. Tabelle 9).

**Tabelle 9: Spearman-Rho-Korrelation der pathologischen Befunde**

	TV	Tumor [%]	pGS	pT-Stadium
<b>pGS</b> (Sign.)	0,50 ( $< 0,001$ )	0,47 ( $< 0,001$ )	-	0,38 ( $< 0,001$ )
<b>pT-Stadium</b> (Sign.)	0,51 ( $< 0,001$ )	0,45 ( $0,001$ )	0,38 ( $< 0,001$ )	-

Die Ergebnisse der Spearman-Rangkorrelationsanalyse von Serumparametern und Tumorcharakteristika sind in Tabelle 10 zusammengefasst. Der Serummarker PHI korrelierte signifikant (alle  $p < 0,001$ ) mit dem TV ( $r = 0,59$ ), dem prozentualen Tumoranteil ( $r = 0,60$ ), dem pGS ( $r = 0,37$ ) und dem pT-Stadium ( $r = 0,31$ ). Der Serummarker [-2]proPSA korrelierte signifikant (alle  $p < 0,001$ ) mit dem TV ( $r = 0,52$ ), dem Tumoranteil ( $r = 0,45$ ), dem pGS ( $r = 0,28$ ) und dem pT-Stadium ( $r = 0,26$ ). Der Marker tPSA korrelierte signifikant (alle  $p \leq 0,001$ ) mit dem TV ( $r = 0,45$ ), dem Tumoranteil ( $r = 0,39$ ), dem pGS ( $r = 0,28$ ) und dem pT-Stadium ( $r = 0,22$ ). Der Marker %fPSA korrelierte signifikant (alle  $p < 0,001$ ) mit dem TV ( $r = -0,24$ ), dem Tumoranteil ( $r = -0,32$ ) und dem pGS ( $r = -0,25$ ). Die Korrelation von %fPSA und pT-Stadium ( $r = -0,10$ ) war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,086$ ).

**Tabelle 10: Spearman-Rho-Korrelation der Serumparamater und der pathologischen Befunde**

	Tumolvolumen [cm <sup>3</sup> ]	Tumor [%]	pGS	pT-Stadium
<b>tPSA</b> (Sign., 1-seitig)	0,45 ( $< 0,001$ )	0,39 ( $< 0,001$ )	0,28 ( $< 0,001$ )	0,22 ( $0,001$ )
<b>%fPSA</b> (Sign., 1-seitig)	-0,24 ( $0,001$ )	-0,32 ( $< 0,001$ )	-0,25 ( $< 0,001$ )	-0,10 ( $0,086$ )
<b>[-2]proPSA</b> (Sign., 1-seitig)	0,52 ( $< 0,001$ )	0,45 ( $< 0,001$ )	0,28 ( $< 0,001$ )	0,26 ( $< 0,001$ )
<b>PHI</b> (Sign., 1-seitig)	0,59 ( $< 0,001$ )	0,60 ( $< 0,001$ )	0,37 ( $< 0,001$ )	0,31 ( $< 0,001$ )

Der Signifikanztest nach Meng et al. (96) kam zu folgendem Ergebnis:

Die Serummarker PHI und [-2]proPSA unterschieden sich nicht signifikant in ihrer Korrelation mit dem TV ( $r = 0,59$  vs.  $0,52$ ,  $p = 0,05$ ). Die übrigen Serumparameter korrelierten jedoch, verglichen mit PHI, signifikant schwächer mit dem TV (tPSA:  $r = 0,45$ ,  $p = 0,01$ ; %fPSA:  $r = -0,24$ ,  $p < 0,001$ ). Der Serummarker PHI korrelierte signifikant stärker mit dem prozentualen Tumoranteil ( $r = 0,60$ ) als die Serummarker [-2]proPSA ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,001$ ), tPSA ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,001$ ) und %fPSA ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,001$ ). Die Korrelation des Serummarkers PHI mit dem pGS ( $r = 0,37$ ) unterschied sich nicht signifikant von der Korrelation der Serummarker [-2]proPSA ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,06$ ), tPSA ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,17$ ) und %fPSA ( $r = -0,25$ ,  $p = 0,08$ ) mit dem pGS. Die Korrelation von PHI und pT-Stadium ( $r = 0,31$ ) unterschied sich signifikant von der Korrelation des Markers %fPSA mit dem pT-Stadium ( $r = -0,10$ ,  $p = 0,004$ ). Es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zu den entsprechenden Korrelationen von [-2]proPSA ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,32$ ) und tPSA ( $r = 0,22$ ,  $p = 0,18$ ) mit dem pT-Stadium. Die Ergebnisse des Signifikanztests sind in der Tabelle 11 zusammengefasst.

**Tabelle 11: Signifikanz (p) der Differenz von r(PHI) und r([-2]proPSA/tPSA/%fPSA) bezogen auf TV, prozentualer Tumoranteil, pGS und pT-Stadium**

	Serumparameter	Sign. (p) der Differenz zwischen r(PHI) und r(Serumparameter)
<b>TV</b> [cm <sup>3</sup> ]	[-2]proPSA	0,05
	tPSA	0,01
	%fPSA	< 0,001
<b>Tumor</b> [%]	[-2]proPSA	< 0,001
	tPSA	< 0,001
	%fPSA	< 0,001
<b>pGS</b> [≤ 6, 7a, 7b, ≥ 8]	[-2]proPSA	0,06
	tPSA	0,17
	%fPSA	0,08
<b>pT-Stadium</b> [≤ 2c, 3a, 3b, 4]	[-2]proPSA	0,32
	tPSA	0,18
	%fPSA	0,004

#### 4.6 Die Regressionsanalyse

Bei der univariaten linearen Regressionsanalyse wurden die Serumparameter (tPSA, %fPSA, [-2]proPSA, PHI) sowie die pathologischen Parameter (pGS, pT-Stadium) nacheinander als unabhängige Variablen in das Rechenmodell integriert. Das TV wurde als abhängige Variable definiert. Tabelle 12 zeigt das Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ), den Standardfehler der Schätzung und Signifikanz (p) der Schätzung des TV im Prostatektomiepräparat durch die Variablen tPSA, %fPSA, [-2]proPSA, PHI, pGS und pT-Stadium. Die Bestimmtheitsmaße der Variablen und deren Signifikanz betragen, aufsteigend nach Größe geordnet: 0,01 für %fPSA ( $p < 0,001$ ), 0,10 für pGS ( $p < 0,001$ ), 0,13 für tPSA ( $p < 0,001$ ), 0,22 für pT-Stadium ( $p < 0,001$ ), 0,35 für PHI ( $p < 0,001$ ) und 0,44 für [-2]proPSA ( $p < 0,001$ ). Der Standardfehler der Schätzung betrug jeweils: 3,47 (%fPSA), 3,21 (pGS), 3,25 (tPSA), 3,08 (pT-Stadium), 2,82 (PHI) und 2,62 ([-2]prPSA).

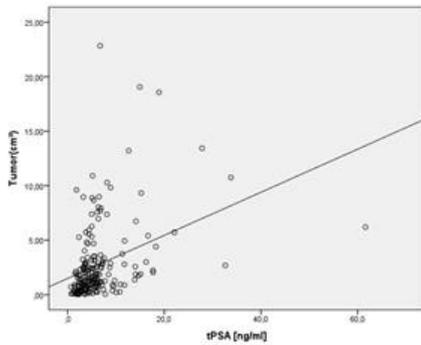
**Tabelle 12: Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ), Signifikanz und Standardfehler der Schätzung des TV [ $\text{cm}^3$ ] im Modell der univariaten linearen Regression**

	$R^2$	p	Standardfehler
<b>tPSA</b>	0,13	< 0,001	3,25
<b>%fPSA</b>	0,01	< 0,001	3,47
<b>[-2]proPSA</b>	0,44	< 0,001	2,62
<b>PHI</b>	0,35	< 0,001	2,82
<b>pGS</b>	0,10	< 0,001	3,31
<b>pT-Stadium</b>	0,22	< 0,001	3,08

Im Folgenden sind die Ergebnisse der univariaten linearen Regressionsanalyse grafisch dargestellt (Abbildungen 10 a-f). Für jeden Serumparameter ist die Regressionsgerade im Streudiagramm aufgetragen und über jeder Grafik die dazugehörige Regressionsgleichung angegeben.

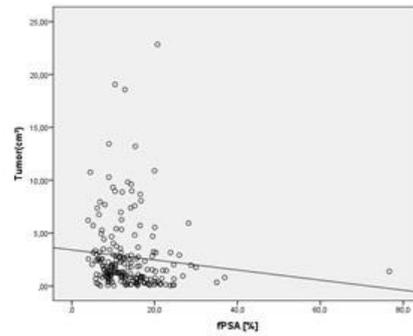
**a) Regressionsgerade tPSA**

Regressionsgleichung:  $Y = 1,49 + 0,2 \cdot X$



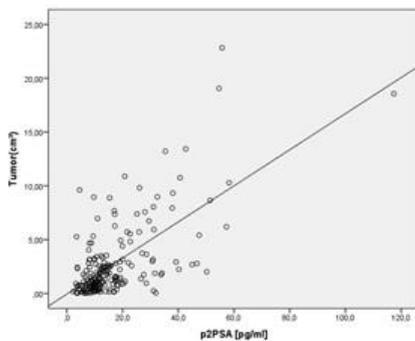
**b) Regressionsgerade %fPSA**

Regressionsgleichung:  $Y = 3,41 + (-0,48 \cdot X)$



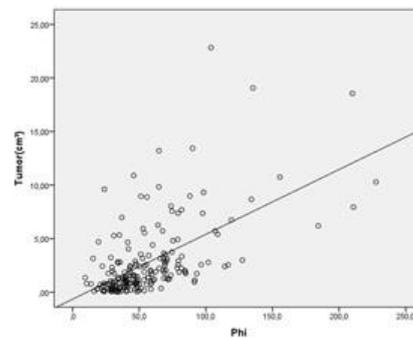
**c) Regressionsgerade [-2]proPSA**

Regressionsgleichung:  $Y = (-0,06) + 0,17 \cdot X$



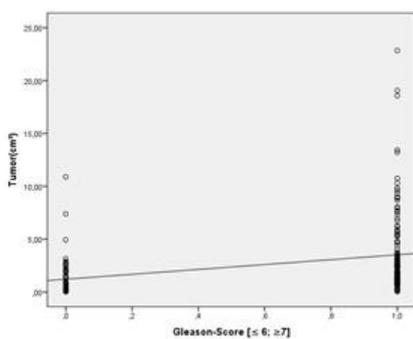
**d) Regressionsgerade PHI**

Regressionsgleichung:  $Y = (-0,64) + 0,06 \cdot X$



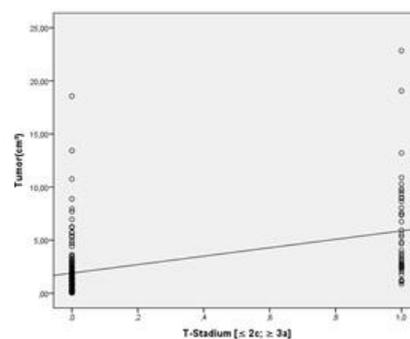
**e) Regressionsgerade pGS**

Regressionsgleichung:  $Y = 1,21 + 2,31 \cdot X$



**f) Regressionsgerade pT-Stadium**

Regressionsgleichung:  $Y = 1,91 + 3,97 \cdot X$



**Abbildungen 10 (a-f): Darstellung der Regressionsgeraden der Serumparameter tPSA, %fPSA, [-2]proPSA und PHI, sowie des pGS und des pT-Stadiums bezogen auf die Vorhersage des Tumervolumens**

Bei der multivariaten linearen Regression wurden zunächst die unabhängigen Variablen tPSA, %fPSA, pGS und pT-Stadium blockweise in die Gleichung aufgenommen und als Basismodell festgelegt. Das TV wurde als Zielvariable definiert. Darauffolgend wurde untersucht in welchem Ausmaß sich die Präzision der TV-Vorhersage durch das Basismodell verbessert, wenn eine weitere Prädiktorvariable (PHI bzw. [-2]proPSA) in die Gleichung integriert wird. Diese Gleichung wurde dann als das erweiterte Basismodell bezeichnet. Die Gewichtung einer Prädiktorvariablen in der multivariaten Regressionsgleichung wird durch den standardisierten Regressionskoeffizienten (Beta) quantifiziert.

