

**Diplomarbeit**

**Evaluierung des PCA 3 Scores als prognostischer  
Parameter beim klinisch lokalisierten  
Prostatakarzinom**

eingereicht von

**Andreas Hofer**

Mat.Nr.: 0310035

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Univ. Klinik für Urologie**

unter der Anleitung von

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

Graz, im August 2009

## **Eidesstattliche Erklärung**

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

Graz, am .....

Unterschrift.....

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Herrn Univ. Prof. Dr. Herbert Augustin bedanken, der im Rahmen meiner Arbeit immer ein offenes Ohr für meine Anliegen hatte. Er war immer bestrebt mir, in seiner ruhigen und angenehmen Art, Sachverhalte zu erklären. Weiters hat er es mir auch ermöglicht im Rahmen meiner Arbeit auf der Universitätsklinik für Urologie Graz sowohl praktische Fähigkeiten zu erwerben als auch den klinischen Alltag besser kennen zu lernen.

Ich will mich auch bei der gesamten Klinik für Urologie bedanken, da ich stets das Gefühl hatte voll akzeptiert zu werden. Es hat sehr viel Spaß gemacht in diesem kollegialen Umfeld zu arbeiten.

Bedanken will ich mich auch bei Dr. Fedor Daghofer, der mich bei der statistischen Auswertung der Daten unterstützt hat.

Mein Besonderer Dank gilt jedoch meinen Eltern und Geschwistern, die für mich immer Rückhalt waren und ohne deren Unterstützung mein Studium nicht möglich gewesen wäre. Ich bin dankbar, dass ich in der glücklichen Lage bin eine Familie zu haben, die immer hinter mir stand und mir immer das Gefühl von Geborgenheit vermittelte.

Ich bin meiner Familie auch zu Dank verpflichtet, da sie für mich immer ein moralischer Maßstab war um auch menschlich über die Studienjahre hinweg zu reifen.

Auch meiner Freundin und meinem gesamten Freundeskreis will ich auf diesem Weg noch einmal danke sagen. Sie haben mich über die Jahre begleitet und boten mir neben aufmunternden Worten auch immer die Möglichkeit Vieles kritisch zu hinterfragen und zu diskutieren.

# Zusammenfassung

**Zielsetzung:** Eine genaue Prognoseabschätzung ist beim Prostatakarzinom (PCa) wesentlich um eine adäquate Therapieauswahl treffen zu können. Erst seit kurzem wird der PCA3 (prostate cancer gene 3) Test bei der Diagnose des PCa angewandt. Ziel dieser Studie ist die Evaluierung des PCA3 Scores als prognostischer Parameter für das klinisch lokalisierte Prostatakarzinom.

**Methoden:** Im Zeitraum von Juli 2008 bis Juni 2009 wurden an der Universitätsklinik für Urologie Graz 100 radikale retropubischen Prostatektomien (RRP) durchgeführt. Bei 63 von 100 Männern wurde der PCA3 Score mittels dem PROGENSA™ PCA3 Test aus dem Urin ermittelt. Die Daten wurden in die Prostatakarzinomdatenbank eingegeben und analysiert.

**Ergebnisse:** Von den 63 in die Studie aufgenommenen Patienten war das Durchschnittsalter 60,5 Jahre. Der mittlere PSA Wert betrug 8,5 ng/dL. Die gemessenen PCA3 Werte schwankten bei einem Mittelwert von 57,4 zwischen 8 und 289. Hierbei wiesen 23 (36,5%) Teilnehmer einen PCA3 Score  $\leq 35$  und 40 (63,5%) einen PCA3 Score von  $>35$  auf. Ein klinisches Stadium T1c wurde bei 42 (66,7%) erhoben. Ein organbegrenzter Tumor (pT2) fand sich bei 49 (77,8%) Männern. Ein organüberschreitendes Wachstum (pT3) wurde bei 14 (22,2%) Patienten festgestellt. Von den Männern hatten 31 (49,2%) einen Gleason Score  $<7$ , 24 (38,1%) einen Score von 7 und 8 (12,7%) einen Score von  $>7$ . Der PCA3 Score zeigte keine signifikante Korrelation mit dem klinischen Stadium ( $\rho=0,010$ , ns), dem Biopsie Gleason Score ( $\rho=0,075$ , ns), dem pathologischen Stadium ( $\rho=0,069$ , ns) und dem Gleason Score des Prostatektomiepräparates ( $\rho=0,0179$ , ns). Der PSA (prostataspezifisches Antigen) Wert wies eine signifikante Korrelation mit dem klinischen Stadium ( $\rho=0,271$ ,  $p=0,05$ ), dem pathologischen Stadium ( $\rho=0,311$ ,  $p=0,05$ ), und dem Gleason Score des Prostatektomiepräparats ( $\rho=0,563$ ,  $p=0,01$ ) auf. Keine signifikante Korrelation konnte mit dem Biopsie Gleason Score ( $\rho=0,237$ , ns) hergestellt werden.

**Schlussfolgerung:** Es konnte keinerlei Korrelation zwischen dem PCA3 Score und den untersuchten Tumorparametern festgestellt werden. Der PSA Wert korrelierte mit dem Gleason Score des Operationspräparats, den pathologischen und klinischen Tumorstadien.

## Abstract

**Objective:** Prostate carcinoma is the most common malignancy in men. Recently a new PCA3 (prostate cancer gene 3) test is available. The aim is to analyse correlations between the PCA3 score and tumour characteristics of the clinically localised prostate carcinoma.

**Methods:** Between July 2008 and June 2009 100 men underwent a radical retropubic prostatectomy at the Department of Urology Graz. PCA3 scores of 63 men with the PROGENSA™ PCA3 assay were assessed and correlated with common tumour characteristics using Spearman Rho correlation.

**Results:** The mean age of patients was 60.5 years. The mean PSA level was 8.5 ng/dl. The PCA3 score ranged between 8 and 289 with a mean score of 57.3. In our study 23 (36.5%) men had a PCA3 score  $\leq 35$  and 40 (63.5%) patients had a score  $>35$ . In 49 (77.8%) men a pT2 tumour was found. Non organ-confined disease (pT3) was detected in 14 (22.2%) men. Thirty-one men (49.2%) had a Gleason score  $<7$ , 24 (38.1%) had a Gleason score of 7 and 8 (12.7%) had a Gleason score  $>7$ . There was no statistic significant correlation between clinical stage ( $\rho=0.010$ , ns), prostate biopsy Gleason score ( $\rho=0.075$ , ns), pathological stage ( $\rho=0.069$ , ns) Gleason Score of the prostatectomy specimen ( $\rho=0.0179$ , ns) and the PCA3 score. The PSA level showed a statistic significant correlation with clinical stage ( $\rho=0,271$ ,  $p=0.05$ ), pathological stage ( $\rho=0.311$ ,  $p=0.05$ ) and Gleason score of the prostatectomy specimen ( $\rho=0.563$ ,  $p=0.01$ ). No significant correlation was found between prostate biopsy Gleason score ( $\rho=0.237$ , ns) and the PCA3 score.

**Conclusion:** The PCA3 score showed no significant correlation with any common tumour characteristic. On the contrary, PSA correlated significantly with Gleason score of the prostatectomy specimen as well as with clinical and pathological stages.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</b>	<b>I</b>
<b>DANKSAGUNG</b>	<b>II</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>IV</b>
<b>INHALTVERZEICHNIS</b>	<b>V</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>VIII</b>
<b>DIAGRAMMVERZEICHNIS</b>	<b>IX</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>X</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>XI</b>

<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Allgemeines über das Prostatakarzinom</b>	<b>1</b>
<b>1.1.1 Anatomie</b>	<b>1</b>
<b>1.1.2 Histologischer Aufbau der Prostata</b>	<b>3</b>
<b>1.1.2.1 Drüsen</b>	<b>3</b>
<b>1.1.2.2 Histologie</b>	<b>4</b>
<b>1.2 Pathologie</b>	<b>5</b>
<b>1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren</b>	<b>5</b>
<b>1.2.2 Die 4 Kategorien des Prostatakarzinoms</b>	<b>7</b>
<b>1.2.3 Histopathologische Aspekte</b>	<b>7</b>
<b>1.2.4 Gleason Score</b>	<b>8</b>
<b>1.2.5 TNM-Klassifikation</b>	<b>9</b>

<b>1.3</b>	<b>Klinik des Prostatakarzinoms</b>	<b>10</b>
<b>1.4</b>	<b>Diagnostik beim Prostatakarzinom</b>	<b>10</b>
1.4.1	Klinik und Anamnese	10
1.4.2	Digitale rektale Untersuchung	10
1.4.3	Prostata-spezifisches Antigen	11
1.4.4	Transrektale Ultraschalluntersuchung	13
1.4.5	Prostatabiopsie	14
1.4.6	Bildgebende Untersuchungen	14
1.4.6.1	Magnetresonanz- und Computertomographie	14
1.4.6.2	Skelettszintigraphie und konventionelles Röntgen	15
<b>1.5</b>	<b>Therapie des Prostatakarzinoms</b>	<b>15</b>
1.5.1	Radikale Prostatektomie	16
1.5.2	Strahlentherapie	19
1.5.3	Androgendeprivationstherapie	20
<b>2</b>	<b>DER PCA 3 TEST</b>	<b>24</b>
<b>2.1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>24</b>
2.1.1	Entdeckung und Entwicklung des PCA3 Tests	25
<b>2.2</b>	<b>Der PROGENSA™ PCA3 Test</b>	<b>27</b>
2.2.1	Klinische Durchführung des PCA3 Tests	28
2.2.3	Herstellerangaben über den PCA3 Tests	30
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>32</b>
<b>3.1</b>	<b>Patienten</b>	<b>32</b>
<b>3.2</b>	<b>Methoden</b>	<b>32</b>

<b>3.3</b>	<b>Statistische Analyse der Daten</b>	<b>33</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>34</b>
<b>4.1</b>	<b>Deskriptive Statistik</b>	<b>34</b>
<b>4.2</b>	<b>Spezielle statistische Analyse</b>	<b>38</b>
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>45</b>
	<b>CURRICULUM VITÆ</b>	<b>51</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS:</b>	<b>55</b>

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Anatomische Darstellung der Prostata und ihre umliegende Organe	<b>3</b>
<b>Abbildung 2:</b> Histologischer Schnitt einer gesunden Prostata	<b>4</b>
<b>Abbildung 3:</b> Gleason Score	<b>8</b>
<b>Abbildung 4:</b> Transrektaler Ultraschall der Prostata	<b>13</b>
<b>Abbildung 5:</b> Schematische Darstellung des Hormon-zykluses	<b>21</b>
<b>Abbildung 6:</b> Northern blot Analyse von DD3 und PSA	<b>25</b>
<b>Abbildung 7:</b> Reverse Transkriptase PCR Analyse mit DD3 spezifischen Primern	<b>26</b>
<b>Abbildung 8:</b> Schematische Darstellung der Probenentnahme	<b>28</b>
<b>Abbildung 9:</b> Schematische Darstellung der Probenentnahme	<b>29</b>

# Diagrammverzeichnis

<b>Diagramm 1:</b> Mortalitätsstatistik	<b>5</b>
<b>Diagramm 2:</b> Wahrscheinlichkeit einer positiven Biopsie	<b>31</b>
<b>Diagramm 3:</b> Vergleich der PCA3 Gruppen mittels box plot	<b>42</b>
<b>Diagramm 4:</b> Aufteilung der PCA3 Gruppen in Prozent	<b>43</b>
<b>Diagramm 5:</b> Aufteilung der PCA3 Gruppen in Prozent bei pathologischen Stadien	<b>44</b>
<b>Diagramm 6:</b> Modifizierte ROC Analyse	<b>46</b>

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Grenzwerte nach Oesterling et al.	<b>12</b>
<b>Tabelle 2:</b> Fünfzehnjahresüberlebensraten	<b>17</b>
<b>Tabelle 3:</b> Sensitivität und Spezifität des PCA3 Scores	<b>30</b>
<b>Tabelle 4:</b> Deskriptive Statistik	<b>34</b>
<b>Tabelle 5:</b> PCA3 Werte beim klinischen Tumorstadium	<b>35</b>
<b>Tabelle 6:</b> Pathologische Stadieneinteilung	<b>35</b>
<b>Tabelle 7:</b> PCA3 Score und pathologische Stadien	<b>35</b>
<b>Tabelle 8:</b> Gleason Score der Prostatabiopsie	<b>36</b>
<b>Tabelle 9:</b> PCA3 Score und Gleason Score der Prostatabiopsie	<b>36</b>
<b>Tabelle 10:</b> Gleason Score des Prostatektomiepräparats	<b>37</b>
<b>Tabelle 11:</b> PCA3 Score und Gleason Score des Prostatektomiepräparats	<b>37</b>
<b>Tabelle 12:</b> Korrelationen	<b>38</b>
<b>Tabelle 13:</b> Kruskal-Wallis-Test für PCA3 Score und Gleason Score des Prostatektomiepräparats	<b>39</b>
<b>Tabelle 14:</b> Mann-Whitney-U-Test für PCA3 Score und Tumorstadien	<b>40</b>
<b>Tabelle 15:</b> Abhängigkeit von Serum PSA und PCA3 Wert	<b>41</b>

## Abkürzungsverzeichnis

PCa	Prostatakarzinom
PCA3	„prostate cancer gene 3“
RRP	radikale retropubische Prostatektomie
PSA	prostataspezifisches Antigen
ns	nicht signifikant
DRU	digitale rektale Untersuchung
cm	Zentimeter
Aa.	Arterien
BPH	benigne Prostatahyperplasie
pH	„pondus hydrogenii“
PAP	„prostate acid phosphatase“
TURP	transurethrale Prostataresektion
TNM	„tumor, nodes, metastasis“
ng/dl	Nanogramm/Deziliter
TRUS	transrektaler Ultraschalluntersuchung
MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
usw.	und so weiter
EBRT	„external beam radiation therapy“
RPE	radikale Prostatektomie
EAU	„european association of urology“
Ligg.	Ligamenta
A.	Arterie
V.	Vene
IGRT	„image guided radiotherapy“
IMRT	„intensity modulated radiotherapy“

LHRH	luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon
LH	luteinisierendes Hormon
FSH	follikelstimulierendes Hormom
ACTH	adrenocorticotrope Hormon
DHT	Dihydrotestosteron
IAS	intermittierende Androgensuppression
MAB	maximale Androgenblockade
cDNA	„complementary desoxyribonucleic acid“
GS	Gleason Score
rRNA	„ribosomale ribonucleic acid“
RNA	„ribonucleic acid“
PCR	„polymerase chain reaction“
mRNA	„messenger ribonucleic acid“
TMA	„transcription mediated amplification“
HPA	„hybridization protection assay“
MMLV	„Moloney murine leukemia virus“
RLU	„relative light units“
ml	Milliliter
SD	Standardabweichung
BMI	„body mass index“
ROC	„receiver operating curve“
AUC	„area under the curve“
LR	logistische Regressionsanalyse
%fPSA	freies prostataspezifisches Antigen

# **1 Einleitung**

## **1.1 Allgemeines über das Prostatakarzinom**

Das Prostatakarzinom (PCa) ist beim Mann das häufigste Karzinom und steht nach dem Bronchuskarzinom an zweithäufigster Stelle der Mortalitätsstatisik in der westlichen Welt [1]. Im Gegensatz zur benignen Prostata Hyperplasie (BPH), die ihren Ursprung in der Transitionalzone hat, bildet sich das Prostatakarzinom zum überwiegenden Teil in der peripheren Zone. Dies hat zur Folge, dass eine Prostatahyperplasie meist eher erkannt wird als ein Prostatakarzinom.

