

Diplomarbeit

**Korrelation des PCA3-Scores mit dem  
Gesamttumorvolumen des Prostatakarzinoms und  
den nach einzelnen Gleason-Graden stratifizierten  
Tumorumenanteilen**

eingereicht von

**Katrin Mayrhofer**

Mat.Nr.: 0433377

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Urologie**

unter der Anleitung von

**ao. Univ.-Prof. Dr. Herbert Augustin**

und

**Ass.-Prof. Dr. Sebastian Mannweiler**

Graz, 18. Oktober 2011

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, 18. Oktober 2011*



## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Herbert Augustin für die engagierte Betreuung und Hilfestellung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken. Er ist für mich aufgrund seiner außerordentlich korrekten, umsichtigen und überaus angenehmen Art zugleich als Arzt, Chirurg und Wissenschaftler ein großes Vorbild.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Ass.-Prof. Dr. Sebastian Mannweiler für die histopathologische Befundung der Präparate und das kollegiale Klima während unserer Zusammenarbeit. Durch sein Engagement wurde diese Arbeit überhaupt erst möglich.

Herrn Dr. Fedor Daghofer möchte ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten danken.

Nicht zuletzt danke ich Herrn OA Dr. Marco Auprich für seine fachliche Expertise und das Mitwirken an der Arbeit.

## Zusammenfassung

**Zielsetzung:** Das Prostatakarzinom ist das häufigste Malignom des Mannes. Da es sich beim Prostatakarzinom um eine biologisch sehr heterogene Tumorerkrankung handelt, ist eine gute Prognoseabschätzung wesentlich, um adäquate Therapieentscheidungen treffen zu können. Der PCA3-Test ist ein neuer, vielversprechender molekularer Marker in der Prostatakarzinomdiagnostik. Eine prognostische Aussagekraft des PCA3-Scores über die Aggressivität eines Karzinoms könnte bei der Therapiewahl sehr hilfreich sein. In unserer Studie wurde die Wertigkeit des histopathologischen Gratings als Einflussfaktor auf einen möglichen Zusammenhang zwischen PCA3-Score und Tumolvolumen evaluiert.

**Methoden:** Im Zeitraum von 1. September 2008 bis 31. Dezember 2010 unterzogen sich insgesamt 258 Patienten mit bioptisch gesichertem Prostatakarzinom an der Universitätsklinik für Urologie des LKH Graz einer radikalen retropubischen Prostatektomie. Bei 127 Patienten wurde der PCA3-Score mittels PROGNSA™ PCA3 Test erhoben und eine vollständige Tumorummetrie des Prostatektomiepräparates durchgeführt. Zur statistischen Auswertung wurde eine Spearman Rho Korrelationsanalyse, sowie eine multivariate Regressionsanalyse herangezogen.

**Ergebnisse:** Der PCA3-Score korrelierte nicht signifikant mit dem Gesamt-Tumolvolumen ( $r = 0,131$ ,  $p = 0,142$ ). Es zeigte sich auch in nach einzelnen Gleason-Scores stratifizierten Gruppen kein Zusammenhang zwischen PCA3 und Gesamt-Tumolvolumen. Die einzige signifikante Korrelation zwischen PCA3-Score und Tumolvolumen ließ sich in der Gruppe der Karzinome, deren primärer Tumoranteil mittelgradig (Gleason-Grad 3) differenziert war, nachweisen ( $r = 0,247$ ,  $p = 0,024$ ). In den übrigen Gruppen war diese nicht signifikant. Eine multivariate Regressionsanalyse konnte zeigen, dass der PCA3-Score keinen signifikanten Prädiktor für das Gesamt-Tumolvolumen des Prostatektomiepräparates darstellt.

**Schlussfolgerung:** Der histologische Differenzierungsgrad hat im Allgemeinen keinen signifikanten Einfluss auf einen Zusammenhang zwischen PCA3-Score und Tumolvolumen. Der PCA3-Score besitzt keinen prognostischen Wert bezüglich der Aggressivität eines Karzinoms.

## Abstract

**Objective:** Prostate cancer is the most common malignancy in men. Due to the fact that prostate cancer is a biologically heterogeneous tumor, a good prognostic evaluation is essential in order to choose appropriate treatment. The PCA3 test is a new promising molecular marker in the diagnosis of prostate cancer. A prognostic value of PCA3 on the aggressiveness of cancer could be very helpful in treatment decisions. In our study we have investigated the value of histopathological grading as an influencing factor to a possible correlation between PCA3 score and tumor volume.

**Methods:** Between September 2008 and December 2010, 258 men underwent radical retropubic prostatectomy at the Department of Urology, University Hospital Graz. In 127 patients, urinary PCA3 score was quantified using PROGENSA™ PCA3 test and correlated with tumor volumetry data of each prostatectomy specimen using Spearman rank correlation analysis.

**Results:** In this patient cohort PCA3 scores did not correlate significantly with total tumor volume ( $r = 0.131$ ,  $p = 0.142$ ). A correlation between PCA3 and total tumor volume was not observed for different patient groups stratified according to individual Gleason scores. The only significant correlation between PCA3 score and tumor volume was to be found in carcinomas whose primary tumor component showed moderate (Gleason grade 3) differentiation ( $r = 0.247$ ,  $p = 0.024$ ). We did not find a correlation in any other group. A multivariate regression analysis showed that PCA3 score is not a significant predictor of total tumor volume.

**Conclusion:** In general the histological grade of differentiation has no significant effect on a correlation between PCA3 score and tumor volume. In this study we could not prove the prognostic value of PCA3 regarding the potential aggressiveness of a tumor.

# Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN.....	III
ZUSAMMENFASSUNG.....	IV
ABSTRACT .....	V
INHALTSVERZEICHNIS .....	VI
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN .....	VII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	X
TABELLENVERZEICHNIS .....	XI
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1 DIE PROSTATA .....	1
1.1.1 Anatomie und Topographie der Prostata .....	1
1.1.2 Histologischer Aufbau der Prostata .....	2
1.1.3 Physiologie der Prostata .....	3
1.2 DAS PROSTATAKARZINOM .....	4
1.2.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms.....	4
1.2.2 Ätiologie des Prostatakarzinoms .....	6
1.2.2.1 Gesicherte Risikofaktoren .....	6
1.2.2.2 Potentielle Risikofaktoren .....	8
1.2.3 Pathologie des Prostatakarzinoms .....	9
1.2.3.1 Manifestationsformen.....	9
1.2.3.2 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung.....	10
1.2.3.3 Tumorwachstum und -ausbreitung.....	10
1.2.3.4 Histopathologie des Prostatakarzinoms.....	12
1.2.3.5 Prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN).....	12
1.2.3.6 Histologisches Grading nach Gleason .....	13
1.2.4 Diagnostik des Prostatakarzinoms .....	14
1.2.4.1 Klinik .....	14
1.2.4.2 Digital rektale Untersuchung (DRU).....	15
1.2.4.3 Prostataspezifisches Antigen (PSA) .....	16
1.2.4.4 PSA-basiertes Prostatakarzinom-Screening .....	20
1.2.4.5 Bildgebende Verfahren .....	21
1.2.4.6 Stanzbiopsie der Prostata .....	25
1.2.4.7 Staging .....	27
1.2.5 Therapie des Prostatakarzinoms .....	29
1.2.5.1 Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms .....	30
1.2.5.2 Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms .....	40
1.2.5.3 Therapie des biochemischen Rezidivs (BCR) nach primär kurativer Therapie .....	46
1.3 DER PCA3-TEST.....	49
1.3.1 Allgemeines.....	49
1.3.2 Durchführung und Verfahren .....	49
1.3.3 Klinische Bedeutung.....	50
<b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>52</b>
2.1 PATIENTEN .....	52
2.2 METHODEN .....	52
2.3 STATISTISCHE ANALYSEN.....	54
<b>3 ERGEBNISSE.....</b>	<b>56</b>
<b>4 DISKUSSION.....</b>	<b>63</b>
<b>5 LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>68</b>

## Glossar und Abkürzungen

%fPSA	PSA-Ratio
°C	Grad Celsius
3D-CRT	3-dimensional conformal radiation therapy
3D-CT	dreidimensionale Computertomographie
3D-TRUS	dreidimensionaler transrektaler Ultraschall
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ADC	apparent diffusion coefficient
ADT	Androgendeprivationstherapie
AP	alkalische Phosphatase
AS	Active Surveillance
ASAP	atypical small acinar proliferation
AUC	area under the curve
BCR	biochemisches Rezidiv
BPH	benigne Prostatahyperplasie
BT	Brachytherapie
bzw.	beziehungsweise
C	Kohlenstoff
ca.	circa
CD-TRUS	Color-Doppler TRUS
cm	Zentimeter
cm <sup>3</sup>	Kubikzentimeter
CSAP	cryosurgical ablation of the prostate
CT	Computertomographie
C-TRUS	Computer-assistierter transrektaler Ultraschall
DES	Diethylstilbestrol
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DHT	Dihydrotestosteron
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRU	digital rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
EBRT	external beam radiation therapy
ERSPC	European randomized screening for prostate cancer
F	Flourid
fPSA	freies PSA
FSH	follikelstimulierendes Hormon
g	Gramm
G	Gauche

GnRH	Gonadotropin Relasing Hormon
GP	Gleason-Pattern
GS	Gleason-Score
Gy	Gray
HE	Hämatoxilin-Eosin
HDR-BT	High-Dose-Rate Brachytherapie
HGPIN	High-Grade prostatische intraepitheliale Neoplasie
HIFU	high-intensity focused ultrasound
HPC1	hereditäres Prostatakarzinom 1
HPCX	hereditäres Prostatakarzinom X
IGRT	image-guided radiation therapy
IMRT	intensity-modulated radiation therapy
IPSS	international prostate symptom score
JÜR	Jahres-Überlebensrate
LDR-BT	Low-Dose-Rate Brachytherapie
LGPIN	Low-Grade prostatische intraepitheliale Neoplasie
LH	luteinisierendes Hormon
LHRH	luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
M.	Musculus
MAB	maximale Androgenblockade
MHz	Megahertz
mind.	mindestens
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm <sup>3</sup>	Kubikmillimeter
MR	Magnetresonanz
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
ng	Nanogramm
OR	Odds-Ratio
PAP	prostataspezifische saure Phosphatase
PCa	Prostatakarzinom
PCA3	prostate cancer gene 3
PD-TRUS	Power-Doppler TRUS
PET	Positronenemissionstomographie
pH	pH-Wert
PIN	prostatische intraepitheliale Neoplasie
PLA	pelvine Lymphadenektomie
PLCO	prostate, lung, colorectal and ovary
prim.	primär
PSA	prostataspezifisches Antigen

PSAD	PSA Dichte
PSADT	PSA Doubling Time
PSAV	PSA Velocity
PV	Gesamt-Prostatavolumen
R1	positiver Resektionsrand
RNA	Ribonukleinsäure
ROC	receiver operating characteristic
RPE	radikale Prostatektomie
RRP	retropubische radikale Prostatektomie
SD	Standardabweichung
sek.	sekundär
SHBG	sex hormone binding globuline
sog.	sogenannt
Tab.	Tabelle
TNM	tumor-node-metastasis
tPSA	Gesamt-PSA
TRUS	transrektaler Ultraschall
TURP	transurethrale Resektion der Prostata
TV	Gesamt-Tumorvolumen
UICC	Union internationale contre le cancer
USA	United States of America
V.	Vena
v.a.	vor allem
vs.	versus
WW	Watchful Waiting
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

# Abbildungsverzeichnis

<b>ABB. 1:</b> TOPOGRAPHISCHE ANATOMIE DER PROSTATA .....	2
<b>ABB. 2:</b> BÖSARTIGE NEUBILDUNGEN DER PROSTATA IM ZEITVERLAUF .....	5
<b>ABB. 3:</b> AUSBREITUNG DES PROSTATAKARZINOMS.....	11
<b>ABB. 4:</b> MODIFIZIERTES GLEASON-SYSTEM.....	14
<b>ABB. 5:</b> DIGITAL-REKTALE UNTERSUCHUNG .....	15
<b>ABB. 6:</b> TECHNIK DER ULTRASCHALLGESTEUERTEN TRANSREKTALEN STANZBIOPSIE.....	26
<b>ABB. 7:</b> PROGRAMM PIXELPROSTATE .....	53

## Tabellenverzeichnis

<b>TAB. 1:</b> TNM-KLASSIFIKATION DES PROSTATAKARZINOMS DER UICC .....	10
<b>TAB. 2:</b> PROSTATAKARZINOMRISIKO IN RELATION ZU NIEDRIGEN PSA-WERTEN .....	17
<b>TAB. 3:</b> ALTERSABHÄNGIGE PSA-SCHWELLENWERTE NACH OESTERLING.....	18
<b>TAB. 4:</b> RISIKOGRUPPENSTRATIFIZIERUNG NACH D'AMICO .....	30
<b>TAB. 5:</b> KOMPLIKATIONS RATEN NACH RADIKALER PROSTATEKTOMIE .....	32
<b>TAB. 6:</b> KLINISCHE DATEN DES STUDIENKOLLEKTIVS .....	56
<b>TAB. 7:</b> HISTOPATHOLOGISCHE DATEN DES PROSTATEKTOMIEPRÄPARATES.....	57
<b>TAB. 8:</b> TUMORVOLUMETRISCHE DATEN DES PROSTATEKTOMIEPRÄPARATES .....	57
<b>TAB. 9:</b> VERGLEICH PT2- UND PT3-KARZINOME .....	58
<b>TAB. 10:</b> CHARAKTERISTIKA DER INSIGNIFIKANTEN KARZINOME .....	59
<b>TAB. 11:</b> KORRELATIONEN ZWISCHEN PCA3 UND TV IN ABHÄNGIGKEIT VOM GLEASON-SCORE .....	60
<b>TAB. 12:</b> KORRELATIONEN ZWISCHEN PCA3 UND TV IN ABHÄNGIGKEIT VOM PRIMÄREN GLEASON-GRAD... ..	61
<b>TAB. 13:</b> KORRELATIONEN ZWISCHEN PCA3 UND TV IN ABHÄNGIGKEIT VOM HÖCHSTGRADIGEN GLEASON-PATTERN.....	61
<b>TAB. 14:</b> KORRELATIONEN ZWISCHEN PCA3 UND ANTEILIGEM TV AM PV IN ABHÄNGIGKEIT VOM GLEASON-SCORE.....	62
<b>TAB. 15:</b> EINFLUSS PRÄOPERATIVER FAKTOREN AUF DAS GESAMT-TUMORVOLUMEN.....	62

# 1 Einleitung

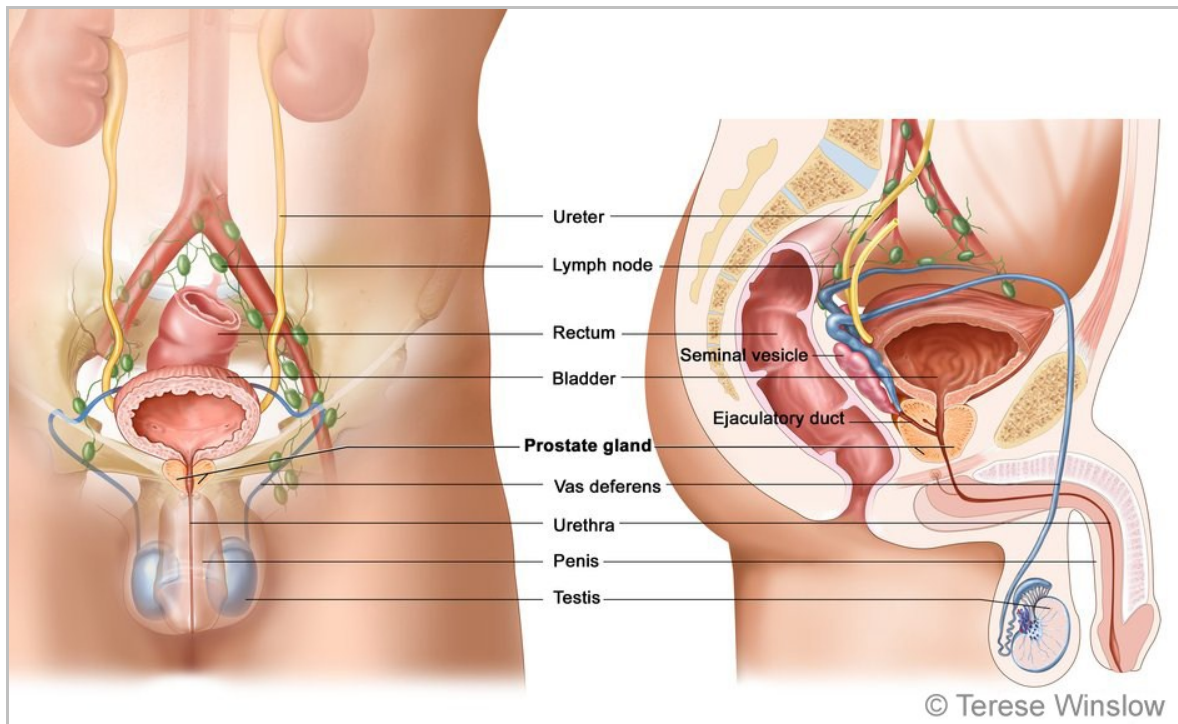
## 1.1 Die Prostata

### 1.1.1 Anatomie und Topographie der Prostata

Die Prostata ist ein fibromuskuläres drüsiges Organ, das in Form und Größe in etwa einer Edelkastanie entspricht. Die normale Prostata wiegt etwa 20 g, ist 3 cm lang, 4 cm breit, 2 cm dick und umfasst ringförmig die männliche Harnröhre auf einer Strecke von ca. 2,5 cm. Mit der nach kranial gerichteten Basis grenzt sie an den Boden der Harnblase, kaudal erreicht sie mit der Spitze (Apex) das Diaphragma urogenitale.<sup>1,2</sup> Die ventrale Fläche weist gegen die Symphyse, an deren Dorsalfläche sie durch die Ligamenta puboprostatica und den M. puboprostaticus fixiert ist.<sup>3</sup> Nach dorsal hin wird sie durch die Denonvillier'sche Faszie vom Rektum abgegrenzt.<sup>1</sup> Seitlich liegt die Prostata dem pubococcygealen Anteil des M. levator ani auf und steht direkt mit der darüber liegenden Fascia endopelvina in Verbindung.<sup>4</sup> In ihrer Längsachse wird die Prostata von der Harnröhre durchquert. Die Harnröhre besitzt in ihrer Tunica muscularis eine innere longitudinale Muskelschicht als kontinuierliche Fortsetzung der trigonalen Detrusormuskulatur, deren Fasern in den Drüsenkörper der Prostata einstrahlen. Im präprostatistischen Bereich sind diese Muskelfasern zirkulär angeordnet und repräsentieren den glatten Sphincter internus des Mannes.<sup>3</sup>

Dorsokranial der Prostata liegen die Samenblasen, deren Ausführungsgänge sich mit den Ductus deferentes zu den Ductus ejaculatorii vereinigen. Diese ziehen von posterior schräg durch die Prostata hindurch, um am Colliculus seminalis nur wenig oberhalb des Sphincter externus urethrae in die prostatiche Harnröhre zu münden.<sup>1,2</sup> Umgeben ist die Prostata von einer Kapsel aus Kollagen, Elastin und reichlich glatter Muskulatur.<sup>4</sup> In einer Fettschicht eingebettet zwischen Prostatakapsel und Denonvillier'schen Faszie befinden sich dorsolateral der Prostata die paarigen neurovaskulären Bündel. Von dort aus ziehen Nerven und Blutgefäße in die Prostata und versorgen diese.<sup>5</sup>

Anatomisch wird die Prostata nach Lowsley in 5 Lappen unterteilt: Einen anterioren, posterioren, medianen, rechten und linken lateralen Lappen.



**Abb. 1:** Topographische Anatomie der Prostata [6]

Die arterielle Gefäßversorgung der Prostata wird durch Äste der Aa. vesicalis inferiores, Aa. pudendae internae und der Aa. rectales mediae gewährleistet.

Der venöse Abfluss erfolgt von den prostatistischen Venen über den Plexus venosus prostaticus (Santorini), der in Verbindung mit der tiefen V. dorsalis penis steht, in die V. iliaca interna.

Die Lymphgefäße der Prostata drainieren über die sakralen, vesikalen, externen sowie internen iliakalen und obturatoriellen Lymphknoten.

Innerviert wird die Prostata sympathisch als auch parasymphatisch aus dem Plexus pelvici.<sup>1,2,3</sup>

### 1.1.2 Histologischer Aufbau der Prostata

Die Prostata besteht im Allgemeinen aus exokrinen Drüsen mit deren assoziierten Gangstrukturen und umgebendem Stroma.<sup>5</sup> Oberflächlich abgegrenzt wird sie durch eine dünne Kapsel aus faserigem Bindegewebe und glatten Muskelzellen. Die 30 - 50 Prostatadrüsen münden über ca. 15 - 30 Ausführungsgänge hauptsächlich offen zwischen Verumontanum und Blasen Hals in die prostatistische Harnröhre.<sup>1,7</sup> Die Drüsen sind weitgehend tubuloalveolär mit relativ einfachen Verzweigungen aufgebaut und mit Epithel

ausgekleidet.<sup>4</sup> Den Hauptanteil des kubisch bis zylindrischen Drüsenepithels bilden sekretorische Zellen, in die vereinzelt neuroendokrine Zellen eingestreut sind. Diese sekretorischen Zellen besitzen Androgenrezeptoren und sind androgenabhängig. Unterhalb der Epithelzellen befindet sich in den Azini eine Schicht aus abgeflachten Basalzellen, die einer Basalmembran aufsitzen. Diese Basalzellen stellen das proliferative Kompartiment des Drüsenepithels dar. Im Unterschied zu den sekretorischen Zellen zeigen sie weder sekretorische Aktivität noch PSA-Expression. Jeder Azinus wird durch eine dünne Schicht aus glatten Muskelzellen und bindegewebigen Stromazellen umgeben.<sup>4,5</sup> Das Stroma gibt der Prostata ihre feste Konsistenz und ist für die Struktur und Funktion des Drüsenepithels unabdingbar. Es enthält neben kollagenen und elastischen Bindegewebsfasern ein Geflecht aus zahlreichen glatten Muskelzellen, die bei der Ejakulation das Sekret der Drüsen auspressen. Durchzogen wird das Stroma von reichlich Nervenfasern, Blut- und Lymphgefäßen. Ebenso ist darin das für die Bildung des Dihydrotestosterons notwendige Enzym 5 $\alpha$ -Reduktase enthalten.<sup>7</sup> Direkt unter dem Übergangsepithel der prostatistischen Harnröhre liegen die periurethralen Drüsen.<sup>1</sup>

Nach McNeal können innerhalb der Prostata 4 Zonen unterschieden werden. Jede Zone hat spezifische histologische und biologische Merkmale. Die Beziehung der Zone zur Harnröhre stellt einen zentralen anatomischen Referenzpunkt.

- Das **anteriore fibromuskuläre Stroma** bildet die gesamte vordere Fläche der Prostata. Es besteht überwiegend aus glatter Muskulatur und Bindegewebe.
- Die dorsokranial gelegene **zentrale Zone** umschließt die Ductus ejaculatorii und beinhaltet ca. 25 % der Drüsen.
- Die **Transitionalzone** umfasst etwa 5 % des Drüsengewebes. Sie umgibt die Harnröhre zwischen dem Samenhügel und Harnblasenhals.
- Die posterolateral gelegene **periphere Zone** bildet den größten Anteil der Prostata und nimmt über 70 % des Drüsengewebes ein.<sup>8</sup>

### 1.1.3 Physiologie der Prostata

Die Prostata hat im Allgemeinen zwei wichtige Aufgaben: Die Sekretbildung und eine Ventilfunktion zur Kontrolle des Harn- und Samenflusses.

Die Prostatadrüsen bilden ein milchig-trübes, dünnflüssiges, leicht saueres (pH 6,4) Sekret, das etwa 20 % des gesamten Samenvolumens ausmacht. Darin enthalten sind neben

Phosphatasen (PAP) und Proteasen (PSA) zur Verflüssigung des Spermas auch Spermin (Schutz der Spermien-DNA), Spermidin, Zink (beeinflusst Testosteronmetabolismus der Prostata), Zitronensäure (Puffer), Prostataglandine (Uterusstimulation) und Immunglobuline.

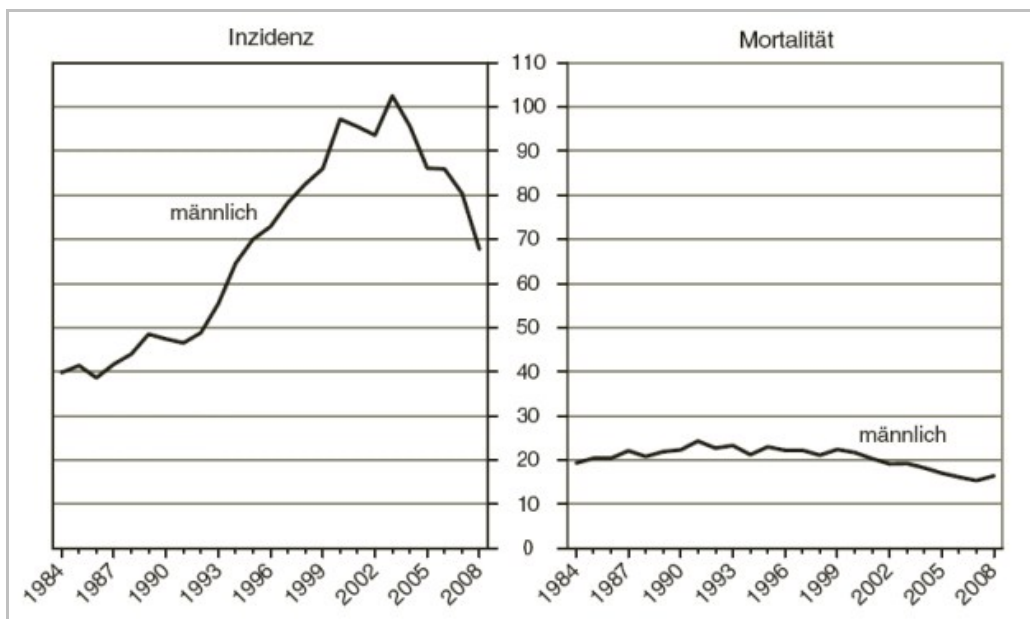
Zusätzlich zu ihrer Funktion als Drüse ist die Prostata auch Schaltstelle für die Harn- und Samenwege. Während der Miktion, die hauptsächlich unter parasymphathischem Einfluss erfolgt, verschließt die Muskulatur der Prostata die Ductus ejaculatorii und Ausführungsgänge der Prostatadrüsen, um so das Eindringen von Urin zu verhindern. Bei der Ejakulation führt die sympathische Aktivierung zur Kontraktion des glattmuskulären Stromas. Dadurch wird das Sekret der Prostatadrüsen in die Harnröhre ausgepresst und vermischt sich dort mit Spermien und Samenblasensekret. Durch den gleichzeitigen Verschluss des Blasenhalsses wird eine retrograde Ejakulation verhindert.<sup>9,10</sup>

Wachstum und Funktion der Prostata werden durch Androgene gesteuert und unterliegen übergeordneten Regelmechanismen. Das vom Hypothalamus produzierte Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH oder LHRH) führt in der Hypophyse zu einer Freisetzung von LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon). LH bewirkt in den Leydig-Zellen der Hoden die Synthese von Testosteron. Im Blut ist der Großteil (98 %) des Testosterons an SHBG (sex hormone binding globuline) und Albumin gebunden und somit biologisch inaktiv. Das freie (ungebundene) Testosteron wird in die Prostata aufgenommen und dort durch das Enzym 5 $\alpha$ -Reduktase in das biochemisch aktivere Dihydrotestosteron (DHT) verstoffwechselt. Das gebildete DHT bindet an den Androgenrezeptor und führt so zur Aktivierung einer Signalkaskade, die durch direkte Interaktion mit der Zell-DNA die Transkription von androgenregulierten Genen steuert.<sup>11,12</sup>

## **1.2 Das Prostatakarzinom**

### **1.2.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms**

Das Prostatakarzinom ist mit 24 % aller diagnostizierten Krebserkrankungen in Österreich das häufigste Malignom des Mannes und steht an zweiter Stelle der krebsbedingten Todesursachen. Jährlich erkranken über 4.400 Männer an diesem Tumor und etwa 1.200 Patienten sterben daran.<sup>13</sup>



**Abb. 2:** Bösartige Neubildungen der Prostata im Zeitverlauf. Altersstandardisierte Raten auf 100.000 Personen [13]

Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität weisen weltweit große geographische und ethnische Unterschiede auf, während die Prävalenz weniger divergiert.<sup>14,15</sup> Die höchste Inzidenz findet sich in den USA (124,8/100.000), insbesondere in der Gruppe der afroamerikanischen Männer (185,4/100.000). China besitzt im Vergleich dazu mit 1,7/100.000 eine der niedrigsten Raten. Auch innerhalb Europas zeigt sich ein deutliches Nord-Süd-Gefälle (Schweden: 90,9/100.000 - Spanien: 35,9/100.000).