Im Basismodell waren das pT-Stadium (Beta = 0,398,  $p < 0,001$ ), der Serummarker t-PSA (Beta = 0,298,  $p < 0,001$ ) und der pGS (Beta = 0,148,  $p = 0,02$ ) signifikante Einflussgrößen der Regressionsgleichung. Das %fPSA erreichte mit einem Beta von 0,023 keinen signifikanten Prädiktorstatus ( $p = 0,70$ ) in der Regressionsgleichung.

Im erweiterten Basismodell (+ PHI) waren PHI (Beta = 0,499,  $p < 0,001$ ), das pT-Stadium (Beta = 0,329,  $p < 0,001$ ) und %fPSA (Beta = 0,147,  $p = 0,01$ ) signifikante Einflussgrößen der Regressionsgleichung. Sobald PHI in das Basismodell integriert wurde, erreichten die Variablen tPSA (Beta = 0,065,  $p = 0,30$ ) und pGS (Beta = 0,078,  $p = 0,17$ ) keinen signifikanten Prädiktorstatus bei der Vorhersage des TV.

Im erweiterten Basismodell (+ [-2]proPSA) waren [-2]proPSA (Beta = 0,628,  $p < 0,001$ ) und das pT-Stadium (Beta = 0,305,  $p < 0,001$ ) signifikante Einflussgrößen bei der Vorhersage des Tumolvolumens. Sobald [-2]proPSA in das Basismodell integriert wurde, erreichten die Variablen tPSA (Beta = 0,082,  $p = 0,19$ ), %fPSA (Beta = 0,099,  $p = 0,05$ ) und pGS (Beta = 0,074,  $p = 0,16$ ) keinen signifikanten Prädiktorstatus bei der Vorhersage des TV. Die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse sind in Tabelle 13 aufgeführt.

**Tabelle 13: Multivariate Regression: Standardisierter Regressionskoeffizient der Prädiktorvariablen im Basismodell und erweitertem Basismodell (+ PHI bzw. + [-2]proPSA)**

<b>Unabhängige Variable</b>	<b>Standardisierter Regressionskoeffizient (Beta)</b>	<b>p</b>
<b>Basismodell</b>		
<b>pGS</b>	0,148	0,02
<b>pT-Stadium</b>	0,398	< 0,001
<b>tPSA</b>	0,298	< 0,001
<b>%fPSA</b>	0,023	0,70
<b>Basismodell + PHI</b>		
<b>pGS</b>	0,078	0,17
<b>pT-Stadium</b>	0,329	< 0,001
<b>tPSA</b>	0,065	0,30
<b>%fPSA</b>	0,147	0,01
<b>PHI</b>	0,499	< 0,001
<b>Basismodell + [-2]proPSA</b>		
<b>pGS</b>	0,074	0,16
<b>pT-Stadium</b>	0,305	< 0,001
<b>tPSA</b>	0,082	0,19
<b>%fPSA</b>	0,099	0,05
<b>[-2]proPSA</b>	0,628	< 0,001

In Tabelle 14 sind das R<sup>2</sup>, die Änderung des R<sup>2</sup>, die Signifikanz der Änderung des R<sup>2</sup> sowie der Standardfehler der Schätzung für jedes der drei multivariaten Prognosemodelle (Basismodell, Basismodell + PHI, Basismodell + [-2]proPSA) aufgeführt. Das Basismodell erklärte 33,9 % (R<sup>2</sup> = 0,339, p < 0,001) der Varianz des TV von dessen Mittelwert (2,8 cm<sup>3</sup>). Das erweiterte

Basismodell (+ PHI) erklärte 48,2 % der Varianz des TV von dessen Mittelwert, wodurch sich die Vorhersagegenauigkeit des Regressionsmodells um 14,3 % signifikant ( $p < 0,001$ ) verbesserte. Das erweiterte Basismodell (+ [-2]proPSA) erklärte 56,1 % der Varianz des TV von dessen Mittelwert, wodurch sich die Vorhersagegenauigkeit des Regressionsmodells um 18,8 % signifikant ( $p < 0,001$ ) verbesserte.

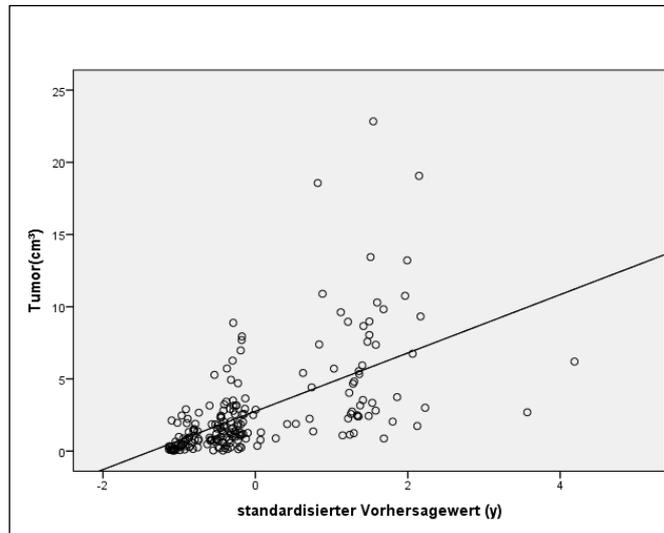
**Tabelle 14: Multivariate Regression: Vergleich von Basismodell und erweitertem Basismodell (+ PHI bzw. + [-2]proPSA) bezogen auf die Vorhersage des TV**

	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>Änderung in R<sup>2</sup></b>	<b>Signifikanz der Änderung</b>	<b>Standardfehler der Schätzung</b>
<b>Basismodell</b>	0,339	0,339	< 0,001	2,85
<b>Basismodell + PHI</b>	0,482	0,143	< 0,001	2,53
<b>Basismodell + [-2]proPSA</b>	0,561	0,188	< 0,001	2,33

Im Folgenden sind die Ergebnisse der multivariaten linearen Regressionsanalyse grafisch dargestellt (Abbildungen 11 a-c). Für jedes Prognosemodell (Basismodell, Basismodell + PHI, Basismodell + [-2]proPSA) sind im Streudiagramm die Messwerte (Y-Achse) gegen den standardisierten Vorhersagewert der Gleichung (X-Achse) aufgetragen und über jeder Grafik die dazugehörige Regressionsgleichung angegeben. Die Anpassungsgerade des Streudiagramms wurde eingetragen. Der standardisierte Vorhersagewert  $Z(y)$  ergibt sich aus der Standardabweichung des Vorhersagewerts von dessen Mittelwert. Der Beitrag einer einzelnen standardisierten Variablen (Z Variable) zur Regressionsgleichung wird durch den jeweiligen standardisierten Regressionskoeffizienten angezeigt.

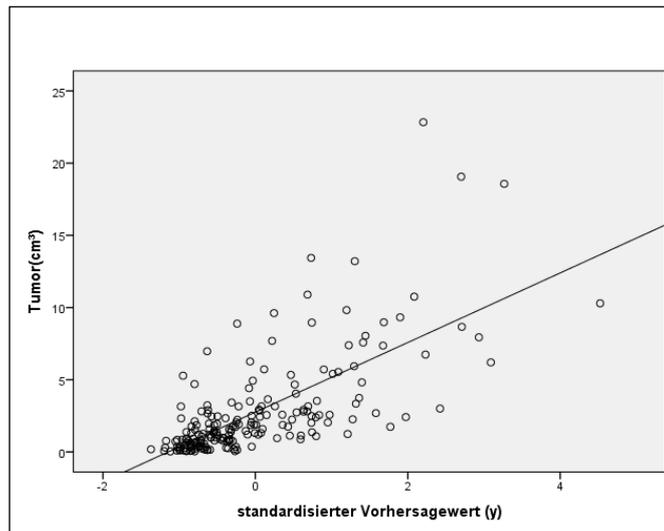
### a) Regressionsgleichung Basismodell

$$Z(y) = 0,13 + 0,30 \cdot (Z \text{ tPSA}) + 0,02 \cdot (Z \%f\text{PSA}) + 0,15 \cdot (Z \text{ pGS}) + 0,40 \cdot (Z \text{ pT})$$



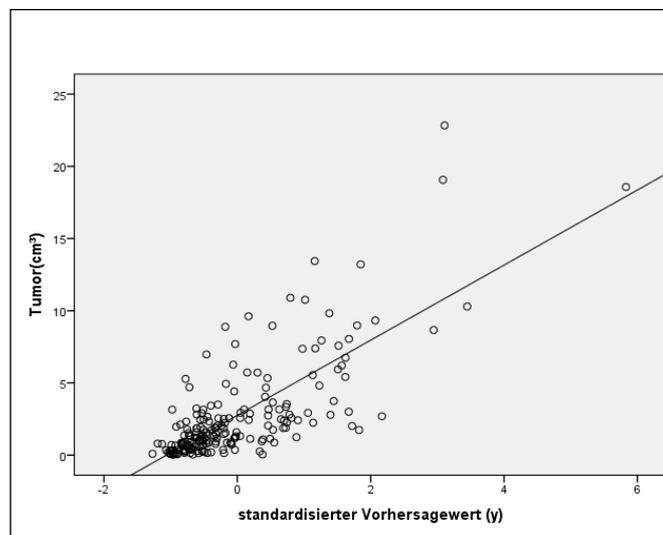
### b) Regressionsgleichung Basismodell + PHI

$$Z(y) = -2,28 + 0,07 (Z \text{ tPSA}) + 0,15 (Z \%f\text{PSA}) + 0,08 (Z \text{ pGS}) + 0,33 (Z \text{ pT}) + 0,50 (Z \text{ PHI})$$



**c) Regressionsgleichung Basismodell + [-2]proPSA**

$$Z(y) = 0,09 + 0,08 \cdot (Z \text{ tPSA}) + (-0,10) \cdot (Z \%f\text{PSA}) + 0,07 \cdot (Z \text{ pGS}) + 0,31 \cdot (Z \text{ pT}) + 0,63 \cdot (Z [-2]\text{proPSA})$$



**Abbildungen 11 (a-c): Streudiagramme des Basismodells (a), des Basismodells (+ PHI) (b) und des Basismodells (+ [-2]proPSA) (c) bezogen auf die Vorhersage des TV durch den standardisierten Vorhersagewert (y)**

## 5. Diskussion

Der Einsatz des PSA-Screenings hat in den vergangenen 25 Jahren einerseits die Inzidenz metastasierter Erkrankungsstadien senken können und andererseits eine Vielzahl an Karzinomen detektiert, die für den Patienten zeitlebens keine Bedrohung dargestellt hätten. Schätzungsweise 50 % aller durch ein PSA-Screening gefundenen Karzinome sind so gut differenziert, dass sie keiner sofortigen Therapie bedürfen (34). Um das Risiko einer präventiven Übertherapie zu minimieren, bedarf es prognostischer Parameter, die eine akkurate Aussage zur Erkrankungsprognose treffen. Jedoch können die aktuell etablierten klinischen Parameter (tPSA, DRU, Biopsie) die Prognose eines Karzinoms nicht mit ausreichender Sicherheit vorhersagen, da es bei Tumoren, die anfänglich als risikoarm eingestuft wurden, in 24–37 % der Fälle zu einer interventionsbedürftigen Erkrankungsprogression kommt (6, 50, 51).

Vergangene Studien haben zeigen können, dass PHI den Einzelparametern tPSA und %fPSA bei der PCa-Detektion überlegen ist und zudem eine Assoziation zur Tumoraggressivität (cGS und pGS) besitzt (19-21, 46, 47, 97). Darüber hinaus ist das TV eines PCa ein bedeutender Prognosefaktor, da seit längerem bekannt ist, dass die Tumorgöße und Tumordifferenzierung in einem näherungsweise proportionalen Zusammenhang stehen (12, 13, 98). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem PCa  $\geq 0,5 \text{ cm}^3$  im Mittel signifikant höhere PHI-Scores haben als Patienten mit kleineren Karzinomen (19-21, 48). Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde im Rahmen der hier vorliegenden Studie die These formuliert, dass es möglicherweise einen linearen Zusammenhang zwischen TV und PHI-Score gibt. Diese These wurde dann durch die Evaluation vorhandener Messwertdaten (tPSA, %fPSA, [-2]proPSA, PHI) und der in dieser Studie erhobenen TV-Befunde überprüft.