Im Alter steigt das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Neben familiären Faktoren haben auch exogene Noxen Einfluss auf die Entstehung eines Tumors. Genauere Ursachen sind nicht wissenschaftlich bewiesen, doch nimmt man an, dass die Ernährung eine große Rolle spielt. So haben zum Beispiel Asiaten die nach Amerika ausgewandert sind und die westliche Ernährungsweise angenommen haben, ein deutlich höheres Risiko an einem PCa zu erkranken als in ihren Heimatländern. Oft bleibt der Krebs sogar unerkannt und wird erst bei einer Autopsie festgestellt. Hierbei spricht man dann von einem latenten Prostatakarzinom [2].

Das Problem, jedoch ist, dass es keine sicheren Screening-Methoden gibt. Die zurzeit gängige Verbindung aus digitaler rektaler Untersuchung (DRU) und Serum PSA Wert liefert eine nur sehr eingeschränkte Vorhersagegenauigkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms [2].

### **1.1.1 Anatomie**

Die Prostata entwickelt sich embryologisch aus von der Urethra abgehenden Knospen, wo hingegen sich die Samenbläschen aus Knospen des Ductus deferens entwickeln [3].

Die Prostata auch Vorsteherdrüse genannt liegt zwischen der Harnblase und dem Diaphragma urogenitale. Sie ist im Normalfall etwa so groß wie eine Esskastanie. Die Länge beträgt 3cm, die Breite 4cm und sie ist etwa 2cm dick Die Prostata besteht aus einem festen Körper, der die männliche Harnröhre auf einer Strecke

von ca. 3 cm ringförmig umfasst. Die Prostata ist aus drei Lappen aufgebaut. Sie weist ventral zur Symphyse und dorsal zum Rectum. Die Basis liegt der Blase auf, während die Spitze (Apex) nach vorne unten steht.

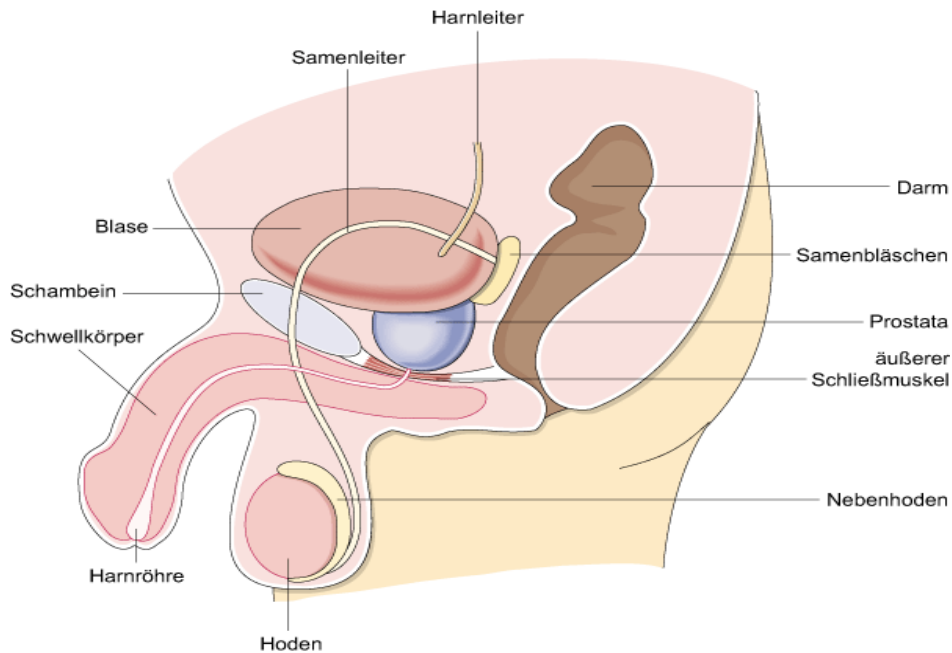
Umhüllt ist die Prostata von einer bindegewebigen Kapsel

Nach ventral wird sie an der Symphyse durch die Ligamenta puboprostatica und den Musculus puboprostaticus befestigt. Dorsal ist die Prostata über das Septum rectoprostaticum mit dem Rectum verwachsen.

Die Gefäßversorgung wird durch Äste der Aa. rectalis media und Aa. vesicalis inferior gewährleistet. Entlang dieser Gefäßäste verläuft auch die nervale Versorgung aus dem Sympathicus. Die parasymphathischen Anteile gelangen über den Plexus pelvicus zur Prostata. Der venöse Abstrom erfolgt über den Plexus venosus prostaticus, auch Plexus Santorini genannt, der distal der Prostata liegt und auch Blut aus dem Penis abführt. Die Lymphe fließt über die iliacalen Lymphknoten ab.

In der Prostata wird auch Spermin gebildet, das für den typischen Geruch des Ejakulates verantwortlich ist [4, 5].

Durch das Aufliegen am Rectum ist die Digitale Rectale Untersuchung erst möglich. Was auch für den PCA3 Test von enormer Bedeutung ist. Die nachfolgende Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung der Prostata und ihrer umgebenden Strukturen.



**Abbildung 1: Anatomische Darstellung der Prostata und ihre umliegende Organe [6]**

## 1.1.2 Histologischer Aufbau der Prostata

### 1.1.2.1 Drüsen

Die Prostata besteht entwicklungsgeschichtlich aus zwei unterschiedlichen Drüsenzellpopulationen. Eine davon kommt nur beim Mann vor, die andere hingegen bei beiden Geschlechtern. Jene Drüsenzellpopulation die auch bei der Frau zu finden ist bildet aber anstatt einer Prostata die Ducti Paraurethralis. Diese Zellen wachsen nur beim Mann, aus dem dorsalen Epithel der Harnröhre aus und neigen vor allem im Alter zur Hypertrophie. Solches Drüsengewebe bildet die periurethrale Mantelzone und die Innenzone. In diesen Anteilen kann, vor allen, im Alter Testosteron schlechter abgebaut werden. Was durch die daraus folgende dauernde Überstimulation zu einer Hypertrophie und einem Einengen des Harnleiterlumens aufgrund der Prostatamassesteigerung führt. Dieses Einengen des Harnleiters führt dann zum typischen Beschwerdebild, einer benignen Prostatahyperplasie mit eingeschränktem Harnlassen.

Der Zweite Drüsentyp befindet sich in der peripheren Außenzone. In welcher die überwiegende Anzahl an Prostatakarzinomen lokalisiert ist.

Die Drüsenzellen beginnen erst mit der Pubertät sekretorisch wirksam zu werden. Durch den Einfluss von Testosteron werden sie angeregt. Dies gilt im Besonderen für die Drüsen der peripheren Zone.

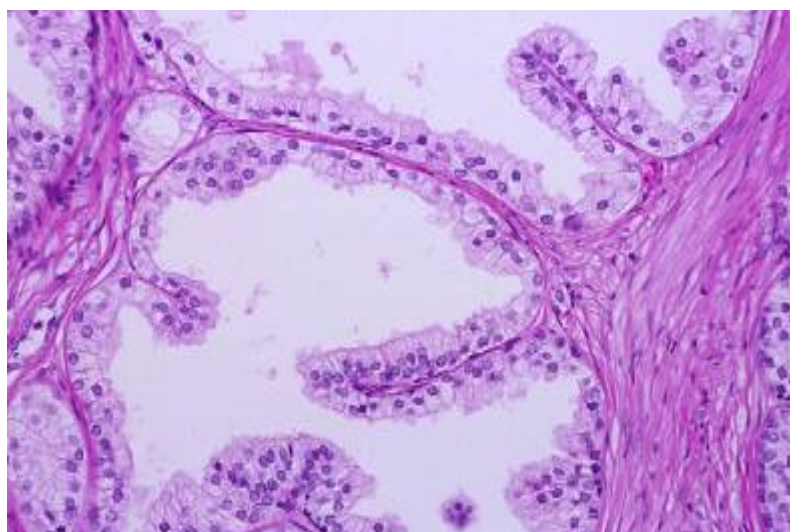
Das ausgeschiedene Sekret ist dünnflüssig, milchig und hat einen saueren pH Wert von ca. 6,5. Das Prostatasekret beinhaltet spezifische saure Phosphatase (PAP), prostataspezifisches Antigen und auch Spermin, welches die Spermien schützt [7].

### **1.1.2.2 Histologie**

Die Prostata wird von circa 30-50 tubulo-alveolären Drüsen gebildet, die mit ihren 15-30 Ausführungsgängen in die Harnröhre münden. Erst ab der Pubertät sind die Drüsenschläuche vollständig entwickelt. Das Epithel ist, je nach Füllungszustand, ein- bis mehrreihig und abgeplattet oder hochprismatisch. Oft sind im Lumen Prostatasteine sichtbar welche aus eingedicktem Sekret bestehen. Man erkennt oft auch vereinzelt nervale Strukturen. Welche vor allem in Bezug auf die perineurale Infiltration große Bedeutung haben [4, 5, 7]. Abbildung 2 zeigt den histologischen Schnitt einer gesunden Prostata.

Auf dem histologischen Schnitt sieht man normales Epithel einer gesunden Prostata. In diesem Fall handelt es sich um ein zweireihiges hochprismatisches Epithel.

Im feinen Bindegewebsstroma finden sich Kapillarschlingen.



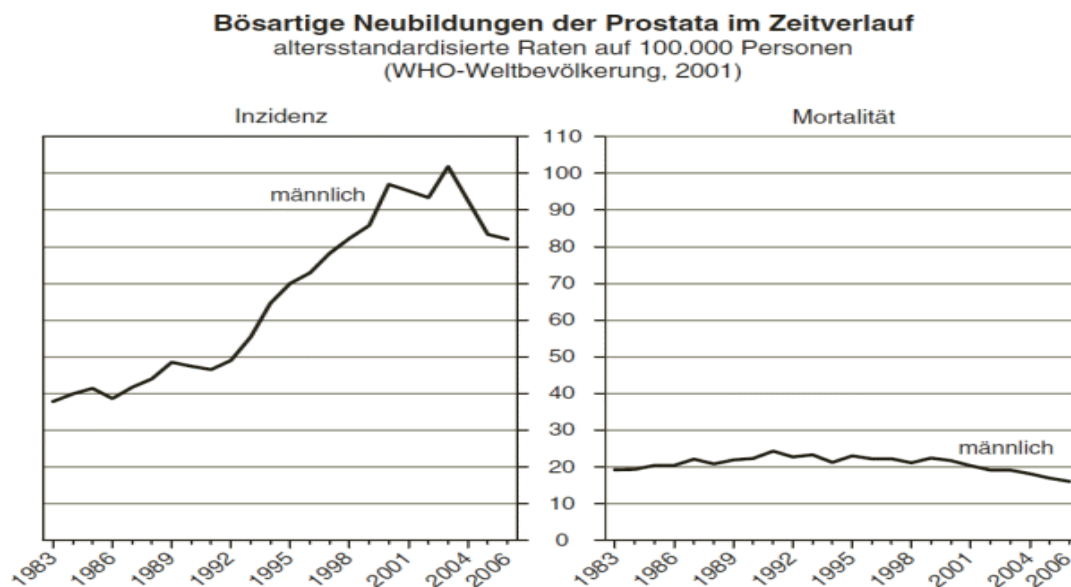
**Abbildung 2: Histologischer Schnitt einer gesunden Prostata [8]**

## 1.2 Pathologie

### 1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Entartung des Mannes. Sein Häufigkeitsgipfel liegt um das siebzigste Lebensjahr. Das kumulative Lebenszeitrisko, dass ein klinisch relevantes Karzinom festgestellt wird liegt zurzeit bei 9% [9, 10].

Beim Prostatakarzinom gibt es, wie einleitend schon erwähnt, große geographische und ethnische Unterschiede. In den letzten Jahren kam es zu einem sehr großen Zuwachs an diagnostizierten Prostatakarzinomen. Dies liegt auch an neuen Screeningmethoden wie dem prostataspezifischen Antigen das bei einer Erhöhung auch bei einem unauffälligen Tastbefund eine weitere Abklärung nach sich zieht. Der Wert dieses Screenings ist jedoch noch umstritten, da das PSA ein sehr ungenauer Parameter ist und deshalb eine geringe Spezifität besitzt. Es stellt sich auch die Frage in wie weit der Einsatz des PSA Tests das Langzeitüberleben verbessert. Denn wie unten in Diagramm 1 der Statistik Austria angeführt, blieb die Mortalität bei erhöhter Inzidenz auf relativ konstantem Niveau [2, 9, 11].



Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 24.02.2009) und Todesursachenstatistik.  
Erstellt am: 09.03.2009.

**Diagramm 1: Mortalitätsstatistik [12]**

Beim Prostatakarzinom ist eine Risikoabschätzung schwierig. Jedoch werden zurzeit einige Risikofaktoren diskutiert. Vorausschickend muss aber betont werden, dass es sich meist um ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren handelt.

Ethnographisch:

Das größte Risiko besteht für einen Afroamerikaner. Denn er hat im Gegensatz zu einem Japaner ein 30 mal höheres Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Man kann festhalten, dass Asiaten von haus aus ein geringeres Risiko haben als Männer anderer ethnischer Herkunft. Jedoch spielen hier auch diätetische Faktoren eine Rolle [9, 11,].

Diät:

Wie bereits oben erwähnt spielt die Ernährung eine Große Rolle, da man anhand von nach Amerika ausgewanderten Asiaten sehen konnte, dass sich ihr Risiko dem Niveau der USA angleich. Es wurde ein Zusammenhang zwischen fettreicher, ballaststoffarmer Kost und dem Karzinomrisiko festgestellt. Es wird angenommen, dass durch den Verzehr von Fett die Produktion der Androgene geändert wird und es so zu einem Risikoanstieg kommt [13].