Die Mortalitätsraten variieren im weltweiten Vergleich viel weniger stark. Der Unterschied zwischen westlichen Industriestaaten und Entwicklungsländern ist eher gering. In Regionen mit überwiegend schwarzem Bevölkerungsanteil (Karibik, Schwarzafrika) ist die Mortalitätsrate generell höher als vergleichsweise in Europa oder Asien.<sup>16</sup>

Insgesamt hat sich die Inzidenz des Prostatakarzinoms über die letzten Jahrzehnte weltweit deutlich erhöht. Dieser Anstieg lässt sich gleichermaßen in Hoch- wie auch Niedrigrisikopopulationen beobachten. Als ursächlich dafür verantwortlich werden mehrere Entwicklungen angesehen. Bessere Vorsorge- und Screening-Programme ermöglichen die Früherkennung vieler Karzinome. Seit in den frühen 1990er Jahren der PSA-Test eingeführt wurde, zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Prostatakarzinominzidenz.<sup>14</sup> Bemerkbar war auch eine Verschiebung hin zu jüngeren Patienten mit früheren und günstigeren Stadien zum Diagnosezeitpunkt

(„Stadienmigration“). Die Zahl der weiter fortgeschrittenen Prostatakarzinome ging hingegen markant zurück.<sup>17</sup>

Ein Inzidenzanstieg war jedoch schon vor Einführung des PSA-Testes zu verzeichnen. Erklärt wird dieser zum Teil einerseits durch die verbesserte Dokumentation der Prostatakarzinomfälle und andererseits durch den Fortschritt in der medizinischen Versorgung.<sup>5</sup> Die wachsende Zahl an transurethralen Prostataresektionen führte durch die nachfolgende histologische Aufarbeitung des Materials zur vermehrten Entdeckung von Karzinomen.<sup>18</sup>

## **1.2.2 Ätiologie des Prostatakarzinoms**

Die exakten Ursachen für die Entstehung eines Prostatakarzinoms gelten weitgehend als unbekannt. Mittlerweile kennt man jedoch eine Reihe von Faktoren, die das Risiko einer Prostatakrebserkrankung erhöhen. Neben den wichtigsten Risikofaktoren wie Alter, genetischer Veranlagung und ethnischer Herkunft werden auch Umwelteinflüsse, Ernährung und Lebensstil diskutiert.<sup>5</sup>

### **1.2.2.1 Gesicherte Risikofaktoren**

#### **Alter**

Das Alter gilt als bedeutendster Risikofaktor für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms.<sup>5</sup> Im Gegensatz zu den meisten anderen Karzinomen, bei denen sich ein Altersgipfel der Inzidenz zeigt, steigt sie beim Prostatakarzinom mit zunehmendem Alter exponentiell an.<sup>19</sup>

Patienten, die unter 40 Jahren an einem Prostatakarzinom erkranken, sind eine ausgesprochene Seltenheit.<sup>5</sup> In der Altersgruppe der 35- bis 39-Jährigen liegt die Inzidenz bei 0,8/100.000 Männer und bei den 60- bis 64-Jährigen bei 567,4/100.000, während der Gipfel in der Altersgruppe der 70- bis 74-Jährigen mit 945,7/100.000 Männer erreicht wird.<sup>20</sup>

#### **Positive Familienanamnese**

Zumindest teilweise ist die Entstehung eines Prostatakarzinoms auch auf eine genetische Veranlagung zurückzuführen. Bereits seit über 50 Jahren ist eine familiäre Häufung von

Prostatakarzinomen bekannt.<sup>21</sup> Männer mit positiver Familienanamnese tragen ein erhöhtes Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Das Risiko steigt mit dem Verwandtschaftsgrad, der Anzahl der betroffenen Familienmitglieder und deren Alter zum Erkrankungszeitpunkt.<sup>22,23</sup> So hat ein Mann, dessen Vater oder Bruder betroffen ist, ein auf das Doppelte erhöhtes Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken als die männliche Vergleichspopulation.

Man unterscheidet zwischen sporadischen (negative Familienanamnese), familiären (zumindest zwei betroffene Familienmitglieder) und hereditären (mindestens 3 betroffene Familienmitglieder) Prostatakarzinomen. 10 - 20 % aller Prostatakarzinome in der Gesamtbevölkerung werden als familiär angesehen, in etwa die Hälfte davon macht vermutlich der hereditäre Subtyp des familiären Prostatakarzinoms aus.<sup>24</sup> Als Auslöser vermutet man dominant vererbte Gene mit hoher Penetranz. Vor allem bei jungen Patienten („early onset disease“) macht dieser Typ einen ungleich größeren Anteil aus. Hereditäre Prostatakarzinome werden im Mittel 6 - 7 Jahre früher diagnostiziert als sporadische. 75 % der betroffenen Männer versterben daran, wenn diese nicht frühzeitig entdeckt werden. Aus diesem Grund ist es wichtig, im Rahmen der urologischen Untersuchung auch eine Familienanamnese zu erheben und bei Bedarf diesen Patienten frühzeitige Vorsorgeuntersuchungen anzubieten.<sup>22</sup>

Durch Linkage-Analysen des Genoms von Hochrisikofamilien wurden mehrere potentielle Genloci beschrieben, auf denen sich Prädispositionsgene befinden. Zu diesen zählen:

- HPC1 auf 1q24-25
- PCAP auf 1q42.2-43
- HPCX auf Xq27-28
- HPC20 auf 20q13
- ELAC/HPC2 auf 17p
- 8p auf 8p22

In Folgestudien wurden diese Prädispositionsgene jedoch oft nicht bestätigt. Universelle klinische Bedeutung konnte bis dato keines dieser Gene erlangen.<sup>25</sup>

### **Ethnische Herkunft**

Als dritter mittlerweile etablierter nichtbeeinflussbarer Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms gilt die Ethnizität.<sup>5</sup> Aus Studien geht deutlich hervor, dass die afroamerikanische männliche Bevölkerung der USA eine deutlich höhere

Prostatakrebsinzidenz aufweist als vergleichsweise die weiße oder asiatische Bevölkerungsgruppe.<sup>20</sup> Vergleichbare Daten zu Europa sind nicht vorhanden.

Unterschiede im Prostatakrebsrisiko zwischen den verschiedenen Ethnien können drei Faktoren widerspiegeln: Unterschiede in der Exposition (exogene Faktoren), Unterschiede bei der Erkennung (reflektierende exogene Faktoren) und genetische Unterschiede (endogene Faktoren).<sup>26</sup>

### **1.2.2.2 Potentielle Risikofaktoren**

#### **Hormoneller Einfluss**

Seit der Arbeit von Huggins und Hodges im Jahre 1941 wird der Einfluss von Testosteron auf die Entstehung von Prostatakarzinomen kontrovers diskutiert.<sup>27</sup>

Testosteron gilt an sich nicht als präkanzerogen. Androgene stehen jedoch in Verdacht als Tumorpromotor das Fortschreiten von latenten zu klinisch signifikanten Prostatakarzinomen zu begünstigen.<sup>5</sup> Bisher konnte jedoch keine statistisch signifikante Assoziation zwischen Testosteron oder seinen Metaboliten und einem erhöhten Prostatakarzinomrisiko hergestellt werden.<sup>28</sup>

#### **Inflammatorische Prozesse**

Chronische Entzündungen der Prostata erhöhen das Risiko für ein Prostatakarzinom.<sup>29</sup> Ebenso ist das Erkrankungsrisiko durch eine positive Anamnese sexuell übertragbarer Krankheiten erhöht.<sup>30</sup> Erklärt wird dies durch die Aktivierung körpereigener Entzündungszellen, die bei der Infektabwehr toxische Substanzen bilden, welche in weiterer Folge zu DNA-Schädigungen führen können.<sup>31,32</sup> Antiinflammatorische Medikamente scheinen hingegen eine protektive Wirkung auf die Entstehung eines Karzinoms zu haben.<sup>33,34</sup>

#### **Exogene Faktoren**

Die Häufigkeit von Prostatakarzinomen, die bei Obduktionen entdeckt werden (sog. „latente Karzinome“), ist weltweit annähernd gleich. Diese Tatsache steht in scharfem Kontrast zu dem Umstand, dass die Inzidenz klinischer Karzinome große geographische Unterschiede aufweist. Diese Ergebnisse legen nahe, dass exogene Faktoren das Risiko des Fortschreitens von latenten zu klinischen Prostatakarzinomen beeinflussen.<sup>35</sup>

Unterstützt wird diese Hypothese durch Migrationsstudien, die eine Inzidenzzunahme innerhalb von Populationen, die von Regionen mit niedriger Inzidenz in solche mit deutlich höherer auswandern, verzeichnen.<sup>36</sup> So stieg das Prostatakarzinomrisiko japanischer Männer, die in die USA emigriert waren, mit der Dauer ihres Aufenthaltes deutlich an.<sup>37</sup> Hauptsächlich dafür verantwortlich gemacht werden die unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten. Die westliche Ernährungsweise mit einem hohen Gehalt an tierischen Fetten und Proteinen und eher geringem Ballaststoffanteil dürfte sich negativ auf die Prostatakarzinominzidenz auswirken. Im Gegensatz dazu scheint die traditionelle asiatische Ernährung (reich an Obst und Gemüse, arm an Fleisch und tierischen Fetten) eher karzinomprotektiv zu wirken.<sup>38</sup>

Zahlreiche andere Faktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum, Energieaufnahme, sexuelle Aktivität, Vasektomie, soziale Faktoren, Adipositas, körperliche Aktivität und Anthropometrie zeigten in Studien nur inkonsistente Ergebnisse oder negative Assoziationen für ein erhöhtes Prostatakarzinomrisiko.<sup>26</sup>

### 1.2.3 Pathologie des Prostatakarzinoms

#### 1.2.3.1 Manifestationsformen

Nach Mostofi werden 4 Kategorien des Prostatakarzinoms unterschieden:

- Das **latente Karzinom** wird zu Lebzeiten des Patienten nicht klinisch auffällig, sondern erst im Zuge der Obduktion durch den Pathologen entdeckt.
- Das **inzidentelle Karzinom** wird zufällig bei der histologischen Aufarbeitung von im Rahmen anderer Indikationen (z.B. TURP bei BPH) operativ gewonnenem Prostatagewebe gefunden.
- Das **okkulte Karzinom** wird erst durch das Auftreten von Metastasen diagnostiziert. Der Primärtumor bleibt dabei klinisch unauffällig.
- Das **klinisch manifeste Karzinom** wird aufgrund eines suspekten rektalen Tastbefundes, einer PSA-Erhöhung oder mit Hilfe einer bildgebenden Untersuchung (z.B. TRUS) diagnostiziert und nachfolgend stanzbioptisch verifiziert.<sup>39</sup>

### 1.2.3.2 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Das TNM-System (Tumor-Node-Metastasis) ist eine Klassifikation, die der Stadieneinteilung von malignen Tumoren dient. T beschreibt dabei die Ausdehnung des Primärtumors, N das Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen und M das Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen.<sup>40</sup>

T - Primärtumor	
<b>Tx</b>	Es kann keine Aussage zur Ausdehnung des Primärtumors getroffen werden.
<b>T1</b>	Der Tumor ist klein und nicht tastbar. Er wird zufällig im Rahmen einer Prostataoperation gefunden (Inzidentaltumor).
T1a	Der Tumor befällt weniger als 5 % des Gewebes.
T1b	Der Tumor befällt mehr als 5 % des Gewebes.
T1c	Der Tumor wurde durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert.
<b>T2</b>	Der Tumor liegt noch innerhalb der Prostatakapsel.
T2a	Der Tumor befällt weniger als 50 % eines Seitenlappens.
T2b	Der Tumor befällt mehr als 50 % eines Seitenlappens.
T2c	Der Tumor befällt beide Seitenlappen.
<b>T3</b>	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel hinaus ausgebreitet.
T3a	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet, ohne die Samenblasen zu befallen.
T3b	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet und befällt die Samenblasen.
<b>T4</b>	Der Tumor hat Nachbarstrukturen befallen (infiltriert) oder ist fixiert (unverschieblich).
N - Regionäre Lymphknoten	
<b>Nx</b>	Es kann keine Aussage zu regionären Lymphknotenmetastasen getroffen werden.
<b>N0</b>	Keine Metastasen in den regionären Lymphknoten.
<b>N1</b>	Metastasen in den regionären Lymphknoten.
M - Fernmetastasen	
<b>Mx</b>	Es kann keine Aussage zu Fernmetastasen getroffen werden.
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen nachweisbar.
<b>M1</b>	Der Tumor hat Fernmetastasen gebildet.
M1a	Metastasen in anderen Lymphknoten (nicht regionäre Lymphknoten).
M1b	Metastasen in den Knochen.
M1c	Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen.

Tab. 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms der UICC [40]

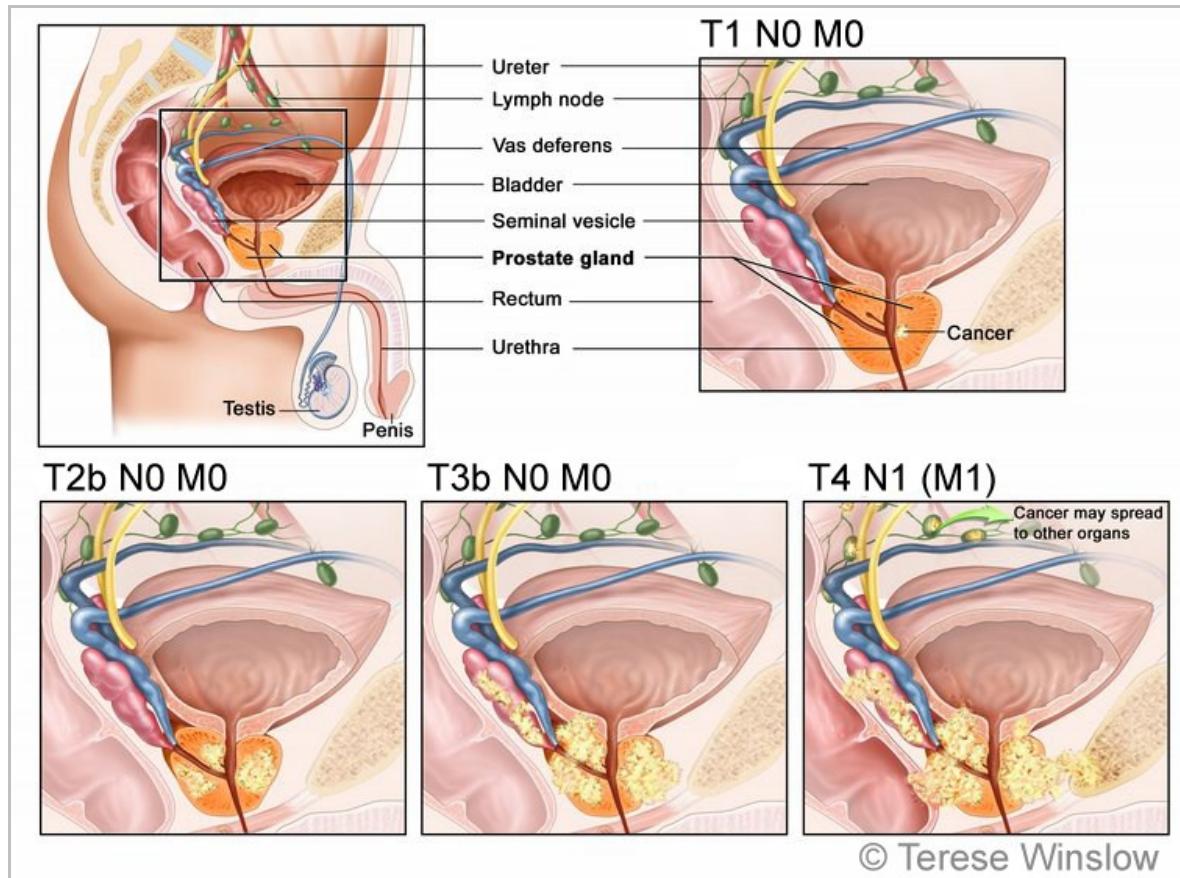
### 1.2.3.3 Tumorwachstum und -ausbreitung

Der bevorzugte Entstehungsort des Prostatakarzinoms ist in der peripheren Zone (80 %), nur etwa 20 % entstehen in der Transitionalzone.<sup>5</sup>

Die meisten klinisch tastbaren Prostatakarzinome sind überwiegend dorsal und dorsolateral gelegen. Fallweise können auch ausgedehnte Transitionalzonenkarzinome tastbar sein,

häufig werden diese jedoch im Rahmen einer TURP als inzidentelle Karzinome gefunden. Nicht palpable Tumoren, die erst durch eine Biopsie entdeckt werden, sind überwiegend peripher lokalisiert, nur 15 - 20 % davon in der Übergangszone. Große Tumoren können sich auch bis in die zentrale Zone erstrecken, diese ist indes nur extrem selten Ausgangspunkt eines Karzinoms. In mehr als 85 % ist ein multifokales Wachstum zu finden.<sup>41</sup>

Das lokal extraprostatiche Wachstum geschieht durch Invasion entlang von Nerven (über Perineuralspalten) oder die direkte Penetration der Kapsel bevorzugt im Bereich des Apex. Bei peripheren Karzinomen erfolgt die Ausbreitung typischerweise posterolateral, bei den selteneren Transitionalzonenkarzinomen entlang der Vorderseite der Drüse. Eine Infiltration der Samenblasen kann kontinuierlich über angrenzende Weichteile oder entlang der Ductus ejaculatorii erfolgen und ist ein Zeichen für lokal fortgeschrittenes Wachstum. Durch den Einbruch in Blut- und Lymphgefäße erfolgt die Metastasierung des Prostatakarzinoms in erster Linie in die regionären Lymphknoten und die Knochen des Beckens und Achsenskeletts.<sup>41</sup>



**Abb. 3:** Ausbreitung des Prostatakarzinoms [6]

### **1.2.3.4 Histopathologie des Prostatakarzinoms**

Die weitaus häufigste Form des Prostatakarzinoms ist das „gewöhnliche“ Adenokarzinom, das von den azinären Prostataepithelzellen ausgeht (ca. 95 %).<sup>5</sup> Duktale und sarkomatoide Karzinome zählen zu den seltenen Sonderformen des Adenokarzinoms. Sehr vereinzelt findet man in der Prostata auch Urothelkarzinome, Plattenepithelzellkarzinome und Basalzellkarzinome, sowie maligne Tumoren nichtepithelialen Ursprungs (Leiomyosarkome, Rhabdomyosarkome, Karzinoide).

Adenokarzinome der Prostata reichen von gut differenzierten Drüsen bildenden bis hin zu schlecht differenzierten Tumoren, deren Herkunft vom Prostataepithel nur mehr schwer nachvollziehbar ist.<sup>41</sup>

Kriterien für die Diagnose eines Prostatakarzinoms im HE-Schnitt:

- gestörte Drüsenarchitektur (Aufhebung der typischen Läppchenarchitektur, irreguläre Tumordrüsen) und fehlende Basalzellschicht
- Nachweis eines extraprostatatischen Wachstums oder perineuraler Infiltration von Prostataadrüsen
- abnorme Sekretprodukte (z.B. basophiler Schleim, Kristalloide)
- nukleäre Atypien der Tumorzellen (vergrößerte, irreguläre oder hyperchromatische Kerne mit prominenten Nukleolen) und Zytoplasmaveränderungen

Da manche dieser Kriterien auch bei nichtmalignen Veränderungen auftreten, können immunhistologische Zusatzuntersuchungen bei der Diagnosestellung helfen.<sup>5,41</sup>

Makroskopisch imponiert das Prostatakarzinom größtenteils als solider Tumor mit fest-derber Konsistenz und weist eine grau-weiße bis gelblich-orange Farbe auf. In der Regel geht der Tumor histologisch über die makroskopisch sichtbaren Grenzen hinaus. Einblutungen und Nekrosen sind selten.<sup>41</sup>

### **1.2.3.5 Prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN)**

Die prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN) ist eine neoplastische Transformation des sekretorischen Epithels innerhalb normal konfigurierter Prostatadrüsen. Eingeteilt wird sie in eine High-Grade- (HG PIN) und Low-Grade-PIN (LGPIN). Die Low-Grade-PIN ist

dabei nur schwer von gutartigem Prostatagewebe zu unterscheiden. Sie gilt nicht als Risikofaktor für die Entstehung eines Karzinoms und ist somit klinisch nicht relevant.

Die HGPIN gilt als mögliche Präkanzerose des Prostatakarzinoms. In Prostatae, die ein Karzinom enthalten, werden gehäuft größere Foci einer HGPIN nachgewiesen als vergleichsweise in gesunden Prostatae. Mit der Zunahme an HGPIN-Foci werden auch vermehrt multifokale Karzinome beobachtet. Die HGPIN ist – ähnlich wie das Prostatakarzinom – vor allem in der peripheren Zone der Drüse zu finden.<sup>42</sup>

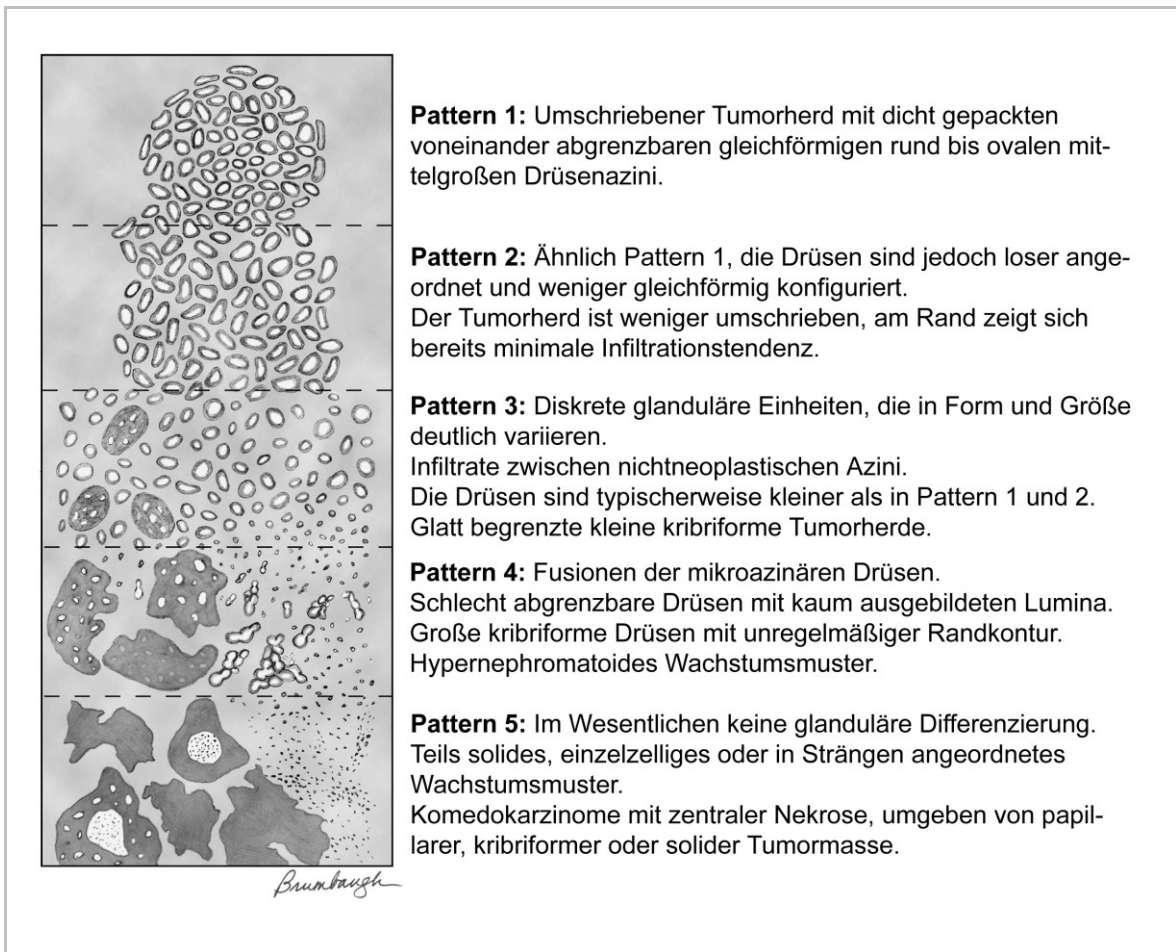
In 85 - 100 % der Präparate wird nach radikaler Prostatektomie eine HGPIN nachgewiesen. Die Inzidenz der HGPIN in Prostatabiopsien liegt bei 4 - 6 %.<sup>41</sup>

Das Serum-PSA wird durch das alleinige Vorhandensein einer HGPIN nicht beeinflusst.<sup>41,42</sup>

Davon abzugrenzen ist die ASAP (atypical small acinar proliferation). Sie ist keine Präkanzerose, sondern lediglich eine diagnostische Kategorie. Als ASAP werden suspekte kleine Drüsenproliferate bezeichnet, die mithilfe des zur Verfügung stehenden Materials (Biopsie) nicht sicher als Karzinom diagnostiziert werden können. Daraus ergibt sich in weiterer Folge die Notwendigkeit einer zeitnahen Re-Biopsie.<sup>5</sup>

### **1.2.3.6 Histologisches Grading nach Gleason**

Der Malignitätsgrad eines Tumors stellt die sicherste Korrelation zum klinischen Verlauf dar.<sup>5</sup> Das von dem amerikanischen Pathologen Donald F. Gleason in den 1960er-Jahren entwickelte Grading-System hat sich in der prognostischen Bewertung von Prostatakarzinomen weltweit durchgesetzt.<sup>43</sup> Seither war es einigen Veränderungen unterworfen, die 2005 durch die International Society of Urologic Pathologists Consensus Conference veröffentlicht wurden.<sup>44</sup> Es basiert allein auf der architektonischen histologischen Differenzierung des Tumors und definiert 5 histologische Muster (Gleason-Pattern) mit zunehmender Entdifferenzierung.



**Abb. 4:** Modifiziertes Gleason-System [44]

Prostatakarzinome wachsen häufig multifokal und weisen eine ausgeprägte morphologische Heterogenität auf. In der Regel liegt meist mehr als ein histologisches Muster innerhalb des Tumors vor. Angegeben werden das primäre (vorherrschende) und das sekundäre (zweithäufigste) Muster, die anschließend zu einem Gleason Score addiert werden. Findet sich nur ein Wachstumsmuster, wird es entsprechend verdoppelt.<sup>5,41</sup> Kommt ein zusätzliches (dritthäufigstes) Muster vor, kann es als tertiäres Gleason-Pattern angegeben werden, insofern dieses höhergradiger ist als die beiden vorangehenden.<sup>44</sup>

## 1.2.4 Diagnostik des Prostatakarzinoms

### 1.2.4.1 Klinik

Das Prostatakarzinom wird erst relativ spät symptomatisch. Im Frühstadium verursacht es aufgrund seiner vorwiegend peripheren Lokalisation meist keinerlei Beschwerden.