Das Ergebnis der hier vorliegenden Arbeit bestätigt, dass PHI nicht nur als Einzelparameter, sondern auch in multivariaten Modellen, verglichen mit den Parametern tPSA, %fPSA, pGS und pT-Stadium, die Vorhersage des TV im Prostatektomiepräparat signifikant verbessert. PHI detektierte Tumoren  $\geq 0,5 \text{ cm}^3$  mit einer AUC von 0,79 und erreichte damit die höchste Teststärke der in dieser Studie untersuchten Serummarker. Darüber hinaus ermöglichten PHI bzw. [-2]proPSA im univariaten Regressionsmodell eine präzisere Vorhersage des tatsächlichen TV als es durch die Vergleichsparameter tPSA, %fPSA, pGS oder pT-Stadium möglich war (PHI  $R^2 = 0,346$ ; [-2]proPSA  $R^2 = 0,435$ ). In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich, dass

PHI und [-2]proPSA die Vorhersage des TV gegenüber dem Basismodell (tPSA, %fPSA, pGS, pT-Stadium) signifikant verbesserten (+ 14,3 % (PHI), + 18,8 % ([-2]proPSA, beide  $p < 0,001$ ).

Der Wert des TV als Parameter zur Abschätzung der Erkrankungsprognose wurde jedoch in den vergangenen Jahren kontrovers diskutiert (11, 99, 100). Es ist bekannt, dass ein näherungsweise proportionaler Zusammenhang zwischen steigendem TV und ungünstiger Zelldifferenzierung, kapselüberschreitendem Wachstum und Lymphknotenbefall besteht (12, 13, 101, 102). Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass Tumoren erst bei Volumina deutlich oberhalb des etablierten Schwellenwerts von  $0,5 \text{ cm}^3$  mit prognostisch ungünstigen Befunden assoziiert sind. So kamen McNeil et al. (1992) in einer prospektiven Studie mit Patienten nach radikaler Prostatektomie zu dem Ergebnis, dass es nur bei Studienteilnehmern mit einem PCa  $> 5 \text{ cm}^3$  zu einem therapiebedürftigem Krankheitsrezidiv (Metastasen) kam (103). Karzinome  $< 4 \text{ cm}^3$  zeigten fast ausnahmslos einen prognostisch günstigen Befund (pGS  $< 7$ , pT  $< 3$ , pN0) (103). Castiglione et al. kamen zu dem Ergebnis, dass das TV ein unabhängiger Prädiktor eines Erkrankungsrezidivs ist und die Prognosegenauigkeit etablierter multivariater Modelle (tPSA, pGS, pT-Stadium, R-Status, pN-Status) signifikant steigert (104).

Dem gegenüber stehen Studienergebnisse, denen zufolge die Integration des TV in etablierte multivariate Modelle wenig bis gar keinen Zusatznutzen für die Prognoseschätzung des PCa erbringe (11, 14, 100). Diese Aussagen entstammen jedoch Studien an Prostatektomiepräparaten, deren multivariaten Modelle sich auf pathologisch gesicherte Befunde (pGS, pT-Stadium, pN-Status, R-Status) stützten, welches der Fragestellung nach einem klinischen Parameter zur Prognose des PCa nicht gerecht wird. Eine nichtinvasive Vorhersage des TV könnte verglichen mit anderen klinisch verfügbaren Parametern (tPSA, fPSA, DRU, cGS) dennoch einen Vorteil in der PCa-Diagnostik darstellen.

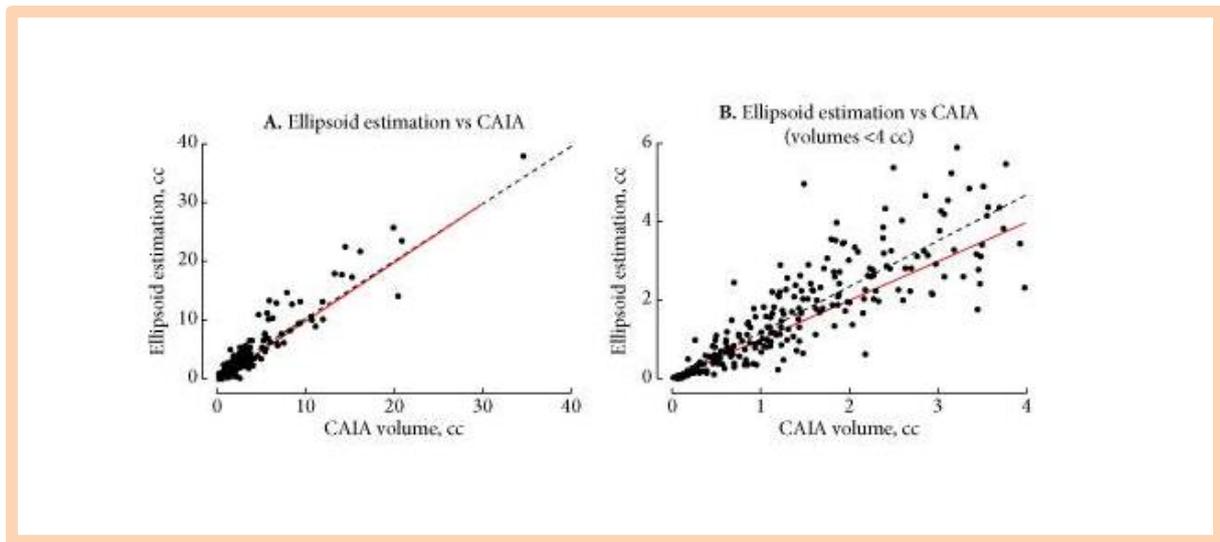
Die Bestimmung des TV ist jedoch zeitintensiv und mit einem hohen Arbeitsaufwand verbunden. Andrew Renshaw schreibt in einem Artikel aus dem Jahre 2002, dass er im Arbeitsaufwand den maßgeblichen Grund vermutet, weshalb die Berechnung des TV bei der Diagnostik des PCa kaum Anwendung findet (105). Da der weitere Erkrankungsverlauf nach radikaler Prostatektomie auch anhand anderer pathologischer Befunde (pGS, pT-Stadium, pN-Status, R-Status) vergleichbar gut prognostiziert werden kann, erscheint es angemessen, im Klinikalltag auf die Tumolvolumetrie zu verzichten. Gleichwohl impraktikabel im Klinikalltag, handelt es sich beim TV jedoch um einen guten Prädiktor der Erkrankungsprogression. Besonders interessant in diesem Zusammenhang ist, dass frühere Studienergebnisse bereits darauf hindeuteten, dass der PHI-Score ein  $\text{TV} \geq 0,5 \text{ cm}^3$  noch präziser vorhersagen kann (AUC: 0,72-0,94) als einen

ungünstigen pGS (AUC: 0,64-0,74) oder ein ungünstiges pT-Stadium (AUC: 0,72-0,85) (19-21, 48, 49). Der in dieser Studie gefundene lineare Zusammenhang zwischen PHI und TV beschreibt somit einen weiteren Teilaspekt der Assoziation dieses Markers zu aggressiven Karzinomen.

Die Berechnung des TV erfolgte in dieser Studie in zwei Schritten. Zunächst wurde anhand der histologischen Schnitte der prozentuale Tumoranteil ermittelt, welcher darauffolgend mit dem Prostatavolumen multipliziert wurde. Das Prostatavolumen wurde mittels der im pathologischen Bericht beschriebenen Prostatamaße (Länge, Höhe, Breite) durch die Ellipsoid-Formel ( $\pi/6 \times l \times h \times b$ ) berechnet. Die Ellipsoid-Formel erlaubt eine sehr akkurate Schätzung des Prostatavolumens, weshalb diese Berechnung auch in klinischer Praxis angewandt wird (30, 106). Jedoch ist die Studienlage zur Schätzung des TV mittels einer visuellen Messmethode sehr übersichtlich verglichen mit den vielfach untersuchten computerisierten Analysen bzw. mathematischen Modellen der Tumorummetrie.

An dieser Stelle soll zunächst auf die computer-assistierte Bildanalyse (engl.: Computer assisted image analysis, CAIA) eingegangen werden, da diese aktuell als Goldstandard gilt und daher als Vergleichsparameter für die Evaluation alternativer Messmethoden herangezogen wird (107). Die CAIA ist ein äußerst zeitaufwendiges Verfahren, welches sich daher nicht für die Anwendung in der pathologischen Routinediagnostik eignet. Bei dieser Methode wird jeder Schnitt eines Prostatektomiepräparates eingescannt, das Tumorareal digital eingezeichnet und weitere Informationen (Blockzahl, Blockdicke, Prostatamaße) in das Programm eingegeben. Anschließend berechnet das Programm das TV anhand der Tumorfläche und Blockhöhe. In einer Übersichtsarbeit (2014) von Perera et al. werden vier alternative Messverfahren zur Berechnung des TV mit den Ergebnissen der CAIA verglichen (107). Hierzu zählt die „MDT-Methode“ (engl. maximum dimension of tumor), welche an Hand des maximalen Tumordurchmessers das TV berechnet. Dann die „Quadrat-Methode“, welche an Hand von Länge und Breite des Indextumors (größter Tumor, falls es sich um multiplen Befall handelt) das geschätzte PCa-Volumen berechnet. Als dritte Messmethode wurde die Berechnung des TV nach der „Cuboid-Formel“ ( $0,4 \times \text{Höhe} \times \text{Länge} \times \text{Breite}$ ) und als vierte Messmethode die Berechnung nach der „Ellipsoid-Formel“ ( $\pi/6 \times \text{Höhe} \times \text{Breite} \times \text{Länge}$ ) untersucht. Nach Auswertung von 299 Prostatektomiepräparaten mittels der vier genannten Messmethoden wurden folgende Mediane für das TV ermittelt: CAIA = 1,42 cm<sup>3</sup>; MDT = 1,5 cm<sup>3</sup>; Ellipsoid = 1,54 cm<sup>3</sup>; Quadrat = 1,2 cm<sup>3</sup> und Cuboid = 1,18 cm<sup>3</sup> (107). Darüber hinaus wurde für die vier alternativen Messmethoden die jeweilige Regressionsgerade berechnet, deren Verlauf sich nur im Fall der Ellipsoid-Formel nicht statistisch signifikant vom Verlauf der Vergleichsgerade (CAIA)

unterschied (107). In Abbildung 12 sind die Messwerte (schwarze Punkte) der Ellipsoid-Formel gegen das durch CAIA berechnete TV (Gerade) aufgetragen. Die Regressionsgerade der Ellipsoid-Formel wurde als schwarze Punktelinie dargestellt. Der Bereich bis 4 cm<sup>3</sup> (TV) wurde in Abbildung 12 gesondert aufgetragen, da innerhalb dieser Größenordnung die Berechnung durch die Ellipsoid-Formel am exaktesten ist.



**Abbildung 12: Berechnetes Tumorzvolumen (Ellipsoid-Formel vs. computerassistierte Bildanalyse, CAIA) (107)**

Da die Regressionsgerade der Ellipsoid-Formel als einziger Parameter nicht statistisch signifikant von der Regressionsgerade der CAIA abwich, wurde diese Berechnung von den Autoren für den klinischen Alltag empfohlen (107). Jedoch gilt diese Empfehlung nur für Tumoren < 4 cm<sup>3</sup>, da es bei größeren Volumina zunehmend zu groben Vorhersagefehlern kommt. In der hier vorliegenden Arbeit wurde ein TV > 4 cm<sup>3</sup> bei 19,5 % der Prostatektomiepräparate festgestellt, weshalb die Nutzung dieser Formel verhältnismäßig fehlerbehaftet gewesen wäre.

Die Schätzung des TV anhand visueller Messmethoden wurde bislang seltener untersucht. Eine Studie, die der hier vorliegenden Arbeit methodisch sehr nahe kommt, wurde von Humphrey und Vollmer im Jahre 1997 durchgeführt (102). Es wurden 100 Prostatektomiepräparate untersucht, wobei das TV durch die Multiplikation des visuell (Quadratrasterfolie) geschätzten prozentualen Tumoranteils im H.E.-Präparat berechnet und mit den Ergebnissen der CAIA verglichen wurde. Die Ergebnisse der visuellen Schätzung des TV korrelierten mit  $r = 0,81$  mit den Ergebnissen der CAIA (102). Die Autoren konkludieren, dass die Quadratrastermethode eine hoch signifikante Vorhersage des TV im Prostatektomiepräparat erlaubt (102). In einer aktuelleren Studie (2010, 1234 Studienteilnehmer), die den Zusammenhang von tPSA und TV untersuchte, wurde das TV

ebenfalls durch die Multiplikation des visuell geschätzten prozentualen Tumoranteils mit dem Prostatavolumen berechnet (108). In diesem Fall wurde das Prostatavolumen jedoch anhand des Prostatagewichts berechnet. Zudem gibt es einige Arbeiten, die den prognostischen Wert der visuellen Abschätzung des Tumoranteils bezogen auf die PSA-Rezidivwahrscheinlichkeit nach radikaler Prostatektomie belegen konnten (109-111).