Hormonell:

Vermutlich ist zur Entstehung eines Prostatakarzinoms ein androgener Stimulus notwendig, da diese Erkrankung bei präpubertal Kastrierten nicht auftritt. Wie die genauen Regelmechanismen jedoch zusammenspielen ist bis dato jedoch nicht geklärt [9, 11].

Genetik:

Wie bei sehr vielen anderen Krankheiten geht man auch beim Prostatakarzinom davon aus, dass die Vererbung eine Rolle spielt. Da es Familien gibt, in denen Prostatakarzinome häufiger vorkommen als in der übrigen männlichen Population. Jedoch macht es die hohe Inzidenz des Prostatakarzinoms schwierig genaue Rückschlüsse zu ziehen [14, 15].

## **1.2.2 Die 4 Kategorien des Prostatakarzinoms**

Das Latente:

Im Rahmen einer Autopsie wird zufällig ein Prostatakarzinom entdeckt, ohne, dass der Patient zu Lebzeiten irgendwelche Symptome hatte.

Das Inzidente:

Bei der Aufarbeitung von Prostatagewebe z.B.: nach einer transurethralen Prostataresektion (TURP) oder auch offenen Prostatektomie wird im Präparat ein Karzinom entdeckt.

Das Okkulte:

Die Tumorerkrankung wird erst durch eine Metastase erkannt und nachgewiesen.

Das Klinische:

Maligne Erkrankungen, die nicht unter latente- oder inzidentelle Karzinome fallen. Bei einem suspekten Tastbefund und/oder einer PSA Wert Erhöhung muss eine weitere Abklärung erfolgen. Die Diagnose des PCa wird dann histologisch gestellt [16].

## **1.2.3 Histopathologische Aspekte**

Im Gegensatz zur benignen Prostatahyperplasie nimmt das Karzinom seinen Ursprung in der Peripherie, wo es in das umgebende Fettgewebe und die Samenbläschen infiltrieren kann. Das bei weitem häufigste Prostatakarzinom ist das azinäre Adenokarzinom mit über 90% [16].

Das Prostatakarzinom bietet meist ein sehr buntes zytologisches Bild was eine Prognoseabschätzung erschwert. Zur histologischen Beurteilung wird beim PCa das Grading nach Gleason, wie in Abbildung 3 gezeigt, verwendet. Diese beurteilt das Drüsenmuster und wird in 5 Grade eingeteilt. Wobei immer das am flächenmäßig größte und zweitgrößte addiert wird. Zeigt die Prostata ein

einheitliches Bild wird der Wert einfach verdoppelt. Das bedeutet, dass der am besten differenzierte Grad ( $1+1=2$ ) 2 und der am schlechtesten differenzierte Grad ( $5+5=10$ ) 10 ist. Weiters gibt es auch noch das Grading nach Mostofi, das sich am Grad der Kernaplasie und der Drüsenbildung orientiert [2, 9, 16].

### 1.2.4 Gleason Score

Gleason 1: hochdifferenziertes Adenokarzinom; die Drüsenstruktur ist größtenteils erhalten.

Gleason 2: Drüsen sind im Gegensatz zum normalen Prostatagewebe etwas kleiner. Bis auf die etwas kleineren Nukleolen gibt es keine Zellatypien.

Gleason 3: Kleine unregelmäßig, strukturierte Drüsen, die das umgebende Gewebe infiltrieren. Es gibt deutliche zytologische Atypien. Der Nukleolus ist vergrößert.

Gleason 4: Die Drüsen verschmelzen ineinander und sind nicht mehr abgrenzbar.

Gleason 5: Die Gewebestruktur ist vollkommen aufgelöst. Die Tumorzellen sind sehr polymorph mit basophilen Zytoplasma. Man findet zahlreiche Mitosen [2].

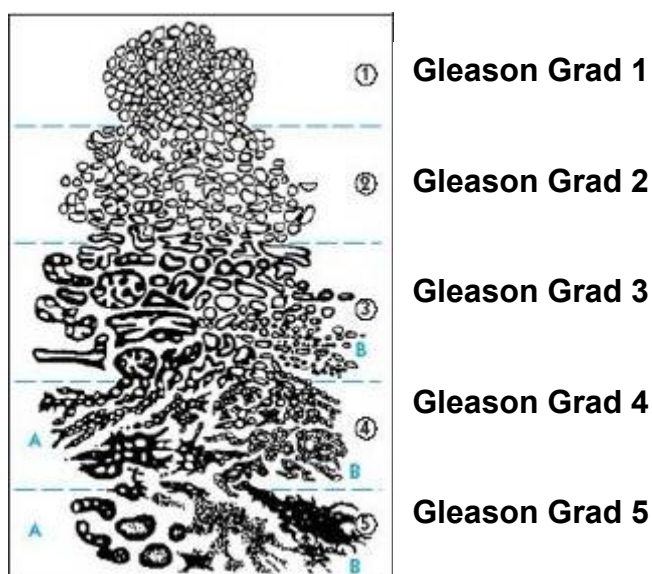


Abbildung 3: Gleason Score [17]

## 1.2.5 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation beurteilt die Tumorgröße (T) bzw. ob der Tumor organbeschränkt oder infiltrativ ist, ob Lymphknoten (N) befallen sind und ob es detektierbare Metastasen (M) gibt.

### TUMOR:

- TX: Das Gewebe kann nicht beurteilt werden
- T0: Es gibt keinen histologischen Anhalt für einen Tumor
- T1: Weder tast- noch sichtbar  
T1a: < 5% des untersuchten Gewebes sind neoplastisch  
T1b: > 5% des untersuchten Gewebes sind neoplastisch  
T1c: durch Nadelbiopsie gesicherter Tumor
- T2: Tumor ist auf Prostata begrenzt  
T2a: < als die Hälfte eines Lappens  
T2b: > als die Hälfte eines Lappens  
T2c: beide Lappen sind betroffen
- T3: Kapsel bereits durchgebrochen  
T3a: extrakapsulärer Tumor  
T3b: bereits in Samenbläschen infiltrierend
- T4: Tumor fixiert oder infiltriert andere Strukturen als die Samenbläschen (Blasenhals; Rectum; Beckenwand; Sphincter externus...)

### LYMPHKNOTEN:

- NX: Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0: Kein Hinweis auf regionären Lymphknotenbefall
- N1: Regionärer Lymphknoten befallen

### METASTASEN:

- MX: Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0: Kein Hinweis auf Fernmetastasen
- M1: Fernmetastasen vorhanden  
M1a: extraregionärer Lymphknotenbefall  
M1b: Knochenmetastasen  
M1c: andere Gewebe sind betroffen [16]

## **1.3 Klinik des Prostatakarzinoms**

Wie bereits erwähnt bleibt das Prostatakarzinom oft lange unentdeckt, da es in seinen frühen Stadien meist keinerlei Symptome macht. Erst wenn es eine gewisse Größe erreicht hat macht es eine der BPH ähnliche Symptomatik. Durch das Einengen der Harnröhre kommt es zu Miktionsbeschwerden, wie Pollakisurie (häufiges Harnlassen kleinerer Portionen bei gleich bleibender Harnmenge), Nykturie (Harndrang in der Nacht), Dysurie (Schmerzen beim Harnlassen) und einer Abschwächung des Harnstrahls. Gelegentlich kann es auch zu einer Hämaturie (Blut im Harn) kommen.

Die bevorzugte Lokalisation von Metastasen ist die Lendenwirbelsäule. Oft steht dies in Verbindung mit Lumbalgien. Wenn genug Knochenmark verdrängt wird, kann dies auch zu einer Tumoranämie führen [2, 11, 16].

## **1.4 Diagnostik beim Prostatakarzinom**

### **1.4.1 Klinik und Anamnese**

Obwohl Klinik und Anamnese sehr wertvolle Hinweise liefern können sind sie meist jedoch zu unspezifisch, da ein sehr großer Teil, vor allem, der älteren Bevölkerung an Lumbalgien und altersbedingten Anämien leidet. Deshalb spielen sie, was das Prostatakarzinom betrifft, nur eine untergeordnete Rolle.

### **1.4.2 Digitale rektale Untersuchung**

Bei der DRU wird der Patient, sofern man Rechtshänder ist, in eine Rechtsseitenlage gebracht. Dabei lässt man ihn die Beine etwas anziehen. Danach führt man unter Zuhilfenahme von Gleitcreme oder ähnlichem den Zeigefinger in das Rektum. Dabei kann man ventral die Prostata tasten.

Im Normalfall hat die Prostata die Größe einer Walnuss, ist prallelastisch und von der Umgebung gut abgrenzbar.

Jede Abweichung von der Norm erfordert eine genauere Abklärung. Besonders wenn sich die Oberfläche höckrig anfühlt legt es den Verdacht eines Karzinoms nahe.

Die DRU ist die kostengünstigste und am wenigsten invasive Untersuchung. Es werden dadurch aber 10-15% der Prostatakarzinome mit einem PSA-Wert < 4 ng/dl erkannt [18]. Neoplasien der Transitionalzone können damit meist nicht diagnostiziert werden. Sie lässt auch eine grobe Abschätzung des Tumorstadiums zu.

Die Nachteile der DRU sind jedoch, dass sehr kleine Tumoren nicht erkannt werden und das Ergebnis sehr von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist [19].

### **1.4.3 Prostataspezifisches Antigen**

Zurzeit hat das PSA den wichtigsten Stellenwert als Tumormarker beim Prostatakarzinom-Screening. PSA ist eine Glykoprotein-Serin-Protease mit circa 34000 Dalton Molekulargewicht und wird im Zytoplasma von epithelialen Prostatazellen gebildet. Wang et al. 1979 gelang es als ersten das PSA in der Prostata zu isolieren [20]. Doch wurde es bereits 1970 im Prostatagewebe von Albin et al. nachgewiesen [21]. Seit 1980 kann man das PSA im Serum nachweisen. Die Expression wird zwar genetisch gesteuert jedoch durch den Einfluss von Androgenen (Testosteron/Dihydrotestosteron) angeregt [21, 22].

Für das Verständnis ist es wichtig zu wissen, dass das PSA kein karzinomspezifischer, sondern ein gewebespezifischer Marker ist. Daraus ergibt sich auch, dass der PSA-Wert allein, kein probates Mittel zur Diagnosestellung ist. Obwohl er die Abklärung beeinflusst und sich als Verlaufskontrolle eignet ist eine Interpretation der Werte relativ schwierig und nur in Zusammenschau aller anderen Befunde möglich [9, 11, 16].

Der Grenzwert auch cut-off Wert genannt im Serum ist sehr schwierig zu definieren, da der PSA-Wert auch bei benignen Prozessen wie einer Prostatitis oder nach einer Prostatamassage stark ansteigen kann. Zusätzlich muss darauf

hingewiesen werden, dass auch eine BPH zu einem Anstieg des PSA führt. Somit ist es auch sinnvoll für jedes Alter bestimmte cut-off Werte festzulegen.

Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass mit einem niedrigen cut-off zwar die Sensitivität steigt, aber die Spezifität sinkt. Dies hätte zur Folge, dass viele gesunde Männer nur aufgrund eines erhöhten PSA Wertes einer unnötigen und meist invasiven Diagnostik zugeführt würden. Deshalb versucht man Grenzwerte fest zu legen, die eine gute Sensitivität bei einer annehmbaren Spezifität haben.

Nachfolgend sind die einzelnen Grenzwerte altersbezogen nach Oesterling et al. in Tabelle 1 angeführt [23].

<b>Alter in Jahren</b>	<b>PSA Grenzwert in ng/ml</b>
<b>40-49</b>	2,5
<b>50-59</b>	3,5
<b>60-69</b>	4,5
<b>70-79</b>	6,5

**Tabelle 1: Grenzwerte nach Oesterling et al. [23]**

Obwohl jeder Fall individuell zu betrachten ist kann man folgende Vorgehensweise grundsätzlich empfehlen.

Ist die DRU suspekt wird das auffällige Areal unabhängig vom PSA Wert biopsiert.

Ist die DRU insuspekt, wird bei PSA-Werten über der Altersnorm eine transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) mit Biopsie verdächtiger Areale durchgeführt.

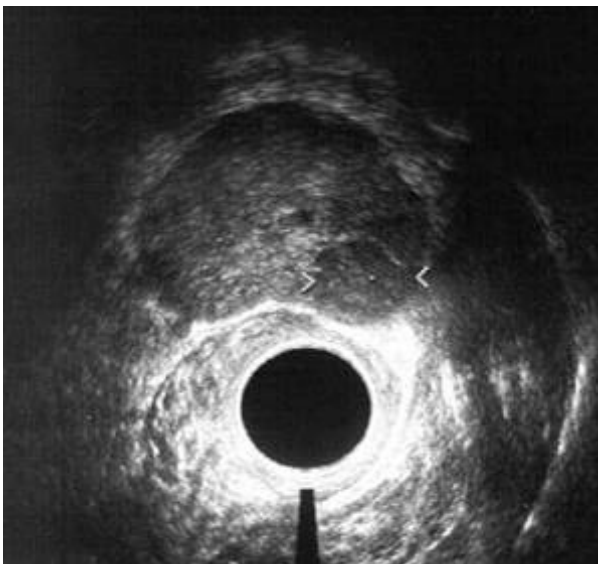
Der PSA Wert eignet sich vor allem zur Verlaufskontrolle nach einer Therapie. So kann man bei einem PSA Anstieg nach einer Prostatektomie von einem Rezidiv ausgehen [24].

#### 1.4.4 Transrektale Ultraschalluntersuchung

Bei der TRUS wird ein Schallkopf ins Rektum eingeführt. Dabei kann man die Prostata und das umliegende Gewebe beurteilen.

Bei Malignom verdächtigen Befunden zeigt sich eine inhomogen echogebende Binnenstruktur. Diese ist, sofern man das Prostatakarzinom mittels Sonographie überhaupt erkennen kann, meist hypoechogen, wie in Abbildung 4 gezeigt. Jedoch gibt es auch teilweise hyperechogene, bisweilen auch verkalkte Areale. Es kann je nach Tumorgröße auch zu einem Anheben des Blasenbodens kommen. Diese Untersuchung kann in bestimmten Fällen auch Aufschlüsse über die lokale Tumorausbreitung geben [25].