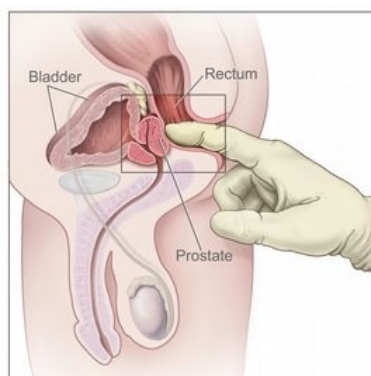
Durch die zunehmende lokale Tumorausbreitung und Infiltration von Nachbarstrukturen können obstruktive und irritative Miktionsbeschwerden (Blasenhals, Urethra), Hämatospermie und vermindertes Ejakulatvolumen (Ductus ejaculatorii, Samenblasen), erektile Dysfunktion (neurovaskuläre Bündel), sowie einseitige Harnstauung (Ureter) auftreten.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung zeigen sich durch metastatische Absiedelung Symptome wie Knochenschmerzen (Knochensubstanz), Anämie (Knochenmark) und Lymphödeme (pelvine Lymphknoten). In sehr seltenen Fällen kann es zu einer ektopen Hormonproduktion sowie disseminierter intravasaler Koagulation kommen.<sup>45</sup>

#### 1.2.4.2 Digital rektale Untersuchung (DRU)

Die digital rektale Untersuchung ist eine wesentliche diagnostische Methode zur Erkennung von Prostatakarzinomen. Sie kann relativ einfach von jedem Urologen durchgeführt werden und ist mit nur sehr geringen Aufwand und Kosten verbunden.<sup>46</sup>

Die Untersuchung erfolgt meist in Seitenlage mit stark abgewinkelten Beinen oder im Stehen mit vorgebeugtem Oberkörper. Der mit ausreichend Gleitgel eingefettete Zeigefinger des Untersuchers wird dabei vorsichtig in das Rektum eingeführt.<sup>25</sup> Auf diese Weise ist es möglich Form, Gesamtgröße, Konsistenz, Abgrenzbarkeit und die Verschieblichkeit der Prostata zur Rektumwand zu beurteilen. Naturgemäß können hierbei nur die dorsalen Anteile beurteilt werden, in der sich jedoch 70 % der Karzinome befinden.<sup>47</sup>



**Abb. 5:** Digital-rektale Untersuchung [48]

Die normale Prostata ist palpatorisch walnussgroß, flach, prallelastisch und seitlich gut abgrenzbar. Sie sollte eine glatte Oberfläche aufweisen und zur darüberliegenden Rektumschleimhaut verschieblich sein. Konsistenz erhöhungen wie isolierte Verhärtungen

oder Knotenbildung, eine höckrige Oberflächenbeschaffenheit oder eine schlecht bzw. nicht abgrenzbare Drüse sowie eine aufgehobene Verschieblichkeit gelten als karzinomverdächtig und müssen unbedingt weiter abgeklärt werden.<sup>49</sup> Ein suspekter Tastbefund stellt unabhängig vom PSA-Wert eine absolute Indikation zur Prostatabiopsie dar.<sup>35</sup>

Durch die DRU können Karzinome ab einem Volumen von etwa 0,2 ml entdeckt werden. Mehr als die Hälfte der auf diese Weise gefundenen Karzinome sind jedoch bei Diagnosestellung schon in einem lokal fortgeschrittenen Stadium. Bei 18 % der Patienten wird ein Karzinom alleine durch die DRU entdeckt. Diese machen vor allem im PSA-Bereich unter 4 ng/ml einen signifikanten Anteil aus.<sup>5,49</sup> Der positive prädiktive Wert eines suspekten Palpationsbefundes bei Männern mit einem PSA-Wert unter 4 ng/ml beträgt bis zu 30 %.<sup>50</sup>

Obwohl die digital-rektale Untersuchung nur geringe Sensitivität (59 %) aufweist, besitzt sie eine hohe Spezifität (94 %).<sup>51</sup> Die diagnostische Wertigkeit der DRU ist jedoch stark abhängig von der Erfahrung des Untersuchers und zeigt eine hohe Varianz.<sup>52</sup>

Als alleinige Früherkennungsmethode ist die DRU nicht zu empfehlen. Sie sollte jedoch ein fixer Bestandteil bei urologischen Routineuntersuchungen von Männern ab dem 45. Lebensjahr sein.<sup>5,49</sup>

### **1.2.4.3 Prostataspezifisches Antigen (PSA)**

Im Jahr 1979 gelang es Wang erstmals, das prostataspezifische Antigen (PSA) zu isolieren. Wang fand dieses Antigen sowohl in normalem, hypertrophem und malignem Prostatagewebe wie auch in Samenflüssigkeit und Serum, jedoch in keinem anderen menschlichen Gewebe.<sup>53</sup>

Nachdem 1980 die Arbeitsgruppe um Kuriyama eine Methode zur PSA-Messung im Serum entwickelte, begann sich in den darauffolgenden Jahren die PSA-Bestimmung zur Karzinomdiagnostik zu etablieren.<sup>54</sup>

Das PSA ist ein Glykoprotein, bestehend aus 240 Aminosäuren und mit einem Molekulargewicht von 33 000 Dalton.<sup>55</sup> Von Drüsenepithelzellen der Prostata sezerniert, dient es zur Verflüssigung des Ejakulates, welches ohne PSA koagulieren würde.<sup>56</sup> PSA-Konzentrationen im Prostatagewebe sind alters- bzw. testosteronabhängig.<sup>57</sup> Die Halbwertszeit von Serum-PSA liegt bei 2 bis 3 Tagen.<sup>56</sup> Im Blut findet sich PSA in 3

verschiedenen Formen: freies PSA, PSA gebunden an  $\alpha$ 1-Antichymotrypsin und an  $\alpha$ 2-Makroglobulin.<sup>55</sup>

Das PSA ist als Marker zwar organspezifisch, jedoch nicht karzinomspezifisch. Verschiedenste Ursachen können das Serum-PSA beeinflussen. Erhöhte Werte finden sich nicht nur bei Prostatakarzinomen, sondern auch bei entzündlichen Prozessen oder benigner Prostatahyperplasie (BPH). Ein Gramm Karzinomgewebe erhöht den Serum-PSA-Wert jedoch um den Faktor 10 mehr als die entsprechende Gewebsmenge an BPH (1 g BPH um 0,3 ng/ml; 1 g PCa um 3,5 ng/ml).<sup>58</sup> Ebenso können auch Manipulationen wie die digital-rektale Untersuchung der Prostata, transrektaler Ultraschall, transurethraler Katheterismus und auch transrektale Prostatabiopsien zu einer vorübergehenden Erhöhung des PSA im Serum führen.<sup>59</sup> Falsch niedrige PSA-Werte können durch die Einnahme von Medikamenten wie z.B. 5 $\alpha$ -Reduktasehemmern beobachtet werden.<sup>60</sup>

Der PSA-Wert ist ein kontinuierlicher Parameter. Je höher der Wert, desto wahrscheinlicher ist die Existenz eines Karzinoms.<sup>35</sup> Es gibt keinen allgemein akzeptierten Cut-off-Wert, über dem ein sprunghafter Anstieg der Häufigkeit von Prostatakarzinomen gezeigt werden konnte. Auch kann durch einen niedrigen PSA-Wert ein Karzinom niemals ausgeschlossen werden.<sup>46</sup> Auf diesen Erkenntnissen basierend wurden jedoch Referenzbereiche klassifiziert, die eine Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Karzinoms ermöglichen sollen. Ein Serum-Gesamt-PSA von < 4 ng/ml gilt als Niedrigrisikobereich. Zwischen 4 - 10 ng/ml zeigt sich eine diagnostische Grauzone, in der nicht sicher zwischen benignem und malignem Geschehen unterschieden werden kann. Werte von > 10 ng/ml sprechen deutlicher für ein Karzinom, hier liegt die Wahrscheinlichkeit, ein solches zu finden, bereits bei ca. 50%.<sup>5</sup>

PSA Wert (ng/ml)	PCa-Risiko
0 - 0,5	6,6 %
0,6 - 1,0	10,1 %
1,1 - 2,0	17,0 %
2,1 - 3,0	23,9 %
3,1 - 4,0	26,9 %

**Tab. 2:** Prostatakarzinomrisiko in Relation zu niedrigen PSA-Werten [61]

Eine Prostatabiopsie wird im Allgemeinen unabhängig vom rektalen Palpationsbefund ab einem PSA-Wert von 4 ng/ml empfohlen.<sup>46</sup>

Der positive prädiktive Wert für die Entdeckung eines Prostatakarzinoms im Bereich von 4 - 10 ng/ml liegt bei 12 - 32 %. Folglich werden in diesem Bereich rund 4 von 5 Männern unnötig einer Biopsie unterzogen.<sup>5</sup>

Da jedoch bis zu ca. 30 % der Patienten mit histologisch gesichertem Karzinom zum Diagnosezeitpunkt einen PSA-Wert von < 4 ng/ml aufweisen, wird eine Absenkung des Cut-off- Wertes immer wieder diskutiert.<sup>62</sup> In diesem Fall würde die Sensitivität des Testes zwar steigen, die Spezifität jedoch weiter sinken.

Um die Spezifität der PSA-Bestimmung zu erhöhen, gibt es mittlerweile mehrere Modifikationen der PSA-Serumkonzentration, die vor allem im Bereich zwischen 4 und 10 ng/ml zu einer zu einer verbesserten diagnostischen Aussagekraft beitragen sollen.<sup>63</sup>

#### **Altersabhängige PSA-Schwellenwerte (PSA-Cut-off)**

Es konnte gezeigt werden, dass mit zunehmendem Alter das Serum-PSA in erster Linie aufgrund der Größenzunahme der Prostata ansteigt, ohne dass dem ein maligner Prozess zugrunde liegt. Oesterling et al. postulierten deshalb die Verwendung altersspezifischer Referenzwerte.

Alter	PSA-Cut-off
< 50	2,5 ng/ml
< 60	3,5 ng/ml
< 70	4,5 ng/ml
< 80	6,5 ng/ml

**Tab. 3:** Altersabhängige PSA-Schwellenwerte nach Oesterling [64]

Dadurch kann die Sensitivität der PSA-Diagnostik zu Lasten einer geringeren Spezifität bei jüngeren Patienten erhöht werden. Folglich sinkt jedoch auch die Sensitivität mit fortschreitendem Alter bei gleichzeitig verbesserter Spezifität.<sup>64</sup>

Altersspezifische Schwellenwerte werden aus diesem Grund in der klinischen Anwendung kontrovers betrachtet.

### **PSA-Ratio**

Die PSA-Ratio gibt das Verhältnis von freiem PSA (fPSA) zum Gesamt-PSA (tPSA) an. In der Regel wird dabei der prozentuelle Anteil von fPSA an tPSA (%fPSA) angegeben.<sup>63</sup> Im Blut liegt PSA größtenteils in gebundener (komplexierter) Form vor, nur ca. 5 - 50 % davon sind ungebunden (frei).<sup>65</sup> Im Vergleich zu benignen Prostataveränderungen, nimmt der Anteil an freiem PSA bei Karzinomen signifikant ab.<sup>66</sup>

Werte von > 25 %fPSA bei einem Gesamt-PSA von 4 - 10 ng/ml und insuspekter DRU werden als unauffällig angesehen. Dieser Cut-off-Wert von < 25 % erlaubt es 95 % der Prostatakarzinome zu erfassen und 20 % der Biopsien in jenem Bereich einzusparen verglichen mit der alleinigen Messung des tPSA.<sup>67</sup> Demgegenüber werden in der Literatur zum Teil verschiedene Cut-off-Werte für unterschiedliche tPSA-Bereiche propagiert, mit dem Ziel die Sensitivität noch weiter zu erhöhen.<sup>63</sup>

### **PSA-Kinetik**

Die **PSA-Velocity (PSAV)** wird definiert durch einen PSA-Anstieg innerhalb eines bestimmten Zeitraumes. Eine Anstiegsgeschwindigkeit von über 0,75 ng/ml pro Jahr kann schon stark auf ein Karzinom hindeuten. Dieser Cut-off Wert zeigt eine Sensitivität von 79 % und eine Spezifität von 90 % für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms bei Männern mit einem PSA-Wert zwischen 4 und 10 ng/ml. Bei Werten unter 4,0 ng/ml sinkt die Aussagekraft jedoch deutlich.<sup>68</sup>

Bei gesunden Männern steigt mit dem Alter das PSA pro Jahr im Mittel um 0,04 ng/ml. Patienten mit BPH weisen im gleichen Zeitraum einen Anstieg von 0,07 - 0,27 ng/ml auf. Demgegenüber erhöht sich die PSAV bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms um 0,47 - 3,08 ng/ml (lokal begrenzt) und 1,02 - 26,49 ng/ml (metastasiertes PCa) pro Jahr.<sup>69</sup>

Im Gegensatz dazu konnte in mehreren neueren prospektiven Studien die verbesserte Signifikanz der PSAV im Vergleich zum Gesamt-PSA alleine nicht nachgewiesen werden.<sup>70</sup>

Die klinische Aussagekraft der PSAV ist limitiert durch physiologische Schwankungen, die bis zu 20 % betragen können. Die PSA-Abnahmen sollten deshalb nicht in zu kurzen Abständen erfolgen, um mögliche intraindividuelle Fluktuationen und Variationen durch verschiedene Testsysteme zu vermeiden. Als aussagekräftig gelten hier mindestens 3 Werte über einen Zeitraum von 2 Jahren.<sup>63</sup>

Die Zeit, in der ein PSA-Wert sich verdoppelt, wird durch die **PSA Doubling Time (PSADT)** angegeben. Für die Berechnung sind 2 Messungen ausreichend.<sup>5</sup>

### **PSA-Dichte (PSAD)**

Die PSA-Dichte wird definiert als der Quotient aus Gesamt-PSA und dem mittels transrektalem Ultraschall bestimmten Prostatavolumen. Dadurch wird der PSA-Wert in Relation zum Gesamtvolumen gebracht.<sup>71</sup> Dem zu Grunde liegt die Erkenntnis, dass Karzinomgewebe das Serum-PSA um den Faktor 10 mehr als die entsprechende Menge an gutartigem Prostatagewebe erhöht.<sup>58</sup> Der Cut-off wird bei  $> 0,15$  ng/ml PSA pro  $\text{cm}^3$  Prostatagewebe angegeben.<sup>72</sup> Idealerweise ermöglicht dieser Parameter vor allem im tPSA-Bereich von 4 - 10 ng/ml eine bessere Unterscheidung zwischen Prostatakarzinom und BPH. Das Verhältnis von PSA produzierendem Epithel zu Stroma innerhalb der Prostata ist individuell jedoch sehr variabel und kann auch so zu sehr unterschiedlichen PSA-Serumkonzentrationen führen. Zusätzlich ist der Wert stark untersucher- und gerätabhängig, woraus sich deutliche Einschränkungen seiner Aussagekraft ergeben.<sup>73</sup>

#### **1.2.4.4 PSA-basiertes Prostatakarzinom-Screening**

Das PCa-Screening ist definiert als Untersuchung völlig asymptomatischer Männer auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Die primären Ziele des Screenings sind die frühzeitige Entdeckung von Karzinomen und deren effektive Behandlung, sowie eine daraus resultierende Reduktion der Mortalität unter Berücksichtigung der Lebensqualität.<sup>35</sup>

Die Sinnhaftigkeit und der Nutzen des PSA-Screenings werden in der Literatur heftig diskutiert. Die zwei bisher größten randomisierten kontrollierten Screening-Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen.

In der ERSPC-Studie („European randomized screening for prostate cancer“) wurde durch das PSA-Screening innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 9 Jahren eine Senkung der Prostatakarzinommortalität um 20 % gegenüber dem Kontrollkollektiv beobachtet. Dieser Screening-Benefit ist auf Männer zwischen 55 und 69 Jahren beschränkt. Um dabei einen karzinombedingten Todesfall zu verhindern müssen 1410 Männer gescreent und 48 davon zusätzlich behandelt werden. Die unterschiedlichen karzinomspezifischen Mortalitätsraten zwischen den beiden Gruppen zeichnen sich erst nach 7 - 8 Jahren ab und werden mit fortschreitender Zeit größer. Ein längeres Follow-Up könnte hierbei noch weiter divergierende Ergebnisse zeigen.<sup>74</sup>

Die zeitgleich in den USA durchgeführte PLCO-Studie („prostate, lung, colorectal and ovary“) konnte hingegen keine signifikant unterschiedlichen Mortalitätsraten zwischen Screening- und Vergleichsgruppe nachweisen. Die mittlere Beobachtungszeit lag in dieser

Studie jedoch bei unter 7 Jahren. Weiters ist auch anzumerken, dass in der Kontrollgruppe eine hohe Kontamination durch PSA-Tests vorhanden war. Bei 44 % aller teilnehmenden Männer an der PLCO Studie wurden jene schon vor Studienbeginn durchgeführt.<sup>75</sup>

Eng verbunden mit dem Screening ist das Problem der Entdeckung und Behandlung von insignifikanten Karzinomen. Die Rate an Überdiagnose und Übertherapie ist ein zentraler Kritikpunkt am PSA-basierten PCa-Screening.<sup>76</sup>

Die ERSPC-Studie kommt zum Schluss, dass durch das Screening in schätzungsweise 50 % der Fälle eine Überdiagnose (Diagnose bei Männern, die zeitlebens asymptomatisch bleiben) stattfindet.<sup>74</sup>

Die zunehmende Überdiagnose und Übertherapie ist auf mehrere Faktoren zurückzuführen: 1) Das Prostatakarzinom zeigt in der Regel nur langsam Progress und Patienten versterben – unabhängig ob behandelt oder nicht – oft erst Jahrzehnte nach Diagnosestellung daran. 2) Das zum Diagnosezeitpunkt oft höhere Alter von Männern, deren Komorbiditäten und konsekutiv erhöhter allgemeiner Mortalität. 3) Der Nachweis von insignifikanten Karzinomen in der Allgemeinbevölkerung.

Überdiagnose führt oft auch gleichzeitig zur Übertherapie. Patienten mit insignifikanten Karzinomen leiden oft erheblich unter der Diagnose und wünschen einzig aus Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung eine aufgrund der Tumorbiologie nicht notwendige frühe Therapie.<sup>76</sup>

## **1.2.4.5 Bildgebende Verfahren**

### ***1.2.4.5.1 Transrektaler Ultraschall (TRUS)***

Bei der transrektalen Ultraschalluntersuchung wird zumeist ein biplanarer Schallkopf (6 – 10 MHz) in das Rektum eingeführt, der eine Beurteilung der Prostata und deren Umgebung in zwei Ebenen (transversal, sagittal) erlaubt.<sup>5,49</sup>

Ihr Stellenwert für die Volumenbestimmung und die ultraschallgezielte Biopsie der Prostata ist unbestritten. Die Bedeutung des TRUS als Mittel zur Früherkennung des Prostatakarzinoms wird jedoch aufgrund des uneinheitlichen Erscheinungsbildes im Ultraschall kontroversiell diskutiert.<sup>77</sup> Ein Karzinom kann hierbei prinzipiell ab einer Größe von ca. 5 mm erkannt werden und präsentiert sich sonographisch typischerweise als hypoechogener, oft unregelmäßig begrenzter Bezirk in der peripheren Zone.<sup>78</sup> Ca. 40 % der PCa weisen jedoch ein isoechogenes Bild auf, 10 % davon stellen sich im Schall sogar

als hyperechogen dar.<sup>5</sup> Der positive prädiktive Wert der Biopsie einer peripheren echoarmen Läsion liegt bei 25 - 30%.<sup>79</sup> Bis zu 56 % der Karzinome werden in Bereichen entdeckt, die im TRUS unauffällig erscheinen.<sup>77</sup> Hinsichtlich Sensitivität existieren in der Literatur Angaben zwischen 44 und 90 %. Die entsprechende Spezifität des TRUS wird mit 30 - 74 % angegeben.<sup>80</sup>

Seit seiner Einführung im Jahr 1968 hat sich der TRUS deutlich weiterentwickelt und neuere technologische Verfahren, die zusätzlich zur Verbesserung von Sensitivität und Spezifität des herkömmlichen („grey-scale“) TRUS beitragen sollen, wurden eingeführt.

Eine Weiterentwicklung ist die Computer-assistierte transrektale Ultraschalluntersuchung (C-TRUS) der Prostata, durch die für das menschliche Auge nicht wahrnehmbare Graustufendifferenzierungen mithilfe einer computergestützten Bildanalyse sichtbar gemacht werden können.<sup>77</sup>

Farb-Doppler - (CD-TRUS) und Power-Doppler Ultraschall (PD-TRUS) nutzen das Prinzip der aufgrund von Neovaskularisation und Tumor-assoziiertes Angiogenese veränderten Blutflusseigenschaften innerhalb des Tumors als Marker für mögliche Malignität.

Zusätzlich können spezielle Kontrastmittel eingesetzt werden, die aus kleinsten Gasbläschen bestehen und zu einer Verstärkung des Ultraschallsignals führen.

Die dreidimensionale Darstellung der Prostata (3D-TRUS) nimmt in der Praxis nur eine sehr untergeordnete Rolle ein.<sup>79</sup>

#### ***1.2.4.5.2 Magnetresonanztomographie (MRT)***

Die MR-Bildgebung wurde Mitte der achtziger Jahre eingeführt und ist inzwischen in der Prostatakarzinomdiagnostik weit verbreitet.<sup>81</sup>

Dem aktuellen klinischen Standard entsprechend wird die MRT der Prostata nativ mit einer Kombination einer endorektalen Spule und Phased-Array-Körperoberflächenspule im Beckenbereich bei einer Feldstärke von 1,5 - 3 Tesla durchgeführt.<sup>63</sup> Der Einsatz von endorektalen Spulen ermöglicht hochauflösende Bilder, die für eine genaue Lokalisation und ein akkurates Staging des Prostatakarzinoms notwendig sind.<sup>82</sup> Durch den hervorragenden Weichteilkontrast der MRT kann die zonale Anatomie der Prostata in T2-gewichteten Bildern sehr gut dargestellt werden.<sup>63</sup> Prostatakarzinome in der peripheren Zone zeigen T2-gewichtet typischerweise eine niedrige Signalintensität, die leicht von der normalen hyperintensiven Randzone unterschieden werden kann. Eine hypointense Läsion in

der peripheren Zone ist allerdings unspezifisch. Sie ist auch bei gutartigen Geschehen wie Einblutungen nach Biopsien, Veränderungen durch Hormontherapie, Prostatitis und postradiogener Fibrose zu sehen.<sup>82</sup> In der Transitional- und Zentralzone ist die Sensitivität aufgrund der ähnlich niedrigen Signalintensität von normalem und Karzinomgewebe deutlich eingeschränkt.<sup>63</sup>

Da postbiopsische Blutungen die Bildqualität verzerren sowie ein Karzinom maskieren oder vortäuschen können, wird eine 8- bis 10-wöchige Wartezeit zwischen Biopsie und MRT-Untersuchung empfohlen.<sup>82</sup> Auf T1-gewichteten Bildern kann man diese Blutungen aufgrund ihrer hohen Signalintensität im Vergleich zur niedrigen bis mittleren Signalintensität der Prostata leichter unterscheiden.<sup>83</sup>

Obwohl die MRT zu diesem Zeitpunkt das empfindlichste bildgebende Verfahren zur Primärdiagnose wie auch dem Staging des Prostatakarzinoms darstellt, ist sie wegen der geringen Spezifität nicht sehr weit verbreitet.<sup>82</sup> Die Sensitivität der MRT für die Detektion eines Karzinoms wird mit 77 - 91 % und einer zugehörigen Spezifität von 27 - 61 % angegeben. Ohne den Einsatz einer endorektalen Spulen liegen die Werte deutlich niedriger.<sup>63</sup> Die MRT ist außerdem deutlich vom Untersucher und dessen Erfahrung abhängig.<sup>84</sup>

Um die diagnostische Performance der herkömmlichen MRT zu verbessern, wird sie in der Regel mit einer oder mehreren funktionellen MR-Techniken kombiniert. Jede dieser Techniken hat klinische Vorteile und Grenzen.<sup>82</sup>

Das Prinzip der **dynamischen Kontrastmittelverstärkten MRT** beruht auf dem durch Tumorangio-genese veränderten unterschiedlichen Kontrastmittelanreicherungsverhalten in gesundem und Karzinomgewebe.

Durch Berechnungen aus mehreren aufeinander folgenden T1-gewichteten Sequenzen während der Kontrastmittelpassage lassen sich verschiedene Perfusionsparameter wie Kontrastmittelanflutung, maximale Signalintensität und Auswaschraten ableiten und erlauben dadurch eine direkte Darstellung der Tumolvaskularisierung und gleichzeitig bessere Abgrenzbarkeit eines Tumors. Sensitivität und Sensibilität werden mit bis zu 96 % bzw. 97 % angegeben. Einschränkungen ergeben sich z.B. bei Patienten mit zusätzlicher BPH durch die mangelhafte Darstellung der Transitionalzone.<sup>63</sup>

Die **diffusionsgewichtete MRT** nutzt das Prinzip der eingeschränkten Diffusion (Beweglichkeit von Wassermolekülen) innerhalb von Tumorgewebe, die sich aus der

gestörten Drüsenarchitektur mit erhöhter Zelldichte und vermehrten Zellmembranen ergibt. Der Grad der Diffusion korreliert umgekehrt proportional zur Zelldichte und der Integrität der Zellmembranen. Eine quantitative Analyse wird durch Berechnung eines Diffusionskoeffizienten (ADC) erreicht.<sup>83</sup> Im Vergleich zur alleinigen T2-gewichteten Bildgebung kann der zusätzliche Einsatz dieser Technik die Sensitivität signifikant steigern.<sup>63</sup>

Die **MR-Spektroskopie** basiert auf der Grundlage der veränderten metabolischen Eigenschaften von Karzinomgewebe. Gesunde Prostatastrüsen produzieren und sezernieren Citrat. In maligne entartetem Gewebe nimmt die Produktion aufgrund der zunehmenden Entdifferenzierung der Tumorzellen deutlich ab und das Citrat wird zusätzlich verbraucht. Durch den gesteigerten Zellmembranumsatz und dem daraus resultierenden erhöhten Phospholipidmetabolismus des proliferierenden Tumorgewebes wird zur selben Zeit der Anteil an Cholin erhöht. Aus den Messungen der Citrat- und CholinKonzentrationen pro Volumeneinheit (Voxel) kann daraus ein Quotient berechnet werden, der eine Unterscheidung zwischen benignem und malignem Geschehen ermöglicht. Die Sensitivität und Sensibilität dieses Verfahrens für die Detektion von Karzinomen wird in Kombination mit der herkömmlichen MRT mit bis zu 91 % bzw. 95 % angegeben. Weitere Untersuchungen deuten darauf hin, dass aus der Korrelation zwischen Gleason-Score und Cholin-Citrat-Ratio auch eine Aussage bezüglich der Aggressivität des Tumors möglich sein könnte.<sup>63</sup>

Eine MRT der Prostata stellt eine sinnvolle Erweiterung der Diagnostik nach einem negativen Biopsieergebnis dar. Der negativ prädiktive Wert für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms nach negativer Stanzbiopsie und unauffälliger MR-Bildgebung liegt zwischen 83 und 100 %. Dadurch kann dem Patienten unter Umständen eine erneute Biopsie erspart bleiben.<sup>46</sup>

#### ***1.2.4.5.3 Positronenemissionstomographie (PET)***

Die PET ist ein nuklearmedizinisches Untersuchungsverfahren, bei dem eine Tracersubstanz appliziert wird, die sich in Regionen mit abnorm hohen Stoffwechselumsätzen (z.B. Karzinomen) im Körper vermehrt anreichert und diese somit sichtbar gemacht werden können.<sup>5</sup>

Als Tracersubstanz kommen verschiedene Stoffe zum Einsatz. Am häufigsten werden dabei das mit  $^{11}\text{C}$  radioaktiv markierte Cholin (Cholin-PET) und Acetat (Acetat-PET) verwendet, deren erhöhter Uptake den vermehrten Zellmembranumsatz in den Tumorzellen widerspiegelt.

Durch Kombination der PET mit einer CT (PET/CT) können durch Überlagerung der Bilder Regionen mit erhöhtem Tracer-Uptake besser anatomisch lokalisiert werden.<sup>80</sup>

Die Untersuchung erreicht in der Primärdiagnostik eine ähnliche Sensitivität und Spezifität wie die MRT.<sup>85</sup> In der Klinik findet diese Technik jedoch nur äußerst selten Anwendung.