Das manuelle Umranden von Tumorarealen auf H.E.-Schnitten, wie es in der hier vorliegenden Arbeit vorgenommen wurde, ist dem digitalen Nachzeichnen auf eingescannten H.E.-Schnitten (CAIA) methodisch sehr ähnlich. Ausläufer, Krümmungen und Multifokalität eines PCa werden dadurch viel genauer erfasst, als es durch die erwähnten mathematischen Modelle (Ellipsoid-, Cuboid-, MDT-, Quadrat-Formel) möglich wäre. Der Anteil multifokaler Tumoren an der Gesamtheit der untersuchten PCa dieser Studie betrug 74 %. Vergleichbar hohe Raten multifokaler PCa finden sich auch in anderen Studien (64-73 %) (21, 112, 113). Zudem wurde bei 19,5 % der Prostatektomiepräparate ein  $TV > 4 \text{ cm}^3$  festgestellt, eine Größenordnung in der mathematische Modelle zunehmend grobe Vorhersagefehler aufweisen.

In den Vergleichsstudien, deren Fokus ebenfalls auf der Untersuchung von PHI-Score und TV lag, kamen verschiedene Verfahren der Tumorummetrie zum Einsatz. Beispielsweise wurde in den Arbeiten von Cantiello und Ferro et al. eine computergestützte Bildanalyse verwendet (19, 48). Guazzoni et al. ließen vom untersuchenden Pathologen die visuelle Einschätzung vornehmen, ob das  $TV \geq 0,5 \text{ cm}^3$  sei (20). Und Tallon et al. verwendeten die Cuboid-Formel ( $TV = 0,4 \times \text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Höhe}$ ) zur Unterscheidung von Tumoren größer vs. kleiner als  $0,5 \text{ cm}^3$  (21). Chiu et al. machen keine Angabe zum Volumetrieverfahren (114). Ein standardisiertes Verfahren der Tumorummetrie scheint sich demnach bislang noch nicht etabliert zu haben.

Im Weiteren möchte ich auf die Limitationen des Studiendesigns eingehen. Eine Limitation der statistischen Ergebnisse ist, dass der Serummarker PHI in der Regressionsanalyse mit pathologischen Befunden (pGS, pT-Stadium) hinsichtlich der TV-Prognose verglichen wurde. Die pathologischen Befunde sind exaktere Prognoseparameter als die klinisch verfügbaren Parameter (Biopsie-GS, Ultraschall-/mpMRT-basierte Schätzung des T-Stadiums), wodurch der Beitrag des PHI in einem multivariaten Prognosemodell möglicherweise schwächer dargestellt wird, als es bei einem Vergleich mit klinischen Parametern der Fall wäre. Die ursprünglichen Daten zu cGS und cT-Stadium waren nicht verfügbar.

Eine weitere Limitation der Statistik ist, dass sowohl die Serummarker als auch die pathologischen Befunde nicht normalverteilt waren und die Studienergebnisse daher mit einem gewissen Vorbehalt auf die Gesamtbevölkerung übertragbar sind. Eine Normalverteilung der pathologischen Daten ist jedoch bei der Untersuchung von OP-Präparaten nicht möglich, da leitliniengemäß nur fortgeschrittene Erkrankungsstadien, beziehungsweise Niedrigrisiko-karzinome nur auf expliziten Patientenwunsch hin, mittels radikaler Prostatektomie therapiert werden (7). Eine Normalverteilung wäre durch eine mpMRT-basierte Schätzung des TV möglich gewesen. Da diese Untersuchung jedoch noch immer Limitationen, besonders bei der Darstellung günstig differenzierter Tumoreale, aufweist, dürfte die pathologische Aufarbeitung eines Prostatektomiepräparats noch immer die präziseste Methode der Tumorumetrie sein (75).

Des Weiteren fehlten im Studienkollektiv dieser Arbeit in 17 von 196 Fällen 1-2 H.E.-Schnitte aus einer Schnittebene. Im Mittel hatten die untersuchten Prostatektomiepräparate 28 Schnitte (Bereich: 10-63). Es ist nicht auszuschließen, dass sich auf den fehlenden Schnitten ebenfalls Tumorgewebe befunden hat. Somit ist in den genannten Fällen eine geringe Unterschätzung des tatsächlichen TV möglich. Darüber hinaus kann bei der klassischen Aufarbeitung von Präparaten der radikalen Prostatektomie keine hundertprozentige Sensitivität für Karzinomherde erreicht werden. Wie bereits in Kapitel 3.1 beschrieben, werden die Prostatektomiepräparate zunächst in ca. 5 mm dicke Gewebeblöcke geschnitten, um dann von jedem Block einen 2-4  $\mu$ m dünnen Schnitt für den Objektträger abzutragen. Tumoren mit einem Durchmesser  $< 5$  mm können auf diese Weise übersehen werden. Dennoch ist die pathologische Aufarbeitung von Prostatektomiepräparaten eine, verglichen mit der klinischen Diagnostik, außerordentlich präzise Methode zur Detektion eines PCa.

Die Sensitivität durch eine systematische 10-12-fach Biopsie ein PCa zu detektieren liegt bei schätzungsweise 32–53 % (78, 79). Dementsprechend hoch ist auch die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einer Fehleinschätzung der Tumordifferenzierung kommt, da besonders kleine Areale mit niedriger Tumordifferenzierung nicht mit ausreichender Sicherheit zur Darstellung kommen. Ebenso unterliegt das mpMRT, die derzeit präziseste Bildgebung in der PCa-Diagnostik, gewissen Limitationen. Kleine Tumoren ( $< 0,5$  cm<sup>3</sup>) mit hohem Differenzierungsgrad ( $GS \leq 6$ ) sind in vielen Fällen bildmorphologisch nicht von Normalgewebe zu unterscheiden (Detektionsrate: 21–29 %) (75). Insgesamt liegen die Detektionsraten für Tumoren mit hohem Differenzierungsgrad bei geschätzten 21–75 % und für Tumoren mit niedriger Differenzierung ( $GS \geq 7$ ) bei geschätzten 63–100 % (75).

Bei der Untersuchung der H.E.-Schnitte hätte die Wahl einer noch kleineren Quadratrastergröße ( $< 3 \times 3$  mm) möglicherweise eine akkuratere Beurteilung der Tumorausdehnung und damit auch

eine genauere Berechnung des TV erlaubt. Da ab einer Rastergröße von 2 x 2 mm mit bloßem Auge kaum zu unterscheiden ist, ob Tumorgewebe mehr oder weniger als 50 % eines Rasterkästchens ausfüllt, wurde aus Gründen der Praktikabilität eine Rastergröße von 3 x 3 mm gewählt.

Der PHI-Score ist bei Patienten mit klinisch relevantem PCa ( $\geq 0,5 \text{ cm}^3$ ) im Mittel signifikant höher als bei Patienten mit kleineren Tumoren. In der hier vorliegenden Arbeit detektierte PHI Tumoren  $\geq 0,5 \text{ cm}^3$  mit einer AUC von 0,79. Die AUC-Werte der anderen Serumparameter lagen, in absteigender Reihenfolge, bei: 0,74 (tPSA), 0,72 ([-2]proPSA) und 0,68 (%fPSA). Bei den untersuchten Prostatektomiepräparaten fanden sich in 80 % der Fälle ein klinisch relevantes TV, in 66,8 % der Fälle eine ungünstige Tumordifferenzierung ( $\text{pGS} \geq 7$ ) und in 21,4 % der Fälle ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium ( $\text{pT} \geq 3\text{a}$ ).

Die Arbeitsgruppe Guazzoni et al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass mittels PHI-Score die Detektion klinisch relevanter Tumoren mit einer AUC von 0,80 möglich ist (20). In dieser Studie wurden 350 Prostatektomiepräparate untersucht, wobei in 93 % der Fälle ein TV  $\geq 0,5 \text{ cm}^3$ , in 74,6 % der Fälle eine ungünstige Tumordifferenzierung ( $\text{pGS} \geq 7$ ) und in 30,8 % der Fälle ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium ( $\text{pT} \geq 3\text{a}$ ) festgestellt wurden (20). Wenngleich die Tumorcharakteristika der Studienpopulation geringfügig ungünstiger waren als die der hier vorliegenden Studie und ein anderes Verfahren der Tumorummetrie verwendet wurde (visuelle Abschätzung durch den Pathologen), sind die Ergebnisse beider Studien zur AUC des PHI bei der Detektion von Tumoren  $\geq 0,5 \text{ cm}^3$  fast identisch. In der Arbeit von Chiu et al. konnten mittels PHI-Score Tumoren  $\geq 0,5 \text{ cm}^3$  mit einer AUC von 0,82 detektiert werden (114). Diese Studie umfasste insgesamt 135 Prostatektomiepräparate mit folgenden Tumorcharakteristika: klinisch relevante Tumoren 52 %, ungünstig differenzierte Tumoren 27 % und an lokal fortgeschrittene Tumoren 42 % (114). Es wurden keine Angaben zur angewandten Volumetriemethode gemacht. Auch in diesem Fall ist das Ergebnis der ROC-Analyse mit der hier vorliegenden Studie vergleichbar. Tallon et al. kamen in ihrer Studie an 154 Präparaten der radikalen Prostatektomie zu dem Ergebnis, dass mittels PHI-Score klinisch relevante Tumoren mit einer AUC von 0,72 detektiert werden können (21). In der genannten Studie wurde die Cuboid-Formel als volumetrisches Verfahren angewandt. Zusätzlich waren die PCa in der Studienpopulation von Tallon et al. tendenziell ungünstiger differenziert als die Karzinome der hier vorliegenden Studie ( $\text{pGS} \geq 7 = 86 \%$ ) (21). Da der PHI-Score besonders sensitiv aggressive Karzinome detektiert, ist es unwahrscheinlich, dass der höhere Anteil an niedrig differenzierten Tumoren zu einem schlechteren Testergebnis führen könnte. Eine plausible Erklärung des

Ergebnisunterschieds ist die Nutzung eines anderen Volumetrieverfahrens. In einer Studie von Ferro et al. betrug die Teststärke des PHI bei der Detektion klinisch relevanter Tumoren 0,94 (AUC) (19). Diese Studie beschränkte sich auf eine vergleichsweise kleine Studienpopulation (n = 78) mit einem Anteil an Tumoren mit pGS  $\geq 7$  von 61 % und einem Anteil an pT3-Tumoren von 28 % (19). Der Anteil klinisch relevanter Tumoren an den untersuchten Präparaten betrug 17 % (19). Das deutlich vorteilhaftere Ergebnis der ROC-Analyse von Ferro et al. könnte durch eine kleinere Fallzahl und einen geringeren Anteil an Tumoren  $\geq 0,5 \text{ cm}^3$  begründet sein. Darüber hinaus wurde ein anderes Tumorummetrieverfahren (computerassistierte Bildanalyse) angewandt. Da in der hier vorliegende Studie eine deutlich höhere Fallzahl (n = 196) untersucht wurde und der Anteil klinisch relevanter Tumorumminalien bei 80 % lag, ist eine Vergleichbarkeit eher mit den Arbeiten von Guazzoni sowie Tallon et al. gegeben (20, 21).