Die TRUS wird auch bei einer sonographisch gezielten Mehrfachbiopsie eingesetzt. Grundsätzlich ist zu sagen, dass die TRUS zwar eine gute zusätzliche Untersuchungsmöglichkeit darstellt, aber dem PSA Test sogar unterlegen ist. Zwar findet man in hypoechogenen Arealen doppelt so häufig neoplastische Zellen, aber würde man nur diese Bezirke biopsieren würde man 25% der Karzinome übersehen [26].



Transrektaler Ultraschall. Oben ist ein dunkleres Prostataareal zu erkennen. Zwischen den beiden Pfeilen fällt eine Hypoechogenität auf.

Abbildung 4: Transrektaler Ultraschall der Prostata [27]

## **1.4.5 Prostatabiopsie**

Die Prostatastanzbiopsie ist das Mittel der Wahl bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom. Deshalb sollte sie bei jedem suspekten Tastbefund bzw. jeder PSA Erhöhung über der Altersnorm durchgeführt werden. Der Goldstandard ist zurzeit die transrektale sonographisch gezielte Prostatastanzbiopsie. Mit ihr können gleichzeitig mehrere Zylinder (mind. 10) entnommen werden. Es ist jedoch anzumerken, dass ein negatives Ergebnis noch keinen Karzinomausschluss bedeutet. Deshalb sollte bei anhaltendem klinischem Verdacht die Indikation für eine Rebiopsie gestellt werden [9, 11]

Obwohl es eine invasive Untersuchungsmöglichkeit ist und es immer wieder zu Komplikationen kommt sind ernste Spätfolgen auch durch die antibiotische Prophylaxe die Ausnahme [28]. Bei den heutzutage durchgeführten Biopsien kommt es nur mehr sehr selten zu größeren Komplikationen. Nach Raaijmaker R. et al. kam es bei 3,5% zu Fieber, bei 0,4% zu Harnsperrern und nur bei 0,5% zur Urosepsis bzw. einer Prostatitis. Die häufigeren Komplikationen wie Hämaturie oder Hämatospermie kamen in 22,6% bzw. 50,4% der Biopsien vor [29].

## **1.4.6 Bildgebende Untersuchungen**

### **1.4.6.1 Magnetresonanz- und Computertomographie**

Bei der Diagnose des Prostatakarzinoms kommt diesen bildgebenden Verfahren nur eine geringe Bedeutung zu, da Frühstadien oft nicht erkannt werden und sie auch keine sichere Unterscheidung zwischen Prostatakarzinom und Adenom liefern können. Was die Tumorausdehnung betrifft ist die Magnetresonanztomographie (MRT), im Besonderen bei Einsatz einer Rektalspule, der Computertomographie (CT) überlegen, da sie die etwaige Infiltration der Samenbläschen besser darstellt. Das MRT eignet sich auch um Metastasen sowie eine etwaige Myelonkompression zu diagnostizieren.

Was die Darstellung einer Lymphknotenbeteiligung angeht hat das CT ebenso wie das MRT den Nachteil, dass man Lymphknoten erst ab einer Größe >1cm

Durchmesser adäquat beurteilen kann. Womit die Treffsicherheit dieser bildgebenden Untersuchungen nur bei ungefähr 35% liegt [30].

Es gibt auch die Möglichkeit einer MRT gezielten Biopsie jedoch ist dieses Verfahren relativ aufwändig [25].

#### **1.4.6.2 Skelettszintigraphie und konventionelles Röntgen**

Vor allem die Skelettszintigraphie ist zurzeit der Goldstandard zum Ausschluss von Skelettmetastasen. Zusätzlich können Röntgenaufnahmen von schmerzhaften oder szintigraphisch verdächtigen Regionen gemacht werden.

Man muss aber beachten, dass die Skelettszintigraphie einen funktionellen, nicht anatomischen Aufschluss über die Situation gibt [9, 11, 25].

### **1.5 Therapie des Prostatakarzinoms**

Grundsätzlich gibt es mehrere Therapiemöglichkeiten. Bei der Entscheidungsfindung sollte man aber folgende Faktoren berücksichtigen:

- 1) Die Lebenserwartung des Patienten und seine etwaigen Komorbiditäten.
- 2) Verschiedene objektivierbare Befunde wie Bildgebung, Tastbefund usw.
- 3) Den Wunsch des Patienten, nachdem er ausführlich und verständlich über in Frage kommende Therapieoptionen aufgeklärt wurde.

In Zusammenschau all dieser Einflussfaktoren kann man eine Therapieentscheidung treffen. Hierbei muss man aber zwischen einer kurativen (beim lokal begrenzten Prostatakarzinom) und einer palliativen (Alter und Wunsch des Patienten; Metastasierung und Fortschreiten des Prostatakarzinoms, Prognose usw.) Therapieplanung unterscheiden.

Obwohl man auch beim lokal fortgeschrittenen PCa (das heißt keine Metastasierung) eine kurative Therapie (meist EBRT: external beam radiation therapy, seltener RPE) anbieten kann ist auch die primäre Einleitung einer Androgendeprivation möglich [9, 11, 31].

Bei einer kurativen Zielsetzung kommen die radikale Prostatektomie, sowie die perkutane Radiatio als auch die Brachytherapie in Frage.

Bei jüngeren Patienten kann auch eine abwartende Haltung eingenommen werden. Jedoch nur wenn das Karzinom lokal begrenzt ist (T1c-T2a), der PSA-Wert <10 ng/ml und der Tumor gut differenziert ist (Gleason Score bis 3+3=6). In diesen Fällen ist jedoch eine engmaschige Kontrolle mit Messung des Serum PSA-Wertes und einer Re-Biopsie nach ein bis eineinhalb Jahren notwendig. Stellt sich heraus, dass die PSA Verdoppelungszeit <3 Jahre beträgt, bzw. die Prostatastanziopsie Gewebe mit einem Gleason Score >6 enthält, sollte man eine Intervention mit, wenn möglich, kurativer Zielsetzung planen. Diese eben genannte abwartende Haltung nennt man „active surveillance“ [31].

Geht man von einer palliativen Therapieplanung aus (Patient ist für die Operation zu morbid, Wunsch des Patienten, usw.), stehen die Verbesserung der Lebensqualität und das Verhindern der Tumorprogression im Vordergrund. Hier haben sich vor allem die Androgendeprivationstherapie und die „watchfull waiting“ Strategie etabliert.

Anschließend möchte ich die unterschiedlichen Therapieformen im Einzelnen noch anführen, wobei ich auf die radikale retropubische Prostatektomie (RRP) im Besonderen eingehen will, da alle der in die Studie eingeschlossenen Patienten sich einer solchen unterziehen mussten [9, 11, 16].

### **1.5.1 Radikale Prostatektomie**

Was die Ergebnisse der radikalen Prostatektomie angeht, so liegen gesicherte Daten vor, dass die tumorspezifische Zehnjahresüberlebensrate bei über 90% liegt [32].

Weitere wichtige Parameter sind natürlich das Tumorstadium und der Gleason Score. Wie man aus der Tabelle 2 ersehen kann, hat sich gezeigt, dass der Gleason Score eine große Bedeutung für das Fünfzehnjahresüberleben hat [32].

<b>Gleason Score</b>	<b>Fünfzehnjahresüberleben in %</b>
<b>2-4</b>	94%
<b>5-6</b>	84%
<b>7</b>	61%
<b>8-10</b>	46%

**Tabelle 2: Fünfzehnjahresüberlebensraten**

Dies macht die radikale operative Prostataentfernung zum Standardverfahren bei einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren.

Bei der Radikalen Prostatektomie gibt es den retropubischen, perinealen, laparoskopischen und roboterassistierten laparoskopischen Zugang.

Die Vorteile der Operation sind eine exakte histologische Bestimmung des lokalen Tumorstadiums und eine etwaige Nachbestrahlung bei Vorhandensein von Risikofaktoren wie Organüberschreitung und positiven Absetzungsändern.

Die Ergebnisse der oben genannten operativen Zugangswege sind weitgehend vergleichbar [9, 16, 31].

Mögliche Komplikationen sind: ( aus EAU Leitlinien Heidenreich 2009) [31]

- Größere Blutungen
- Perioperativer Tod
- Verletzungen des Rectums
- Tiefe Beinvenenthrombosen
- Lungenembolien
- Lymphozelen
- Urinleck oder Urinfistel
- Leichte Harninkontinenz
- Schwere Harninkontinenz
- Erektile Dysfunktion
- Blasenhalsobstuktion
- Urethrastrikur
- Urethraobstruktion

Die häufigsten Komplikationen sind Harninkontinenz und erektile Dysfunktion. Protektiv wirkt, sofern es das Tumorstadium zulässt, der Erhalt des neurovaskulären Bündels. Jedoch sollte diese Operationstechnik nur bei kleinen Karzinomen und einem gut vorselektierten Patientengut durchgeführt werden.

Im Folgenden will ich nun genauer auf die retropubische radikale Prostatektomie (RRP) eingehen. Der Vorteil dieses Zugangsweges ist es eine gleichzeitige Lymphadenektomie durchführen zu können und das neurovaskuläre Bündel unter Sicht zu schonen [11, 31].

Lagerung:

Rückenlagerung mit leicht überstrecktem Becken

Technik:

Mediane Unterbauchlaparotomie mit Nabelumschneidung wobei das Peritoneum nicht eröffnet wird. Danach Lymphadenektomie beidseits der Beckengefäße. Eröffnen der endopelvinen Faszie und durchtrennen der Ligg. puboprostatica nahe der Symphyse. Ligatur der V. dorsalis. Präparation bis zur Spitze der Prostata und eröffnen der periprostaticen Faszie. Erhaltung der lateralen Faszienränder. Anschlingen der Harnröhre am Apex. Inzision der Urethravorderwand und vorlegen der ersten Anastomosennähte. Daraufhin luxieren und durchtrennen des Harnkatheters und darauf folgendes vollständiges absetzen der Harnröhre. Durchtrennung der Denonvillier'schen Faszie und stumpfe Präparation der Prostata. Lösen der seitlichen Faszienvverbindungen unter Schonung des Gefäßnervenbündels. Ligieren der A. prostatica an der Basis. Danach darstellen und ligieren der seitlichen Prostatapfeiler. Präparation der Samenbläschen und absetzen der Ducti deferenti. Einsetzen eines neuen Harnblasenkatheters und Nahtverschluss der Harnröhre mit dem Blasenhal. Einlegen von Saugdrainagen und schichtweiser Wundverschluss [33].

Nachbehandlung:

Nach sistieren der Sekretion können die Drainagen entfernt werden. Der Patient wird ehest möglich mobilisiert und mit niedermolekularem Heparin therapiert.

Kommt es nach der Operation zu einem PSA Anstieg kann man von einem Rezidiv oder einer Metastasierung ausgehen [11, 33].

## 1.5.2 Strahlentherapie

Externe Strahlentherapie (External Beam Radiation Therapy):

Die externe Strahlentherapie kann auch bei einem kurativen Ansatz eingesetzt werden. Sie bewährt sich besonders bei Patienten, die eine eingeschränkte Narkosetauglichkeit haben.

Bei der primären EBRT erfolgt bei mittel- und hochgradigem Risiko zuvor eine antihormonelle neoadjuvante Therapie. Hochrisikopatienten bekommen nach der Bestrahlung auch eine adjuvante Langzeithormonblockade [31, 35].

Die externe Radiotherapie wird mittels Linearbeschleuniger durchgeführt.

Dabei bekommt der Patient eine tägliche Einzeldosis von 1,8-2,0 Gy fünfmal wöchentlich über einen Zeitraum von 7-8 Wochen, damit eine Gesamtdosis von 70-78 Gy erreicht wird [25, 31].

Die Bestrahlung muss jedoch geplant werden. Hierbei kommen die „image guided radiotherapy“ (IGRT) und die „intensity modulater radiotherapy“ (IMRT) zum Einsatz.

Nachdem die Prostata nicht starr fixiert ist hat ihre Lage einen gewissen anatomischen Schwankungsbereich (gefüllte Blase, Darm usw.). Mit der IGRT ist es möglich die exakte Lage der Prostata zu bestimmen und das Bestrahlungsfeld so optimal zu justieren [31].

Bei der IMRT Technik kann man nicht nur das Bestrahlungsfeld sondern auch die Bestrahlungsintensität variieren. Über die Vorteile und Einsatzmöglichkeiten einer Kombination aus IGRT und IMRT wird zurzeit noch diskutiert [34].

Low-Dose-Brachytherapie:

Hier erfolgt die Bestrahlung nicht von außerhalb und in kurzen Strahlungsschüben sondern die Strahlungsquellen werden in den Körper implantiert. Diese „Seeds“ werden perineal in die Prostata appliziert. Als Radionuklide kommen hier Jod 125 und Palladium 103 zum Einsatz. Diese Therapieform hat den Vorteil, dass die hier applizierte Strahlung, bei einer relativ hohen intraprostatischen Strahlendosis, auf die Prostata beschränkt bleibt. Nachteilig wirkt sich die unsichere Dosisverteilung intraprostatisch und die geringere Effektivität bei aggressiven Karzinomen aus. Sie kann auch mit einer EBRT kombiniert werden.

Als Einsatzgebiet eignet sich diese Radiatio vor allem bei Niedrigrisikotumoren [25, 31].

High-Dose-Rate-Brachytherapie:

Hierbei handelt es sich um eine Mischung aus einer implantierten Strahlenquelle und einer externen Bestrahlung. Als implantiertes Radionuklid wird hier Iridium 192 eingesetzt. Der Einsatz dieser so genannten „Seeds“ ist jedoch nur kurz, da die Dosis etwa tausendfach höher ist als bei einer Low-Dose-Brachytherapie. Die implantierten Hohlnadeln werden erst später mit dem Iridium 192 beschickt. Zusätzlich wird mit einer externen Strahlendosis aufgesättigt.