#### **1.2.4.6 Stanzbiopsie der Prostata**

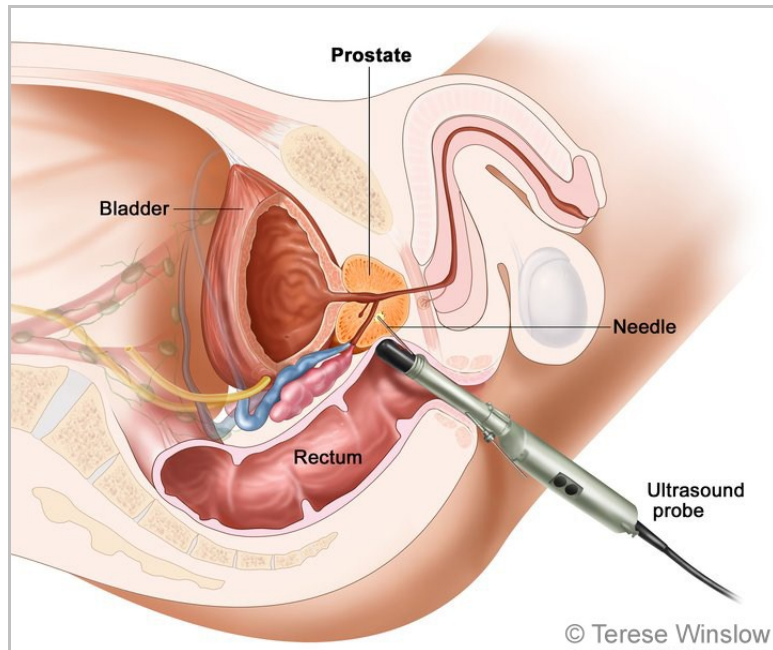
Die Stanzbiopsie der Prostata ist das einzig geeignete Werkzeug, um ein Karzinom aufgrund einer klinischen und laborchemischen Verdachtsdiagnose nachzuweisen oder auszuschließen.<sup>5</sup>

Als Indikation für die Durchführung einer Biopsie gilt ein erhöhter PSA-Wert und/oder ein suspekter rektaler Tastbefund. Bei der Entscheidung zur Biopsie sollte das biologische Alter sowie mögliche Begleiterkrankungen des Patienten und die daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen ebenfalls berücksichtigt werden.

Die systematische ultraschallgesteuerte transrektale Stanzbiopsie der Prostata gilt mittlerweile als internationaler Goldstandard zum Prostatakarzinomnachweis.

In bestimmten Situationen (z.B. nach Rektumamputation) kann alternativ eine transperineale Biopsie erfolgen. Die Ergebnisse sind mit denen der transrektalen Methode vergleichbar.<sup>35</sup>

Der Patient liegt während des Eingriffs in Linksseiten- oder Steinschnittlage. Die Stanzzyylinder werden routinemäßig mithilfe einer Ultraschallsonde mit Biopsieführung und einer Biopsiepistole mit 18-Gauge Stanzbiopsienadel entnommen.<sup>86</sup>



**Abb. 6:** Technik der ultraschallgesteuerten transrektalen Stanzbiopsie der Prostata [6]

Vor der Biopsiesitzung sollte immer auch prophylaktisch ein Antibiotikum verabreicht werden, um Infektionen zu vermeiden. Chinolone sind hier Mittel der Wahl.<sup>35</sup> Die mehrtägige Antibiotikagabe bringt dabei gegenüber einer Einmalgabe keinen Vorteil.<sup>87</sup>

Die Anzahl der entnommenen Zylinder variiert. Lange Zeit war die 1989 von Hodge et al. beschriebene Sextantenbiopsie, bei der systematisch jeweils 3 Stenzen in Höhe der Prostatabasis, -mitte und des Apex aus der Mitte des linken und rechten Lappens entnommen werden, Standard in der Biopsietechnik. Im Rahmen dieser Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass eine TRUS-gesteuerte systematische Biopsie der Prostata bessere Karzinomdetektionsraten aufweist als die alleinige Biopsie suspekter Areale.<sup>88</sup> 30% der Karzinome werden mithilfe dieses Protokolls jedoch nicht entdeckt.<sup>89</sup>

Im Laufe der Zeit wurde diese Technik durch weiter lateral orientierte ausgedehntere Biopsieschemata mit deutlich mehr Stanzzyindern ersetzt, die vor allem die posterolateralen Anteile der Drüse als Prädilektionsstelle des Prostatakarzinoms besser abbilden.<sup>90</sup> Biopsieprotokolle mit 8, 10, 12, 13 und mehr Stenzen wurden entwickelt.<sup>89,91,92,93</sup> Die Karzinomdetektionsrate konnte durch die Erhöhung der Anzahl an Biopsiezyindern deutlich gesteigert werden, ohne dabei die Anzahl an insignifikanten Karzinomen zu erhöhen.<sup>94,95,96</sup> Sie ist weiters abhängig vom Entnahmemuster und dem Prostatavolumen. Bei größeren Prostatae sollten mehr Biopsien entnommen werden.<sup>97</sup> Die

systematische Entnahme von 10 - 12 Biopsiezyclindern gilt mittlerweile bei Erstbiopsien als Standard. Um eine genaue Zuordnung der einzelnen Stanzzyclinder zu gewährleisten, werden diese in separaten Gefäßen an den Pathologen übersandt. In Ausnahmefällen kann auch eine zusätzliche Biopsie palpatorisch suspekter Areale unter palpatorischer Führung sinnvoll sein.<sup>63</sup> Transitionalzonenbiopsien sollten im Rahmen von Erstbiopsien aufgrund der geringen Detektionsrate routinemäßig nicht durchgeführt werden, sie sind Re-Biopsien vorbehalten.<sup>35</sup>

Durch die Zunahme an ausgedehnteren Biopsien ergibt sich die Notwendigkeit einer ausreichenden Analgesie. Der ultraschallgezielte periprostatiche Block mit 1 - 2 % Lidocain ist momentaner State of the Art.<sup>35,98</sup> Eine weitere Möglichkeit ist die intrarektale Instillation eines Lokalanästhetikums in Gelform. Sie ist jedoch der Infiltration hinsichtlich ihrer analgetischen Wirksamkeit deutlich unterlegen.<sup>99</sup>

Komplikationen sind nicht unbedingt selten, jedoch meist nicht schwerwiegend. Am häufigsten werden leichtere Komplikationen wie Hämatospermie (37,4 %), Makrohämaturie (14,5 %) und Rektalblutungen (2,2 %) beobachtet, welche allerdings meist spontan sistieren. Schwere postbiopsische Infektionen sind sehr selten und wurden in weniger als 1 % der Fälle berichtet.<sup>35</sup>

Sollte nach der ersten negativen Biopsie der Verdacht auf ein Prostatakarzinom weiter bestehen, empfiehlt es sich eine Re-Biopsie mit ausgedehnterem Biopsieschema durchzuführen. In 10 - 35 % der Fälle wird ein Karzinom erst durch eine Zweitbiopsie entdeckt.<sup>100</sup> Die Kriterien dafür sind ein persistierend hoher PSA-Wert bzw. auffälliger PSA-Verlauf, ein suspekter rektaler Tasbefund sowie Nachweise einer ASAP oder ausgedehnten High-Grade PIN in der Vorbiopsie.<sup>35,46</sup> Patienten, bei welchen sich trotz mehrmaliger negativer Biopsien der klinische Karzinom-Verdacht hartnäckig hält, sollten für eine Saturationsbiopsie (Entnahme von > 20 Stanzzyclindern) in Betracht gezogen werden.<sup>101</sup>

#### **1.2.4.7 Staging**

Die Beurteilung des Tumorstadiums ist für die Therapieplanung unerlässlich. Eine der wichtigsten Fragestellungen ist die lokale Tumorausdehnung, sie hat den größten Einfluss auf die Therapieentscheidungen. Man unterscheidet zwischen lokal begrenzten (T1-T2) und lokal fortgeschrittenen (T3-T4) Karzinomen.

Zur Bestimmung des T-Stadiums können mehrere Untersuchungsparameter herangezogen werden. Die Aussagekraft des PSA-Wertes ist hierbei stark limitiert. Obwohl Serum-PSA-Konzentrationen im Allgemeinen mit fortschreitendem Stadium ansteigen, kann dadurch im Einzelfall kein sicherer Rückschluss auf das lokale Tumorstadium gezogen werden.<sup>35</sup> Eine Kombination von PSA-Wert, Biopsie-Gleason-Score und klinischem T-Stadium weist eine bessere Vorhersagekraft für das pathologische Tumorstadium auf als die einzelnen Parameter für sich allein.<sup>102</sup> Nomogramme können dabei hilfreich sein die Notwendigkeit einer weiteren bildgebenden Diagnostik einzuschätzen.<sup>5</sup>

TRUS und DRU weisen bezüglich extrakapsulärer Tumorausdehnung eine in etwa gleiche Vorhersagekraft auf (47,2% vs. 47,1%) und sind keine geeigneten Methoden für ein Routinestaging.<sup>35,103</sup>

Mithilfe der MRT sind im Vergleich zu allen anderen bildgebenden Verfahren im Moment die besten Ergebnisse in der Vorhersage eines kapselüberschreitenden Wachstums zu erzielen. Sie ist TRUS und DRU deutlich überlegen. Sensitivität und Spezifität der endorektalen MRT werden mit 71 % bzw. 74 % für das lokale Staging des Prostatakarzinoms angegeben.<sup>46</sup> Die Kombination der herkömmlichen T2-gewichteten MRT mit der MR-Spektroskopie oder der dynamischen MRT kann zu einer besseren Beurteilbarkeit der extrakapsulären Tumorausdehnung beitragen.<sup>104,105</sup>

Das Lymphknoten- (N-) Staging sollte nur dann durchgeführt werden, wenn die Ergebnisse die Therapieentscheidung direkt beeinflussen. Dies ist in der Regel bei Patienten der Fall, bei denen eine potentiell kurative Behandlung geplant ist. Ein hoher PSA-Wert, Stadium T2b-T3, schlechte Tumordifferenzierung und perineurale Invasion stehen mit einem höheren Risiko für das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen in Zusammenhang. Mithilfe von Nomogrammen können Patienten mit niedrigem Risiko für Lymphknotenmetastasen identifiziert werden, bei denen auf weitere Staging-Untersuchungen verzichtet werden kann.

Der Goldstandard für das Lymphknotenstaging ist die operative Lymphadenektomie.<sup>35</sup> Obwohl die CT in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms keine Rolle spielt, besitzt sie bei der Beurteilung der pelvinen Lymphknoten vergleichbare Aussagekraft wie die MRT.<sup>46</sup> Für letztere hat sich ein positiv prädiktiver Wert von 50 % und ein negativ prädiktiver Wert von 96 % für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen gezeigt.<sup>106</sup>

Das Fernmetastasen- (M-) Staging sollte ebenso risikoadaptiert erfolgen. Ein Serum-PSA > 20 ng/ml, lokal fortgeschrittener Tumor (T3-4), Gleason-Score > 7, sowie Knochenschmerzen oder eine unklare Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP) gelten unabhängig voneinander als Risikofaktor für das Vorliegen von Fernmetastasen.<sup>46</sup> Das Achsenskelett gilt dabei als Prädilektionsstelle.<sup>35</sup>

Bei Vorliegen eines Risikofaktors ist die konventionelle Skelettszintigraphie Methode der Wahl zum Ausschluss bzw. zur Bestätigung von Skelettmetastasen.<sup>46</sup> Dabei wird radioaktives <sup>99m</sup>Tc-Technetium intravenös appliziert, welches sich in Folge in Regionen mit erhöhten Stoffwechselfvorgängen (z.B. Metastasen) vermehrt anreichert und diese so mithilfe einer Gammakamera sichtbar gemacht werden können.<sup>107</sup> Eine weitere diagnostische Methode ist die <sup>18</sup>F-Flourid-PET bzw. <sup>18</sup>F-Flourid-PET/CT, die eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 62 % bzw. 100 % für den Nachweis von Knochenmetastasen aufweist.<sup>108</sup>

### **1.2.5 Therapie des Prostatakarzinoms**

Beim Prostatakarzinom handelt es sich um eine biologisch sehr heterogene Tumorerkrankung. Der natürliche Verlauf des Prostatakarzinoms reicht vom indolenten Tumor, der zu Lebzeiten des Patienten keinerlei Symptome verursacht, bis hin zum hochaggressiven Karzinom, das durch frühe Metastasierung vorzeitig zum Tod führt.<sup>109</sup>

Für das Prostatakarzinom besteht eine breite Palette an Behandlungsoptionen. Die Therapieplanung hängt dabei von verschiedensten Faktoren ab. Neben Alter und Komorbidität spielen persönliche Präferenzen des Patienten eine übergeordnete Rolle. Bei jeder therapeutischen Intervention ist das Verhältnis von Nutzen (Gewinn an Lebenszeit) und Risiko (Verlust an Lebensqualität durch Therapiefolgen) abzuwägen.<sup>46</sup>

Um für jeden einzelnen Patienten die optimale Therapiestrategie zu entwickeln, ist eine Abschätzung des Progressionsrisikos essentiell. Klinisches Stadium (DRU, Bildgebung), PSA-Wert (PSA-Dynamik, PSA-Isoformen) und Biopsie-Befunde (Gleason-Score, Anzahl positiver Zylinder, lymphovaskuläre Invasion) sind Parameter, die Aufschluss über die Aggressivität des Tumors geben.<sup>109</sup> Verschiedene Prognosemodelle wie Risikotabellen (z.B. nach Partin, D'Amico) und Nomogramme (z.B. nach Kattan), die diese Faktoren teils unterschiedlich berücksichtigen, wurden entwickelt, um die behandelnden Ärzte in der Entscheidungsfindung zu unterstützen.<sup>110</sup> Mithilfe der Partin-Tafeln werden Patienten in unterschiedliche Risikogruppen zur Vorhersage des pathologischen Tumorstadiums

eingeteilt.<sup>111</sup> Im Unterschied dazu findet bei den Kattan-Nomogrammen eine für den Patienten individuelle Risikoberechnung statt.<sup>112,113</sup>

Die Risikogruppenstratifizierung nach D'Amico unterscheidet 3 Gruppen mit unterschiedlichem Progressionsrisiko.<sup>114</sup>

Risiko	PSA	Gleason Score	Stadium
Low-Risk	< 10	≤ 6 (kein Pattern 4 oder 5)	≤ T2a
Intermediate-Risk	10 - 20	7	T2b
High-Risk	> 20	≥ 8	T2c

**Tab. 4:** Risikogruppenstratifizierung nach D'Amico [114]

Primär kurative Therapieoptionen für das lokal begrenzte und lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom sind die radikale Prostatektomie und die Strahlentherapie. Das metastasierte Prostatakarzinom kann nur mehr palliativ behandelt werden. Therapieansätze hierfür sind die Hormontherapie, Chemotherapie und eine Reihe von supportiven Maßnahmen.<sup>46</sup>

### 1.2.5.1 Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

#### 1.2.5.1.1 Radikale Prostatektomie (RPE)

Bei der radikalen Prostatektomie wird die gesamte Prostata zwischen Blase und Harnöhre zusammen mit den beiden Samenblasen entfernt.<sup>35</sup> Sie ist die chirurgische Standardtherapie bei Patienten mit lokal begrenzten (T1-T2) Tumoren und einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren.<sup>5</sup>

In Ausnahmefällen kann eine RPE auch bei Patienten mit organüberschreitendem Prostatakarzinom (T3, T4) als Teil einer multimodalen Therapiestrategie sinnvoll sein. Eine Altersobergrenze für die RPE gibt es nicht, jedoch steigt mit zunehmendem Alter auch die Komorbidität der Patienten und das Risiko an anderen Ursachen zu versterben, was bei der Entscheidung zur RPE berücksichtigt werden sollte.<sup>35</sup>

Die RPE bietet gegenüber anderen Therapieverfahren mehrere Vorteile. Die vollständige Entfernung der erkrankten Prostata senkt das Risiko für lokale Komplikationen deutlich. Weiters besteht durch die histopathologische Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates

die Möglichkeit eines exakten lokalen Tumorstagings. So kann bei positivem Resektionsrand oder organüberschreitendem Wachstum eine adjuvante Strahlentherapie zur Verbesserung des Therapieerfolges angeschlossen werden. Dem entgegen ist die Salvage-RPE nach Therapieversagen einer vorangegangenen Strahlentherapie mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden. Ferner besteht in Abhängigkeit vom Tumorstadium auch die Möglichkeit einer nachfolgenden Hormontherapie.<sup>5</sup>

Seitdem die Operation 1905 von Young zum ersten Mal vorgenommen worden war, war sie immer wieder Modifikationen unterworfen.<sup>115</sup> Die retropubische radikale Prostatektomie (RRP) – wie sie heute meist durchgeführt wird – geht auf die Arbeit von Memmelaar und Millin aus dem Jahre 1949 zurück.<sup>116</sup> Eine wichtige Errungenschaft war die Beschreibung des dorsalen Venenplexus und des neurovaskulären Bündels 1982 durch Walsh und Donker, die zu einer signifikanten Reduktion des intraoperativen Blutverlustes und besseren Kontinenz- und Potenzraten führte.<sup>117</sup>

Die RPE kann mithilfe verschiedener Operationstechniken und über mehrere Zugangswege durchgeführt werden. Neben dem am weitesten verbreiteten offenen retropubischen Zugang gibt es auch den perinealen Ansatz. In den vergangenen 10 Jahren wurden vermehrt laparoskopische Operationstechniken (extra-/transperitoneal) erprobt, die zunehmend an Bedeutung gewinnen. Die jüngste Entwicklung ist die roboter-assistierte laparoskopische RPE.<sup>118</sup> Jede Technik hat ihre Vor- und Nachteile. Der perineale Zugang bietet gegenüber der retropubischen Vorgangsweise den Vorteil einer geringeren Invasivität, hat jedoch den Nachteil, dass bei einer möglichen Lymphknotendisektion ein separater Zugang notwendig ist.<sup>46</sup>

Für die laparoskopische, roboter-assistierte und perineale RPE wird eine geringere Morbidität als für die RRP propagiert. Funktionelle und onkologische Ergebnisse der einzelnen Techniken sind in erfahrenen Händen und in richtiger Indikationsstellung miteinander vergleichbar. Onkologische Langzeitergebnisse sind für die endoskopischen Verfahren sind bis dato noch nicht verfügbar.<sup>118</sup>

Bei der retropubischen radikalen Prostatektomie liegt der Patient in leicht überstreckter Rückenlage, der Zugang erfolgt durch einen medianen Unterbauchschnitt. Die Prostata wird dabei – wenn möglich unter Schonung der neurovaskulären Bündel – freipräpariert und mitsamt der Samenblasen entfernt. Anschließend wird nach Einlage eines Dauerkatheters die Harnröhre mit dem Harnblasenhals anastomosiert.<sup>119</sup>

Optional kann dabei auch eine pelvine Lymphadenektomie (PLA) erfolgen, bei der die Lymphknoten innerhalb der Fossa obturatoria entfernt werden. Die extendierte PLA

umfasst zusätzlich die iliakalen und präsakralen Lymphknoten. Die Wertigkeit der PLA als Stagingoperation ist unbestritten, über deren Indikationen und Umfang herrscht indessen kein klarer Konsens. Meist werden hierfür Nomogramme herangezogen. Die Komplikationen (v.a. Lymphabflussstörungen) korrelieren dabei mit dem Ausmaß der PLA.<sup>35</sup>

Die nerverhaltende Operation sollte bei präoperativ potenten Patienten mit organbegrenzten Tumoren standardmäßig angestrebt werden, da dadurch eine deutlich verbesserte Lebensqualität erreicht werden kann (erektiler Funktion, Kontinenz).<sup>120</sup> Die Nerverhaltung kann ein- oder beidseitig erfolgen.

Die Auswahl der Patienten dafür sollte sehr sorgfältig erfolgen, da diese ein erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv aufweisen können. Als Kontraindikationen gelten ein hohes Risiko für extrakapsuläres Wachstum (cT3, cT2c), ein Gleason-Score > 7 oder mehr als ein positiver Biopsiezylinder mit Gleason-Score  $\geq 7$  (Gleason-Pattern 4) auf der ipsilateralen Seite. Auch hierbei können Nomogramme zur Entscheidungsfindung beitragen. Bei intraoperativem Zweifel über eine mögliche R1-Resektion, sollte das Gefäßnervenbündel immer mitreseziert werden.

Die Komplikationen nach radikaler Prostatektomie sind in den letzten 2 Jahrzehnten deutlich gesunken. Die am häufigsten auftretenden Komplikationen nach einer RPE betreffen Kontinenz und erektiler Funktion. Schwerwiegende Komplikationen sind selten. Eine Auflistung findet sich in Tab. 5.<sup>35</sup>

Komplikation	Inzidenz (%)
Erektile Dysfunktion	29 - 100
geringgradige Belastungsinkontinenz	4 - 50
hochgradige Belastungsinkontinenz	0 - 15,4
Urin-Leckage, Fistel	0,3 - 15,4
Blasenhalsobstruktion	0,5 - 14,6
therapierelevante Blutung	1 - 11,5
Urethrastriktor	2 - 9
tiefe Beinvenenthrombose	0 - 8,3
Lungenembolie	0,8 - 7,7
Rektumverletzung	0 - 5,4
Lymphozele	1 - 3
perioperativer Tod	0 - 2,1
Ureterobstruktion	0 - 0,7

**Tab. 5:** Komplikationsraten nach radikaler Prostatektomie [35]

Frühe Operationskomplikationen sind Blutungen, Rektumverletzungen, Infektionen und thromboembolische Ereignisse. Zu den Spätkomplikationen zählen v.a. Anastomosenstenosen, Belastungsinkontinenz und erektile Dysfunktion.<sup>121</sup> Die Belastungsinkontinenz kann durch frühes postoperatives Beckenboden-Training verbessert werden. In schwerwiegenderen Fällen sollten chirurgische Therapieoptionen in Betracht gezogen werden.<sup>122</sup> Die meisten Patienten berichten über Einschränkungen der erektilen Funktion. Das Ausmaß hängt dabei vom Alter des Patienten, die Erektionsfähigkeit vor der Operation und dem Umfang der Nerverhaltung ab. Bei einem Teil der Patienten tritt eine spontane Erholung der erektilen Funktion auf.<sup>121</sup> 78 % benutzen in den ersten 5 Jahren nach RPE erektionsfördernde Hilfsmittel.<sup>123</sup>

### ***1.2.5.1.2 Strahlentherapie***

Die Strahlentherapie ist beim lokal begrenzten Prostatakarzinom eine primäre, kurative Therapieoption, die der RPE als gleichwertig angesehen wird. Randomisierte Vergleichsstudien über das tumorspezifische Langzeitüberleben der beiden Behandlungsstrategien liegen nicht vor.<sup>35</sup>

Für die Radiotherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms stehen im Allgemeinen 2 grundlegende Techniken zur Verfügung: Die externe Bestrahlung (Teletherapie) und die Brachytherapie.

Bei der Wahl des Behandlungsverfahrens sind Tumorklassifikation, Gleason-Score, PSA-Wert, sowie Alter, Lebenserwartung und eventuelle Begleiterkrankungen des Patienten zu berücksichtigen.<sup>124</sup> Mithilfe der Risikostratifizierung nach D'Amico erfolgt dabei eine Einteilung in 3 prognostisch unterschiedliche Gruppen.<sup>114</sup>

Problematisch bei der Strahlentherapie ist das fehlende exakte histopathologische Staging.<sup>5</sup>

#### **Externe Strahlentherapie (EBRT)**

Bei der externen Strahlentherapie werden mithilfe eines Linearbeschleunigers hoch energetische Photonen erzeugt, die perkutan auf ein definiertes Bestrahlungsfeld appliziert werden.

Um die Lage der Prostata dabei optimal erfassen zu können, sind die Linearbeschleuniger heute zusätzlich mit Röntgensystemen ausgestattet. Vor Beginn der Therapie kann die Prostata mit röntgendichten Goldmarker-Clips markiert werden, um vor jeder Bestrahlung ihre exakte Lokalisation zu ermöglichen, da diese durch unterschiedliche Füllungszustände

von Blase und Rektum variieren kann. Diese Technik wird als bildgeführte Radiotherapie (IGRT) bezeichnet.<sup>124</sup>

Die dreidimensional konformale Radiotherapie (3D-CRT) ist heute Goldstandard.<sup>35</sup> Die Bestrahlung erfolgt dabei auf Basis einer 3D-CT-Planung, bei der das Zielvolumen der Prostata mit einem entsprechenden Sicherheitsabstand zu Blase und Rektum erfasst wird. Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) ist eine optimierte Form der 3D-CRT, durch die eine verbesserte sphärische Anpassung der Dosisverteilung auf das konkave Volumen der Prostata erreicht werden kann. Auf diese Weise wird v.a. das dahinter liegende Rektum bestmöglich geschont.<sup>124</sup> Mithilfe dieser Technik lassen sich Dosisescalationen von über 86 Gy bei gleichzeitig guter Tolerabilität erreichen.<sup>125</sup>

Bei der EBRT werden in Abhängigkeit vom Risikoprofil des Patienten für gewöhnlich Strahlendosen zwischen 70 und 80 Gy über einen Zeitraum von 7 - 8 Wochen verabreicht. Die Einzeldosen liegen dabei im Bereich von 1,8 - 2 Gy.<sup>124</sup> Höhere Gesamtdosen verbessern die Rezidivfreiheit signifikant, jedoch steigt dadurch auch die Rate gastrointestinaler Nebenwirkungen deutlich an. Eine gleichzeitige Zunahme an urogenitalen Nebenwirkungen ließ sich dennoch nicht beobachten.<sup>126,127</sup>

Im Sinne eines risikoadaptierten Therapiekonzeptes empfiehlt die EAU für Niedrigrisiko-Karzinome eine Mindestdosis von 74 Gy.<sup>35</sup> Bei Karzinomen mit mittlerem und hohem Rezidivrisiko wird außerdem eine adjuvante Androgenablation für 6 Monate empfohlen, die das Überleben signifikant steigert.<sup>128</sup> Laut DGU-Leitlinien sollte eine (neo)adjuvante hormonablativ Therapie bei High-Risk-Karzinomen für mindestens 2 - 3 Jahre erfolgen.<sup>46</sup> Patienten mittleren Risikos, die eine Hormontherapie ablehnen, können wahlweise eine alleinige Erhöhung der Gesamtdosis auf 78 - 80 Gy erhalten.<sup>35</sup>

Die Wertigkeit einer gleichzeitigen Bestrahlung der pelvinen Lymphknoten ist bis dato unklar.<sup>46</sup> Ein Vorteil der EBRT liegt darin, dass für die Behandlung keine Narkose notwendig ist.<sup>5</sup>

Als relative Kontraindikationen gelten im Wesentlichen entzündliche Darmerkrankungen und bestehende obstruktive Miktionsbeschwerden.

Die Nebenwirkungen sind der limitierende Faktor der EBRT. Sie betreffen v.a. Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt und beruhen auf Beschädigungen der Mikrovaskularisation von Harnblase, Rektum, quergestreiftem Schließmuskel und Harnröhre. Rund ein Drittel der Patienten leidet im Verlauf der Strahlentherapie akut unter einer Proktitis oder Zystitis, die in der Regel nach Ende der Behandlung abklingen. Bei

etwa 5 - 10 % bleiben die Beschwerden bestehen. Etwa die Hälfte der Patienten entwickelt eine erektile Dysfunktion, die üblicherweise oft zeitverzögert eintritt.<sup>109</sup>

Als weitere Langzeitfolge wurde ein erhöhtes Risiko für Sekundärtumore berichtet, die durch die Strahlung induziert werden können. So steigt nach EBRT das Risiko, ein Rektumkarzinom zu entwickeln, auf das 1,26-fache, für ein Harnblasenkarzinom sogar auf das 1,88-fache an. Bei der alleinigen Brachytherapie ist dieses Risiko geringer.<sup>129</sup>

### **Brachytherapie (BT)**

Bei der Brachytherapie wird die Strahlenquelle im Gegensatz zur EBRT direkt in die Prostata eingebracht und diese somit von innen bestrahlt. Dabei wird zwischen Low-Dose-Rate- und High-Dose-Rate-Brachytherapie unterschieden.