Niedrig differenzierte Tumoren haben im Mittel einen signifikant höheren PHI-Score als Tumoren mit günstiger Differenzierung. In der hier vorliegenden Arbeit detektierte PHI Tumoren mit einem pGS  $\geq 7$  mit einer AUC von 0,72. Die Serumparameter tPSA, %fPSA und [-2]proPSA wiesen vergleichsweise niedrigere Teststärken auf (AUC: 0,64, 0,64, 0,66). Die Vergleichsstudien kamen bei der ROC-Analyse des PHI bezüglich der Detektion von ungünstig differenzierten Tumoren zu einem ähnlichen Ergebnis (AUC = 0,67–0,74) (20, 21, 47, 49). Da die Befundung des pGS, im Gegensatz zur Volumetrie, ein standardisiertes Verfahren ist, wäre denkbar, dass aufgrund dessen auch die Studienergebnisse in höherem Maße übereinstimmen. In der Arbeit von Ferro et al. wurde für PHI bei der Detektion von Tumoren mit einem pGS  $\geq 7$  eine deutlich höhere Teststärke (AUC: 0,83) ermittelt (19). Auch in diesem Fall könnten das vorteilhaftere Ergebnis durch die vergleichsweise kleine Studienpopulation erklärt werden. Chiu et al. kamen zu dem Ergebnis, dass PHI ungünstig differenzierte Tumoren (und pT-3 Tumoren) mit einer AUC von 0,80 detektiert (114). Das Ergebnis kann jedoch nicht mit der ROC-Analyse der hier vorliegenden Arbeit verglichen werden, da Chiu et al. die Vorhersage eines ungünstigen Tumormerkmals (pGS oder pT-Stadium) nur zusammengefasst berechnet haben (114).

Laut einer Metanalyse aus dem Jahre 2014 kann mittels PHI ein cGS-Befund  $\geq 7$  mit einer AUC von 0,90 detektiert werden (AUC) (47). Dieser Wert liegt deutlich über der errechneten Teststärke der hier vorliegenden Studie (AUC: 0,72). Eine mögliche Ursache für so große Ergebnisunterschiede ist, dass der cGS und der pGS in vielen Fällen differieren. So ist es bei der postoperativen Aufarbeitung der Prostata möglich, auch sehr kleine Anteile an niedrig differenzierten Prostatazellen aufzufinden und dementsprechend wahrscheinlicher einen

ungünstigen Befund (pGS) zu erheben. Umgekehrt birgt der cGS ein vergleichsweise höheres Risiko, den Differenzierungsgrad des Tumors zu überschätzen, da nur kleine Ausschnitte des Tumors im Stanzbiopsat abgebildet werden. Darüber hinaus berechnen sich cGS und pGS auf unterschiedliche Weise. Der cGS ergibt sich aus der Addition des häufigsten und des ungünstigsten Gleason-Grades (82). Der pGS ergibt sich aus der Addition des häufigsten und des zweithäufigsten Gleason-Grades (82). Dementsprechend ist diese Metaanalyse nur bedingt mit der hier vorliegenden Studie vergleichbar, wenngleich beiden Studienergebnissen gemeinsam ist, dass PHI ein guter Prädiktor der Tumordifferenzierung ist.

Tumoren mit lokal fortgeschrittenem Wachstum haben im Mittel einen signifikant höheren PHI-Score als Tumoren mit lokal begrenztem Wachstum. In der hier vorliegenden Arbeit konnte mittels PHI-Score Tumoren mit kapselüberschreitendem Wachstum ( $pT \geq 3a$ ) mit einer AUC von 0,70 detektiert werden. Die Parameter tPSA, %fPSA und [-2]proPSA hatten vergleichsweise niedrigere Teststärken (AUC: 0,64, 0,57, 0,68). In den Arbeiten von Fossati und Guazzoni et al. wurde die AUC des PHI bei der Detektion von pT3-Tumoren mit 0,69-0,72 angegeben, welches dem Ergebnis der hier vorliegenden Arbeit sehr nahe kommt (20, 49). Auch in diesem Fall (vgl. pGS) wäre es denkbar, dass die hohe Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit dem standardisierten Vorgehen bei der pathologischen Befundung zusammenhängt. In der Studie von Ferro et al. konnten mittels PHI kapselüberschreitende Tumoren mit einer AUC von 0,85 detektiert werden (19). Auf die eingeschränkte Vergleichbarkeit der Studienergebnisse von Ferro et al. mit der hier vorliegenden Arbeit wurde bereits eingegangen.

In der hier vorliegenden Studie ist ersichtlich, dass PHI eine noch präzisere Vorhersage des TV, verglichen mit der Tumordifferenzierung bzw. dem Tumorstadium, ermöglicht (AUC: 0,79 für TV; 0,72 für  $GS \geq 7$ ; 0,70 für  $pT \geq 3a$ ). In den bereits erwähnten Vergleichsstudien wurde für PHI ebenfalls eine stärkere AUC bei der Vorhersage des TV als bei der Vorhersage des pGS bzw. des pT-Stadiums berechnet (19-21, 48). Demnach wäre es denkbar, dass die PSA-, fPSA- und [-2]proPSA-Spiegel (Komponenten des PHI) nicht nur durch die Zelldifferenzierung und das Tumorstadium, sondern zusätzlich durch die Menge an Karzinomzellen beeinflusst werden.

In der Spearman-Rho-Rangkorrelationsanalyse fanden sich signifikante, starke Korrelationen sowohl zwischen TV und pGS ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,001$ ) als auch zwischen TV und dem pT-Stadium ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,001$ ). Es bestand ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen dem prozentualen Tumoranteil und dem pGS ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,001$ ) bzw. dem pT-Stadium ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,001$ ). Diese Ergebnisse bekräftigen den bereits in früheren Studien beobachteten Zusam-

menhang zwischen steigendem TV und zunehmender Entdifferenzierung der Tumorzellen (11-15). Bei der Spearman-Rho-Korrelationsanalyse fand sich ebenfalls eine signifikante, starke Korrelation zwischen PHI und TV ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ). Die Serumparameter tPSA und %fPSA korrelierten signifikant schwächer mit dem TV (tPSA: 0,45, %fPSA: -0,24). Der Korrelationsunterschied von PHI ( $r = 0,59$ ) bzw. [-2]proPSA ( $r = 0,52$ ) mit dem TV war nicht signifikant ( $p = 0,05$ ). Die Korrelationsstärke von Serummarkern mit dem pGS (PHI: 0,37, [-2]proPSA: 0,28, tPSA: 0,28, %fPSA: -0,25) bzw. mit dem pT-Stadium (PHI: 0,31, [-2]proPSA: 0,26, tPSA: 0,22, %fPSA: -0,10) war schwächer ausgeprägt, als die Korrelationsstärke der Serummarker mit dem TV. Die Ergebnisse der Korrelation stützen somit die Beobachtung der ROC-Analyse, dass PHI bei der Vorhersage von pathologischen Tumormerkmalen die präziseste Prognose hinsichtlich des TV trifft.

Da in den Vergleichsstudien das TV nicht als eine nominal skalierte, sondern als eine dichotome Variable (TV: größer oder kleiner  $0,5 \text{ cm}^3$ ) untersucht wurde, war eine Korrelationsanalyse nicht Bestandteil der statistischen Berechnungen (19, 20, 48, 114). Eine Analyse der gängigen Datenbanken zeigte keine weitere Studie, in der die Korrelationskoeffizienten von PHI und TV berechnet wurden.

Für den etablierten Serummarker tPSA liegen jedoch Studienergebnisse zur Korrelation mit dem TV vor. So kamen Carvalhal et al. in ihrer Arbeit (1234 Prostatektomiepräparate) zu dem Ergebnis, dass der Serummarker tPSA signifikant mit dem TV korreliert ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,0001$ ) (108). Stratifiziert nach Prostatavolumen ergaben sich Korrelationskoeffizienten zwischen  $r = 0,34$  (Prostata  $< 41 \text{ cm}^3$ ) und  $r = 0,42$  (Prostata  $> 55 \text{ cm}^3$ ) (108). Die Tumoren waren in 47 % der Fälle ungünstig differenziert ( $pGS \geq 7$ ) und in 18 % der Fälle lokal fortgeschritten ( $pT \geq 3a$ ) (108). Das TV wurde durch die Multiplikation des im H.E.-Präparat visuell geschätzten prozentualen Tumoranteils mit dem Prostatavolumen berechnet. Dies ist eine Methode, die in weiten Teilen der Methodik der hier vorliegenden Arbeit ähnelt, wenngleich das Prostatavolumen anhand des Gewichts berechnet wurde. In der hier vorliegenden Studie korrelierten tPSA und TV stärker miteinander ( $r = 0,45$ ). Da in der Arbeit von Carvalhal et al. bei größeren Prostatavolumina eine stärkere Korrelation von tPSA und TV festgestellt wurde, wäre ein denkbarer Grund für den Ergebnisunterschied, dass die Prostatektomiepräparate der hier vorliegenden Arbeit im Durchschnitt größer waren. Die durchschnittliche Größe der Prostatektomiepräparate in dieser Arbeit ( $42,9 \text{ cm}^3$ ) war jedoch geringfügig kleiner als die der Arbeitsgruppe Carvalhal et al. ( $47,3 \text{ cm}^3$ ) (108). Bei einem Studienumfang von 1234 Teilnehmern, ist es wahrscheinlich, dass die Korrelationsberechnungen von Carvalhal et al. näher am tatsächlichen

Merkmalswert der Gesamtbevölkerung liegen als die Korrelationsergebnisse der hier vorliegenden Studie ( $n = 196$ ).

In dieser Studie wurde der Urinmarker PCA3 nicht mitbestimmt, dieser soll aber dennoch kurz Erwähnung finden, da es ebenfalls zu den aktuell besten verfügbaren Biomarkern bei der PCa-Detektion gehört. Der Marker PCA3 zeigt in Studien am Prostatektomiepräparat eine geringe ( $r = 0,27-0,38$ ) bis gar keine Korrelation zum TV (63-65). Insgesamt ist die Studienlage zur Assoziation dieses Urinmarkers mit pathologischen Befunden sehr heterogen. So konnten Van Gils et al. keine signifikante Korrelation von PCA3-Score mit TV, pGS oder pT-Stadium feststellen (64). Demgegenüber stehen die Ergebnisse von Nakanishi und Whitman et al., die in ihren Arbeiten eine Assoziation von PCA3-Score und  $TV \geq 0,5 \text{ cm}^3$ ,  $pT\text{-Stadium} \geq 3a$  sowie einer ungünstigen Tumordifferenzierung gefunden haben (63, 65). Auf den Wert dieses Markers in multivariaten Analysemodellen zur Vorhersage des pathologischen Tumorstadiums wird im Folgenden noch eingegangen.

Eine mögliche Fehlerquelle bei Korrelationsanalysen ist, dass der gemessene Zusammenhang zweier Variablen möglicherweise durch den Einfluss einer Drittvariablen zustande gekommen ist. Die zwei untersuchten Variablen der hier vorliegenden Studie sind PHI und das TV. Es wäre demnach denkbar, dass eine zunehmende Tumorentdifferenzierung und ein steigendes Tumor-Stadium gleichzeitig einen Anstieg des PHI-Scores und des TV bedingen und somit einen kausalen Zusammenhang vortäuschen, der real nicht existiert.

Das TV und der pGS korrelieren in dieser Studie stark miteinander ( $r = 0,50$ ). Gleichermäßen korreliert das TV stark mit dem pT-Stadium ( $r = 0,51$ ). Es wäre also denkbar, dass der Zusammenhang von PHI-Score und TV in Wirklichkeit durch die Korrelation von PHI mit dem pGS bzw. dem pT-Stadium zustande gekommen ist. Gegen diese Hypothese spricht zum einen, dass frühere Studien bereits gezeigt haben, dass PHI eine stärkere Assoziation zum TV als zum GS/T-Stadium aufweist (19-21, 48, 49). Würde PHI primär mit GS/T-Stadium im Zusammenhang, wäre ein solches Ergebnis kaum zu erwarten. Darüber hinaus ist es höchst unwahrscheinlich, dass ein Korrelationskoeffizient von  $r = 0,50-0,51$  (Korrelation zwischen TV und GS/T-Stadium) ausreichen könnte, um einen, im Vergleich, noch stärkeren statistischen Zusammenhang zwischen PHI und TV ( $r = 0,59$ ) vorzutäuschen. Es liegt somit die Vermutung nahe, dass das TV unabhängig von Zelldifferenzierung und kapselüberschreitendem Wachstum in einem kausalen Zusammenhang mit PHI steht. Dennoch ist anzunehmen, dass der Zusammenhang zwischen steigendem TV und einem zunehmend ungünstigeren GS/T-Stadium einen

wichtigen Teilaspekt in der Korrelation von PHI und TV darstellt. Dies ist jedoch kein Widerspruch, sondern eine Erklärung für die starke Korrelation dieser beiden Parameter.