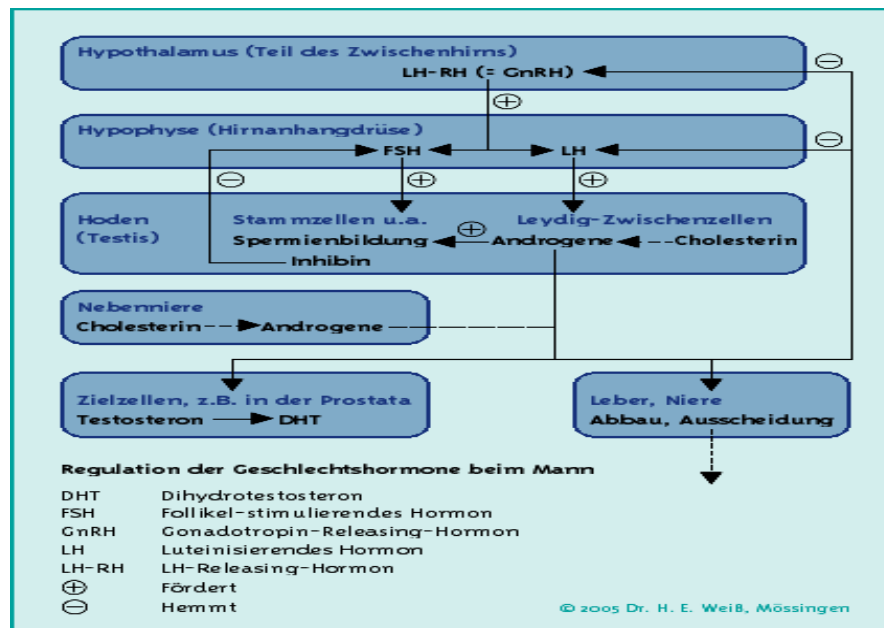
Dieses Verfahren wird vor allem bei großen, schlecht differenzierten Tumoren und älteren Patienten, denen man einen sieben Wochen anhaltenden Zyklus nicht zumuten kann eingesetzt [11, 25, 32, 34].

### **1.5.3 Androgendeprivationstherapie**

Das Wachstum der Prostatazellen sowie auch der Prostatakarzinomzellen ist androgenabhängig. Diese Eigenschaft ermöglicht es sowohl chirurgisch als auch pharmakologisch in den hormonellen Regelkreis einzugreifen und so auch das Wachstum eines Karzinoms zu beeinflussen.

Die Androgenproduktion wird über den Hypothalamus und die Hypophyse gesteuert.

Im Hypothalamus wird luteinisierendes Releasing-Hormon (LHRH) gebildet, das wiederum zur Freisetzung von luteinisierendem Hormon (LH) und follikelstimulierendem Hormon (FSH) aus der Hypophyse führt. Diese beiden Hormone regen, wie in Abbildung 5 schematisch gezeigt, die Androgen- und Testosteronbildung an. Dieser Mechanismus ist für 90% der Androgenproduktion verantwortlich. Die restlichen 10% werden in der Nebennierenrinde über das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) produziert. In der Prostata wird das Testosteron über die zwei Formen der 5 alpha Reduktase zum biologisch wirksamen Dihydrotestosteron synthetisiert.



**Abbildung 5: Schematische Darstellung des Hormonzykluses [36]**

Bilaterale Orchiectomie:

Darunter versteht man die chirurgische Entfernung beider Hoden oder des intrakapsulären Hodenparenchyms (subkapsuläre Orchiectomie nach Riba). Sie bewirkt innerhalb von zwölf Stunden einen Testosteronabfall auf Kastrationsniveau. Daraus folgt, dass die androgenabhängigen Prostatazellen zu Grunde gehen. Auftretende Nebenwirkungen, auch Androgenentzugssyndrom genannt, sind: Libidoverlust, Hitzewallungen, Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels mit Osteoporosegefahr, Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit und Muskelmasse sowie der Sexualfunktionsverlust.

LHRH Agonisten:

Sie binden mit hoher Affinität an den LHRH Rezeptor. Durch die andauernde Rezeptorstimulation kommt es zu einer Herunterregulierung der hypophysären Rezeptorenzahl, was eine Verminderung der Testosteronproduktion zur Folge hat. Anfangs kommt es jedoch zu einem Testosteronüberschuss, welcher in seltenen Fällen zu einem „flare-up-Phänomen“ führen kann. Das heißt, dass sich die Symptomatik 2-3 Tage nach Therapiebeginn sogar verschlechtert. Dieses ist besonders bei fortgeschrittenen und metastasierten Karzinomen zu finden. Als Symptome zeigen sich verschlimmernde Knochenschmerzen und das Auftreten

von Obstruktionen. Dem kann man mit der vorherigen Gabe eines peripheren Androgenrezeptorblockers entgegenwirken.

LHRH Antagonisten:

Sie hemmen die Rezeptoren sofort und es kommt somit zu keinem „flare-up-Phänomen“. Es kann aber zu anaphylaktoiden Reaktionen kommen.

Intermittierende Androgensuppression (IAS):

Ist eine Therapieform, bei der die medikamentöse Kastration nicht durchgehend betrieben wird, sondern in Zyklen. Die Vorteile sind eine Steigerung der Lebensqualität und eine Senkung der Kosten. Diese Therapieform erfordert jedoch ein gewisses Maß an Compliance um Erfolg zu haben.

Antiandrogene:

Hier gibt es steroidale und nichtsteroidale Antiandrogene. Sie binden sich an die Androgenrezeptoren ohne eigene intrinsische Aktivität, was dazu führt, dass die blockierten Rezeptoren nicht von körpereigenen Androgenen requiriert werden können. Bei den nicht steroidalen Rezeptorblockern bleibt ein Androgenentzugssyndrom aus. Aufgrund dessen, dass steroidale Antiandrogene auch die Freisetzung von luteinisierendem Hormon (LH) hemmen kann es durch das konsekutive Abfallen des Testosteronspiegels durchaus zu einem Androgenentzugssyndrom kommen.

Maximale Androgenblockade (MAB):

Da 5-10% Androgene nicht im Hoden sondern in den Nebennieren produziert werden kann man auch diese Androgenquelle zusätzlich ausschalten. Man spricht dann von einer vollständigen beziehungsweise maximalen Androgendeprivation. Um dies zu erreichen wird meist ein Antiandrogen mit einem LHRH Analoga kombiniert.

Östrogene:

Östrogene spielen zurzeit keine große Rolle in der Therapie des Prostatakarzinoms, da ihr breiter Einsatz aufgrund der kardiovaskulären

Komplikationen nicht sinnvoll ist. In der „second line“ Therapie werden sie jedoch noch eingesetzt.

5-alpha Reduktasehemmer:

Diese Substanzgruppe wird aufgrund ihres zu geringen Ansprechens nur mehr selten verwendet.

Kastrationsrefraktäres Prostatakarzinom:

Beim kastrationsrefraktären Karzinom kann durch Zu- oder Wegnahme eines peripheren Antiandrogens noch ein Ansprechen des Tumors (meist PSA Respons) erreicht werden. Kommt es z.B. unter einer chirurgischen oder medikamentösen Kastration zur Progression, kann zusätzlich ein peripheres Antiandrogen verabfolgt werden um noch eine Remission zu erlangen. Andererseits, kann durch eine Mutation des Androgenrezeptors ein Antiandrogen eine paradoxe Wirkung erlangen. Nach Absetzen des Antiandrogens kann (in ca. 30%) ein neuerlicher PSA Abfall resultieren (antiandrogen withdrawal syndrome). Des Weiteren kann man einen erneuten Therapieversuch mit einem anderen Wirkstoff versuchen. Ist auch diese Therapieoption ausgeschöpft bleibt noch die Chemotherapie.

Es ist auch möglich unterschiedliche Chemotherapeutika (vor allem aus der Gruppe der Taxane) einzusetzen. Was aber nur einen geringen Überlebensvorteil (im Mittel 2-3 Monate) bringt. Ansonsten steht die symptomatische Therapie im Vordergrund [9, 11, 16, 31].

## **2 Der PCA 3 Test**

### **2.1 Einleitung**

In lokalisierten Stadien ist das Prostatakarzinom mittels radikaler Prostatektomie oder Radiotherapie gut kurativ zu behandeln. Dies setzt jedoch voraus, dass es früh genug erkannt wird. Trotz der modernen Medizin ist es noch nicht gelungen genaue Prognosen mit Hilfe von Laborparametern abzugeben.

Lange Zeit versprach man sich sehr viel vom prostataspezifischen Antigen als diagnostischen und prognostischen Marker. Doch konnte es die Erwartungen nicht erfüllen. Ein Problem des PSA ist, dass es, wie der Name schon sagt, zwar prostataspezifisch jedoch nicht karzinomspezifisch ist und es so zu vielen falsch positiven Befunden führt, welche dann meist mittels unnötiger Stanzbiopsie abgeklärt werden. Zu jenen falsch positiven Befunden gehört zum Beispiel die Prostatitis ebenso wie die benigne Prostatahyperplasie.

Besonders schwierig ist die Vorgehensweise bei Patienten mit mäßig erhöhten PSA Werten (4-10 ng/ml) und negativer Stanzbiopsie. Da sich hier die Frage stellt, ob man den Patienten einer neuerlichen Biopsie zuführen soll, denn die Wahrscheinlichkeit bei einem PSA-Wert von 2,5-10 ng/ml nach einer negativen Biopsie bei einer weiteren Biopsie ein Prostatakarzinom zu finden liegt je nach Autor bei 10-35% [37, 38].

Das heißt aber auch, dass man über zwei Drittel der Männer umsonst biopsiert. Neben den ökonomischen Aspekten darf man natürlich nicht außer Acht lassen, dass man diese Männer einer unnötigen Angst und eventuellen Komplikationen aussetzt.

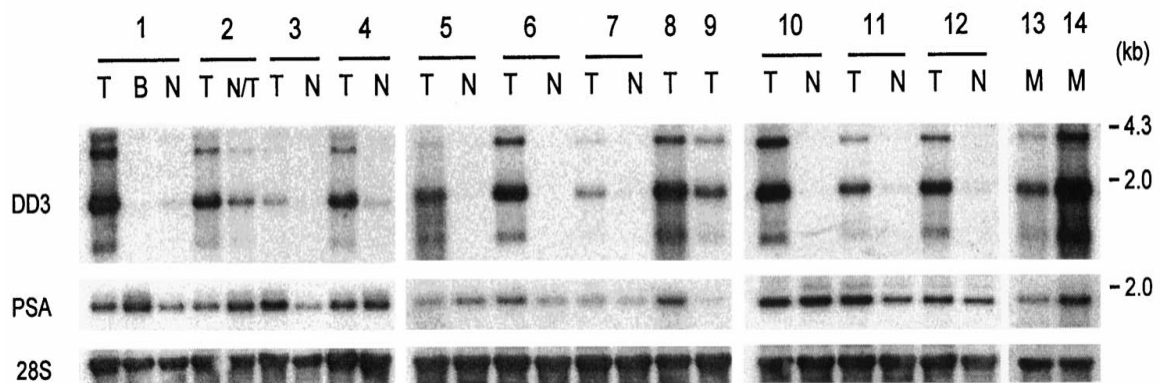
Ein weiteres Manko der PSA Wert Bestimmung ist, dass man keinen Unterschied zwischen klinisch signifikantem und klinisch nicht signifikantem (indolentem) Karzinom feststellen kann, was die Therapieentscheidung stark erschwert. Dies ist auch der Grund, warum der Ruf nach neuen und spezifischeren Markern immer lauter wurde [39, 40].

## 2.1.1 Entdeckung und Entwicklung des PCA3 Tests

Grundstein für die nachfolgend angeführten Testverfahren lieferte eine Entdeckung von Bussemakers [41]. Sie und ihr Team konnten nachweisen, dass die cDNA (complementary desoxyribonucleic acid) DD3 in 53 von 56 Prostatumoren stark überexprimiert wurde (10-100 fach). Dies war ein sehr wichtiger Schritt, da man sich schon lange einen spezifischen Marker für Prostatumoren erhoffte.

Bei den Präparaten handelte es sich um ganze Organe nach radikalen Prostektomien, sodass man sowohl Anteile des Tumors, der benignen Prostatahyperplasie und des normalen Prostatagewebes zur genetischen Untersuchung zur Verfügung hatte. Zudem wurde auch die PSA Expression in den unterschiedlichen Geweben derselben Patienten bestimmt. Wie spezifisch DD3 (später wurde aus dem DD3 das PCA3) im Vergleich zum PSA ist kann man an folgendem Bandenmuster von Bussemakers in Abbildung 6 erkennen.

Man erkennt, dass das PSA, im Gegensatz zum DD3, keine echte Unterscheidung zwischen normalen Prostatagewebe, Tumor und benigner Prostatahyperplasie machen kann [41].



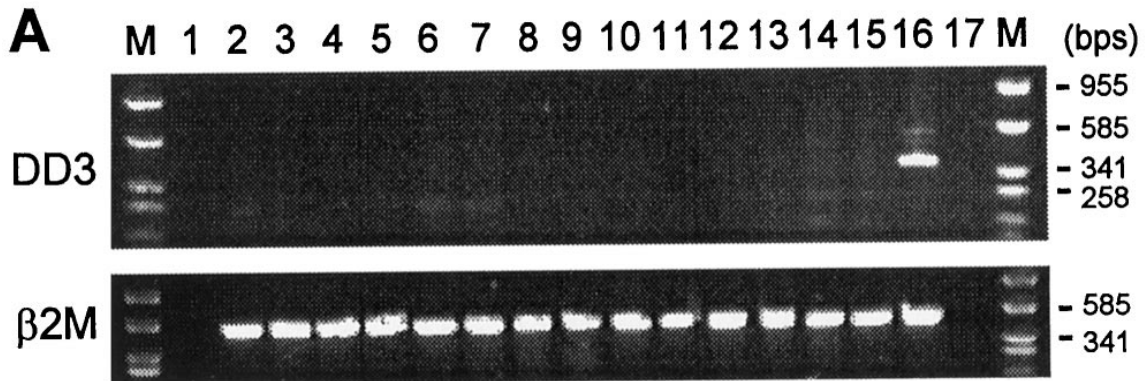
Das Bandenmuster zeigt eine Northern blot Analyse mit DD3 und PSA als Proben. DD3 ist in Prostatumoren stark überexprimiert, wobei das PSA diese Unterscheidung auf mRNA Niveau nicht machen kann. Pro Bande wurden 10mg RNA aufgetragen.

T: Tumor; B: benigne Prostatahyperplasie; N: normal; N/T: normal bzw. 10%Tumoranteil; M: Metastasen:

Patienten: 1, GS (Gleason Score)=6; 2, GS=7; 3, GS=5; 4, GS=8; 5, GS=6; 6, GS=6; 7, GS=4; 8, GS=9; 9, GS=7; 10, GS=7; 11, GS=6; 12, GS=8; 13 und 14, Lymphknotenmetastasen; rRNA (ribosomale ribonucleic acid) (28S) als qualitative und quantitative Kontrolle der RNA (ribonucleic acid)

**Abbildung 6: Northern blot Analyse von DD3 und PSA [41]**

Des Weiteren stellte sich heraus, dass dieses DD3 auch sehr prostataspezifisch ist. Bussemakers konnte auch, wie in Abbildung 7 gezeigt, nachweisen, dass sich DD3 nicht in anderen Geweben wie Arterien, Gehirn, Brustdrüse, Blase, Kolon, Duodenum, Herz, Lunge, Leber, Ovar, Placenta, Pankreas, Haut, Skelettmuskel, Rückenmark, Milz, Hoden oder Samenbläschen feststellen lässt.