Bei der Low-Dose-Rate Brachytherapie (LDR-BT) werden kurzstrahlende radioaktive Seeds dauerhaft in die Prostata implantiert. Als Radionuklide kommen <sup>125</sup>Jod und <sup>103</sup>Palladium zur Anwendung. Der Patient liegt dabei in Steinschnittlage und die Implantation der Seeds erfolgt unter Ultraschallkontrolle transperineal mithilfe von Hohlnadeln.<sup>5,127</sup>

Der Eingriff wird während eines kurzen stationären Aufenthaltes in Allgemeinnarkose oder Spinalanästhesie durchgeführt.<sup>46</sup> Anhand einer vorherigen Ultraschallplanung werden die Seeds so angeordnet, dass 90 % der Prostata eine Dosis von über 140 Gy erhalten (D90) und angrenzende Risikoorgane eine bestimmte Höchstdosis nicht übersteigen.<sup>124</sup> Nach 4 - 6 Wochen erfolgt eine CT-Kontrolle.

Die LDR-BT ist nur für Patienten mit Niedrigrisiko-Tumoren geeignet.<sup>46</sup>

Für die Therapie von Tumoren mit mittlerem und hohem Risikoprofil wird die High-Dose-Rate Brachytherapie (HDR-BT) eingesetzt. Dabei wird die lokale Strahlenquelle nur temporär in die Prostata appliziert. Dies geschieht durch die kurzzeitige Einbringung und anschließende Entfernung der Strahlenquellen über Hohlnadeln und wird als Afterloading-Technik bezeichnet. Als Radionuklid wird hierbei <sup>192</sup>Iridium verwendet. Üblicherweise wird die HDR-BT in Kombination mit einer externen Bestrahlung als Dosisaufsättigung (Boost) durchgeführt.<sup>5</sup> In diesem Fall werden Einzeldosen von 12 - 20 Gy in 2 - 4 Fraktionen verabreicht. Daran anschließend erfolgt eine fraktionierte externe Radiatio mit 45 Gy.<sup>35</sup> Die Vorteile der HDR-BT liegen in den kurzen Behandlungszeiten bei hoher Dosisleistung.

Kontraindikationen für die BT sind neben vorangegangenen operativen Eingriffen im Rektumbereich auch entzündliche Darmerkrankungen. Relativ kontraindiziert ist die

Behandlung bei Zustand nach TURP (Gefahr des Seed-Verlustes) oder einem schlechten IPSS-Score (höheres Risiko für obstruktive Miktionsstörungen).<sup>46</sup>

Die BT verursacht im Vergleich mehr urogenitale und weniger gastrointestinale Nebenwirkungen als die EBRT. Miktionsbeschwerden sind insbesondere bei Patienten mit BPH häufiger. Ein Harnverhalt tritt bei bis zu 22 % der Patienten auf. Etwa 10 % der Patienten benötigen nach der Brachytherapie eine TURP.<sup>109</sup>

Erektionsprobleme treten bei BT seltener auf als bei der externen Bestrahlung.<sup>130</sup> Eine besondere Komplikation der LDR-BT ist die „Seed-Migration“ bei der v.a. schlecht platzierte radioaktive Seeds über den Plexus Santorinii in andere Organsysteme (z.B. Lunge) wandern können.<sup>131</sup>

Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen wird die externe Bestrahlung kombiniert mit einer (neo)adjuvanten Langzeit-Hormontherapie empfohlen. Insgesamt sollte dabei eine Strahlendosis von mindestens 70 - 72 Gy verabreicht werden.<sup>46</sup> Dosisescalationen auf 74 - 76 Gy mittels EBRT oder HDR-BT bringen hierbei verbesserte lokale Tumorkontrollraten.<sup>124</sup>

### ***1.2.5.1.3 Deferred Treatment***

#### **Active Surveillance (AS)**

Die Prostatakarzinom-Diagnostik hat sich in den letzten Jahren entscheidend verändert. Vor allem PSA-Bestimmung, sowie verbesserte Biopsieschemata und Bildgebung haben dazu beigetragen, dass zunehmend kleinere, gut differenzierte, organbegrenzte Tumoren entdeckt werden. Dies eröffnet einerseits die Möglichkeit mehr Patienten in frühen Stadien einer kurativen Therapie zuführen zu können, birgt aber auch das Risiko einer Übertherapie von so genannten insignifikanten Karzinomen, die unbehandelt weder die Lebenserwartung noch die Lebensqualität des Patienten einschränken.<sup>132</sup>

Das Ziel der Active Surveillance ist es bei ansonsten gesunden und für eine kurative Therapie (RPE, Strahlentherapie) geeigneten Patienten, diese anfangs auszusetzen und durch konsequente engmaschige Verlaufskontrollen erforderlichenfalls erst zu einem späteren Zeitpunkt einzuleiten. Man möchte dabei dem Patienten die Nebenwirkungen einer eventuell nicht notwendigen Therapie zunächst ersparen oder im besten Fall dauerhaft auf eine Therapie verzichten. Grundvoraussetzung dabei ist es, dass die

neuerliche Evaluierung zu einem Zeitpunkt erfolgen kann, an dem der Tumor in einem noch potentiell kurativen Stadium ist.

Davon abzugrenzen ist das Watchful Waiting. Im Gegensatz zur Active Surveillance erhebt diese Therapiestrategie nicht den Anspruch auf eine kurative Therapie des Patienten.<sup>133</sup>

Grundsätzlich eignen sich Patienten mit Niedrigrisikokonstellationen für die Active Surveillance. Diese werden jedoch unterschiedlich definiert.<sup>132</sup>

Die am weitesten verbreitete Definition eines Niedrigrisikoprofils begründet sich auf die Risikogruppenstratifizierung nach D'Amico.<sup>114</sup>

Andere Arbeiten wenden ähnliche Kriterien an, inkludieren aber zum Teil zusätzliche Parameter wie die Anzahl der positiven Stanzzyylinder, das darin enthaltene Tumolvolumen und die PSA-Dichte in ihre Definition.<sup>134,135,136</sup>

Die DGU empfiehlt in ihren Leitlinien das Schema nach Klotz.

Kriterien zur Eignung für die Active Surveillance sind demnach:

- PSA  $\leq$  10 ng/ml
- Gleason Score  $\leq$  6
- Klinisches Stadium  $\leq$  T2a
- Tumor in  $\leq$  3 Stanzen
- $\leq$  50 % Tumor in einer Stanze

Das Nachsorgeschema besteht dabei aus der PSA-Bestimmung und DRU im Abstand von 3 Monaten über einen Zeitraum von 2 Jahren. Im Anschluss daran sollte bei stabilem PSA-Wert die Untersuchung halbjährlich durchgeführt werden. 1 Jahr nach Diagnosestellung sollte zusätzlich eine erneute 10- bis 12-fach-Biopsie der Prostata erfolgen. Weitere Biopsien folgen alle 3 Jahre bis zu einem Alter von 80 Jahren. Eine therapeutische Intervention mit kurativer Zielsetzung ist dann angezeigt, wenn die PSA-Verdopplungszeit auf  $<$  3 Jahre sinkt, bei histologischer Progression zu einem Gleason-Score  $\geq$  7, oder wenn der Patient diese wünscht.<sup>46,137</sup>

Bei Patienten, die nach diesem AS-Protokoll behandelt wurden, lag das tumorspezifische 10-Jahresüberleben bei 97,2%.<sup>138</sup> Jedoch entscheiden sich lediglich 10 % der geeigneten Patienten für die AS.<sup>139</sup> Zwischen 34 % und 80 % werden im Verlauf der AS einer kurativen Therapie zugeführt.<sup>46</sup>

Die psychische Belastung durch das Wissen um eine unbehandelte maligne Tumorerkrankung und die Angst vor deren Progression ist nicht unerheblich. Bis zu 50 % der Patienten verlassen das Schema der AS trotz fehlenden Anzeichen für eine Tumorprogression.<sup>140</sup> Gleichzeitig wurde über die mögliche Prognoseverschlechterung durch eine verzögerte aktive Therapie berichtet.<sup>141</sup> Ein weiterer Kritikpunkt an der AS ist die unzureichende Identifizierung klinisch insignifikanter Karzinome. Bei mehr als einem Drittel der Patienten, die aufgrund ihres Niedrigrisikoprofils potentielle Kandidaten für die AS wären, findet nach RPE ein Up-Grading auf einen Gleason-Score von  $\geq 7$  statt. Faktoren, die das wahrscheinlich machen, sind höhere PSA-Werte, höheres Alter, geringes Prostatavolumen, sowie Adipositas.<sup>142</sup>

### **Watchful Waiting (WW)**

Watchful Waiting ist eine Strategie, bei der eine Behandlung erst erfolgt, sobald eine symptomatische Progression eintritt. Das WW kann prinzipiell in allen Tumorstadien angewendet werden und ist in jedem Fall ein rein palliatives Behandlungsschema. Grundlage ist die Beobachtung, dass Prostatakarzinome oft nur sehr langsame Progression zeigen und bei meist älteren Männern mit einer hohen Rate an Begleiterkrankungen sowie damit verbundenen hoher Mortalität diagnostiziert werden.

WW gilt als eine Option für die Behandlung von asymptomatischen Patienten mit wenig aggressiven Tumoren, erheblicher Komorbidität und/oder begrenzter Lebenserwartung (< 10 Jahre).

In mehreren Studien lag das tumorspezifische Überleben bei Patienten mit lokal begrenzten Tumoren, die mit der WW Strategie behandelt worden waren, nach 10 Jahren bei 82 - 87 %, nach 15 Jahren bei 58 - 80% und nach 20 Jahren bei 32 - 58 %. Die meisten Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom, bei denen sich unter WW eine Progression zeigt, sind geeignete Kandidaten für eine Hormontherapie.<sup>35</sup> Dabei ist die sofortige Hormontherapie gegenüber WW mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden. Bezüglich einer Verlängerung des Gesamtüberlebens ist die Datenlage jedoch nicht eindeutig. Patienten mit einem PSA-Wert  $> 50$  ng/ml haben ein hohes Risiko am Prostatakarzinom zu versterben und profitieren somit deutlich von einer sofortigen Hormontherapie.<sup>46</sup>

Bei Patienten mit metastasiertem Karzinom ist die Zeit bis zum Auftreten von Symptomen ohne Therapie sehr kurz und das Risiko von metastasenbedingten Komplikationen dabei sehr hoch. Im Rahmen einer ausschließlichen „Best supportive care“ sollten unbedingt regelmäßige onkologische Kontrollen erfolgen.<sup>133</sup>

#### ***1.2.5.1.4 Experimentelle lokale Therapie des Prostatakarzinoms***

##### **Kryoablation (CSAP)**

Das Prinzip der Kryotherapie besteht in der Zerstörung von Gewebe durch Kälte. Der Zelltod wird dabei durch mehrere Effekte induziert. Langsames Frieren führt zu Dehydration der Zelle und einer daraus resultierenden Denaturierung von Proteinen. Zellmembranen und -organellen werden durch die sich bildenden Eiskristalle zerstört. Gleichzeitig kommt es zu Veränderungen in den Blutgefäßen (Gefäßwandschädigung, Thrombozytenaggregation, Mikrothromboembolien), die zu Ischämie sowie Ödembildung in den betreffenden Arealen führen. Zusätzlich wird durch das Frieren die Apoptose induziert.<sup>143</sup>

Bei der Kryoablation werden unter Ultraschallkontrolle 12 - 15 17G-Kryonadeln in die Prostata eingebracht.<sup>35</sup> Thermosensoren im Bereich des Blasenhalses und des externen Sphinkters, sowie „Wärmenadeln“ im Denonvillier-Raum und ein transurethraler Wärmekatheter sollen Nebenwirkungen auf Rektum und Urethra reduzieren.<sup>35,143</sup> In zwei Gefrier-Zyklen werden dabei Temperaturen von bis zu  $-40^{\circ}\text{C}$  innerhalb der Prostata erreicht.

Für die Therapie kommen Patienten mit lokal begrenzten Tumoren, PSA-Wert  $< 20$  ng/ml, Gleason-Score  $< 7$ , sowie einer Prostatagröße von  $\leq 40$  ml in Frage.

Die häufigste Nebenwirkung der CSAP ist die erektile Dysfunktion (ca. 80 %). Inkontinenz, obstruktive Miktionsstörungen, Nekrosen und v.a. Fistelbildung sind mittlerweile sehr selten geworden. Langzeitresultate fehlen bis dato. Die 5-JÜR bei Low-Risk-Karzinomen ist jener nach RPE derzeit unterlegen.<sup>35</sup>

##### **Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU)**

Bei der HIFU-Behandlung werden über eine rektale Ultraschallsonde hochenergetische Schallwellen auf die Prostata fokussiert.<sup>46</sup> Durch verschiedene mechanische und thermische Effekte kommt es bei Temperaturen  $> 65^{\circ}\text{C}$  zu einer wärmebedingten Koagulationsnekrose des Gewebes.

Die sehr zeitaufwändige Behandlung (ca. 10 g Prostatagewebe pro Stunde) wird in Spinal- oder Vollnarkose durchgeführt.<sup>35</sup> Meist wird vor der HIFU-Behandlung eine TURP vorgenommen, um hierbei häufig auftretenden obstruktiven Miktionsproblemen vorzubeugen. Weitere Nebenwirkungen sind erektile Dysfunktion und

Belastungsinkontinenz.<sup>46</sup> Mögliche Kandidaten für eine HIFU-Behandlung sind nicht operationstaugliche Patienten mit einer Lebenserwartung < 10 Jahren.<sup>35</sup>

Eine Bewertung der HIFU-Therapie auf Basis momentan vorhandener Studien ist nur schwer möglich.<sup>35,46</sup>

### **Fokale Therapie**

Ein gänzlich neuer experimenteller Behandlungsansatz ist die fokale Karzinomtherapie. Dabei werden nicht die gesamte Prostata, sondern gezielt nur einzelne Karzinomherde behandelt. Das Ziel der Therapie ist eine langfristige Tumorkontrolle, ohne die damit verbundenen Nebenwirkungen einer radikalen Therapie.<sup>144</sup> Begründet wird sie durch die zunehmende Anzahl an Niedrigrisikotumoren und das Wissen, dass nicht alle dieser entdeckten Prostatakarzinome auch klinisch signifikant sind.<sup>145</sup>

Die fokale Therapie könnte als Alternative zur Active Surveillance bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit Niedrigrisikoprofilen eingesetzt werden.

Für eine fokale Therapiestrategie in Betracht kommen Techniken wie Kryotherapie, HIFU, Laser-Ablation und photodynamische Therapie.<sup>146</sup> Eine weitere Möglichkeit stellt die Brachytherapie dar.

Die Identifikation von geeigneten Patienten ist dabei problematisch. 80 % der Prostatakarzinome zeigen ein bilaterales Wachstum und/oder Multifokalität. Die präoperative Vorhersage eines unifokalen, einseitigen oder klinisch insignifikanten multifokalen Karzinoms bleibt auch mit heutigen Bildgebungs- und Biopsie-Techniken eine Herausforderung.

Derzeit ist die Rolle der fokalen Prostatakarzinomtherapie umstritten. Geeignete Studien zu deren Einschätzung fehlen noch gänzlich und so bleibt sie vorerst Zukunftsmusik.<sup>145</sup>

### **1.2.5.2 Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms**

Die Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms stellt niemals einen kurativen, sondern immer einen rein palliativen Ansatz dar. Da Patienten in diesem Stadium durchaus noch eine mittlere Lebenserwartung von einigen Jahren haben, sind die vordergründigen Ziele der Therapie vor allem die Verlängerung des (krankheitsfreien) Überlebens, Symptomkontrolle und der Erhalt der Lebensqualität.

Neben der Hormontherapie stehen dafür Chemotherapie, Bisphosphonate, Steroide und eine Reihe von anderen supportiven Maßnahmen zur Verfügung.<sup>147</sup>

### ***1.2.5.2.1 Hormontherapie (Androgendeprivation)***

Testosteron und Androgenrezeptor spielen bei Wachstum und Metastasierung des Prostatakarzinoms eine wesentliche Rolle. Ähnlich wie in normalen Prostatazellen führt eine Aktivierung des Androgenrezeptors durch Androgene in Tumorzellen zu verschiedenen proliferativen, apoptotischen und angiogenen Vorgängen, die zusammen das Tumorwachstum steuern. Androgenrezeptoren findet man – unabhängig von Staging und Grading – in allen Prostatakarzinomen, auch in hormonrefraktären Tumoren. Die Hormonsensitivität geht jedoch im Verlauf der Tumorprogression verloren. Als Ursache vermutet man Veränderungen der Rezeptoren selbst oder der intrazellulären Signalwege.<sup>148</sup> Huggins und Hodges gelang es 1941 erstmals die günstige Wirkung der chirurgischen Kastration auf die Progression des metastasierten Prostatakarzinoms nachzuweisen und somit dessen Ansprechen auf Androgenentzug zu zeigen.<sup>27</sup> Für diese Entdeckung wurde Huggins 1966 der Nobelpreis für Physiologie und Medizin verliehen.<sup>149</sup>

Mittlerweile stehen mehrere Strategien zur Verfügung, die entweder das Testosteron im Serum auf ein Kastrationsniveau senken (Androgenablation) oder seine Funktion beeinträchtigen (Androgenblockade).<sup>150</sup>

Die Androgendeprivation (ADT) ist Therapie der Wahl beim metastasierten Prostatakarzinom. Bei symptomatischen Patienten ist die sofortige ADT obligat. Sie weist gute Ansprechraten auf und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens konnte gezeigt werden. Bei asymptomatischen Patienten ist der Zeitpunkt für den Beginn der ADT umstritten, da eine andere Risiko/Nutzen-Bewertung gegeben ist. Ein sofortiger Behandlungsbeginn bringt keine sichere Verlängerung des Gesamtüberlebens. Durch einen verzögerten Therapiebeginn können dem Patienten die Nebenwirkungen einer ADT eine Zeit lang erspart bleiben. Die Tendenz geht jedoch auch bei asymptomatischen Patienten zu einer frühzeitigen ADT.<sup>46</sup>

Ein weiteres Modell ist die **intermittierende ADT**, bei der die Androgenablation in bestimmten Zyklen, unterbrochen durch Therapiepausen, erfolgt. In den therapiefreien Intervallen normalisiert sich der Testosteronspiegel und die entzugsbedingten Nebenwirkungen sinken. Ein potenzieller Vorteil dabei liegt neben der Kostensenkung in der Verlängerung des hormonsensitiven Status.<sup>5</sup>

Die Hormontherapie kommt darüber hinaus auch bei nichtmetastasierten, lokal fortgeschrittenen Tumoren und lokal begrenzten Hochrisikotumoren als Teil einer multimodalen Therapiestrategie zum Einsatz.

Die Nebenwirkungen der ADT leiten sich aus der physiologischen Wirkung von Androgenen und deren Entzug ab. Sie haben meist erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität, vor allem bei jungen Männern. Gleichzeitig stellen sie ein relevantes Gesundheitsrisiko dar. Der Verlust der Libido und der erektilen Funktion sind bei fast allen Patienten zu verzeichnen. Hitzewallungen treten in mehr als der Hälfte der Fälle auf. Weiters kommt es zu einer Reduktion von Muskelmasse und körperlicher Leistungsfähigkeit, Veränderungen des Lipidstoffwechsels (metabolisches Syndrom) und dadurch erhöhtem kardiovaskulären Risiko, sowie Osteoporose mit einem damit verbundenen erhöhten Frakturrisiko. Dabei können sich Maßnahmen zu einem gesunden Lebensstil wie Gewichtsabnahme, ausreichend Bewegung, ausgewogene Ernährung wie auch die Reduktion von Alkohol und Nikotin neben verschiedenen pharmakologischen Optionen deutlich positiv auf das Nebenwirkungsprofil auswirken.<sup>35,151</sup>

#### **1.2.5.2.1.1 Operative und medikamentöse Kastration**

##### **Bilaterale Orchiektomie**

Beim Mann werden über 90 % der Androgene in den Hoden synthetisiert, nur 5 - 10 % der Produktion geschieht in den Nebennieren. Durch die Entfernung beider Hoden kommt es zur vollständigen Ausschaltung der testikulären Androgenproduktion (chirurgische Kastration). Der Testosteronspiegel sinkt dadurch innerhalb von 12 Stunden in den Kastrationsbereich ab, der laut Definition unter 20 ng/ml liegt. Bei der bilateralen Orchiektomie kann entweder der komplette Hoden oder lediglich das subkapsuläre Hodenparenchym unter Belassung der Tunica albuginea und der Nebenhoden (Technik nach Riba) entfernt werden.

Die Orchiektomie ist ein einfaches, praktisch komplikationsloses und außerdem kostengünstiges chirurgisches Verfahren. Die psychische Belastung durch den Eingriff und die Irreversibilität sind die Hauptnachteile der Methode, weshalb die Mehrheit der Patienten eine chemische Kastration favorisiert.

Die chirurgische Kastration gilt immer noch als der Goldstandard der ADT, an dem alle anderen Behandlungen gemessen werden.<sup>5,35</sup>

## **GnRH-Agonisten**

GnRH-Agonisten (auch LHRH-Agonisten) finden seit über 15 Jahren Anwendung in der Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und sind derzeit die vorherrschende Form der ADT. Sie sind synthetisch hergestellte GnRH-Analoga, die als Depot-Injektionen (monatlich, viertel-, halbjährlich oder jährlich) verabreicht werden. Als Substanzen kommen Buserelin, Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin zum Einsatz. GnRH-Agonisten greifen in die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse ein. Sie binden an die GnRH-Rezeptoren der Hypophyse und stimulieren diese. Diese initiale Stimulation induziert einen passageren Anstieg der LH- und FSH-Freisetzung und führt damit zu erhöhten Testosteron-Produktion (biochemischer Flare). Der Testosteronspiegel steigt dabei 3 - 5 Tage nach Therapiebeginn an und fällt innerhalb von 3 - 4 Wochen auf das Kastrationsniveau ab. Die kontinuierliche Applikation von GnRH-Agonisten führt schließlich zur Down-Regulation der GnRH-Rezeptoren, mit anschließender reversibler Suppression der hypophysären LH- und FSH-Sekretion und gleichzeitiger Minimierung der Testosteronproduktion.

Parallel zum biochemischen Flare kann auch ein klinischer Flare auftreten (Flare-up Phänomen). Diese Zunahme an klinischen Beschwerden tritt vor allem bei weit fortgeschrittenen Karzinomen mit großen Tumervolumina und ossären Metastasen auf. Dabei treten vermehrt Knochenschmerzen, obstruktive Miktionsbeschwerden, Hydronephrose und Kompression des Rückenmarks bis hin zur Querschnittssymptomatik als Ausdruck einer lokalen Tumor- bzw. Metastasenprogression auf. Um diesen klinischen Flare bestmöglich zu unterdrücken werden vor Therapiebeginn und über einen Zeitraum von 2 Wochen Antiandrogene verabreicht.<sup>35,151</sup>

Bei ca. 15 % der Patienten wird die Senkung des Testosteronspiegels in den Kastrationsbereich unter GnRH-Agonisten-Therapie nicht erreicht. Diese Patienten sollen einer alternativen Behandlungsform (Orchiektomie, Kombination mit Antiandrogen) zugeführt werden.<sup>152</sup>

Die Vorteile der Methode liegen in der Reversibilität und der Möglichkeit eine intermittierende ADT durchzuführen.<sup>35,151</sup>

## **GnRH-Antagonisten**

Im Gegensatz zu den Agonisten blockieren GnRH-Antagonisten die GnRH-Rezeptoren der Hypophyse unmittelbar und kompetitiv. Dadurch erfolgt eine rasche Abnahme der LH- und FSH-Konzentrationen sowie im Folgenden des Testosteronspiegels. Der initiale Flare

bleibt dabei aus. Die erste in Österreich zugelassene Substanz dieser Klasse ist Degarelix. Schwere Histamin-vermittelte Nebenwirkungen, wie sie bei der in den USA gebräuchlichen Substanz Abarelix beobachtet wurden, blieben unter der Therapie mit Degarelix aus. Ein Depotpräparat ist bis dato nicht verfügbar. Nach einer Initialdosis müssen monatliche Erhaltungsdosen subkutan verabreicht werden.<sup>35,151</sup>

## **Östrogene**

Diethylstilbestrol (DES) war die erste Substanz, die als Alternative zur chirurgischen Kastration in der ADT Anwendung fand.<sup>150</sup> Die Wirkung von Östrogenen beruht hauptsächlich auf einem negativen Feedback-Mechanismus in der Hypothalamus-Hypophysen-Achse, der zur Hemmung der GnRH-Sekretion und gleichzeitiger Senkung der Androgenproduktion in den Hoden führt. Aufgrund der hohen kardiovaskulären Toxizität und der Entwicklung von Substanzklassen mit günstigerem Nebenwirkungsprofil verschwanden die Östrogene jedoch allmählich aus dem Repertoire der ADT.<sup>153</sup> Neuere Studien konnten jedoch zeigen, dass die parenterale oder transdermale Applikation das kardiovaskuläre Risiko deutlich reduziert.<sup>154,155</sup> Zudem kann die Östrogentherapie einer kastrationsbedingten Osteoporose vorbeugen.<sup>156</sup> Derzeit wird die Anwendung von Östrogenen jedoch nicht empfohlen.<sup>151</sup>

### **1.2.5.2.1.2 Antiandrogene**

Antiandrogene hemmen durch kompetitiven Antagonismus die Bindung von Testosteron und seinen Metaboliten am Androgenrezeptor der Prostatazelle und beeinträchtigen auf diese Weise seine Funktion. Die Unterteilung der verwendeten Substanzen erfolgt nach ihrer chemischen Struktur in steroidale (Medroxyprogesteronacetat, Cyproteronacetat) und nichtsteroidale (Flutamid, Nilutamid, Bicalutamid) Antiandrogene. Zusätzlich zu ihrer Wirkung am Androgenrezeptor senken die steroidalen Antiandrogene durch ihre gestagene Komponente über einen negativen Feedback-Mechanismus die LH- und FSH Produktion der Hypophyse und konsekutiv der Testosteronproduktion im Hoden. Umgekehrt binden nichtsteroidale Antiandrogene zusätzlich zu den peripheren auch an zentrale Androgenrezeptoren im Hypothalamus, was zu einer Entkopplung des negativen Feedback-Mechanismus und einem Anstieg des Testosteronspiegels führt.<sup>35,151</sup>

### **Antiandrogen Monotherapie**

Für die Monotherapie mit Androgenen wird meist Bicalutamid verwendet. Durch den leicht erhöhten Testosteronspiegel bleiben die typischen kastrationsbedingten systemischen Nebenwirkungen aus. Charakteristische Nebenwirkungen sind Mastodynie und Gynäkomastie, die durch den gleichzeitigen Anstieg des Östradiols verursacht werden. Durch eine Bestrahlung der Brustdrüse kann dem vorgebeugt werden.<sup>151</sup>

### **Maximale Androgenblockade (MAB)**

Die maximale Androgenblockade besteht aus der Kombination eines nichtsteroidalen Antiandrogens mit einer medikamentösen oder chirurgischen Kastration. Obgleich das zirkulierende Testosteron durch Kastration um bis zu 95 % gesenkt werden kann, wird die Androgenproduktion der Nebennieren dadurch nicht beeinflusst. Durch die Kombination beider Therapiemethoden wird die Wirkung der verbleibenden adrenergen Androgene an der Prostata blockiert.<sup>35,151</sup>

#### ***1.2.5.2.2 Therapie des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms***

Die Androgedeprivation ist eine sehr erfolgreiche Behandlungsstrategie für das hormonsensitive Prostatakarzinom. Durch die im Laufe der Zeit entstehende Hormon-Insensitivität ist sie jedoch zeitlich nur begrenzt wirksam. Obwohl die meisten Patienten anfänglich gut auf die ADT ansprechen, ist die mittlere Zeit bis zum Rezidiv 12 - 18 Monate.<sup>157</sup> Dieses ist durch eine Progression der Erkrankung (PSA-Anstieg, Bildgebung) trotz suffizienter ADT gekennzeichnet.<sup>35</sup>

Derzeit gibt es keine wirksame Standardbehandlung für das hormonrefraktäre Prostatakarzinom. Das Ziel der verschiedenen Behandlungsstrategien liegt hauptsächlich in der Symptomkontrolle.

Die systemische Chemotherapie ist Methode der Wahl bei symptomatischen Patienten und asymptomatischen Patienten mit rascher Progression. Die Entscheidung zur Chemotherapie sollte vor allem bei älteren multimorbiden Patienten mit Bedacht erfolgen.<sup>46</sup> Das hierbei hauptsächlich verwendete Zytostatikum Docetaxel wird in 3-wöchigen Intervallen verabreicht. Bei über 30 % kann dadurch eine Linderung der Schmerzen erreicht werden. Hauptnebenwirkungen sind Neutropenie, Alopezie, sowie Übelkeit und Erbrechen.