In der univariaten Regressionsanalyse wurde das TV als abhängige Variable definiert und anschließend die Serumparameter (tPSA, %fPSA, [-2]proPSA, PHI) sowie die pathologischen Befunde (pGS, pT-Stadium) nacheinander als unabhängige Variablen integriert. In dieser Arbeit waren PHI ( $R^2 = 0,35$ ,  $p < 0,001$ ) und [-2]proPSA ( $R^2 = 0,44$ ,  $p < 0,001$ ) die akkuratesten Einzelprädiktoren des TV im Prostatektomiepräparat. Die Serumparameter tPSA ( $R^2 = 0,13$ ,  $p < 0,001$ ) und %fPSA ( $R^2 = 0,01$ ,  $p < 0,001$ ) sowie die pathologisch erhobenen Befunde pGS ( $R^2 = 0,10$ ,  $p < 0,001$ ) und pT-Stadium ( $R^2 = 0,22$ ,  $p < 0,001$ ) waren vergleichsweise schwächer in ihrer Vorhersage des TV.

Der Vergleich der Regressionsergebnisse dieser Arbeit mit denen anderer prostatetkonomie-basierter Studien ist nur bedingt möglich. In den hier erwähnten Arbeiten wurde eine PHI-basierte Vorhersage des TV mittels logistischer Regression geprüft und daher die odds ratio (OR) für das Vorliegen eines klinisch relevanten TV berechnet (20, 21, 48, 114). Die OR für das Vorliegen eines Tumors  $\geq 0,5 \text{ cm}^3$  bei einem PHI-Score  $> 35$  wurde in den Arbeiten von Tallon, Chiu und Cantiello et al. mit 1,05 bis 1,36 angegeben (21, 48, 114). Die OR für das Vorliegen eines Tumors  $< 0,5 \text{ cm}^3$  betrug in der Arbeit von Guazzoni et al. 0,938 (20). PHI erreicht in allen genannten Studien signifikanten Prädiktorstatus (20, 21, 48, 114).

Bei der multivariaten Regressionsanalyse der hier vorliegenden Arbeit wurden die Parameter tPSA, %fPSA, pGS und pT-Stadium als unabhängige Variablen des Basismodells festgelegt, welches mit einem  $R^2 = 0,339$  das TV prognostizierte. Die Integration von PHI ermöglichte eine Steigerung des Bestimmtheitsmaßes ( $R^2 = 0,482$ ;  $p < 0,001$ ) um 14,3 % und die Integration von [-2]proPSA eine Steigerung des Bestimmtheitsmaßes ( $R^2 = 0,561$ ;  $p < 0,001$ ) um 18,8 % gegenüber dem Basismodell.

Frühere Studien konnten ebenfalls einen signifikanten, jedoch vergleichsweise schwächeren, Prognosebeitrag des PHI im multivariaten Analysemodell zur Vorhersage des TV feststellen, wobei die Steigerung gegenüber dem Basismodell 4,2–12,5 % betrug (20, 21, 48, 114). Bei den genannten Studien wurde jedoch eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, wodurch die Vergleichbarkeit mit der hier vorliegenden Studie eingeschränkt ist. Zudem bestehen deutliche Unterschiede bei der Zusammensetzung der Variablen des Basismodells, welches ebenfalls eine Ursache der Ergebnisunterschiede sein könnte. Die Zahl der Variablen reichte von vier (Chiu et al.: Alter, tPSA, DRU-Befund, cGS) bis sieben (Cantiello et al.: Alter, tPSA, fPSA, cGS, cT-

Stadium, Body Mass Index, Anzahl pos. Biopsiestanzen) (20, 21, 48, 114). In der hier vorliegenden Studie wurde aus bereits genannten Gründen der pGS als Prädiktor verwendet. Darüber hinaus wurde das Patientenalter nicht als Prädiktorvariable in das Basismodell integriert, da es Hinweise dafür gibt, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen Erkrankungsprognose und Patientenalter besteht (14, 115).

In der hier vorliegenden Arbeit war das [-2]proPSA im linearen Regressionsmodell der akkurateste Prädiktor des TV. Denkbar wäre, dass PHI aufgrund seiner Zusammensetzung aus drei Parametern (tPSA, fPSA, [-2]proPSA) Störquellen hat, welche die Präzision der Vorhersage beeinträchtigen. Die Marker tPSA und %fPSA sind als Einzelprädiktoren im Regressionsmodell deutlich schwächer als der Marker [-2]proPSA ( $R^2$ : 0,13 (tPSA), 0,01 (%fPSA), 0,44 ([-2]proPSA)). Eine Kombination dieser drei Serummarker bringt im linearen Regressionsmodell möglicherweise keinen Zusatznutzen bei der Vorhersage des TV. Dennoch war PHI in der ROC-Analyse der stärkste Prädiktor eines ungünstigen Tumormerkmals ( $TV \geq 0,5 \text{ cm}^3$ ,  $pGS \geq 7$ ,  $pT\text{-Stadium} \geq 3a$ ) und korrelierte in höherem Maße als die anderen Einzelparameter, obgleich nicht signifikant höher als das [-2]proPSA, mit allen pathologischen Tumormerkmalen (TV, pGS, pT-Stadium). Demnach wäre eigentlich zu erwarten gewesen, dass PHI im Regressionsmodell ebenfalls der akkuratere Prädiktor des TV ist. Da lineare Regressionsberechnungen standardmäßig eine Pearson-Korrelation beinhalten, und in diesem Fall ein vergleichsweise höherer Korrelationskoeffizient für [-2]proPSA angenommen wird, als es bei einer Spearman-Rangkorrelation der Fall wäre, ergibt sich diese Diskrepanz der Regressionsergebnisse zu den vorangehenden ROC- und Korrelationsberechnungen. Die Ergebnisse dieser Studie geben daher keinen Anlass zur Annahme, dass die Nutzung des Einzelparameters [-2]proPSA dem multiparametrischen Marker PHI in der Diagnostik des PCa überlegen wäre. Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2014, die diese beiden Marker hinsichtlich der Vorhersage aggressiver Karzinome verglich, kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass PHI und [-2]proPSA vergleichbar gute Prognoseparameter sind (47). Wenngleich PHI eine etwas höhere Spezifität für aggressive Tumoren besitzt und diese mit einer höheren AUC (0,67) detektiert als das [-2]proPSA (AUC = 0,54) (47).

In den Arbeiten von Cantiello und Tallon et al. wurden der Serummarker PHI und der Urinmarker PCA3 hinsichtlich der Vorhersagegenauigkeit für klinisch relevante Tumoren verglichen (21, 48, 116). In den genannten Arbeiten konnte durch die Integration des PCA3-Scores in multivariate Basismodelle eine Steigerung der Vorhersagegenauigkeit um 2,8–17 % erreicht werden (21, 48, 116). PHI war jedoch in jedem Fall der präzisere Prädiktor und steigerte

die Vorhersagegenauigkeit der Basismodelle um 7,9–32 % (21, 48, 116). Eine umfassende Metaanalyse von Filella et al. (2013) befasste sich mit den divergenten Ergebnissen vergangener Studien und zeigte auch die Limitation dieses Urinmarkers (117). Die Frage nach dem Zusammenhang zwischen PCA3-Score und Tumoraggressivität ist demnach noch nicht abschließend geklärt.

Im Folgenden soll auf die Implikationen der hier vorliegenden Studienergebnisse für den klinischen Einsatz des Serummarkers PHI eingegangen werden. Die Prognose des TV erscheint besonders wertvoll für die Therapieplanung bei Patienten, die aufgrund ihres günstigen Risikoprofils eine aktive Überwachung erhalten. Die bislang etablierten Untersuchungen im Rahmen dieses Therapiekonzepts können eine Erkrankungsprogression nicht mit ausreichender Sicherheit vorhersagen. Beispielsweise äußerte sich eine therapiepflichtige Erkrankungsprogression in der großangelegten Studie von Klotz et al. lediglich in 43,5 % der Fälle durch einen suspekten tPSA-Spiegel (51). Insgesamt zeigt die PSA-Verdopplungszeit (< 3 Jahre) als Abbruchkriterium der aktiven Überwachung wenig bis gar keine Assoziation zur cGS-Progression (118). Kontrollbiopsien sind ein weiteres wichtiges Instrument der PCa-Diagnostik. Sie bergen jedoch das Risiko den Differenzierungsgrad des Tumors zu überschätzen und können darüber hinaus eine erektile Dysfunktion auslösen, da die wiederholten Gewebeverletzungen nervenschädigend wirken können (119). Das mpMRT, welches zunehmend in der aktiven Überwachung zum Einsatz kommt, unterliegt ebenfalls gewissen Limitationen. Die Sensitivität für hoch differenzierte Tumoren ( $GS \leq 6$ ) beträgt etwa 21–75 % (75). Es besteht somit ein reeller Bedarf an Markern mit Assoziation zur Aggressivität eines PCa. Das TV ist ein bedeutender Prädiktor des weiteren Erkrankungsverlaufs und sollte dementsprechend in der Therapieplanung bedacht werden. In dieser Arbeit lag das mediane TV bei 1,58 cm<sup>3</sup> und der Median des PHI-Scores bei 47,6. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass bei hohen PHI-Scores von einem hohen TV ausgegangen werden kann, welches ein Ausschlusskriterium für eine aktive Überwachung darstellen könnte. Bislang wird die aktive Überwachung Patienten empfohlen, die folgende Kriterien erfüllen (36): tPSA  $\leq 10$  ng/ml, cGS  $\leq 6$ , cT-Stadium  $\leq T2a$ , maximal 2–3 positive Biopsiestanzen, maximal 50 % Tumor/Stanze. Erfüllt der Patient diese Kriterien nicht, wird die Einleitung einer definitiven Therapie (z.B. radikale Prostatektomie) empfohlen. Vergangene Studien haben gezeigt, dass 24–37 % der Patienten, die aufgrund ihres günstigen Risikoprofils eine aktive Überwachung erhalten, dennoch in ein interventionsbedürftiges Erkrankungsstadium übergehen (6, 50, 51). Es ist nicht auszuschließen, dass ein Teil dieser Patienten bereits zum Diagnosezeitpunkt ein aggressives Tumorstadium hatten, welches

jedoch in den Gewebeproben der Stanzbiopsie nicht abgebildet und durch den tPSA-Spiegel nicht auffällig wurde. Eben diese Patienten könnten von der Integration des PHI in die Basisdiagnostik der aktiven Überwachung profitieren, da eine Erhöhung des PHI-Scores einen Hinweis dafür geben könnte, dass der Tumor bereits eine prognostisch ungünstige Größe erreicht hat. Dementsprechend könnten weitere Untersuchungen eingeleitet werden und ggf. ein primär kurativer Therapieansatz erwogen werden.

Denkbar wäre ebenfalls, dass eine Integration von PHI in die Diagnostik der aktiven Überwachung die Wiederholungsbiopsien, zumindest in ihrer aktuell etablierten Frequenz, reduzieren könnte. Eine Aufweitung des Kontrollintervalls würde eine deutliche Entlastung des Patienten bedeuten und könnte ggf. das Risiko für die untersuchungsbedingten Komplikationen (z.B. erektile Dysfunktion) reduzieren. Es bedarf jedoch großangelegter Studien, um zu belegen, dass eine niedrigere Biopsiefrequenz in Kombination mit regelmäßigen PHI-Bestimmungen keinen Überlebensnachteil für den Patienten darstellt. Ebenfalls denkbar wäre der Einsatz des PHI im Rahmen der radikalen Prostatektomie. Hohe PHI-Scores deuten auf ein hohes TV hin, welches wiederum die Möglichkeit, eine nervenerhaltende Operation durchzuführen, unwahrscheinlicher macht. Dementsprechend könnte es von Vorteil sein, die präoperative Beratung und Aufklärung des Patienten um diesen Aspekt zu erweitern. Zukünftige Studien könnten die Frage beantworten, ob es einen PHI-Grenzwert gibt, oberhalb dessen die Durchführung einer nervenerhaltenden Operation sehr unwahrscheinlich wird. Dies würde das Aufklärungsgespräch für die radikale Prostatektomie und die damit verbundenen individuellen Risiken für den Patienten transparenter machen und dementsprechend eine mündige Entscheidung für oder wider eine Operation fördern.