Reverse Transkriptase-PCR (polymerase chain reaction) Analyse mit DD3-spezifischen Primern. DD3 scheint sehr spezifisch zu sein, da es in keinem anderen untersuchten Gewebe als der Prostata nachgewiesen werden konnte.

M: Marker; 1 und 17 negative Kontrollbanden; 2: Hoden; 3: Samenbläschen; 4: Ovar; 5: Plazenta; 6: Herz; 7: Duodenum; 8: Rückenmark; 9: Milz; 10: Gehirn; 11: Arterie; 12: Lunge; 13 Leber; 14: Skelettmuskel; 15: Blase; 16: normale Prostata;  $\beta$ 2M:  $\beta$ 2 Mikroglobulin

**Abbildung 7: Reverse Transkriptase PCR Analyse mit DD3 spezifischen Primern [41]**

DD3 liegt am Chromosom 9q21-22 und ist auch beim Affen, Pferd, Schwein, Kuh, Ziege und Schaf nachweisbar. PSA im Gegensatz dazu ist nur bei Primaten zu finden.

Weiters fand Bussemakers heraus, dass DD3 kein Protein kodiert, was bedeutet, dass ein Antikörpertest nicht möglich ist. Dies war auch der Grund warum man versuchte auf anderem Weg DD3 laborchemisch zu bestimmen und zwar mittels Urin. Anfangs wurde DD3 noch aus dem Sediment, später aufgrund der hohen Quote an nicht informativen Proben (d.h. es konnte im Labor nicht bestimmt werden) aus nicht zentrifugiertem Harn gewonnen. Da wie bereits erwähnt ein Test mittels Antikörper nicht möglich ist, hat man ein Testverfahren entwickelt, das nach Amplifikation der PCA3 mRNA (messenger ribonucleic acid) mittels

Fluoreszenz einen quantitativen Aufschluss über das Vorhandensein von PCA3 liefert. Dies ist das zugrunde liegende System, das bei allen gängigen Testverfahren heutzutage eingesetzt wird. Angegeben wird das Ergebnis meist als PCA 3 Score. Dieser wird als die quantitative Ratio aus  $(\text{PCA3 mRNA})/(\text{PSA mRNA}) \times 1000$  berechnet und ergibt somit eine dimensionslose Zahl. [41, 42, 43].

## **2.2 Der PROGENSA™ PCA3 Test**

Der PROGENSA™ PCA3 Test ist ein relativ neuer Test, der auch von der Universitätsklinik für Urologie Graz verwendet wird.

Das Testverfahren kombiniert target capture, Transcription Mediated Amplification (TMA) und Hybridization Protection Assay (HPA).

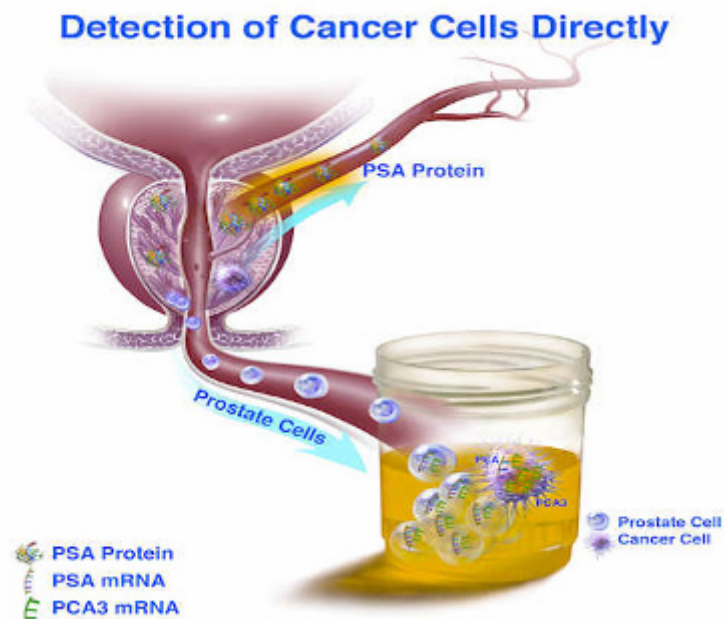
Dabei wird zuerst die Ziel mRNA mittels magnetischer Mikropartikeln, welche von komplementären Oligonukleotiden umhüllt sind, aus der Harnprobe isoliert. Jedes Ziel wird mit einem eigenen Oligonukleotid hybridisiert. Nach der magnetischen Aufspaltung werden die Röhrrchen mittels Waschlösung von überschüssigen Komponenten befreit, sodass nur mehr die Ziel mRNAs im Röhrrchen bleiben. Diese Ziele werden durch Transcription Mediated Amplification (TMA) vervielfältigt. Dazu verwendet man zwei Enzyme. Zum einen Moloney murine leukemia virus (MMLV) Reverse Transkriptase und T7 RNA Polymerase. Durch die Reverse Transkriptase wird eine DNA Kopie erstellt (cDNA). Die Polymerase kopiert dann die RNA vielfach von der DNA Vorlage.

Die Messung erfolgt durch HPA. Dabei lagern sich die Kopien mittels Hybridisierung an die komplementären einzelsträngigen und chemilumineszenten Nukleinsäureproben an. Jene Proben die nicht hybridisieren werden inaktiviert. Danach wird mit einem Luminometer das abgestrahlte Licht in „relative light units (RLU) gemessen. Dies erlaubt einen quantitativen Rückschluss.

PSA- und PCA3 mRNA werden in getrennten Röhrrchen quantifiziert. Danach kann der PCA3 Score ausgewertet werden. Bei jedem Testdurchlauf wird eine bekannte Menge an PSA- und PCA3 mRNA mitbestimmt, welche dann als Eichkurven dienen [44, 45, 46].

## 2.2.1 Klinische Durchführung des PCA3 Tests

Beim PCA3 Test versucht man Prostatakarzinomzellen aus der Prostata in die prostatistische Harnröhre zu befördern. Wie Abbildung 9 zeigt, kann man direkt die PSA- und PCA3 mRNA aus dem Urin bestimmen.



**Abbildung 8: Schematische Darstellung der Probenentnahme [47]**

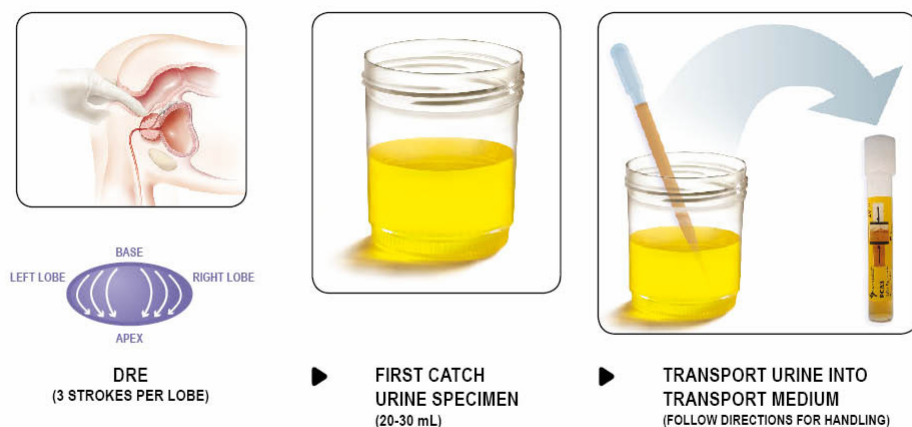
Da dies unter anderem auch sehr stark von der Untersuchungstechnik bei der digitalen rektalen Untersuchung abhängt, hat man sich auf einen Standard geeinigt, der vorsieht, dass jeder Lappen von der Basis her in Richtung Apex dreimal kräftig ausgestrichen wird.

Danach soll der Proband urinieren und dabei bereits die erste Portion in einem Becher auffangen. Die Probenmenge sollte 20 bis 30 ml beinhalten. Sollte der Patient die verlangten 20-30 ml nicht zusammenbringen so muss der Inhalt zumindest 2,5 ml betragen um den PROGENSA™ PCA3 Test durchführen zu können. Überschreitet die Probenmenge das geforderte Volumen, so soll trotzdem der gesamte Urin verwendet werden. Wird die Probe nicht sofort aufbereitet, so muss sie zwischen 2 und 8° Celsius gelagert werden. Bei dieser Temperatur kann sie dann vier Stunden gelagert werden. Innerhalb dieser vier Stunden muss sie jedoch versandfertig gemacht werden. Bevor der Urin ins Transportgefäß

eingefüllt wird muss der Probenbecher fest verschlossen und fünfmal gewendet werden. Danach überführt man 2,5 ml der Probe ins Transportgefäß. Jetzt wird das Transportröhrchen verschlossen und noch einmal fünfmal geschwenkt. Somit ist die Probe versandfertig.

Die Probe kann bei bis zu 30° Celsius verschickt werden. Doch ist dabei darauf zu achten, dass sie innerhalb von 5 Tagen ihr Ziel erreicht. Bei einer Temperatur zwischen 2-8° Celsius kann die Probe bis zu vierzehn Tage lang im Labor gelagert werden.

Bei einer Lagerung von -20° Celsius ist der Inhalt im Proberöhrchen sogar bis zu neunzig Tage verwertbar. In Abb. 9 sieht man, wie die digital rektale Untersuchung aussehen soll und wie man die Prostataoberfläche dabei bestreichen muss [44, 45, 48].



**Abbildung 9: Schematische Darstellung der Probenentnahme [48]**

### 2.2.3 Herstellerangaben über den PCA3 Tests

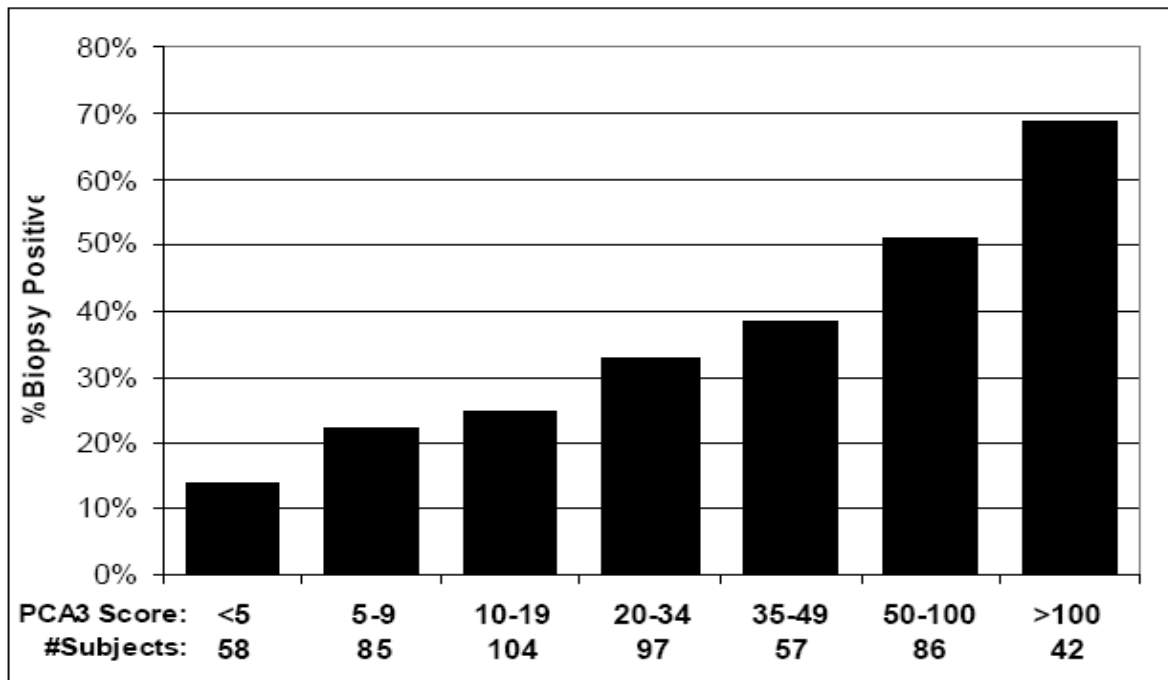
Zum einen hat der PROGENSA™ Test den Vorteil, dass er ohne viel Aufwand in der täglichen Praxis durchführbar und nicht invasiv ist. Im Gegensatz zu vielen anderen medizinischen Tests ist dieser mit keinem zusätzlichen apparativen Aufwand in der Praxis verbunden. Voraussetzung sind lediglich die speziellen Proberöhrchen, die das Enzym zur Stabilisierung der Probe enthalten. Zudem ist er relativ einfach durchzuführen. Da das Ausstreichen der Prostata im Rahmen einer digital rektalen Untersuchung (die bei jeder urologischen Untersuchung nicht fehlen sollte) möglich ist, erfordert der Test somit keinen Mehraufwand an Zeit. Auch stellt die kurzfristige Lagerung und Aufarbeitung der Urinproben keine großen Probleme dar. Ein weiteres Plus ist, dass die Harnprobe bei Raumtemperatur verschickt werden kann und auf dem Transport nicht gekühlt werden muss. Einziges Manko sind die relativ hohen Kosten im Vergleich zu anderen Tests wie zum Beispiel der PSA Wert Bestimmung.

Der klare Vorteil des Tests liegt laut der Herstellerfirma Gene Probe® in der Spezifitätssteigerung. Aus Tabelle 3, kann man erkennen, dass der Test bei einem cut-off Wert von 35 einen guten Kompromiss aus Spezifität und annehmbarer Sensitivität bietet.

<b>PCA3 Score cut-off</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>25</b>	<b>35</b>	<b>50</b>	<b>95</b>
<b>Sensitivität</b>	96%	85%	77%	63%	53%	41%	17%
<b>Spezifität</b>	14%	33%	47%	61%	74%	84%	95%

**Tabelle 3: Sensitivität und Spezifität des PCA3 Scores [45]**

Diagramm 2 zeigt, in wie weit der PCA3 Score mit der Wahrscheinlichkeit einer positiven Prostatastanzbiopsie korreliert.