Eine zusätzliche Gabe von Steroiden, wie z.B. Prednison, kann die Lebensqualität (Schmerzen, Appetit, Müdigkeit) positiv beeinflussen.<sup>147</sup>

Die meisten Patienten mit kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom leiden unter schmerzhaften Knochenmetastasen. Eine palliative Radiatio kann bei bis zu 80 % der Patienten helfen diese Schmerzen zu senken. Bei diffusen Knochenmetastasen empfiehlt sich der Einsatz von Radionukliden (<sup>89</sup>Strontium, <sup>153</sup>Samarium).<sup>35</sup> Eine weitere Möglichkeit ist der Einsatz von Bisphosphonaten (z.B. Zoledronsäure), die die Osteoklastenaktivität hemmen und somit zusätzlich das Risiko ossärer Komplikationen wie Frakturen und Rückenmarkskompression senken.<sup>158</sup> Eine charakteristische Nebenwirkung der Bisphosphonat-Therapie ist die aseptische Kieferosteonekrose, deren Risiko mit zunehmender Therapiedauer steigt.<sup>159</sup>

Zusätzlich sollte auch immer eine Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema erfolgen.<sup>5</sup>

Lokale Komplikationen, die durch die Tumorausbreitung bedingte Infiltration, Kompression und Verdrängung von angrenzenden Strukturen entstehen, bedürfen ebenfalls einer Intervention.

Bei subvesikaler Obstruktion mit Harnverhalt empfiehlt sich als Sofortmaßnahme die Anlage eines transurethralen oder suprapubischen Dauerkatheters. Anschließend kann eine palliative TURP oder die Einlage eines Stents in die prostatistische Harnröhre erwogen werden.<sup>5</sup>

Eine Harnleiterobstruktion, die meist entweder durch Kompression des Ureters oder durch Infiltration des Trigonums geschieht, kann zur Hydronephrose und konsekutiv zum postrenalen Nierenversagen führen. Zur Harnableitung kommen perkutane Nephrostomie, innere Harnleiterschienung oder nephrovesikaler subkutaner Ureterbypass zum Einsatz.

Bei all diesen Eingriffen ist die damit verbundene erhöhte Komplikationsrate zu berücksichtigen und gegebenenfalls abzuwägen.<sup>151</sup>

### **1.2.5.3 Therapie des biochemischen Rezidivs (BCR) nach primär kurativer Therapie**

Trotz der enormen Fortschritte in der Therapie des Prostatakarzinoms erleiden zwischen 27 - 53 % der Patienten innerhalb von 10 Jahren nach kurativer RPE oder Strahlentherapie ein Rezidiv.<sup>35</sup> Unter einem biochemischen Rezidiv (PSA-Rezidiv) versteht man den erneuten Anstieg des nach kurativer Therapie abgefallenen PSA-Wertes.<sup>160</sup> Das BCR wird

einem Therapieversagen gleichgesetzt.<sup>161</sup> Es geht in der Regel der klinischen Progression des Karzinoms voraus.<sup>160</sup> Die Unterscheidung zwischen lokalem und systemischem Rezidiv ist dabei in Hinblick auf die weitere Therapieplanung von entscheidender Bedeutung.<sup>35</sup>

Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines BCR zeigt sich bei präoperativem PSA-Wert  $> 15$  ng/ml, einem Gleason-Score  $\geq 8$  und  $\geq 60$  % positiver Biopsiezylinder.<sup>161</sup>

### **Biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie**

Da bei der RPE das gesamte Prostatagewebe in toto entfernt wird, sinkt der PSA-Wert innerhalb von 6 Wochen auf einen Nadir (tiefster Wert), im Idealfall unter die Nachweisgrenze ( $> 0,1$  ng/ml).<sup>160</sup> Per definitionem gelten nach RPE zwei aufeinander folgende PSA-Werte von  $> 0,2$  ng/ml als biochemisches Rezidiv.<sup>35,46</sup> Jedoch zeigt sich nicht bei all diesen Patienten auch ein klinischer Progress. Die tumorspezifische 10-Jahresüberlebensrate unterscheidet sich kaum bei Patienten mit oder ohne BCR.<sup>162</sup> Ein Grenzwert von  $\geq 0,4$  ng/ml spiegelt das Risiko für eine Progression mit klinischer Relevanz besser wider.<sup>163</sup> Ein BCR innerhalb von 3 Jahren nach RPE, ein Gleason-Score  $\geq 8$  und eine PSADT  $< 3$  Monate sind mit einer deutlich schlechteren Prognose und erhöhter Mortalität assoziiert. Patienten mit einem BCR  $> 3$  Jahre nach RPE, einem Gleason-Score  $\leq 7$  und einer PSADT von  $> 15$  weisen eine 15-JÜR von 94 % auf.<sup>164</sup>

Als Parameter zur Unterscheidung zwischen einem lokalen oder systemischen Rezidiv können rezidivfreies Intervall, PSA-Dynamik, Tumorstadium und Gleason-Score des Prostatektomiepräparates herangezogen werden. Bei einem BCR  $> 3$  Jahre nach RPE, einer PSADT  $\geq 11$  Monaten, einem Gleason-Score  $\leq 6$ , sowie einem Ausgangs-Tumorstadium  $\leq$  pT3a N0 mit positivem Resektionsrand liegt mit 80 %iger Wahrscheinlichkeit ein Lokalrezidiv vor. Tritt das BCR im ersten postoperativen Jahr auf, mit einer PSADT von 4 - 6 Monaten sowie bei einem ursprünglichen Gleason-Score  $\geq 8$  und Stadium  $\geq$  pT3b bzw. pTx N1, spricht das deutlich für ein systemisches Rezidiv.<sup>35</sup> Bildgebende Verfahren spielen eine untergeordnete Rolle. Eine Knochenszintigraphie zum Nachweis von Knochenmetastasen ist erst ab einem PSA-Wert von  $> 10$  ng/ml sinnvoll.<sup>46</sup>

Nach dieser Einschätzung richtet sich auch die Sekundärtherapie nach RPE. Als Therapieoptionen für das Lokalrezidiv kommen dabei Watchful Waiting und die Bestrahlung in Frage. Das systemische Rezidiv wird mit einer frühen Hormon- oder Chemotherapie behandelt.

Die Salvage-Radiatio hat beim Lokalrezidiv durchaus kurative Intention.<sup>35</sup> Dabei erfolgt eine Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von mindestens 64 Gy bei einem PSA  $\leq 0,5$  ng/ml.<sup>165</sup> 90 % der Patienten zeigen nach der Radiatio einen initialen PSA-Response, der jedoch nur bei rund 50 % längerfristig andauert.<sup>160</sup> Der Behandlungserfolg ist dabei maßgeblich abhängig vom PSA-Wert vor Bestrahlungsbeginn.<sup>166</sup>

### **Biochemisches Rezidiv nach Strahlentherapie**

Die Definition des BCR nach Radiatio ist durch einen PSA-Anstieg von  $\geq 2$  ng/ml über den PSA-Nadir, unabhängig von dessen Wert, gekennzeichnet.<sup>35,46,167</sup> Zur Bestätigung des ersten Wertes sollte eine zweite Messung erfolgen.<sup>46</sup>

Anders als bei der RPE sinkt der PSA-Wert nach der Radiatio nicht sofort, sondern fällt innerhalb von durchschnittlich 1½ Jahren auf einen Tiefstwert.<sup>160</sup> Die Zeit bis zum Erreichen dieses Nadirs und dessen Wert selbst sind prognostisch von Bedeutung. Ein Nadir von  $< 0,5$  ng/ml sowie eine Zeit von  $> 2$  Jahren bis zum Erreichen des Nadirs sind mit einer besseren Prognose bezüglich des rezidiv- bzw. metastasenfrenen Überlebens assoziiert.<sup>168</sup>

Schwierigkeiten bei der Beurteilung eines Rezidivs kann der sogenannte „PSA-Bounce“ (vorübergehender PSA-Anstieg) bereiten, der nach Bestrahlung auftreten kann. Dieser ist bei 35 % der bestrahlten Patienten zu beobachten und tritt nach interstitieller Seed-Implantation etwas häufiger auf als nach EBRT. Der PSA-Bounce zeigt sich nach median 18 Monaten und weist eine mediane Amplitude von 0,4 ng/ml auf. Die Diskriminierung zwischen BCR und PSA-Bouncing kann im Einzelfall schwierig sein, da es dafür bislang kein sicheres Kriterium gibt.<sup>169</sup>

Eine Standardstrategie zur Behandlung des BCR nach Radiatio gibt es derzeit nicht. Als Therapieoptionen kommen hauptsächlich Watchful Waiting, Hormontherapie und die Salvage-Prostatektomie in Betracht. Die Therapie richtet sich weitestgehend nach der Einschätzung der Ausdehnung.<sup>35,46</sup> Für ein Lokalrezidiv nach Radiatio sprechen ein initialer Niedrigrisiko-Tumor,  $> 50$  % positive Stanzzyylinder, ein rezidivfreies Intervall  $> 3$  Jahre, PSADT  $> 12$  Monate und PSAV  $< 2$  ng/ml/Jahr, sowie eine vorangegangene LDR-BT. Bevor eine lokale Therapie erfolgt, sollte das Lokalrezidiv stanzbiologisch gesichert werden.<sup>46</sup> Die Salvage-Prostatektomie kann in Einzelfällen eine kurative Sekundärtherapie darstellen. Die Komplikationsrate dabei ist allerdings deutlich höher als bei der primären RPE, insbesondere Inkontinenz und Rektumverletzungen treten weitaus häufiger auf. In den meisten Fällen erfolgt die Behandlung konservativ durch ADT.<sup>35</sup>

## **1.3 Der PCA3-Test**

### **1.3.1 Allgemeines**

PCA3 („prostate cancer gene 3“) ist eine nicht-kodierende mRNA, die erstmals 1999 von Bussemakers et al. unter dem Namen „DD3“ beschrieben wurde. Sie entdeckten damals, dass DD3 in Prostatakarzinomgewebe im Vergleich zu benachbartem nichtmalignem Prostatagewebe um bis zu 100-fach überexprimiert wird. Diese Überexpression von DD3 scheint ein frühes Ereignis in der Entwicklung des Prostatakarzinoms zu sein, da sie in nahezu allen untersuchten Tumoren gezeigt werden konnte. Sie wurde in sowohl gut, als auch mäßig und schlecht differenzierten Tumoren sowie PCa-Metastasen beobachtet. DD3 ist spezifisch für Prostatagewebe, seine Expression konnte in keinem anderen untersuchten Gewebe nachgewiesen werden. Das DD3-Gen wurde auf Chromosom 9q21-22 identifiziert.<sup>170</sup>

Hessels et al. konnten 2003 als Erste den potenziellen klinischen Nutzen eines PCA3-Urintests zeigen. Sie zentrifugierten nach DRU gewonnene Urinproben und bestimmten die im Sediment enthaltene PCA3-mRNA. Gleichzeitig wurde auch eine quantitative Messung der darin enthaltenen PSA-mRNA durchgeführt, die in Prostatakarzinomzellen nicht überexprimiert wird. Daraus berechneten sie einen PCA3-Score, der das Verhältnis von PCA3-mRNA und PSA-mRNA angibt und somit eine Aufrechnung der PCA3-mRNA auf die gewonnene Menge an Prostatazellen ermöglicht.<sup>171</sup>

Die Firma Gen-Probe Incorporated® entwickelte anschließend einen kommerziell erhältlichen, halbautomatischen, quantitativen PCA3-Test, der seit 2006 unter dem Namen PROGENSA™ PCA3 in Europa erhältlich ist.<sup>172</sup>

### **1.3.2 Durchführung und Verfahren**

Zur PCA3-Bestimmung wird unmittelbar im Anschluss an eine digitale rektale Untersuchung gewonnener Initialurin (20 - 30 ml) verwendet. Beide Prostatalappen werden dabei dreimalig mit ausreichend Druck von der Basis in Richtung Apex und von lateral nach medial bestrichen. Durch die digital-rektale Manipulation gelangen Prostatazellen über die Ausführungsgänge der Prostata Drüsen in die Harnwege und werden nachfolgend mit dem Urin ausgeschieden.<sup>173</sup> Auch ohne DRU sind in ca. 75 % der Urinproben ausreichend Prostatazellen für ein informatives PCA3-Ergebnis enthalten.

Mithilfe der vorangehenden DRU wird jedoch eine höhere Rate aussagekräftiger Ergebnisse (> 94 %) erzielt, obwohl sich die PCA3-Scores mit/ohne DRU nicht wesentlich unterscheiden.<sup>174</sup> Die oben beschriebene Methode wird empfohlen, um ein einheitliches Verfahren für klinische Studien zur Evaluierung des PCA3-Scores zu gewährleisten.<sup>172</sup>

Der Urin (mind. 2,5 ml) wird in einem sauberen Probenbehälter gesammelt und muss nachfolgend entweder sofort, oder bei gekühlter Aufbewahrung (2 - 8 °C) innerhalb von 4 Stunden weiterverarbeitet werden. Vor der Verarbeitung wird der Behälter 5-mal gewendet. Mithilfe einer Pipette werden 2,5 ml davon in das Transportröhrchen gegeben in welchem sich das Urintransportmedium befindet, das die Zellen lysiert und die RNA stabilisiert. Um eine ausreichende Vermischung zu gewährleisten, sollte das Röhrchen wiederum 5-mal gewendet werden. Die auf diese Weise verarbeitete Probe ist bei -20 °C bis zu 90 Tage haltbar.

Im Labor werden die mRNA-Moleküle (PCA3-mRNA sowie PSA-mRNA) aus den Proben mittels Target-Capture isoliert. Dies geschieht durch Hybridisierung der mRNA mit komplementären, magnetisierten Oligonukleotiden, die anschließend mithilfe eines Magnetfeldes und mehrerer Waschvorgänge vom Urin abgetrennt werden können.

Eine reverse Transkriptase erzeugt DNA-Kopien der mRNA, die nachfolgend von einer RNA-Polymerase amplifiziert werden. Die RNA-Polymerase baut dabei chemilumineszenzmarkierte Nukleinsäuresonden in das Amplikon ein, die mit einem Luminometer gemessen werden können. Durch die Verwendung verschieden markierter Sonden können PCA3- und PSA-mRNA unterschieden und getrennt quantifiziert werden.

Der PCA3-Score errechnet sich aus der Formel  $(\text{PCA3-mRNA} / \text{PSA-mRNA}) \times 10^3$ .<sup>173</sup>

### **1.3.3 Klinische Bedeutung**

Die wichtigste klinische Anwendung des PCA3-Tests besteht in dessen Verwendung als prognostisches Instrument zur Abschätzung von Biopsieindikationen.

Die Einführung der PSA-Diagnostik bedeutete einen erheblichen Fortschritt in der Früherkennung von Prostatakarzinomen. Eine wesentliche Einschränkung, die sich jedoch daraus ergeben hat, ist die vermehrte Durchführung teils unnötiger Biopsien und die hohe Anzahl an Patienten, bei denen dabei (wiederholt) keine malignen Veränderungen nachgewiesen werden. Die PCA3-Diagnostik soll dabei helfen potentiell unnötige Biopsien zu vermeiden.<sup>175</sup>

Es wurde in einzelnen Studien gezeigt, dass der PCA3-Score der Serum-PSA-Bestimmung hinsichtlich der Vorhersagekraft für ein positives Biopsieergebnis überlegen ist (AUC: 0,68 vs. 0,52). Bei einem Cut-off Wert von 35 erreichte der PCA3-Score eine Sensitivität und Spezifität von 58 % bzw. 72 %.<sup>176</sup> Das Risiko für ein positives Biopsieergebnis steigt dabei mit zunehmendem PCA3-Score.<sup>176,177,178</sup> In einzelnen Studien konnte der PCA3-Score als bester einzelner Prädiktor für ein positives Biopsieergebnis identifiziert werden. Die Kombination mit etablierten Biopsie-Risikofaktoren wie Alter, DRU, Gesamt-PSA, %fPSA und Prostata-Volumen verbessert zusätzlich die diagnostische Genauigkeit.<sup>177,178</sup> Ein möglicher Nutzen der PCA3-Diagnostik in Active Surveillance Protokollen konnte bis dato nicht gezeigt werden. Aufgrund der derzeitigen Datenlage erscheint der PCA3-Score nicht als geeigneter Marker um Aggressivität und Progressionsrisiko des Tumors in der Biopsie abschätzen zu können.<sup>183</sup>

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

Im Zeitraum von 1. September 2008 bis 31. Dezember 2010 unterzogen sich insgesamt 258 Patienten mit bioptisch gesichertem Prostatakarzinom an der Universitätsklinik für Urologie des LKH Graz einer radikalen retropubischen Prostatektomie. Davon erfüllten letztendlich 127 Patienten die Voraussetzungen für die Aufnahme in unser Studienkollektiv.

Einschlusskriterien waren ein vorhandener präoperativer PCA3-Score, ein präoperativer PSA-Wert, klinisches- als auch pathologisches Tumorstadium sowie das Gleason-Grading und eine vollständige histologische Tumorummetrie des Prostatektomiepräparates.

Alle Patienten hatten ein klinisches T1c-T2c N0 M0 Stadium. Patienten mit inzidentellen Karzinom (nach TURP) wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Kein Patient erhielt eine 5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer- oder neoadjuvante Androgendeprivations-Therapie.

### **2.2 Methoden**

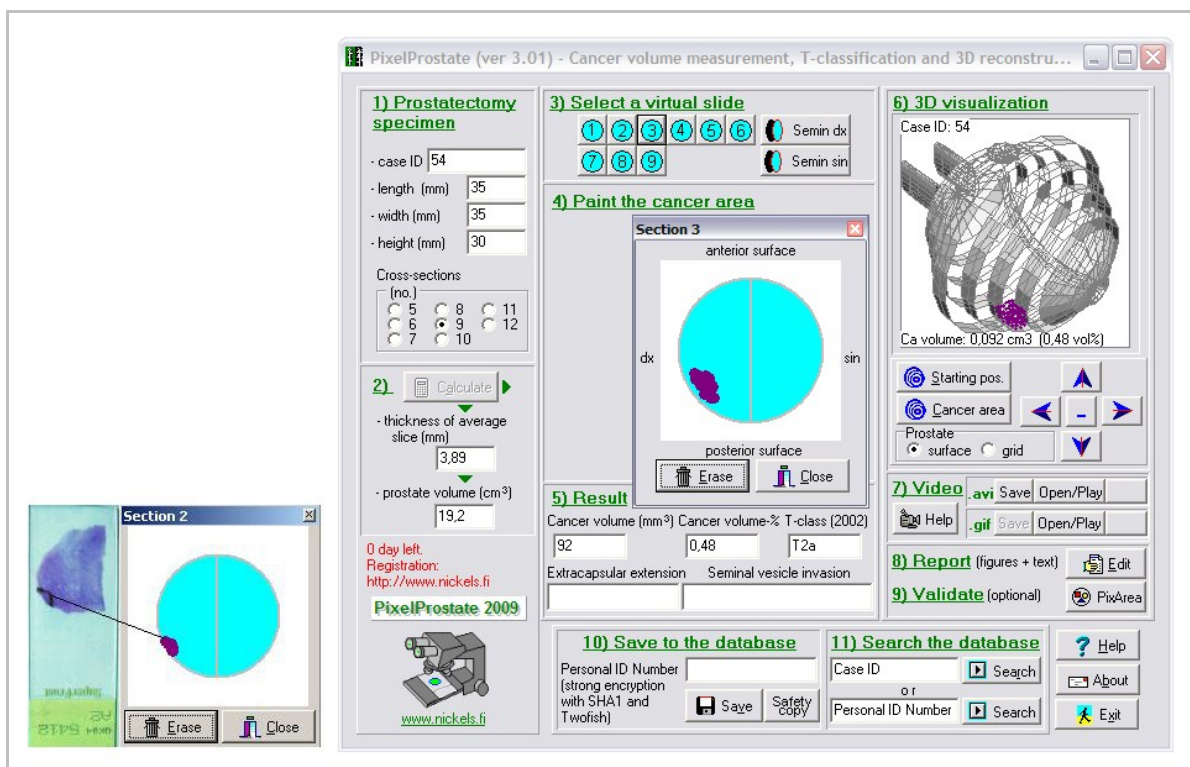
Sämtliche klinische und pathologische Daten der Patienten wurden aus dem EDV-System Medocs bzw. den betreffenden Krankenakten erhoben und einer retrospektiven Datenanalyse zugeführt.

Das klinische Stadium wurde mittels digital rektaler Untersuchung durch Urologen der Universitätsklinik für Urologie bestimmt.

Die PSA-Werte wurden vor bzw. frühestens 6 Wochen nach Biopsie und jeweils vor DRU und transrektalem Ultraschall (TRUS) gemessen. Die Bestimmung erfolgte mittels Roche PSA Immunoassay (Roche Diagnostics®, Mannheim, Germany).

Die Urinproben für den PCA3-Test wurden unmittelbar nach forcierter digital-rektaler Untersuchung gewonnen. Beide Prostatalappen wurden dabei je dreimal von der Basis zur Spitze und von lateral nach medial mit ausreichend Druck bestrichen. Die Urinproben wurden aufbereitet und der PCA3-Score mithilfe des PROGENSA™ (Gen-Probe®, San Diego, CA, USA) PCA3-Test ermittelt.

Das histologische Material aller 127 Patienten wurde aus dem Archiv des Institutes für Pathologie der Medizinischen Universität Graz angefordert. Die insgesamt 5127 Hämatoxylin-Eosin-Schnitte aus den Prostataktomiepräparaten wurden gemeinsam mit einem erfahrenen Uropathologen (Ass.-Prof. Dr. Sebastian Mannweiler, Institut für Pathologie, LKH Graz) nach dem Gleason-Grading-System von 2005 neu befundet und anschließend mit dem freien Programm PixelProstate Ver 3.01 (Nickels Ltd®, Finland) analysiert.



**Abb. 7:** Programm PixelProstate

Das gesamte Prostatavolumen (PV) wurde dabei anhand der dem makropathologischen Befund entnommenen Prostatamaße vom Programm berechnet. Durch Eingabe der Anzahl vorhandener Schnittebenen kann somit die durchschnittliche Schnittdicke kalkuliert werden. Zur Ermittlung der einzelnen Tumolvolumina werden die jeweiligen einem histologischen Schnitt entsprechenden Schnittebenen angeklickt und die darin enthaltenen Tumorherde markiert. Das Programm gibt anschließend das daraus berechnete Tumolvolumen in mm<sup>3</sup>, sowie dessen prozentuellen Anteil am gesamten Prostatavolumen an und stellt sie in einer Graphik dreidimensional dar.

Die Analyse fand dabei in mehreren Schritten nach folgendem Schema statt: 1.) Bestimmung des Prostatavolumens in  $\text{cm}^3$  2.) Bestimmung des gesamten Tumolvolumens in  $\text{mm}^3$  (TV) 3.) Bestimmung des Tumolvolumens des tertiären Gleason-Grades in  $\text{mm}^3$  4.) Bestimmung des Tumolvolumens des sekundären Gleason-Grades in  $\text{mm}^3$  5.) Berechnung des daraus resultierenden Tumolvolumens des primären Gleason-Grades in  $\text{mm}^3$ .

## **2.3 Statistische Analysen**

Die Datenanalyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics 19.0 (IBM Corporation®, Armonk, NY, USA).

Zum Mittelwertvergleich der unterschiedlichen Laborwerte (PSA, %fPSA, PCA3) bei lokal begrenzten bzw. lokal fortgeschrittenen Karzinomen wurde der Student t-Test herangezogen. Hierfür wurden 2 Gruppen definiert: Die Stadien pT2a, pT2b, und pT2c wurden zu Stadium pT2 (lokal begrenzte Karzinome), sowie pT3a und pT3b zu Stadium pT3 (lokal fortgeschrittene Karzinome) zusammengefasst.

Insignifikante Karzinome wurden definiert als organbegrenzte Tumoren mit einem TV von  $< 0,5 \text{ cm}^3$  ohne darin enthaltene Gleason-Pattern 4 und 5.

Die Korrelation des PCA3-Scores mit den histopathologischen Merkmalen des Prostataektomiepräparates wurde mithilfe der Spearman Rho Korrelationsanalyse evaluiert. Das Studienkollektiv wurde dabei für die unterschiedlichen Berechnungen in verschiedene Gruppen geteilt: Zur Berechnung der Korrelationen zwischen PCA3 und TV, sowie zwischen PCA3 und anteiligem TV am PV, wurde das Studienkollektiv anhand des Gleason-Scores in 3 Gruppen ( $\text{GS} \leq 6$ ,  $\text{GS} = 7$ ,  $\text{GS} \geq 8$ ) geteilt. Zur Berechnung der Korrelationen zwischen PCA3 und TV in Abhängigkeit vom primären Gleason-Grad wurden 4 Gleason-Pattern-Gruppen (GP 2, GP 3, GP 4 & GP 5) gebildet. Um die Abhängigkeit einer Korrelation vom höchstgradigen Gleason-Pattern zu berechnen, wurde das Studienkollektiv anhand des am schlechtesten differenzierten Tumoranteils in 2 Gruppen ( $\text{GP}_{\text{max}} \leq 3$  und  $\text{GP}_{\text{max}} \geq 4$ ) geteilt.

Eine partielle Korrelationsanalyse zwischen PCA3-Score und TV wurde mit einem „gewichteten Gleason-Score“ als Kontrollvariable durchgeführt.

Dieser berechnet sich anhand folgender Formel:

$$G_g = \frac{\frac{\%G_1}{50} \times GP_1 + \frac{\%G_2}{50} \times GP_2}{2}$$

- G<sub>g</sub>** ... Gleason gewichtet
- %G<sub>1</sub>** ... Anteil des primären Gleason-Grades am Gesamt-Tumorzvolumen in Prozent
- %G<sub>2</sub>** ... Anteil des sekundären Gleason-Grades am Gesamt-Tumorzvolumen in Prozent
- GP<sub>1</sub>** ... Gleason-Pattern des primären Gleason-Grades
- GP<sub>2</sub>** ... Gleason-Pattern des sekundären Gleason-Grades

*Beispiel zur Verdeutlichung: Der primäre Gleason-Grad (Pattern 4) macht 70 % des Gesamt-Tumorzvolumens aus, der sekundäre (Pattern 3) 30 %. Daraus ergibt sich laut Formel ein gewichteter Gleason-Score von 3,7.*

Der Einfluss präoperativer Faktoren auf das Gesamt-Tumorzvolumen wurde mithilfe einer multivariaten linearen Regressionsanalyse in 2 Modellen ermittelt. Das TV wurde als abhängige Variable definiert, als Zufallsvariablen wurden Alter, PSA-Wert, DRU, Biopsie-Gleason-Score, Anzahl positiver Stanzzyylinder und PCA3-Score eingesetzt.

Alle Tests wurden 2-seitig durchgeführt. Eine Wahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant erachtet.

### 3 Ergebnisse

Das untersuchte Studienkollektiv bestand aus 127 Männern. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 60,8 Jahren, wobei der jüngste 40 und der älteste 71 Jahre alt war.

Die präoperativ gemessenen PSA-Werte reichten von 2,4 ng/ml bis 50,0 ng/ml mit einem mittleren Wert von 8,1 ng/ml. Die untersuchten Patienten wiesen einen durchschnittlichen PCA3-Score von 68,5 auf. Der Minimalwert hierbei lag bei 8,0, der Maximalwert bei 289,0.

Bei 43 (33,9 %) Patienten wurde ein suspekter DRU-Befund erhoben, bei den restlichen 84 (66,1 %) war dieser unauffällig. Tab. 6 gibt einen Überblick über die präoperativ erhobenen klinischen Daten der Studienteilnehmer.