## 6. Referenzen

1. Wong MC, Goggins WB, Wang HH, Fung FD, Leung C, Wong SY, Ng CF, Sung JJ. Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries. *European Urology*. 2016.
2. The American Cancer Society [Internet]. Cancer Facts & Figures. Atlanta: The Society; 2016 [cited 2016 July 26]. Available from: <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2016/index>.
3. Robert Koch Institut [Internet]. Krebsregisterdaten: Prostatakrebs. Berlin: The Association; [updated 17.12.2015; cited 2016 30. August]. Available from: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html).
4. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *The Journal of Urology*. 1993;150(2 Pt 1):379-85.
5. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, Govorov A, Kimura T, Kido M, Takahashi H, Kuk C, Kovylyna M, Aldaoud N, Fleshner N, Finelli A, Klotz L, Sykes J, Lockwood G, van der Kwast TH. 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. 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.
7. European Association of Urology [Internet]. Guidelines on Prostate-Cancer. Arnhem, Netherlands: The Association; 2016 [cited 2016 July 31]. Available from: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
8. Wittekind C, Meyer H, Gospodarowicz M, editors. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 7th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2009.
9. Chun FK, Karakiewicz PI, Briganti A, Walz J, Kattan MW, Huland H, Graefen M. A critical appraisal of logistic regression-based nomograms, artificial neural networks, classification and regression-tree models, look-up tables and risk-group stratification models for prostate cancer. *BJU International*. 2007;99(4):794-800.
10. Stephan C, editor. Diagnostik und Risikoeinschätzung beim Prostatakarzinom. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2014.
11. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology Supplementum*. 2005(216):34-63.
12. McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Capsular penetration in prostate cancer. Significance for natural history and treatment. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1990;14(3):240-7.
13. McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer*. 1990;66(6):1225-33.
14. Palisaar RJ, Graefen M, Karakiewicz PI, Hammerer PG, Huland E, Haese A, Fernandez S, Erbersdobler A, Henke RP, Huland H. Assessment of clinical and pathologic characteristics predisposing to disease recurrence following radical prostatectomy in men with pathologically organ-confined prostate cancer. *European Urology*. 2002;41(2):155-61.
15. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer*. 1993;71(3 Suppl):933-8.

16. Wong LM, Neal DE, Finelli A, Davis S, Bonner C, Kapoor J, Trachtenberg J, Thomas B, Hovens CM, Costello AJ, Corcoran NM. Evaluation of models predicting insignificant prostate cancer to select men for active surveillance of prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2015;18(2):137-43.
17. de la Calle C, Patil D, Wei JT, Scherr DS, Sokoll L, Chan DW, Siddiqui J, Mosquera JM, Rubin MA, Sanda MG. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naive Men. *The Journal of Urology*. 2015;194(1):65-72.
18. Filella X, Gimenez N. Evaluation of [-2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine : CCLM / FESCC*. 2013;51(4):729-39.
19. Ferro M, Lucarelli G, Bruzzese D, Perdonà S, Mazzarella C, Perruolo G, Marino A, Cosimato V, Giorgio E, Tagliamonte V, Bottero D, De Cobelli O, Terracciano D. Improving the prediction of pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy: the value of prostate cancer antigen 3 (PCA3), prostate health index (phi) and sarcosine. *Anticancer Research*. 2015;35(2):1017-23.
20. Guazzoni G, Lazzeri M, Nava L, Lughezzani G, Larcher A, Scattoni V, Gadda GM, Bini V, Cestari A, Buffi NM, Freschi M, Rigatti P, Montorsi F. 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.
21. Tallon L, Luangphakdy D, Ruffion A, Colombel M, Devonec M, Champetier D, Paparel P, Decaussin-Petrucci M, Perrin P, Vlaeminck-Guillem V. Comparative Evaluation of Urinary PCA3 and TMPRSS2: ERG Scores and Serum PHI in Predicting Prostate Cancer Aggressiveness. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(8):13299-316.
22. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Investigative Urology*. 1979;17(2):159-63.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Rajaei M, Momeni A, Kheiri S, Ghaheri H. Effect of ejaculation on serum prostate specific antigen level in screening and non-screening population. *Journal of Research in Medical Sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2013;18(5):387-90.
27. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *Jama*. 1997;277(18):1452-5.
28. Labrie F, Dupont A, Suburu R, Cusan L, Tremblay M, Gomez JL, Emond J. 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.
29. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama*. 1993;270(7):860-4.
30. Jocham D, Miller K, editors. *Praxis der Urologie*. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007. p. 128-92.

31. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *The Journal of Urology*. 1992;147(3 Pt 2):815-6.
32. 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.
33. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. 1991;324(17):1156-61.
34. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Määtänen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman UH, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RH, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A; ERSPC Investigators. 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. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määtänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360(13):1320-8.
36. Deutsche Gesellschaft für Urologie [Internet]. Leitlinie "Prostatakarzinom: Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien" Düsseldorf: The Association; [updated 30.09.2014; cited 2016 Aug 1]. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-022OL.html>.
37. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, Lövgren T. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clinical Chemistry*. 1991;37(9):1618-25.
38. 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.
39. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *Jama*. 1998;279(19):1542-7.
40. Mikolajczyk SD, Catalona WJ, Evans CL, Linton HJ, Millar LS, Marker KM, Katir D, Amirkhan A, Rittenhouse HG. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. *Clinical Chemistry*. 2004;50(6):1017-25.
41. Peter J, Unverzagt C, Krogh TN, Vorm O, Hoesel W. Identification of precursor forms of free prostate-specific antigen in serum of prostate cancer patients by immunosorption and mass spectrometry. *Cancer Research*. 2001;61(3):957-62.
42. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Horninger W, Klocker H, Mikolajczyk SD. Serum pro-prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/ml prostate specific antigen. *The Journal of Urology*. 2004;171(6 Pt 1):2239-44.
43. Jansen FH, van Schaik RH, Kurstjens J, Horninger W, Klocker H, Bektic J, Wildhagen MF, Roobol MJ, Bangma CH, Bartsch G. 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.
44. Stephan C, Vincendeau S, Houlgatte A, Cammann H, Jung K, Semjonow A. Multicenter evaluation of [-2]proprostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer. *Clinical Chemistry*. 2013;59(1):306-14.

45. Boegemann M, Stephan C, Cammann H, Vincendeau S, Houlgatte A, Jung K, Blanchet JS, Semjonow A. The percentage of prostate-specific antigen (PSA) isoform [-2]proPSA and the Prostate Health Index improve the diagnostic accuracy for clinically relevant prostate cancer at initial and repeat biopsy compared with total PSA and percentage free PSA in men aged  $\leq 65$  years. *BJU International*. 2016;117(1):72-9.
46. Lazzeri M, Haese A, de la Taille A, Palou Redorta J, McNicholas T, Lughezzani G, Scattoni V, Bini V, Freschi M, Sussman A, Ghaleh B, Le Corvoisier P, Alberola Bou J, Esquena Fernández S, Graefen M, Guazzoni G. 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.
47. Wang W, Wang M, Wang L, Adams TS, Tian Y, Xu J. Diagnostic ability of %p2PSA and prostate health index for aggressive prostate cancer: a meta-analysis. *Scientific Reports*. 2014;4:5012.
48. Cantiello F, Russo GI, Ferro M, Cicione A, Cimino S, Favilla V, Perdonà S, Bottero D, Terracciano D, De Cobelli O, Morgia , Damiano R. 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.
49. Fossati N, Buffi NM, Haese A, Stephan C, Larcher A, McNicholas T, de la Taille A, Freschi M, Lughezzani G, Abrate A, Bini V, Palou Redorta J, Graefen M, Guazzoni G, Lazzeri M. 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.
50. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Lin Y, DiPaola RS, Yao SL. Fifteen-year Outcomes Following Conservative Management Among Men Aged 65 Years or Older with Localized Prostate Cancer. *European Urology*. 2015;68(5):805-11.
51. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, Yamamoto T, Mamedov A, Loblaw A. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(3):272-7.
52. Hirama H, Sugimoto M, Ito K, Shiraishi T, Kakehi Y. The impact of baseline [-2]proPSA-related indices on the prediction of pathological reclassification at 1 year during active surveillance for low-risk prostate cancer: the Japanese multicenter study cohort. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2014;140(2):257-63.
53. Heijnsdijk EA, Denham D, de Koning HJ. The Cost-Effectiveness of Prostate Cancer Detection with the Use of Prostate Health Index. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2016;19(2):153-7.
54. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, Debruyne FM, Ru N, Isaacs WB. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Research*. 1999;59(23):5975-9.
55. Mayrhofer K. Korrelation des PCA3-Scores mit dem Gesamttumorvolumen des Prostatakarzinoms und den nach einzelnen Gleason-Graden stratifizierten Tumorvolumenanteilen [Dissertation]. Graz: Medizinische Universität (Graz); 2011.
56. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, Karthaus HF, van Leenders GJ, van Balken B, Kiemeneij LA, Witjes JA, Schalken JA. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *European Urology*. 2003;44(1):8-15.
57. Marks LS1, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin SM, Cancio AT, Desaulniers M, Ellis WJ, Rittenhouse H, Groskopf J. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology*. 2007;69(3):532-5.

58. Roobol MJ, Schroder FH, van Leeuwen P, Wolters T, van den Bergh RC, van Leenders GJ, Hessels D. Performance of the prostate cancer antigen 3 (PCA3) gene and prostate-specific antigen in prescreened men: exploring the value of PCA3 for a first-line diagnostic test. *European Urology*. 2010;58(4):475-81.
59. Stephan C, Jung K, Semjonow A, Schulze-Forster K, Cammann H, Hu X, Meyer HA, Bögemann M, Miller K, Friedersdorff F. Comparative assessment of urinary prostate cancer antigen 3 and TMPRSS2:ERG gene fusion with the serum [-2]prostate-specific antigen-based prostate health index for detection of prostate cancer. *Clinical Chemistry*. 2013;59(1):280-8.
60. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. PROGENSA® PCA3 Assay. New Hampshire: The Association; [updated 17.01.2014; cited 2015 Mai 23]. Available from: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm294907.htm>.
61. Luo Y, Gou X, Huang P, Mou C. The PCA3 test for guiding repeat biopsy of prostate cancer and its cut-off score: a systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Andrology*. 2014;16(3):487-92.
62. Auprich M, Chun FK, Ward JF, Pummer K, Babaian R, Augustin H, Luger F, Gutschli S, Budäus L, Fisch M, Huland H, Graefen M, Haese A. Critical assessment of preoperative urinary prostate cancer antigen 3 on the accuracy of prostate cancer staging. *European Urology*. 2011;59(1):96-105.
63. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, Bhadkamkar V, Blase A, Kumar SV, Davis JW, Troncoso P, Rittenhouse H, Babaian RJ. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *The Journal of Urology*. 2008;179(5):1804-9; discussion 9-10.
64. van Gils MP, Hessels D, Hulsbergen-van de Kaa CA, Witjes JA, Jansen CF, Mulders PF, Rittenhouse HG, Schalken JA. Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results. *The Prostate*. 2008;68(11):1215-22.
65. Whitman EJ, Groskopf J, Ali A, Chen Y, Blase A, Furusato B, et al. PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. *The Journal of Urology*. 2008;180(5):1975-8; discussion 8-9.
66. Stephan C, Jung K, Miller K, Ralla B. [New biomarkers in serum and urine for detection of prostate cancer]. *Aktuelle Urologie*. 2015;46(2):129-43.
67. Stephan C, Jung K, Ralla B. Current biomarkers for diagnosing of prostate cancer. *Future Oncology (London, England)*. 2015;11(20):2743-55.
68. Watanabe H, Kaiho H, Tanaka M, Terasawa Y. Diagnostic application of ultrasonotomography to the prostate. *Investigative Urology*. 1971;8(5):548-59.
69. Dahnert WF, Hamper UM, Eggleston JC, Walsh PC, Sanders RC. Prostatic evaluation by transrectal sonography with histopathologic correlation: the echopenic appearance of early carcinoma. *Radiology*. 1986;158(1):97-102.
70. Halpern EJ, Verkh L, Forsberg F, Gomella LG, Mattrey RF, Goldberg BB. Initial experience with contrast-enhanced sonography of the prostate. *AJR American Journal of Roentgenology*. 2000;174(6):1575-80.
71. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic Imaging*. 1991;13(2):111-34.
72. de Rooij M, Hamoen EH, Futterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR American Journal of Roentgenology*. 2014;202(2):343-51.
73. De Visschere PJ, Briganti A, Futterer JJ, Ghadjar P, Isbarn H, Massard C, Ost P, Sooriakumaran P, Surcel C, Valerio M, van den Bergh RC, Ploussard G, Giannarini G, Villeirs GM. Role of multiparametric magnetic resonance imaging in early detection of prostate cancer. *Insights into Imaging*. 2016;7(2):205-14.