Wahrscheinlichkeit einer positiven Biopsie bei unterschiedlichen PCA3-Score Bereichen.  
Unterhalb sieht man die Anzahl an Probanden in jedem PCA3 Bereich

**Diagramm 2: Wahrscheinlichkeit einer positiven Biopsie, stratifiziert nach unterschiedlichen PCA3 Score Bereichen [45]**

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Patienten**

Seit 1. Juli 2008 wird an der Universitätsklinik für Urologie Graz der PROGENSA™ PCA3 Test verwendet. Im Zeitraum von 1. Juli 2008 bis zum 4. Juni 2009 wurden an dieser Abteilung genau 100 radikale Prostatektomien mit und ohne Lymphadenektomie durchgeführt. Von diesen untersuchten Patienten erfüllten 63 die erforderlichen Einschlusskriterien (vorhandner PCA3 Test). Voraussetzungen für den Studieneinschluss waren ein vorhandener präoperativer PSA Wert, ein präoperativer PCA3 Wert, klinisches- als auch pathologisches Tumorstadium sowie das Gleason Grading des Prostatektomiepräparats. Von diesen 63 Studienteilnehmern war bei 61 ein histopathologisches Gleason Grading der Stanzbiopsie verfügbar. Bei einem der Patienten wurde die Diagnose des Prostatakarzinoms nach transurethraler Prostataresektion anhand der Präparatstückchen gestellt. Beim einem fehlte das Gleason Grading der Stanzbiopsie.

### **3.2 Methoden**

Die Patientendaten wurden mittels der Prostatakarzinomdatenbank der Universitätsklinik für Urologie gewonnen und nachfolgend einer retrospektiven Datenanalyse zugeführt. Der PCA3 Wert wurde im Rahmen einer Voruntersuchung an der Klinik mittels forcierter digitaler rektaler Untersuchung mit dreimaligem Bestreichen pro Prostatalappen von der Basis zum Apex hin und von lateral nach medial und nachfolgender Urinprobe ermittelt. Diese Urinprobe wurde mittels dem PROGENSA™ PCA3 Test von Gene Probe® untersucht und so der PCA3 Score ermittelt. Das klinische Stadium wurde ebenfalls mittels digitaler rektaler Untersuchung bestimmt. Das Serum PSA wurde standardmäßig vor der Operation und zumindest 6 Wochen nach der Biopsie bestimmt. Die Prostatastanzbiopsie wurde entweder vom niedergelassenen Facharzt für

Urologie oder an der Klinik mittels 4-, 6-, 8-, 10-, 12 oder 24-facher Stanzbiopsie durchgeführt. Die Prostatastanzen wurden ebenso wie die Operationspräparate an der Universitätsklinik für Pathologie Graz von verschiedenen Fachärzten nach den aktuellen TNM Richtlinien und nach Gleason befundet.

### **3.3            Statistische Analyse der Daten**

Die Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 14.0 SPSS INC., Chicago, IL, USA) analysiert.

Die Spearman Rho Korrelationsanalyse wurde zur Berechnung von Korrelationen des PCA3 Scores sowie des PSA Wertes mit dem klinischen Stadium, dem Gleason Score der Biopsie, dem pathologischen Stadium und dem Gleason Score des Prostatektomiepräparats verwendet. Ergänzend wurden der Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-U-Test angewandt. Die klinischen Stadien wurden in T1c und T2 unterteilt. Die Stadien pT2a, pT2b, pT2c wurden zu Stadium pT2 und pT3a, pT3b zu Stadium pT3 zusammengefasst.

Die Patienten wurden in 2 Gruppen (PCA3 Score  $\leq 35$  sowie  $> 35$ ) unterteilt. Kategorische Variable wurden mit dem Chi-square Test verglichen.

Alle Tests waren 2-seitig, eine Wahrscheinlichkeit ( $p$ )  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant erachtet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik

Das mittlere Alter der Patienten betrug 60,5 (SD± 6,8) Jahre. Der jüngste Mann war 40 und der älteste 70 Jahre alt.

Tabelle 4 zeigt die klinischen beziehungsweise präoperativen Charakteristika der analysierten Patienten. Der mittlere PCA3 Score betrug 57,4 (SD±47,3). Hierbei betrug der geringste Score 8 und der höchste 289.

<b>Deskriptive Statistik</b>					
	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>PSA</b>	63	8,5	2,2	34,9	5,5
<b>PSA Ratio</b>	63	12,5	3,0	44,0	7,0
<b>PCA3 Score</b>	63	57,4	8,0	289,0	47,3
<b>BMI</b>	63	26,6	20,1	36,5	3,3

**Tabelle 4: Deskriptive Statistik**

Von den 63 Studienteilnehmern wiesen 42 (66,7%) einen unauffälligen präoperativen Tastbefund auf (klinisches Stadium T1c). Ein auffälliger Tastbefund wurde bei 21 (33,3%) Patienten (klinisches Stadium T2) erhoben.

Die dazugehörigen PCA3 Mittelwerte sind für die beiden Stadien in Tabelle 5 zusammengefasst.

<b>PCA3 Werte beim klinischen Tumorstadium</b>				
<b>Klinisches Tumorstadium</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Median</b>	<b>N</b>
<b>T1c</b>	60,8	54,8	46,0	42
<b>T2</b>	50,5	26,3	46,0	21
<b>Insgesamt</b>	57,3	47,3	46,0	63

**Tabelle 5: PCA3 Werte beim klinischen Tumorstadium**

Die Stadien pT2a, pT2b, pT2c wurden zu Stadium pT2 und pT3a, pT3b zu Stadium pT3 zusammengefasst. Tabelle 6 zeigt die pathologische Stadienverteilung des Kollektivs.

<b>Pathologische Stadieneinteilung</b>		
<b>Tumorstadium</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<b>pT2</b>	49	77,8
<b>pT3</b>	14	22,2

**Tabelle 6: Pathologische Stadieneinteilung**

Tabelle 7 zeigt die PCA 3 Scores stratifiziert nach der pathologischen Stadienverteilung. Die PCA3 Mittelwerte liegen bei den unterschiedlichen Tumorstadien eng beieinander.

<b>PCA3 Score und pathologische Stadien</b>			
<b>Tumorstadium</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Median</b>
<b>pT2</b>	57,1	50,2	44,0
<b>pT3</b>	58,1	36,8	49,0
<b>Insgesamt</b>	57,4	47,3	46,0

**Tabelle 7: PCA3 Score und pathologische Stadien**

Es wurde auch untersucht, wie sich die unterschiedlichen Gleason Scores bei den Stanzbiopsien verteilen. Hier erfüllten nur 61 (n=61) Probanden die Einschlusskriterien. Tabelle 8 präsentiert die Verteilung des Gleason Scores in der Prostatabiopsie.

<b>Gleason Score der Prostatabiopsie</b>		
<b>Gleason Score</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<7	47	74,6
7	9	14,8
>7	5	8,2

**Tabelle 8: Gleason Score der Prostatabiopsie**

Tabelle 9 zeigt den PCA3 Score stratifiziert nach den Gleason Scores der Prostatastanzbiopsie. Bei einem Gleason Score von 7 kommt es zu einem Anstieg des Mittelwerts und des Median. Beide Werte fallen bei einem Gleason Score >7 wieder ab.

<b>PCA3 Score und Gleason Score der Prostatabiopsie</b>			
<b>Histologie des Gleason Scores</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Median</b>
<7	55,0	49,7	40,0
7	69,9	45,9	78,0
>7	43,6	29,7	38,0
<b>Insgesamt</b>	<b>57,0</b>	<b>47,7</b>	<b>46,0</b>

**Tabelle 9: PCA3 Score und Gleason Score der Prostatabiopsie**

Tabelle 10 zeigt die Verteilung der Gleason Scores der Prostatektomiepräparate.

<b>Gleason Score des Prostatektomiepräparats</b>		
<b>Gleason Score</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<b>&lt;7</b>	31	49,2
<b>7</b>	24	38,1
<b>&gt;7</b>	8	12,7

**Tabelle 10: Gleason Score des Prostatektomiepräparats**

Tabelle 11 zeigt den PCA3 Score stratifiziert nach dem Gleason Score der Prostatektomiepräparate. Wie auch beim Gewebe der Stanzbiopsie kommt es auch hier bei einem Gleason Score von 7 zu einem Mittelwert- und Mediananstieg, während beide bei einem Wert >7 wieder abfallen.

<b>PCA3 Score und Gleason Score des Prostatektomiepräparats</b>			
<b>Gleason Score</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Median</b>
<b>&lt;7</b>	59,4	58,7	40,0
<b>7</b>	61,0	34,4	59,5
<b>&gt;7</b>	38,6	25,6	37,0
<b>Insgesamt</b>	57,4	47,3	46,0

**Tabelle 11: PCA3 Score und Gleason Score des Prostatektomiepräparats**

## 4.2 Spezielle statistische Analyse

In Tabelle 12 erkennt man, dass eine Spearman Rank Korrelation durchgeführt wurde. Hierbei wurden der PCA3- beziehungsweise der PSA-Wert mit dem Gleason Score der Biopsie, dem Gleason Score des Prostatektomiepräparats, den klinischen Stadien cT1 und cT2 verglichen. Zusätzlich wurde für die histopathologischen Stadien noch eine separate Aufteilung durchgeführt. Zum einen wurde die Stadien pT2 und pT3 verglichen zum anderen wurde noch einmal in die Stadien pT3a beziehungsweise pT3b unterteilt. Was den PCA3 Score betrifft so konnte kein Zusammenhang mit einem der untersuchten Parameter gefunden werden. Beim Serum PSA Wert fand sich jedoch eine signifikante Korrelation bei allen überprüften Parametern bis auf den Gleason Score der Prostatastanzbiopsie.

Korrelationen							
			Gleason Score der Prostata-biopsie	Gleason Score des Prostatektomiepräparats	pT2 und pT3	pT2, pT3a und pT3b	Klinisches Tumor-stadium
Spearman-Rho Korrelation	PCA3 Score	Korrelationskoeffizient	,075	,017	,069	,067	-,010
		Sig. (2-seitig)	,565	,896	,589	,604	,937
		N	61	63	63	63	63
	PSA	Korrelationskoeffizient	,237	,563(**)	,311(*)	,314(*)	,271(*)
		Sig. (2-seitig)	,066	,000	,013	,012	,032
		N	61	63	63	63	63
** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).							
* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).							

**Tabelle 12: Korrelationen**

Ergänzend wurde, wie in Tabelle 13 gezeigt, auch ein Kruskal-Wallis-Test verwendet um den Zusammenhang zwischen PCA3 Wert und dem Gleason Score im Prostatektomiepräparat zu untersuchen. Doch konnte auch hier keine Signifikanz erreicht werden.

<b>Kruskall-Wallis-Test für PCA3 Score und Gleason Score des Prostatektomiepräparats</b>			
	<b>Gleason Score des Präparats</b>	<b>N</b>	<b>Mittlerer Rang</b>
<b>PCA3 Score</b>	<b>&lt; 7</b>	31	30,6
	<b>7</b>	24	36,3
	<b>&gt; 7</b>	8	24,8
	<b>Gesamt</b>	63	

<b>Statistik für Test(a,b)</b>	
	<b>PCA3</b>
<b>Chi-Quadrat</b>	2,728
<b>df</b>	2
<b>Asymptotische Signifikanz</b>	,256
a Kruskal-Wallis-Test	
b Gruppenvariable: Gleason Score Gruppen	

**Tabelle 13: Kruskal-Wallis-Test für PCA3 Score und Gleason Score des Prostatektomiepräparats**

Um eine etwaige Korrelation zwischen dem PCA3 Wert und dem pathologischen Stadium des Operationspräparates herauszufinden wurde, wie in Tabelle 14 abgebildet, ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

<b>Mann-Whitney-U-Test für PCa3 Score und Tumorstadien</b>				
	<b>Tumorstadien</b>	<b>N</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Rangsumme</b>
<b>PCA3 Score</b>	<b>pT2</b>	49	31,33	1535,00
	<b>pT3</b>	14	34,36	481,00
	<b>Gesamt</b>	63		

<b>Statistik für Test(a)</b>	
	<b>PCA3 Score</b>
<b>Mann-Whitney-U</b>	310,0
<b>Wilcoxon-W</b>	1535,0
<b>Z</b>	-,546
<b>Asymptotische Signifikanz (2-seitig)</b>	,585
a Gruppenvariable: Tumorstadien	

**Tabelle 14: Mann-Whitney-U-Test für PCA3 Score und Tumorstadien**

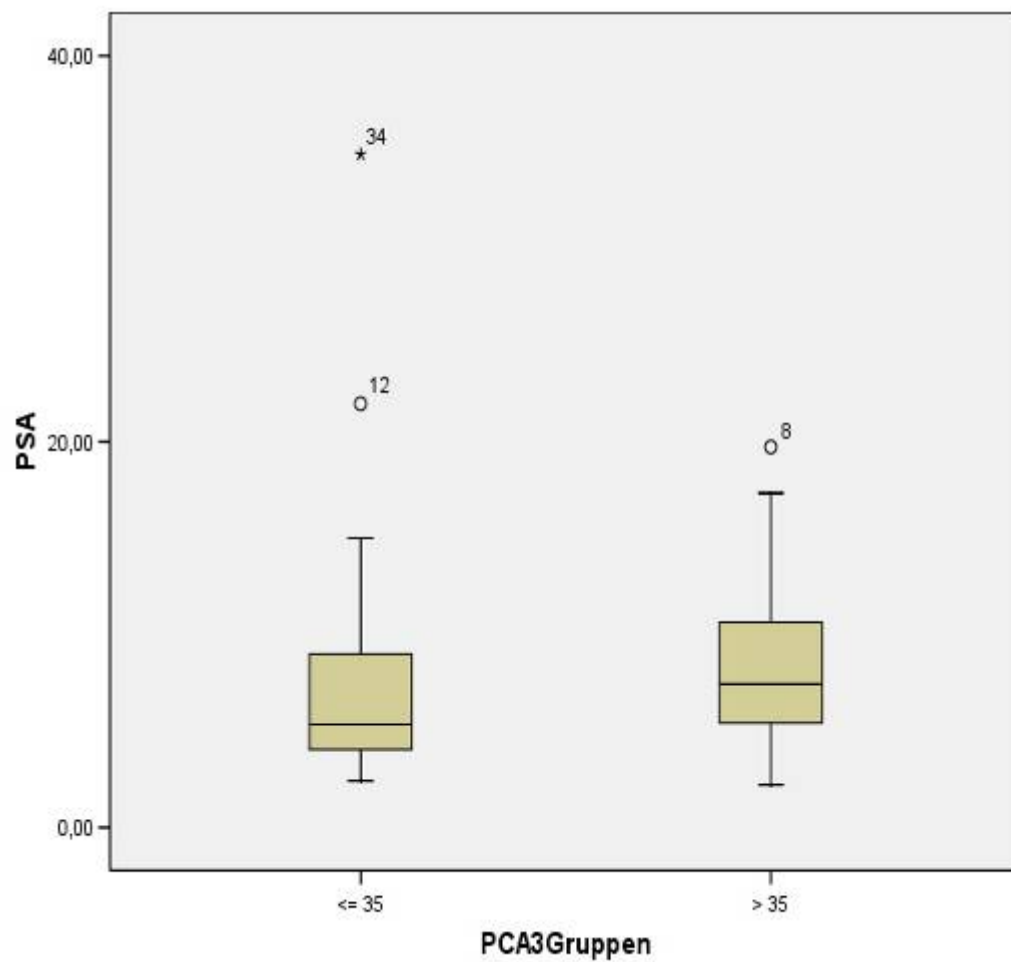
Um zu klären, ob der PCA3 Wert abhängig vom Serum PSA Wert ist wurde auch hier ein Mann-Whitney-U-Test herangezogen. Hierbei wurden in Tabelle 15 die Gruppen  $\leq 35$  und  $> 35$  verglichen.