Klinische Daten			
	Mittelwert (SD)	Median	Bereich
Alter	60,8 (6,6)	61,0	40,0 - 71,0
PSA in ng/ml	8,1 (6,3)	6,6	2,4 - 59,0
%fPSA in %	13,2 (7,4)	12,0	3,0 - 44,0
PCA3-Score	68,5 (50,9)	55,0	8,0 - 289,0
	No.		%
<b>DRU</b>			
suspekt	43		33,9
insuspekt	84		66,1
<b>klinisches Tumorstadium</b>			
T1c	84		66,1
T2a	19		15,0
T2b	14		11,0
T2c	10		7,9

Tab. 6: Klinische Daten des Studienkollektivs

Nach histologischer Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates fand sich bei 27 Patienten ein organüberschreitendes Tumorwachstum. 78,7 % (100) der Tumoren waren auf die Prostata begrenzt und wiesen weder Kapseldurchbruch noch Samenblaseninvasion auf.

In etwa die Hälfte der Karzinome (64) war gut- bis mittelgradig differenziert ( $GS \leq 6$ ), 63 (49,6 %) zeigten einen schlechten Differenzierungsgrad ( $GS \geq 7$ ). Davon waren 20 (17,5 %) High-Risk-Karzinome ( $GS \geq 8$ ) (siehe Tab. 7).

Prostatektomie-Daten		
	No.	%
<b>pathologisches Tumorstadium</b>		
T2a	7	5,5
T2b	2	1,6
T2c	91	71,7
T3a	18	14,2
T3b	9	7,1
<b>Gleason-Score (GS)</b>		
≤ 6	64	50,4
7	43	33,9
≥ 8	20	15,7

**Tab. 7:** Histopathologische Daten des Prostatektomiepräparates

Die im Prostatektomiepräparat bestimmten Gesamt-Tumorvolumina lagen im Bereich von 251,7 - 19612,6 mm<sup>3</sup> mit einem mittleren TV von 3864,1 mm<sup>3</sup>. Der durchschnittliche prozentuelle Anteil des Gesamt-Tumorvolumens am gesamten Prostatavolumen war 8,6 % und reichte von 0,4 - 24,5 %. Das vorherrschende Gleason-Muster hatte dabei ein mittleres Volumen von 3233,8 mm<sup>3</sup>, was einen durchschnittlichen Anteil von 87,1 % am Gesamt-Tumorvolumen ausmachte (siehe Tab. 8).

Tumorvolumetrie			
	<i>Mittelwert (SD)</i>	<i>Median</i>	<i>Bereich</i>
<b>Gesamt-Tumorvolumen (TV) in mm<sup>3</sup></b>	3864,1 (3043,5)	3243,9	251,7 - 19612,6
<b>Anteil TV am Prostatavolumen in %</b>	8,6 (6,0)	7,3	0,4 - 24,5
<b>Volumen primärer Gleason-Grad in mm<sup>3</sup></b>	3233,8 (2640,6)	2831,5	251,7 - 19612,6
<b>Anteil primärer Gleason-Grad am TV in %</b>	87,1 (16,3)	100,0	48,3 - 100,0

**Tab. 8:** Tumorvolumetrische Daten des Prostatektomiepräparates

Ein Vergleich der einzelnen Parameter zwischen lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Karzinomen wurde angestellt. In der pT2-Gruppe wurde nur bei 28,0 % der Patienten ein auffälliger digital-rektaler Tastbefund erhoben. In der pT3-Gruppe lag dieser Anteil bei 55,6 %.

Die mittleren präoperativen PSA- bzw. %fPSA-Werte lagen bei 7,8 ng/ml bzw. 13,8 % (pT2) vs. 9,3 ng/ml bzw. 10,9 % (pT3). In der pT3-Gruppe hatten 4 (14,8 %) Patienten PSA-Werte unter 4 ng/ml, bei einem Drittel (9) lag der PSA-Wert über 10 ng/ml. Vergleichsweise wiesen Patienten mit pT2-Karzinomen in 12 % der Fälle PSA-Werte unter 4 ng/ml auf, bei 18 % lag der Wert über 10 ng/ml.

In der Gruppe der lokal begrenzten Karzinome reichten die PCA3-Scores von 18,0 bis 245,0, mit einem Durchschnittswert von 67,0. Demgegenüber lag der mittlere PCA3-Score bei den lokal fortgeschrittenen Tumoren bei 74,3 (18,0 - 245,0).

Der durchschnittliche PSA-Wert in der pT3-Patientengruppe war im Vergleich zur pT2-Gruppe somit um fast 20 % erhöht, der mittlere PCA3-Score nur um 11 %.

Bei keinem der präoperativ erhobenen Laborparameter (PSA, %fPSA, PCA3) ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der organbegrenzten und organüberschreitenden Karzinome nachweisen.

Die mittleren Gesamt-Tumorvolumina lagen bei 1537,0 mm<sup>3</sup> (pT2) vs. 5075,1 mm<sup>3</sup> (pT3). Das entspricht einem um den Faktor 3,3 erhöhten TV in pT3- gegenüber pT2-Karzinomen.

Die Charakteristika der einzelnen Gruppen sind in Tab. 9 zusammengefasst.

	lokal begrenzt (T2)	lokal fortgeschritten (T3)	
<b>No.</b>	100 (78,7%)	27 (21,3%)	<b>p</b>
<b>Mittleres PSA in ng/ml (SD)</b> [Bereich]	7,8 (6,7) [2,4 - 59,0]	9,3 (4,5) [2,4 - 19,7]	0,289
<b>Mittlere %fPSA in % (SD)</b> [Bereich]	13,8 (6,9) [4,0 - 34,0]	10,9 (9,0) [3,0 - 44,0]	0,079
<b>Mittlerer PCA3-Score (SD)</b> [Bereich]	67,0 (50,4) [8,0 - 289,0]	74,3 (53,3) [18,0 - 245,0]	0,508
<b>Gleason Score (GS)</b>			
≤ 6	61 (61,0%)	3 (11,1%)	
7	33 (33,0%)	13 (48,1%)	
≥ 8	6 (6,0%)	11 (40,7%)	
<b>DRU</b>			
suspekt	28 (28,0%)	15 (55,6%)	
insuspekt	72 (72,0%)	12 (44,4%)	
<b>Mittleres Tumolvolumen in mm<sup>3</sup> (SD)</b> [Bereich]	1537,0 (3026,3) [251,7 - 19612,6]	5075,1 (2718,2) [822,6 - 11360,8]	

**Tab. 9:** Vergleich pT2- und pT3-Karzinome

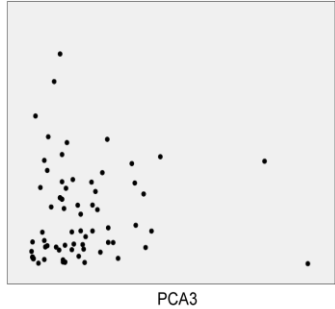
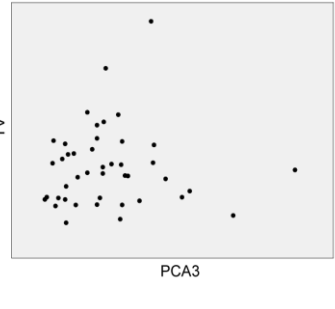
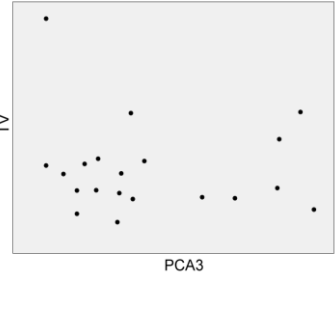
In unserem Studienkollektiv befanden sich 9 (7,1 %) Patienten mit Tumoren, auf welche die Kriterien eines insignifikanten Karzinoms (Tumorzvolumen < 0,5 cm<sup>3</sup>, Gleason-Score ≤ 6) zutrafen. Der mittlere PCA3-Score dieser Gruppe unterschied sich praktisch nicht von dem der signifikanten Tumore (68,3 vs. 68,5). Die erhobenen Werte sind in Tab. 10 zusammengefasst.

Insignifikante Karzinome	
<i>Tumorzvolumen &lt; 0,5 cm<sup>3</sup> GS ≤ 6</i>	
<b>No.</b>	9 (7,1%)
<b>Mittleres PSA in ng/ml (SD) [Bereich]</b>	5,8 (2,9) [2,1 - 12,5]
<b>Mittlere %fPSA in % (SD) [Bereich]</b>	23,9 (7,0) [15,0 - 34,0]
<b>Mittlerer PCA3-Score (SD) [Bereich]</b>	68,3 (86,8) [10,0 - 289,0]
<b>DRU</b>	
suspekt	3 (33,3%)
insuspekt	6 (66,6%)
<b>Mittleres Tumorzvolumen in mm<sup>3</sup> (SD) [Bereich]</b>	351,3 (78,5) [251,7 - 442,0]

**Tab. 10:** Charakteristika der insignifikanten Karzinome

Eine Korrelation zwischen PCA3-Score und Gesamt-Tumorzvolumen war nicht signifikant ( $r = 0,131$ ,  $p = 0,142$ ). Weiters war auch zwischen dem prozentuellen Anteil des Gesamt-Tumorzvolumens am Prostatavolumen und dem PCA3-Score keine signifikante Korrelation festzustellen ( $r = 0,115$ ,  $p = 0,199$ ).

Um die etwaige Abhängigkeit eines Zusammenhangs zwischen TV und PCA3 vom Gleason-Score zu beurteilen, wurde das Studienkollektiv in 3 Gruppen (GS ≤ 6, GS = 7, GS ≥ 8) geteilt und die Ergebnisse gesondert betrachtet. Jedoch zeigte sich auch hier keine signifikante Korrelation (siehe Tab. 11).

			TV	
GS ≤ 6		PCA3	r	0,084
			p	0,508
			N	64
GS = 7		PCA3	r	0,044
			p	0,781
			N	43
GS ≥ 8		PCA3	r	-0,070
			p	0,769
			N	20

**Tab. 11:** Korrelationen zwischen PCA3 und TV in Abhängigkeit vom Gleason-Score

Eine partielle Korrelationsanalyse mit dem gewichteten Gleason-Score als Kontrollvariable ergab ebenso keine signifikante Korrelation zwischen PCA3-Score und Gesamt-Tumorvolumen ( $r = 0,045$ ,  $p = 0,618$ ).

Durch die Bildung von 3 verschiedenen Gleason-Pattern-Gruppen (GP 2, GP 3, GP 4 & GP 5) anhand des primären Gleason-Gradings wurde der Einfluss des vorherrschenden Gleason-Musters untersucht. Dabei konnte in der Gruppe GP 3 eine signifikante Korrelation ( $r = 0,247$ ,  $p = 0,024$ ) zwischen PCA3-Score und TV beobachtet werden. In den restlichen Gruppen war diese nicht signifikant (siehe Tab. 12).

			TV
GP 2	PCA3	r	-0,074
		p	0,820
		N	12
GP 3	PCA3	r	0,247
		p	<b>0,024</b>
		N	84
GP 4 & GP 5	PCA3	r	0,005
		p	0,980
		N	31

**Tab. 12:** Korrelationen zwischen PCA3 und TV in Abhängigkeit vom primären Gleason-Grad

Auch nach Aufteilung des Studienkollektives in 2 Gruppen ( $GP_{max} \leq 3$  und  $GP_{max} \geq 4$ ) anhand des am schlechtesten differenzierten Gleason-Musters innerhalb des Tumors ( $GP_{max}$ ) konnte keine signifikante Korrelation des PCA3-Scores mit dem TV gezeigt werden (siehe Tab. 13).

			TV
$GP_{max} \leq 3$	PCA3	r	0,004
		p	0,976
		N	64
$GP_{max} \geq 4$	PCA3	r	-0,062
		p	0,630
		N	63

**Tab. 13:** Korrelationen zwischen PCA3 und TV in Abhängigkeit vom höchstgradigen Gleason-Pattern

Die Korrelationsanalyse zwischen PCA3 und prozentuellem Anteil des Gesamt-Tumorvolumens am Gesamt-Prostatavolumen brachte in den 3 nach unterschiedlichen Gleason-Scores stratifizierten Gruppen ( $GS \leq 6$ ,  $GS = 7$ ,  $GS \geq 8$ ) ebenso kein signifikantes Ergebnis (siehe Tab. 14).

			TV/PV
GS ≤ 6	PCA3	r	0,083
		p	0,512
		N	64
GS = 7	PCA3	r	-0,026
		p	0,869
		N	43
GS ≥ 8	PCA3	r	0,141
		p	0,552
		N	20

**Tab. 14:** Korrelationen zwischen PCA3 und anteiligem TV am PV in Abhängigkeit vom Gleason-Score

Mithilfe einer multivariaten Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass der Gleason-Score der Biopsie und die Anzahl positiven Biopsie-Stanzzyylinder signifikante unabhängige präoperative Faktoren sind, die das Tumolvolumen beeinflussen. Der PCA3-Score leistet dazu keinen signifikanten Beitrag (siehe Tab. 15).

Abhängige Variable: TV	Standardisierter Koeffizient Beta	p
<b>Modell 1</b>		
Alter	0,148	0,077
PSA-Wert	0,159	0,062
DRU	-0,024	0,780
Biopsie-Gleason-Score	0,225	<b>0,014</b>
Anzahl positiver Stanzzyylinder	0,282	<b>0,001</b>
<b>Modell 2</b>		
Alter	0,143	0,093
PSA	0,163	0,059
DRU	-0,022	0,796
Biopsie-Gleason-Score	0,225	<b>0,014</b>
Anzahl positiver Stanzzyylinder	0,279	<b>0,002</b>
PCA3-Score	0,031	0,708

**Tab. 15:** Einfluss präoperativer Faktoren auf das Gesamt-Tumolvolumen

## 4 Diskussion

Der PSA-Wert aus dem Serum ist ein etablierter Tumormarker beim Prostatakarzinom, der zwar organ- aber nicht tumorspezifisch ist. Der vermehrte Einsatz der PSA-Diagnostik in den letzten beiden Jahrzehnten, bis hin zu PSA-basierten Screenings, hat weltweit zu einer steigenden Anzahl an Prostatakarzinomdiagnosen geführt. Dabei stieg vor allem auch die Zahl kleiner, gut differenzierter Karzinome, die in vielen Fällen zeitlebens klinisch nicht auffällig werden.<sup>14</sup>

Eine gute prognostische Abschätzung des Prostatakarzinoms hilft wesentlich bei der Therapiewahl und der entsprechenden Patientenaufklärung. Leider ist die prognostische Aussagekraft des PSA-Wertes im Bereich zwischen 0 und 10 ng/ml stark limitiert. Mit dem PCA3-Score steht ein völlig neues Testverfahren, welches auf dem Nachweis von mRNA im Harn beruht, zur Verfügung. 1999 von Bussemakers et al. erstmalig beschrieben, wird PCA3 in nahezu allen Prostatakarzinomen deutlich überexprimiert und weist dadurch eine hohe Spezifität für das Karzinom auf.<sup>170,171</sup>

In rezenten Studien konnte gezeigt werden, dass der PCA3-Test ein vielversprechender Marker ist, der zu einer verbesserten diagnostischen Genauigkeit vor allem in der sogenannten PSA-Grauzone zwischen 4 und 10 ng/ml beitragen kann.<sup>175,176,177,178</sup> Die am meisten evidente klinische Anwendung des PCA3-Tests besteht bei Patienten mit unklaren PSA-Werten und/oder vorangegangenen negativen Biopsien als prognostischer Parameter zur Abschätzung der Biopsieindikation.<sup>175,176</sup>

Eine Korrelation des PCA3-Scores mit dem Tumorumfang könnte sehr hilfreich bei der Therapiewahl sein. So könnten Patienten mit einer geringen Tumormasse und hoch differenzierten Anteilen für eine Active Surveillance Strategie selektioniert werden.

Nakanishi et al. analysierten 2008 den Zusammenhang zwischen PCA3-Score und histopathologischen Charakteristika der Prostatektomiepräparate von 96 Prostatakarzinompatienten. Sie konnten dabei nachweisen, dass der PCA3-Score direkt mit dem Tumorumfang ( $r = 0,269$ ,  $p = 0,008$ ) und dem Gleason-Score ( $6$  vs.  $\geq 7$ ,  $p = 0,005$ ) korreliert. Höhere PCA3-Scores gingen mit höheren Tumorumfängen einher. Gleichzeitig gelang es ihnen auch zu zeigen, dass umgekehrt kleinere Tumorumfänge mit niedrigeren PCA3-Scores assoziiert sind und der PCA3-Score somit in der Lage ist, pathologisch insignifikante Karzinome ( $TV < 0,5 \text{ cm}^3$  und  $GS \leq 6$ ) vorherzusagen. Bei einem Cut-off-Wert von 25 errechneten sie dafür eine Sensitivität von 70 % und eine Spezifität von 73 %.

Allerdings ist die Aussagekraft dieser Werte aufgrund der kleinen Fallzahl (N = 10) limitiert.<sup>179</sup>

Whitman et al. bestätigten im selben Jahr die Korrelation zwischen PCA3-Score und Tumolvolumen ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,01$ ) innerhalb ihres Studienkollektivs von 72 Karzinompatienten. Eine signifikante Korrelation zwischen PCA3-Score und Gleason-Score konnten sie nicht nachweisen. Sie konnten den PCA3-Score jedoch neben einem Gleason-Score  $\geq 7$  und dem präoperativen PSA-Wert als unabhängigen Prädiktor ( $p = 0,01$ ) für ein kapselüberschreitendes Tumorstadium identifizieren. Die Kombination dieser 3 Faktoren brachte in der ROC-Analyse eine AUC von 0,90. Ein Cut-off PCA3-Score von 47 erreichte eine Sensitivität und Spezifität von 57 % bzw. 94 % mit einer daraus resultierenden AUC von 0,732.<sup>180</sup>

Im Gegensatz dazu konnte in den zwei europäischen Arbeiten von van Gils et al. und Hessels et al. innerhalb eines Studienkollektivs von 63 bzw. 70 Patienten weder eine signifikante Korrelation des PCA3-Scores mit dem Gleason-Grading, noch mit Tumolvolumen oder pathologischem Stadium festgestellt werden. Anzumerken dabei ist, dass die PCA3-Bestimmung in beiden Studien aus Urinsediment erfolgte.<sup>181,182</sup>

Auprich et al. beobachteten in ihrer Studie, die insgesamt 305 Patienten umfasste, signifikant niedrigere PCA3-Scores bei Tumorstadien  $< 0,5 \text{ cm}^3$  und pathologisch insignifikanten Karzinomen ( $p = 0,001$ ). Mithilfe multivariater ROC-Analysen konnte gezeigt werden, dass die Genauigkeit für die Vorhersage von Tumorstadien  $< 0,5 \text{ cm}^3$  durch die Kombination klinischer Standardrisikofaktoren (PSA-Wert, Gleason-Score der Biopsie, Anzahl positiver Stanzzyylinder) mit dem PCA3-Score verbessert werden kann (AUC 0,78 vs. 0,84). Für insignifikante Karzinome lagen die AUC-Werte der beiden Modelle bei 0,88 vs. 0,92. Der PCA3-Score alleine erreichte dabei AUC-Werte von 0,71 (TV  $< 0,5 \text{ cm}^3$ ) bzw. 0,75 (insignifikante Karzinome). Zwischen PCA3-Score und kapselüberschreitendem Tumorstadium war keine signifikante Korrelation nachweisbar.<sup>183</sup>

Ploussard et al. stellten in ihrer Arbeit mit 106 Prostatakarzinompatienten eine signifikante Korrelation zwischen PCA3-Score und Tumorstadium fest ( $r = 0,409$ ,  $p = 0,001$ ). Ähnlich den Ergebnissen von Auprich et al. konnten sie zeigen, dass der PCA3-Score ein unabhängiger Prädiktor für ein Tumorstadium  $< 0,5 \text{ cm}^3$  (OR 5,4,  $p = 0,010$ ) und insignifikante Karzinome (OR 12,7,  $p = 0,003$ ) ist.

Patienten mit PCA3-Scores  $> 25$  hatten ein 3-fach höheres Risiko für ein pathologisch signifikantes Karzinom (TV  $> 0,5 \text{ cm}^3$ ) als vergleichsweise Patienten mit PCA3-

Scores < 25. Auch hier korrelierte der PCA3-Score nicht signifikant mit pathologischem Stadium und Gleason-Score.<sup>184</sup>

Vlaeminck-Guillem et al. konnten in ihrer Studie mit 102 Patienten ebenso eine Korrelation des PCA3 mit dem Tumolvolumen nachweisen, jedoch wiederum nicht mit Gleason-Score und Tumorstadium. Sie beobachteten bei Patienten mit multifokalen Karzinomen höhere PCA3-Scores als vergleichsweise bei Patienten mit unifokalen Karzinomen. Der Score stieg dabei mit der Anzahl der Tumorfoci. Signifikant höhere PCA3-Scores wurden auch bei Patienten mit Tumorinvasion von Apex, Basis oder Resektionsrändern beobachtet. Die mittleren PCA3-Scores der 9 insignifikanten Karzinome unterschieden sich nicht signifikant von denen der signifikanten Karzinome.<sup>185</sup>

Mögliche Gründe, die zu diesen inkonsistenten, teils widersprüchlichen Ergebnissen führen, könnten einerseits die kleinen Kollektive in den negativen Studien und andererseits Unterschiede in den Studienpopulationen sein. So war z.B. in der Arbeit von Nakanishi et al. der Anteil an Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren ( $GS \geq 7$ ) höher als in den meisten Vergleichsarbeiten. Diese Studie war auch die einzige, in der eine Korrelation zwischen PCA3-Score und Gleason-Score nachgewiesen werden konnte. Das mittlere Gesamt-Tumolvolumen in den Arbeiten von Nakanishi et al. und Hessels et al. war im Vergleich zu den anderen Studien deutlich kleiner.<sup>179,180,181,182,184</sup>

Es stellt sich somit auch die Frage, ob und welche anderen Faktoren den PCA3-Score unabhängig vom Tumolvolumen beeinflussen. Ein möglicher Faktor könnte die Aggressivität des Tumors sein, die einem Tumor erlaubt mehr oder weniger Karzinomzellen in den für die Messung herangezogenen Harn abzugeben.<sup>185</sup> Das Maß der Aggressivität kann durch das Gleason-Grading evaluiert werden.

Die Annahme, dass höhere PCA3-Werte mit aggressiveren Karzinomen assoziiert sind, stützt sich auf die Hypothese, dass Prostatakarzinomzellen mit zunehmender Entdifferenzierung vermehrt infiltratives Wachstum und Mobilität zeigen und sie dadurch nach forcierter DRU leichter in das Gangsystem der Prostata gelangen könnten. Dies würde zu einer höheren Rate an Karzinomzellen im Initialurin und folglich höheren PCA3-Scores führen. Gleichsam weisen Tumoren mit höherem Volumen auch eine größere Oberfläche auf, über die sie vermehrt Karzinomzellen abgeben können.<sup>182,183</sup>

Eine weitere These könnte jedoch zu einem gegenteiligen Effekt beitragen: Schlecht differenzierte Karzinome mit Gleason-Pattern 4 und 5 zeichnen sich durch einen weitgehenden Verlust der drüsigen Differenzierung aus. Aufgrund der damit

einhergehenden Verminderung bzw. dem Fehlen von Drüsenlumina, könnten die entarteten Zellen somit nicht mehr in Korrelation zu ihrem Gesamt-Tumorvolumen in das Gangsystem der Prostata gelangen. Auf diese Weise würden sich die aus größeren Tumorumina resultierenden, potentiell höheren PCA3-Werte im Gewebe nicht adäquat in der PCA3-Bestimmung im Harn niederschlagen.<sup>183</sup>

Auf Basis dieser Überlegungen haben wir in unserer Studie analysiert, ob die histologische Differenzierung von Prostatakarzinomen tatsächlich einen Einfluss auf eine mögliche Korrelation zwischen PCA3-Score und Gesamt-Tumorvolumen hat.

Unserem Wissen nach gibt es bis dato noch keine Arbeit, die einen Zusammenhang zwischen PCA3 und Tumorvolumen in Abhängigkeit vom Gleason-Grading untersucht hat.

In unserer Studie analysierten wir die Korrelation zwischen den PCA3-Score und den tumorvolumetrischen Daten der Prostatektomiepräparate anhand von 127 Patienten. Einen allgemeinen Zusammenhang zwischen Gesamt-Tumorvolumen und PCA3-Score konnten wir innerhalb unseres Kollektivs nicht feststellen und so die Ergebnisse der Studien von van Gils et al. und Hessels et al. bestätigen. Unser Studienkollektiv war dabei rund doppelt so groß als in den beiden erwähnten Arbeiten.

In einem Setting präoperativer Parameter zeigte der PCA3-Score keine signifikante prognostische Aussagekraft über das Tumorvolumen des Prostatektomiepräparates.

Um einen möglichen Einfluss der Drüsengröße auf die Probengewinnung festzustellen, wurde das Tumorvolumen in Relation zum Drüsenvolumen gestellt und anschließend mit dem PCA3-Score verglichen. Hintergründig war dabei die Überlegung, dass Tumore in kleineren Drüsen einen verhältnismäßig größeren Volumenanteil ausmachen und sich dadurch möglicherweise mehr Karzinomzellen durch digital-rektale Manipulation ausmassieren lassen. Diese Hypothese konnten wir jedoch in unseren Ergebnissen nicht bestätigen und gelangten zu dem Schluss, dass die Größe der Drüse keinen Einfluss auf den PCA3-Score hat.

Die Abhängigkeit vom histopathologischen Grading wurde in mehreren, verschiedenen Berechnungen untersucht. Die Analyse in nach Gleason-Scores stratifizierten Gruppen brachte in keiner der Gruppen eine signifikante Korrelation zwischen Gesamt-Tumorvolumen und PCA3-Score.

Eine weitere Unterteilung in Gruppen, die die Gleason-Scores nach den einzelnen Gradings (prim. Gleason-Grad + sek. Gleason-Grad) gesondert betrachten, führte zu einer

zu kleinen Anzahl vergleichbarer Fälle. Alternativ dazu wurde ein gewichteter Gleason-Score generiert, der den Einfluss der beiden Gradings am Gesamt-Score auf Basis des anteiligen Tumolvolumens besser widerspiegeln soll. Dieser scheint jedoch einen Zusammenhang zwischen PCA3 und Tumolvolumen nicht zu beeinflussen.

Das vorherrschende (primäre) Gleason-Muster macht im Mittel 87 % des Gesamt-Tumolvolumens aus und stellt somit einen repräsentativen Anteil für das TV dar. In einer Analyse, die Gruppen nach dem primären Gleason-Grad gesondert betrachtet, konnten wir allein in der mittelgradig differenzierten Gruppe (Gleason-Pattern 3) eine signifikante, wenn auch nur schwache Korrelation ( $r = 0,247$ ,  $p = 0,024$ ) zwischen PCA3-Score und TV beobachten.

Auf Basis dieser umfangreichen Berechnungen hat der histologische Differenzierungsgrad im Allgemeinen keinen signifikanten Einfluss auf einen Zusammenhang zwischen PCA3-Score und Tumolvolumen. Es ließ sich jedoch ein Trend beobachten, dass der PCA3-Score in mittelgradig differenzierten Karzinomen möglicherweise besser mit dem Tumolvolumen korreliert. Insofern können wir keine der angenommenen Hypothesen weder ausreichend beweisen, noch gänzlich widerlegen. Ein größeres Studienkollektiv könnte gegebenenfalls mehr Aufschluss über diese Fragestellung geben.

Ein prognostischer Wert des PCA3-Scores bezüglich der Aggressivität eines Karzinoms, so wie er in einigen früheren Arbeiten beobachtet wurde, kann durch unsere Studie nicht bestätigt werden. Umfangreichere Studienkollektive sind notwendig, um die prognostische Wertigkeit des PCA3-Scores hierfür zu evaluieren. Somit bleibt die Frage, ob PCA3 in der Klinik nicht nur ein diagnostischer, sondern auch ein prognostischer Prostatakarzinommarker sein könnte, weiter Gegenstand der Untersuchung.