74. Penzkofer T, Tempany-Afdhal CM. Prostate cancer detection and diagnosis: the role of MR and its comparison with other diagnostic modalities--a radiologist's perspective. *NMR in biomedicine*. 2014;27(1):3-15.
75. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mege-Lechevallier F, Colombel M, Rouvière O. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *European Radiology*. 2013;23(7):2019-29.
76. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Fütterer JJ. ESUR prostate MR guidelines 2012. *European Radiology*. 2012;22(4):746-57.
77. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, Okoro C, Raskolnikov D, Parnes HL, Linehan WM, Merino MJ, Simon RM, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Jama*. 2015;313(4):390-7.
78. Rocco B, de Cobelli O, Leon ME, Ferruti M, Mastropasqua MG, Matei DV, Gazzano G, Verweij F, Scardino E, Musi G, Djavan B, Rocco F. Sensitivity and detection rate of a 12-core trans-perineal prostate biopsy: preliminary report. *European Urology*. 2006;49(5):827-33.
79. Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF, Chandan V, Serio AM, Vickers AJ, Jumbelic M, Threatte G, Korets R, Lilja H, de la Roza G. Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(19):1484-9.
80. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemotherapy Reports Part 1*. 1966;50(3):125-8.
81. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2016;40(2):244-52.
82. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. 2005;29(9):1228-42.
83. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, Barry MJ, Zietman A, O'Leary M, Walker-Corkery E, Yao SL. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *Jama*. 2009;302(11):1202-9.
84. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, Close A, Vale L, Armstrong N, Barocas DA, Eden CG, Fraser C, Gurung T, Jenkinson D, Jia X, Lam TB, Mowatt G, Neal DE, Robinson MC, Royle J, Rushton SP, Sharma P, Shirley MD, Soomro N. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2012;16(41):1-313.
85. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Steineck G, Garmo H, Palmgren J, Johansson E, Adami HO, Johansson JE. Results from the Scandinavian Prostate Cancer Group Trial Number 4: a randomized controlled trial of radical prostatectomy versus watchful waiting. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2012;2012(45):230-3.
86. Corry PM, Cole A. Radiation-induced double-strand scission of the DNA of mammalian metaphase chromosomes. *Radiation Research*. 1968;36(3):528-43.
87. Frankenberg-Schwager M, Frankenberg D. DNA double-strand breaks: their repair and relationship to cell killing in yeast. *International Journal of Radiation Biology*. 1990;58(4):569-75.

88. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2009;74(5):1405-18.
89. Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, Lebesque JV, Witte MG, van der Heide UA, van Herk M2, Heemsbergen WD. Acute toxicity after image-guided intensity modulated radiation therapy compared to 3D conformal radiation therapy in prostate cancer patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2015;91(4):737-44.
90. Ataman F, Zurlo A, Artignan X, van Tienhoven G, Blank LE, Warde P, Dubois JB, Jeanneret W, Keuppens F, Bernier J, Kuten A, Collette L, Pierart M, Bolla M. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *European Journal of Cancer*. 2004;40(11):1674-81.
91. Zelefsky MJ, Yamada Y, Pei X, Hunt M, Cohen G, Zhang Z, Zaider M. Comparison of Tumor Control and Toxicity Outcomes of High Dose Intensity-Modulated Radiotherapy and Brachytherapy for Patients with Favorable Risk Prostate Cancer. *Urology*. 2011;77(4):986-90.
92. Klaas M. Analytische und klinische Validierung der fünf meistbenutzten Testkombinationen zur Bestimmung des totalen und freien prostata-spezifischen Antigens: Vergleichsmessungen an 798 Seren von Patienten mit Prostatakarzinom und benigner Prostatahyperplasie [Dissertation]. Berlin: Charité Universitätsmedizin; 2007.
93. Beckman Coulter Incorporated [Internet]. Principles of the procedures - Access AccuTnI. Brea (CA): The Company; 2012 [cited 2015 Mai 1]. Available from: [https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/ajax/downloadDocument/A81510C.doc?autonomyId=TP\\_DOC\\_111276&documentName=A81510C.doc](https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/ajax/downloadDocument/A81510C.doc?autonomyId=TP_DOC_111276&documentName=A81510C.doc).
94. Bundesverband Deutscher Pathologen e. V. [Internet]. S1- Leitlinie zur pathologisch-anatomischen Diagnostik des Prostatakarzinoms. Berlin: The Association; [updated May, 2014; cited 2016 01.09.]. Available from: [pathologie.de/?eID=downloadtool&uid=1109](http://pathologie.de/?eID=downloadtool&uid=1109).
95. Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer. Die (Weiter-)Verwendung von menschlichen Körpermaterialien für Zwecke medizinischer Forschung. *Deutsches Ärzteblatt*. 2003;100(23):A 1632.
96. Meng X-L, Rosenthal R, Rubin DB. Comparing correlated correlation coefficients. *Psychological Bulletin*. 1992;111(1):172-5.
97. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, Slawin KM, Marks LS, Loeb S, Broyles DL, Shin SS, Cruz AB, Chan DW, Sokoll LJ, Roberts WL, van Schaik RH, Mizrahi IA. 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.
98. Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE, Sigal BM, Johnstone IM. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *The Journal of Urology*. 2000;163(4):1155-60.
99. Srigley JR. Key issues in handling and reporting radical prostatectomy specimens. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2006;130(3):303-17.
100. Wolters T, Roobol MJ, van Leeuwen PJ, van den Bergh RC, Hoedemaeker RF, van Leenders GJ, et al Schröder FH, van der Kwast TH. Should pathologists routinely report prostate tumour volume? The prognostic value of tumour volume in prostate cancer. *European Urology*. 2010;57(5):821-9.
101. Bostwick DG, Qian J, Bergstralh E, Dundore P, Dugan J, Myers RP, Oesterling JE. Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostate cancer. *The Journal of Urology*. 1996;155(4):1361-7.

102. Humphrey PA, Vollmer RT. Percentage carcinoma as a measure of prostatic tumor size in radical prostatectomy tissues. *Modern Pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 1997;10(4):326-33.
103. McNeal JE. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Human Pathology.* 1992;23(3):258-66.
104. Castiglione F, Dell'Oglio P, Tosco L, Everaerts W, Albersen M, Hakim L, Van den Broeck T, Moris L, Claessens F, Briganti A, Montorsi F, Van Poppel H, Joniau S. Tumor Volume and Clinical Failure in High-Risk Prostate Cancer Patients Treated With Radical Prostatectomy. *The Prostate.* 2016.
105. Renshaw A. Assessment of morphometric measurements of prostate carcinoma volume. *Cancer.* 2002;94(8):2309-10.
106. Weiss BE, Wein AJ, Malkowicz SB, Guzzo TJ. Comparison of prostate volume measured by transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging: is transrectal ultrasound suitable to determine which patients should undergo active surveillance? *Urologic Oncology.* 2013;31(8):1436-40.
107. Perera M, Lawrentschuk N, Bolton D, Clouston D. Comparison of contemporary methods for estimating prostate tumour volume in pathological specimens. *BJU International.* 2014;113 Suppl 2:29-34.
108. Carvalhal GF, Daudi SN, Kan D, Mondo D, Roehl KA, Loeb S, Catalona WJ. Correlation between serum prostate-specific antigen and cancer volume in prostate glands of different sizes. *Urology.* 2010;76(5):1072-6.
109. Carvalhal GF, Humphrey PA, Thorson P, Yan Y, Ramos CG, Catalona WJ. Visual estimate of the percentage of carcinoma is an independent predictor of prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy. *Cancer.* 2000;89(6):1308-14.
110. Ramos CG, Roehl KA, Antenor JA, Humphrey PA, Catalona WJ. Percent carcinoma in prostatectomy specimen is associated with risk of recurrence after radical prostatectomy in patients with pathologically organ confined prostate cancer. *The Journal of Urology.* 2004;172(1):137-40.
111. Renshaw AA, Richie JP, Loughlin KR, Jiroutek M, Chung A, D'Amico AV. Maximum diameter of prostatic carcinoma is a simple, inexpensive, and independent predictor of prostate-specific antigen failure in radical prostatectomy specimens. Validation in a cohort of 434 patients. *American Journal of Clinical Pathology.* 1999;111(5):641-4.
112. Le JD, Tan N, Shkoliar E, Lu DY, Kwan L, Marks LS, Huang J, Margolis DJ, Raman SS, Reiter RE. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *European Urology.* 2015;67(3):569-76.
113. Swanson GP, Epstein JI, Ha CS, Kryvenko ON. Pathological characteristics of low risk prostate cancer based on totally embedded prostatectomy specimens. *The Prostate.* 2015;75(4):424-9.
114. Chiu PK, Lai FM, Teoh JY, Lee WM, Yee CH, Chan ES, Hou SM, Ng CF. Prostate Health Index and %p2PSA Predict Aggressive Prostate Cancer Pathology in Chinese Patients Undergoing Radical Prostatectomy. *Annals of Surgical Oncology.* 2016;23(8):2707-14.
115. Davidson DD, Koch MO, Lin H, Jones TD, Biermann K, Cheng L. Does the size matter?: Prostate weight does not predict PSA recurrence after radical prostatectomy. *American Journal of Clinical Pathology.* 2010;133(4):662-8.
116. Cantiello F, Russo GI, Cicione A, Ferro M, Cimino S, Favilla V, Perdonà S, De Cobelli O, Magno C, Morgia G, Damiano R. PHI and PCA3 improve the prognostic performance of PRIAS and Epstein criteria in predicting insignificant prostate cancer in men eligible for active surveillance. *World Journal of Urology.* 2016;34(4):485-93.

117. Filella X, Foj L, Mila M, Auge JM, Molina R, Jimenez W. PCA3 in the detection and management of early prostate cancer. *Tumour Biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2013;34(3):1337-47.
118. Ross AE, Loeb S, Landis P, Partin AW, Epstein JI, Kettermann A, Feng Z, Carter HB, Walsh PC. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *Journal of Clinical Oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(17):2810-6.
119. Braun K, Ahallal Y, Sjoberg DD, Ghoneim T, Dominguez Esteban M, Mulhall J, Vickers A, Eastham J, Scardino PT, Touijer KA. Effect of repeated prostate biopsies on erectile function in men on active surveillance for prostate cancer. *The Journal of Urology*. 2014;191(3):744-9.

## ***Eidesstattliche Versicherung***

Ich, Britt Katinka Groß, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Ist der Serumparameter Prostate Health Index (PHI) abhängig vom Tumorzellen? - Eine Untersuchung an 196 Patienten mit radikaler Prostatektomie“ 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](http://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

## *Danksagung*

Für die überaus freundliche und geduldige Betreuung dieser Arbeit sowie für die vielen wertvollen Anregungen danke ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Frank Friedersdorff. Ebenfalls möchte ich Ihnen danken, dass Sie jederzeit, trotz Arbeitsbelastung im klinischen Alltag, wissenschaftliche Beratung und Hilfestellung gaben.

Ich danke Ihnen, Herr Prof. Dr. med. Carsten Stephan, für Ihre geduldige und überaus freundliche fachliche Betreuung des schriftlichen Teils der Doktorarbeit und für Ihre Koordination der fächerübergreifenden Zusammenarbeit von urologischem und pathologischem Institut.

Herrn Dr. med. Ergin Kilic gebührt ebenfalls mein tiefer Dank. Ein halbes Jahr lang haben Sie den praktischen Teil dieser Arbeit begleitet und in dieser Zeit mit Ihrer Fachkompetenz, Geduld und Hilfsbereitschaft die Begutachtung der histologischen Präparate unterstützt.

Bei Ihnen, Herr Prof. Dr. med. Klaus Jung, möchte ich mich bedanken, für Ihre Freundlichkeit bei der finalen Begutachtung von Publikation und Doktorarbeit mit so viel Geduld und Ausführlichkeit zu erläutern, mit welchem Kalkulator (Meng et al.) die Ergebnisse der Korrelationsstatistik zu einander in Beziehung zu setzen sind.

Für das Lesen meiner Arbeit und die nützlichen Hinweise möchte ich meinem guten Freund Sebastian Stricker danken.

Dafür, wie Ihr mich unterstützt und an mich glaubt, nicht nur bei dieser Arbeit, sondern in allen Lebenslagen. Widme ich meinen Dank in Liebe:

Meinen Eltern.

## *Lebenslauf*

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