## 5 Literaturverzeichnis

---

- <sup>1</sup> **Tanagho EA.** Anatomy of the genitourinary tract. In: Tanagho EA, McAninch JW (Hrsg.) Smith's General Urology. 17. Aufl. New York: McGraw-Hill; 2008. S. 1-16.
- <sup>2</sup> **Waldeyer A.** Anatomie des Menschen. 17. Aufl. Berlin: de Gruyter; 2002. S. 1090-1092.
- <sup>3</sup> **Hautmann R.** Urologie. 4. Aufl. Berlin: Springer; 2010.
- <sup>4</sup> **Brooks JD.** Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (Hrsg.) Campbell-Walsh Urology. 9. Aufl. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. S. 38-78.
- <sup>5</sup> **Jocham D, Miller K (Hrsg.)** Praxis der Urologie Band II. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2007. S.128-194.
- <sup>6</sup> <http://visualsonline.cancer.gov/searchaction.cfm?q=prostate>, zugegriffen am 01.10.2011.
- <sup>7</sup> **Bucher O, Wartenberg H.** Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 12. Aufl. Bern: Huber; 1997. S. 362.
- <sup>8</sup> **McNeal JE.** The zonal anatomy of the prostate [abstract]. Prostate 1981;2(1):35-49.
- <sup>9</sup> [http://www.urologielehrbuch.de/prostataanatomie\\_02.html](http://www.urologielehrbuch.de/prostataanatomie_02.html), zugegriffen am 01.10.2011.
- <sup>10</sup> <http://www.prostata.de/prostatafunktion.html>, zugegriffen am 01.10.2011.
- <sup>11</sup> **Veltri R, Rodriguez R.** Molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Hrsg. Campbell-Walsh Urology. 9. Aufl. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. S. 2677-2726.
- <sup>12</sup> **Tedsen S, Drechsler T, Doehn C, Jocham D.** Die Prostata im Alter. Blickpunkt der Mann 2006;4(1):11-16.
- <sup>13</sup> [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/index.html), zugegriffen am 01.10.2011.
- <sup>14</sup> **Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G.** The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. Can J Urol 2008;15(1):3866-3871.
- <sup>15</sup> **Quinn M, Babb P.** Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. BJU Int 2002;90(2):162-173.
- <sup>16</sup> **Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.** Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010;127(12):2893-2917.

- 
- <sup>17</sup> **Galper S, Chen M, Catalona W, Roehl K, Richie J, Damico A.** Evidence to support a continued stage migration and decrease in prostate cancer specific mortality. *J Urol* 2006;175(3):907-912.
- <sup>18</sup> **Potosky AL, Kessier L, Gridley G, Brown CC, Horm JW.** Rise in prostatic cancer incidence associated with increased use of transurethral resection [abstract]. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(20):1624-1628.
- <sup>19</sup> **Presti JC Jr, Kane CJ, Shinohara K, Carroll PR.** Neoplasms of the prostate gland. In: Tanagho EA, McAninch JW, Hrsg. *Smith's General Urology*. 17. Aufl. New York: McGraw-Hill; 2008. S. 348-374.
- <sup>20</sup> **Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al (Hrsg).** SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/results\\_merged/sect\\_23\\_prostate.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/results_merged/sect_23_prostate.pdf)
- <sup>21</sup> **Morganti G, Gianferrari L, Cresseri A, Arrigoni G, Lovati G.** Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate. *Acta Genet Stat Med*. 1956;6(2):304-305. zitiert bei: Jocham D, Miller K (Hrsg.) *Praxis der Urologie Band II*. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2007. S. 131.
- <sup>22</sup> **Bratt O.** Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol* 2002;168(3):906-913.
- <sup>23</sup> **Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H.** Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2003;97(8):1894-1903.
- <sup>24</sup> **Stanford JL, Ostrander EA.** Familial prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23(1):19-23.
- <sup>25</sup> **Rübben H.** *Uroonkologie*. 5th Aufl. Berlin: Springer; 2009. S. 485-636.
- <sup>26</sup> **Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, et al.** Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004;101 Suppl 10:2371-2490.
- <sup>27</sup> **Huggins C, Hodges CV.** Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1(4):293.
- <sup>28</sup> **Isbarn H, Pinthus JH, Marks LS, Montorsi F, Morales A, Morgentaler A, et al.** Testosterone and prostate cancer: revisiting old paradigms. *Eur Urol* 2009;56(1):48-56.
- <sup>29</sup> **Dennis LK, Lynch CF, Torner JC.** Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002;60(1):78-83.
- <sup>30</sup> **Dennis LK, Dawson DV.** Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology* 2002;13(1):72.
- <sup>31</sup> **De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG.** Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 1999;155(6):1985-1992.

- 
- <sup>32</sup> **Nelson WG.** Prostate cancer prevention. *Curr Opin Urol* 2007;17(3):157-167.
- <sup>33</sup> **Mahmud S, Franco E, Aprikian A.** Prostate cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2004;90(1):93-99.
- <sup>34</sup> **Nelson JE, Harris RE.** Inverse association of prostate cancer and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): results of a case-control study. *Oncol Rep* 2000;7(1):169-170.
- <sup>35</sup> **Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, Mottet, et al.** Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology; 2009. [http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2009/Full/Prostate\\_Cancer.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Prostate_Cancer.pdf)
- <sup>36</sup> **Schmitz-Dräger BJ, Eichholzer M, Beiche B, Ebert T.** Nutrition and prostate cancer. *Urol Int* 2001;67(1):1-11.
- <sup>37</sup> **Cook LS, Goldoft M, Schwartz SM, Weiss NS.** Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States and their descendants. *J Urol* 1999; 161(1):152-155.
- <sup>38</sup> **Vutuc C, Haidinger G, Madersbacher S, Berger I, Culig Z.** Prostatakarzinom - Epidemiologie in Österreich, Risikofaktoren, Pathologie, hormonelle Regulation und Tumorbiologie. *J Urol Urogynäkol* 2010;17(Sonderheft 2):12-20
- <sup>39</sup> **Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA.** Pathology of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1992;70 Suppl 1:235-253.
- <sup>40</sup> **Wittekind C, Meyer HJ (Hrsg.).** TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH; 2010.
- <sup>41</sup> **Epstein JI, Algaba F, Allsbrook WC, Bastacky S, Boccon-Gibod L, De Marzo AM, et al.** Tumours of the prostate. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, Hrsg. World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press; 2004. S. 159-215.
- <sup>42</sup> **Epstein JI.** Pathology of prostatic neoplasia. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Hrsg. Campbell-Walsh Urology. 9. Aufl. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. S. 2874-2882.
- <sup>43</sup> **Mellinger G, Gleason D, Bailar J 3rd.** The histology and prognosis of prostatic cancer. *J Urol* 1967;97(2):331.  
zitiert bei: Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol* 2010;183(2):433-40.
- <sup>44</sup> **Epstein JI.** An update of the Gleason grading system. *J Urol* 2010;183(2):433-40.
- <sup>45</sup> **Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W, Hrsg.** Facharztwissen Urologie. 1. Aufl. Heidelberg: Springer; 2006. S. 234-235.

- 
- <sup>46</sup> **Deutsche Gesellschaft für Urologie.** Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Urologie; 2009.
- <sup>47</sup> **Sökeland J, Rübber H.** Taschenlehrbuch Urologie. 14. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2007. S. 49-50.
- <sup>48</sup> [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Digital\\_rectal\\_exam\\_nci-vol-7136-300.jpg?uselang=de](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Digital_rectal_exam_nci-vol-7136-300.jpg?uselang=de), zugegriffen am 01.10.2011.
- <sup>49</sup> **Jocham D, Miller K, Hrsg.** Praxis der Urologie Band I. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2007. S.4-43.
- <sup>50</sup> **Carvalho GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ.** Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol* 1999;161(3):835-839.
- <sup>51</sup> **Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC.** The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract* 1999;16(6):621-626.
- <sup>52</sup> **Smith DS, Catalona WJ.** Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer [abstract]. *Urology* 1995;45(1):70-74.
- <sup>53</sup> **Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM.** Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17(2):159-163.
- <sup>54</sup> **Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, Killian CS, Shimano T, Valenzuela L, et al.** Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* 1980;40(12):4658-4662.
- <sup>55</sup> **Mistry K, Cable G.** Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 2003;16(2):95-101.
- <sup>56</sup> **Oesterling JE.** Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate [abstract]. *J Urol* 1991;145(5):907-923.
- <sup>57</sup> **Goldfarb DA, Stein BS, Shamszadeh M, Petersen RO.** Age-related changes in tissue levels of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen [abstract]. *J Urol* 1986;136(6):1266-1269.
- <sup>58</sup> **Armbruster DA.** Prostate-specific antigen: biochemistry, analytical methods, and clinical application. *Clin Chem* 1993;39(2):181-195.
- <sup>59</sup> **Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, Figenschau RS, Ratliff TL, Smith DS, et al.** Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels [abstract]. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):810-814.

- 
- <sup>60</sup> **Guess HA, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE.** The effect of finasteride on prostate specific antigen: review of available data. *J Urol* 1996;155(1):3-9.
- <sup>61</sup> **Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL et al.** Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level of < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350(22):2239-2246.
- <sup>62</sup> **Wirth MP, Frohmüller HG.** Prostate-specific antigen and prostate acid phosphatase in the detection of early prostate cancer and the prediction of regional lymph node metastases [abstract]. *Eur Urol* 1992;22(1):27-32.
- <sup>63</sup> **Reissigl A, Hrudy W, Pfarl G, Urban M, Susani M.** Diagnostische Maßnahmen. *J Urol Urogynäkol* 2010;17(Sonderheft 2):21-37.
- <sup>64</sup> **Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al.** Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. *JAMA* 1993;270(7):860-864.  
zitiert bei: Jocham D, Miller K (Hrsg.) *Praxis der Urologie* Band II. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2007. S. 142.
- <sup>65</sup> **McCormack RT, Wang TJ, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Finlay JA, Lilja H, et al.** Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: a new era. *Urology* 1995;45(5):729-744.
- <sup>66</sup> **Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O.** A complex between prostate-specific antigen and alpha1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991;51(1):222-226.
- <sup>67</sup> **Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al.** Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542-1547.
- <sup>68</sup> **Nogueira L, Corradi R, Eastham JA.** Prostatic specific antigen for prostate cancer detection. *Int Braz J Urol* 2009;35(5):521-531.
- <sup>69</sup> **Benecci L, Pieri AM, Destro Pastizzaro C, Potenzoni M.** Optimal measure of PSA kinetics to identify prostate cancer. *Urology* 2008;71(3):390-394.
- <sup>70</sup> **Heidenreich A.** Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol* 2008;54(5):976-977.
- <sup>71</sup> **Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH.** The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen [abstract]. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):817.
- <sup>72</sup> [http://www.urologielehrbuch.de/tumormarker\\_psa.html#psa\\_dichte](http://www.urologielehrbuch.de/tumormarker_psa.html#psa_dichte), zugegriffen am 01.10.2011.
-

- 
- <sup>73</sup> **Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW.** Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999;162(2):293-306.
- <sup>74</sup> **Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al.** Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
- <sup>75</sup> **Andriole GL, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, et al.** Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
- <sup>76</sup> **Djavan B.** Screening for prostate cancer: practical analysis of the ESRPC and PLCO trials. *Eur Urol* 2011;59:365-9.
- <sup>77</sup> **Sedelaar JPM, Vijverberg PLM, De Reijke TM, de la Rosette J, Kil PJM, Braeckman JG, et al.** Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: state of the art and perspectives. *Eur Urol* 2000;40(3):275-284.
- <sup>78</sup> **Rifkin MD, Sudakoff GS, Alexander AA.** Prostate: techniques, results, and potential applications of color Doppler US scanning. *Radiology* 1993;186(2):509-513.
- <sup>79</sup> **Trabulsi EJ, Sackett D, Gomella LG, Halpern EJ.** Enhanced transrectal ultrasound modalities in the diagnosis of prostate cancer. *Urology* 2010;76(5):1025-1033.
- <sup>80</sup> **Seitz M, Scher B, Scherr M, Tilki D, Schlenker B, Gratzke C, et al.** Bildgebende Verfahren bei der Diagnose des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 2007;46(10):1435-1448.
- <sup>81</sup> **Carrol CL, Sommer FG, McNeal JE, Stamey TA.** The abnormal prostate: MR imaging at 1.5 T with histopathologic correlation [abstract]. *Radiology* 1987;163(2):521.
- <sup>82</sup> **Verma S, Rajesh A.** A clinically relevant approach to imaging prostate cancer: review. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(3 Suppl):S1-S10.
- <sup>83</sup> **Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Muellner A, Hricak H.** MRI of the prostate: clinical relevance and emerging applications. *J Magn Reson Imaging* 2011;33(2):258-274.
- <sup>84</sup> **May F, Treumann T, Dettmar P, Hartung R, Breul J.** Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2001;87(1):66-69.
- <sup>85</sup> **Testa C, Schiavina R, Lodi R, Salizzoni E, Corti B, Farsad M, et al.** Prostate cancer: sextant localization with MR imaging, MR spectroscopy, and 11C-choline PET/CT. *Radiology* 2007;244(3):797-806.
- <sup>86</sup> **Layer G, Kaik GV, Delorme S.** Radiologische Diagnostik in der Onkologie. Band 2 Gastrointestinalum, Urogenitaltrakt, Retroperitoneum. 1. Aufl. Berlin: Springer; 2007. S. 228.
- <sup>87</sup> **Zani EL, Clark OA, Rodrigues Netto N Jr.** Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy [abstract]. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5. Art.No.: CD006576. DOI: 10.1002/14651858. CD 006576.pub2.

- 
- <sup>88</sup> **Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA.** Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142(1):71-74; discussion 74-75.  
zitiert bei Presti JC, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000;163(1):163-167.
- <sup>89</sup> **Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H.** Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998;159(2):471-476.
- <sup>90</sup> **Stamey T.** Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 1995;45(1):2-12.
- <sup>91</sup> **Eskew LA, Bare RL, McCullough DL.** Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;157(1):199-203.
- <sup>92</sup> **Presti JC, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K.** The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000;163(1):163-167.
- <sup>93</sup> **Bauer JJ, Zeng J, Zhang W, McLeod DG, Sesterhenn IA, Connelly RR, et al.** Lateral biopsies added to the traditional sextant prostate biopsy pattern increases the detection rate of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2000;3(1):43.
- <sup>94</sup> **Eskew LA, Woodruff RD, Bare RL, McCullough DL.** Prostate cancer diagnosed by the 5 region biopsy method is significant disease. *J Urol* 1998;160(3):794-796.
- <sup>95</sup> **Chan TY, Chan DY, Stutzman KL, Epstein JI.** Does increased needle biopsy sampling of the prostate detect a higher number of potentially insignificant tumor? *J Urol* 2001;166(6):2181-2184.
- <sup>96</sup> **Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J.** Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006;175(5):1605-1612.
- <sup>97</sup> **Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan ED Jr.** The influence of prostate size on cancer detection. *Urology* 1995;46(6):831-836.
- <sup>98</sup> **Hergan L, Kashefi C, Parsons JK.** Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis. *Urology* 2007;69(3):520-525.
- <sup>99</sup> **Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, Alamanis C, Stravodimos K, Giannopoulos A.** Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. *World J Urol* 2003;22(4):281-284.

- 
- <sup>100</sup> **Chun FK, Epstein JI, Ficarra V, Freedland SJ, Montironi R, Montorsi F, et al.** Optimizing performance and interpretation of prostate biopsy: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2010;58(6):851-864.
- <sup>101</sup> **Presti JC Jr.** Repeat prostate biopsy – when, where, and how. *Urol Oncol* 2009;27(3):312-314.
- <sup>102</sup> **Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD.** Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843-848.
- <sup>103</sup> **Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H.** Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer – by digital rectal examination or transrectal ultrasonography? *BJU Int* 2006;98(5):982-985.
- <sup>104</sup> **Yu KK, Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Zaloudek CJ, Males RG, et al.** Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1999;213(2):481.
- <sup>105</sup> **Bloch BN, Furman-Haran E, Helbich TH, Lenkinski RE, Degani H, Kratzik C, et al.** Prostate cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial-resolution dynamic contrast-enhanced and T2-weighted MR imaging – initial results. *Radiology* 2007;245:176-85.
- <sup>106</sup> **Wang L, Hricak H, Kattan MW, Schwartz LH, Eberhardt SC, Chen HN, et al.** Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:743-748.
- <sup>107</sup> **Hermann HJ.** Nuklearmedizin. Unter Mitarbeit von Anke Ohmstede. 5. Aufl. München: Urban & Fischer; 2004. S. 243-244.
- <sup>108</sup> **Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I.** The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single-and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2006;47(2):287.
- <sup>109</sup> **Catalona WJ, Han M.** Definitive therapy for localized prostate cancer – an overview. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Hrsg. *Campbell-Walsh Urology*. 9. Aufl. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. S. 2932-2946.
- <sup>110</sup> **Augustin H, Hörtl W, Schratte-Sehn A, Remzi M, Pittrow L.** Klinische Bedeutung von Nomogrammen bei Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. *J Urol Urogynäkol* 2010;17(Sonderheft 2):38-43.
- <sup>111</sup> **Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, et al.** Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69(6):1095-1101.

- 
- <sup>112</sup> **Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A** preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(10):766-771.
- <sup>113</sup> **Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT.** Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1499-1507.
- <sup>114</sup> **D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al.** Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969-974.
- <sup>115</sup> **Young H.** Radical perineal prostatectomy. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1905;16:315-21. zitiert bei: Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, Mottet, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology; 2009.
- <sup>116</sup> **Memmelaar J, Millin T.** Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. *J Urol* 1949;62(3):340-384. zitiert bei: Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, Mottet, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology; 2009.
- <sup>117</sup> **Walsh PC, Donker PJ.** Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982;128(3):492-497.
- <sup>118</sup> **Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al.** Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009;55(5):1037-1063.
- <sup>119</sup> **Graefen M, Walz J, Huland H.** Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2006;49(1):38-48.
- <sup>120</sup> **Graefen M, Huland H.** Technik der nerverhaltenden radikalen retropubischen Prostatektomie. *Urologe A* 2004;43(2):156-159.
- <sup>121</sup> **Coull N, Thompson A.** Treatment of early prostate cancer: radical prostatectomy. *Trends in Urology, Gynaecology & Sexual Health* 2009;14(4):10-15.
- <sup>122</sup> **Bauer RM, Gozzi C, Hübner W, Nitti VW, Novara G, Peterson A, et al.** Contemporary management of postprostatectomy incontinence. *Eur Urol* 2011;59(6):985-996.
- <sup>123</sup> **Bergman J, Gore JL, Penson DF, Kwan L, Litwin MS.** Erectile aid use by men treated for localized prostate cancer. *J Urol* 2009;182(2):649-654.
- <sup>124</sup> **Hörtl W, Kratzik C, Schratte-Sehn A, Knocke-Abulesz TH, Stancik I, Pflüger H.** Das lokal begrenzte Prostatakarzinom. *J Urol Urogynäkol* 2010;17(Sonderheft 2):44-21.

- 
- <sup>125</sup> **Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, et al.** Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(2):330-337.
- <sup>126</sup> **Peeters ST, Heemsbergern WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF et al.** Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24(13):1990-1996.
- <sup>127</sup> **Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al.** Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):67-74.
- <sup>128</sup> **D'Amico A, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW.** Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer; a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(3):289-295.
- <sup>129</sup> **Nieder AM, Porter MP, Soloway MS.** Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol* 2008;180(5):2005-2010.
- <sup>130</sup> **Robinson JW, Moritz S, Fung T.** Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(4):1063-1068.
- <sup>131</sup> **Eshleman JS, Davis BJ, Pisansky TM, Wilson TM, Haddock MG, King BF, et al.** Radioactive seed migration to the chest after transperineal interstitial prostate brachytherapy: extraprostatic seed placement correlates with migration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(2):419-425.
- <sup>132</sup> **Graefen M, Ahyai S, Heuer R, Salomon G, Schlomm T, Isbarn H, et al.** Aktive Überwachung des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 2008;47(3):261-269.
- <sup>133</sup> **Hobisch A, Zielinski C, Loidl W, Lunglmayr G, Sedlmayer F, Vutuc C, et al.** „Watchful Waiting“ bzw. „Deferred Treatment“ – zeitverzögerter Therapiebeginn beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom. *J Urol Urogynäkol* 2010;17(Sonderheft 2):59-60.
- <sup>134</sup> **Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, et al.** Nonpalpable stage T1c prostate cancer prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 1998;160(6 Pt 2):2407-2411.
- <sup>135</sup> **Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E, Ohori M, Wheeler T, Scardino PT.** An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol* 2004;171(4):1520-1524.
- <sup>136</sup> **van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Roobol W, Schröder FH, Bangma CH.** Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *Eur Urol* 2007;52(6):1560-1563.

- 
- <sup>137</sup> **Klotz L.** Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005;23(32):8165-8169.
- <sup>138</sup> **Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A.** Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;28(1):126-131.
- <sup>139</sup> **Cooperberg MR, Broering JM, Litwin MS, Lubeck DP, Mehta SS, Henning JM, et al.** The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavour (CapSURE), a national disease registry. *J Urol* 2004;171(4):1393-1401.
- <sup>140</sup> **Martin RM, Gunnell D, Hamdy F, Neal D, Lane A, Donovan J.** Continuing controversy over monitoring men with localized prostate cancer: a systematic review of programs in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2006;176(2):439-449.
- <sup>141</sup> **Freedland SJ, Kane CJ, Amling CL, Aronson WJ, Presti JC, Terris MK.** Delay of radical prostatectomy and risk of biochemical progression in men with low risk prostate cancer. *J Urol* 2006;175(4):1298-1303.
- <sup>142</sup> **Kane CJ, Im R, Amling CL, Presti JC Jr, Aronson WJ, Terris MK, et al.** Outcomes after radical prostatectomy among men who are candidates for active surveillance: results from the SEARCH database. *Urology* 2010;76(3):695-700.
- <sup>143</sup> **Witzsch UK, Skriapas K, Becht E.** Die Kryoablation des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 2008;47(4):449-54.
- <sup>144</sup> **Lindner U, Lawrentschuk N, Trachtenberg J.** Image guidance for focal therapy of prostate cancer. *World J Urol* 2010;28(6):727-34.
- <sup>145</sup> **Nguyen CT, Jones JS.** Focal therapy in the management of localized prostate cancer. *BJU International* 2011;107:1362-8.
- <sup>146</sup> **Lindner U, Trachtenberg J, Lawrentschuk N.** Focal therapy in prostate cancer: modalities, findings and future considerations [abstract]. *Nat Rev Urol* 2010;7(10):562-71.
- <sup>147</sup> **Wörmann B, Wolff JM.** Die systemische Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms. *Urologe A* 2010;49(2):221-227.
- <sup>148</sup> **Taplin ME, Ho SM.** The endocrinology of prostate Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3467-3477.
- <sup>149</sup> **Corbin N, Thompson I Jr.** Urology and the Nobel Prize. *Urol Oncol* 2003;21(1):83-85.
- <sup>150</sup> **Hellerstedt BA, Pienta KJ.** The current state of hormonal therapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52(3):154-179.
- <sup>151</sup> **Zielinski C, Hobisch A, Leitha T, Lunglmayr G, Kramer G.** Metastasiertes Prostatakarzinom und palliative Maßnahmen. *J Urol Urogynäkol* 2010;17(Sonderheft 2):61-73.

- 
- <sup>152</sup> **Oefelein MG, Cornum R.** Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000;164(3):726-729.
- <sup>153</sup> **Malkowicz SB.** The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer. *Urology* 2001;58(2):108-113.
- <sup>154</sup> **Hedlund PO, Hendriksson P.** Parenteral estrogen versus total androgen ablation in the treatment of advanced prostate carcinoma: effects on overall survival and cardiovascular mortality. The Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG)-5 Trial Study. *Urology* 2000;55(3):328-332.
- <sup>155</sup> **Ockrim JL, Lalani EN, Laniado ME, Carter SS, Abel PD.** Transdermal estradiol therapy for advanced prostate cancer – forward to the past? *J Urol* 2003;169(5):1735-1737.
- <sup>156</sup> **Ockrim JL, Lalani EN, Banks LM, Svensson WE, Blomley MJ, Patel S, et al.** Transdermal estradiol improves bone density when used as single agent therapy for prostate cancer. *J Urol* 2004;172(6):2203-2207.
- <sup>157</sup> **Edwards J, Bartlett JM.** The androgen receptor and signal-transduction pathways in hormone-refractory prostate cancer. Part 1: Modifications to the androgen receptor. *BJU Int* 2005;95(9):1320-1326.
- <sup>158</sup> **Berruti A, Dogliotti L, Tucci M, Tarabuzzi R, Fontana D, Angeli A.** Metabolic bone disease induced by prostate cancer: rationale for the use of bisphosphonates. *J Urol* 2001;166(6):2023-2031.
- <sup>159</sup> **Bamias A, Kastritis E, Bamis C, Mouloupoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, et al.** Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8580-8587.
- <sup>160</sup> **Rauchenwald M, Sedlmayer F, Leitha T, Zielinski C, Höftl W.** Das biochemische Rezidiv beim Prostatakarzinom. *J Urol Urogynäkol* 2010;17(Sonderheft 2):6-11.
- <sup>161</sup> **Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, et al.** Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2004;58(4):382-390.
- <sup>162</sup> **Jhaveri FM, Zippe CD, Klein EA, Kupelian PA.** Biochemical failure does not predict overall survival after radical prostatectomy for localized prostate cancer: 10-year results. *Urology* 1999;54(5):884-890.
- <sup>163</sup> **Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H.** Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001;165(4):1146-1151.
- <sup>164</sup> **Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al.** Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294(4):433-439.

- 
- <sup>165</sup> **Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al.** EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59(4):572-583.
- <sup>166</sup> **Nudell DM, Grossfeld GD, Weinberg VK, Roach M 3<sup>rd</sup>, Carroll PR.** Radiotherapy after radical prostatectomy: treatment outcomes and failure patterns. *Urology* 1999;54(6):1049-1057.
- <sup>167</sup> **Roach M 3<sup>rd</sup>, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al.** Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965-974.
- <sup>168</sup> **Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, et al.** PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1140-1150.
- <sup>169</sup> **Critz FA, Williams WH, Benton JB, Levinson AK, Holladay CT, Holladay DA.** Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implantation followed by external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2000;163(4):1085-1089.
- <sup>170</sup> **Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HFM, Schalken JA, et al.** DD3: A new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59(23):5975-5979.
- <sup>171</sup> **Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, Karthaus HF, van Leenders GJ, van Balken B, et al.** DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44(1):8-16.
- <sup>172</sup> **Day JR, Jost M, Reynolds MA, Groskopf J, Rittenhouse H.** PCA3: From basic molecular science to the clinical lab. *Cancer Lett* 2011;301(1):1-6.
- <sup>173</sup> <http://www.gen-probe.com/pdfs/pi/501377-EN-RevC.pdf>, zugegriffen am 01.10.2011.
- <sup>174</sup> **Sokoll LJ, Ellis W, Lange P, Noteboom J, Elliott DJ, Deras IL, et al.** A multicenter evaluation of the PCA3 molecular urine test: pre-analytical effects, analytical performance, and diagnostic accuracy. *Clin Chim Acta* 2008;389(1-2):1-6.
- <sup>175</sup> **Auprich M, Bjartell A, Chun FK, de la Taille A, Freedland SJ, Haese A, et al.** Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60(5):1045-1054.
- <sup>176</sup> **Marks LS, Fradet Y, Lim Deras I, Blase A, Mathis J, Aubin SMJ, et al.** PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007;69(3):532-535.
- <sup>177</sup> **Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al.** PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179(4):1587-1592.

- 
- <sup>178</sup> **Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, et al.** Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54(5):1081-1088.
- <sup>179</sup> **Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, Bhadkamkar V, Blase A, Kumar SV, et al.** PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008;179(5):1804-1810.
- <sup>180</sup> **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. *J Urol* 2008;180(5):1975-1979.
- <sup>181</sup> **Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, Jannink SA, Witjes JA, Verhaegh GW, et al.** Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate* 2010;70:10-16.
- <sup>182</sup> **van Gils MP, Hessels D, Hulsbergen-van de Kaa CA, Witjes JA, Jansen CF, Mulders PF, et al.** Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results. *Prostate* 2008;68:1215-1222.
- <sup>183</sup> **Auprich M, Chun FK, Ward JF, Pummer K, Babaian R, Augustin H, et al.** Critical assessment of preoperative urinary prostate cancer antigen 3 on the accuracy of prostate cancer staging. *Eur Urol* 2011;59(1):96-105.
- <sup>184</sup> **Ploussard G, Durand X, Xylinas E, Moutereau S, Radulescu C, Forgue A, et al.** Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur Urol* 2011;59(3):422-429.
- <sup>185</sup> **Vlaeminck-Guillem V, Devonec M, Colombel M, Rodriguez-Lafrasse C, Decaussin-Petrucci M, Ruffion A.** Urinary PCA3 score predicts prostate cancer multifocality. *J Urol* 2011;185(4): 1234-1239.
-