<b>Abhängigkeit von Serum PSA und PCA3 Score</b>				
	<b>PCA3 Score</b>	<b>N</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Rangsumme</b>
<b>PSA</b>	<b><math>\leq 35</math></b>	23	27,57	634,00
	<b><math>&gt; 35</math></b>	40	34,55	1382,00
	<b>Gesamt</b>	63		

<b>Statistik für Test(a)</b>	
	<b>PSA</b>
<b>Mann-Whitney-U</b>	358,000
<b>Wilcoxon-W</b>	634,000
<b>Z</b>	-1,456
<b>Asymptotische Signifikanz (2-seitig)</b>	,145
a Gruppenvariable: PCA3 Score	

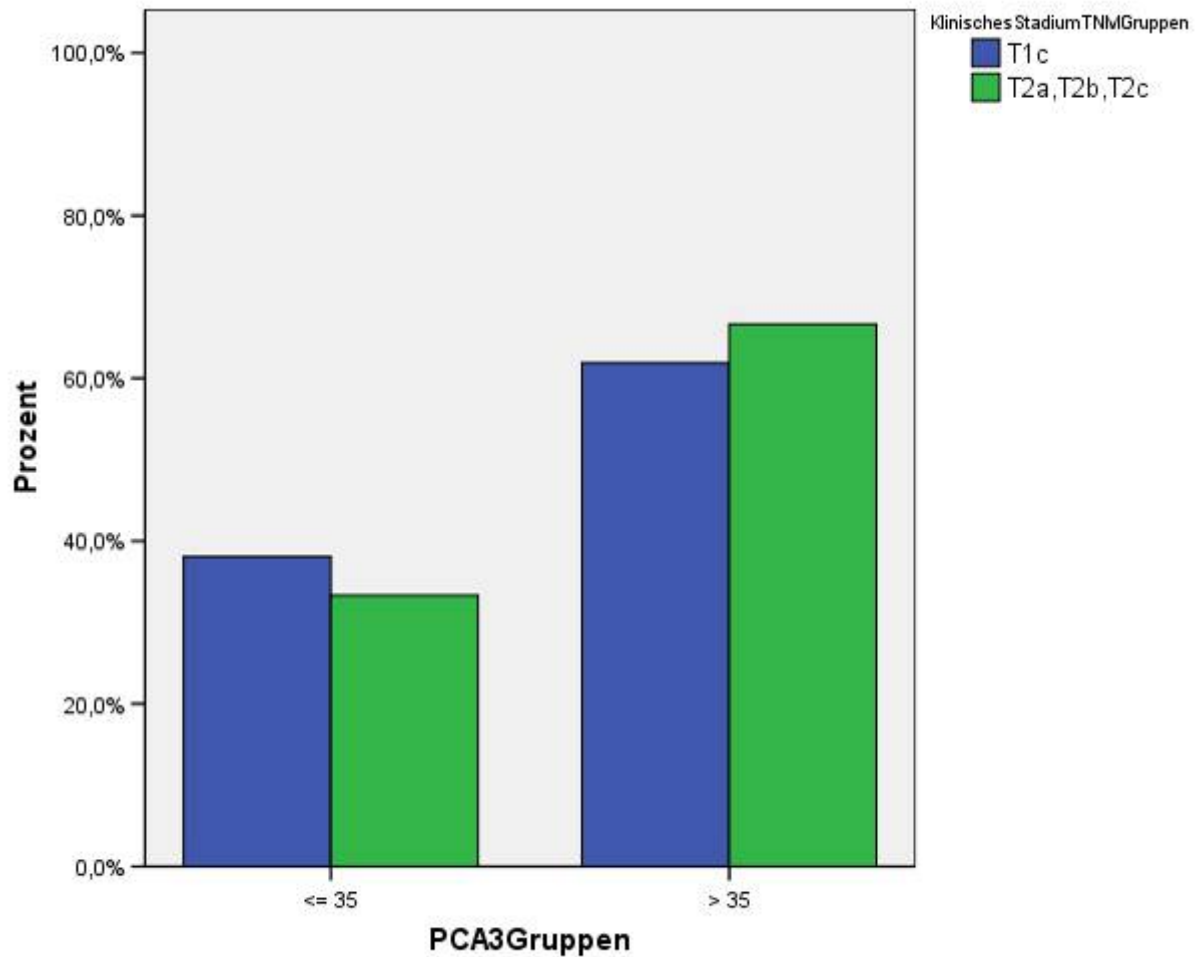
**Tabelle 15: Abhängigkeit von Serum PSA und PCA3 Wert**

Es wird hier ein Vergleich der PCA3 Werte über sowie auch unter dem cut-off von 35 in Bezug auf den Serum PSA Wert gezeigt. Es zeigt sich, dass sich die beiden Mediane (dicke Balken in der box) auf annähernd gleichem Niveau befinden.



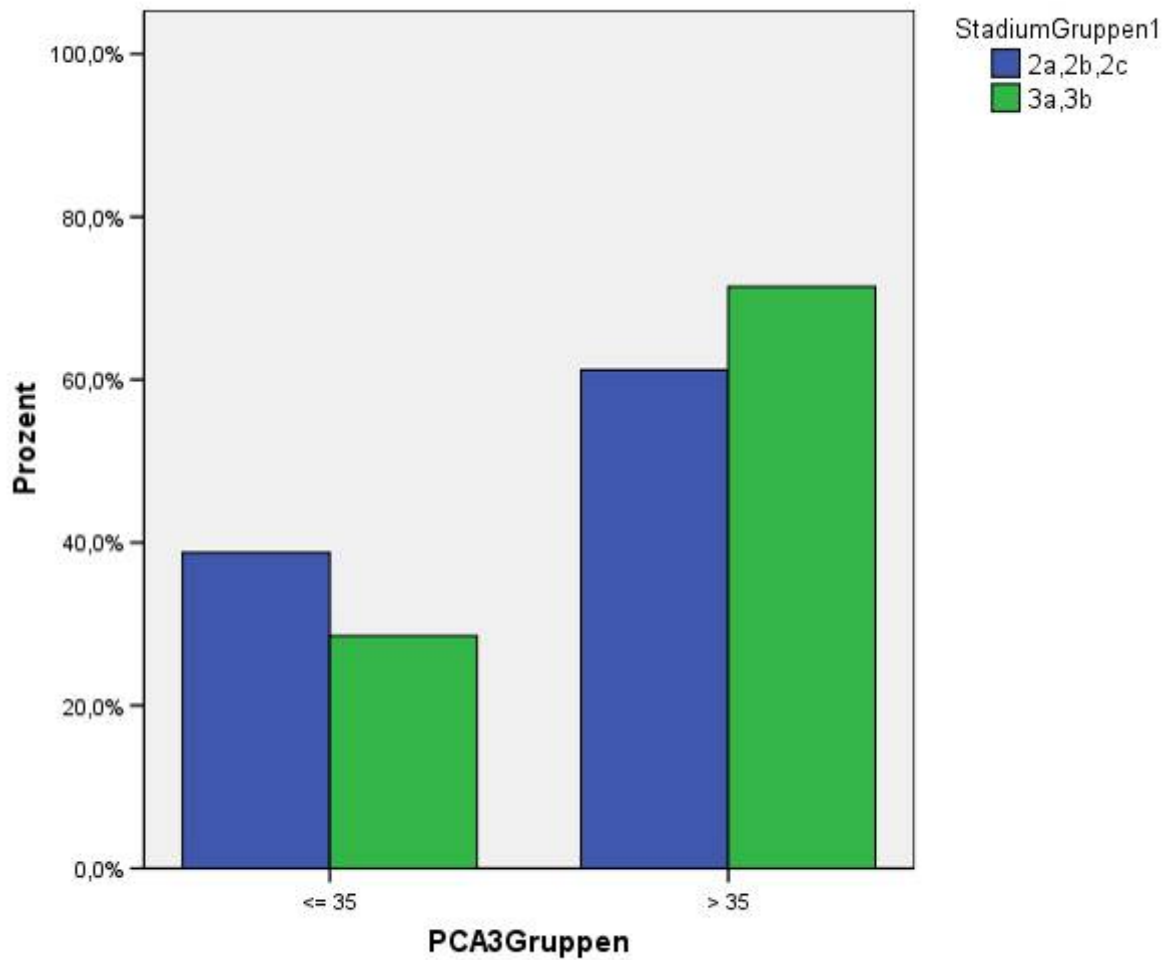
**Diagramm 3: Vergleich der PCA3 Gruppen mittels box plot**

Das Diagramm 4 zeigt die untersuchten PCA3 Score Gruppen  $\leq 35$  und  $> 35$  in Bezug auf die klinische Tumorstadien. Sowohl in der PCA3 Gruppe mit einem Score  $\leq 35$  als auch  $> 35$  waren die klinischen Stadien T1c und T2 annähernd gleich verteilt.



**Diagramm 4: Aufteilung der PCA3 Gruppen in Prozent**

Das Diagramm 5 zeigt die untersuchten PCA3 Score Gruppen  $\leq 35$  und  $> 35$  in Bezug auf die pathologischen Tumorstadien. In der PCA3 Gruppe mit einem Score  $\leq 35$  zeigte sich ein Trend zu einer höheren Anzahl an organbegrenzten Tumoren, wohingegen die Gruppe mit einem Score  $> 35$  einen Trend zu organüberschreitenden Karzinomen aufwies.



**Diagramm 5: Aufteilung der PCA3 Gruppen in Prozent bei pathologischen Stadien**

## 5 Diskussion

Schon seit langem wird der Ruf nach neuen diagnostischen Hilfsmitteln in der Prostatakarzinomvorsorge immer lauter.

Aus diesem Grund stellte die Entdeckung von Bussemakers [41] einen wichtigen Schritt in der Entwicklung von neuen Testverfahren dar. Denn das neu entdeckte PCA3 (anfangs noch DD3 genannt) war nicht nur prostata- sondern auch prostatakarzinomspezifisch. Hessel et al. [49] schaffte es den PCA3 Score aus dem Urinsediment zu bestimmen und konnte auch viel versprechende Daten vorlegen.

Ein anfängliches Problem der angewandten Testverfahren war, dass obwohl sie dem bereits etablierten PSA überlegen waren nicht dieselbe Verlässlichkeit hatten. Tinzi M. et al. und Fradet Y. et al. [50, 51] hatten lange das Problem, dass bis zu 21% [50, 51] der entnommenen Proben kein Ergebnis in Bezug auf den PCA3 Score lieferten. Das Testverfahren wurde weiterentwickelt und so wurde der PCA3 Test zu einem leicht zu handhabenden und standardisierten Testverfahren [52]. Als Ergebnis dieser Weiterentwicklung entstand der PROGENSA™ PCA3 Test, der laut Haese A. et al. [53] eine Zuverlässigkeit von 99,4% bewerkstelligt.

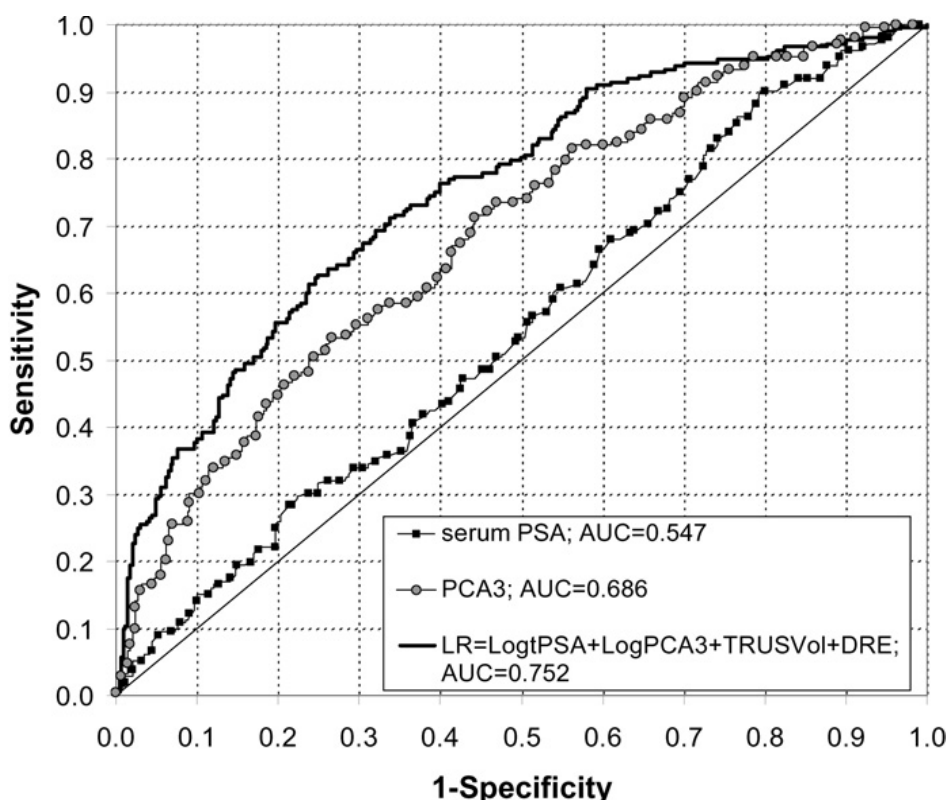
In den ersten Studien versuchte man zu klären, ob der PCA3 Score als diagnostischer Indikator dem PSA überlegen ist.

Marks führte eine „receiver operating characteristic curve“ (ROC) Analyse durch, welche zu dem Schluss kam, dass die „area under the curve“ (AUC) für den PCA3 Test als diagnostischen Indikator beim Prostatakarzinom 0,678 beträgt. Im Gegensatz dazu war die AUC beim PSA-Wert 0,524, was bedeutet, dass sie nur geringfügig aussagekräftiger als ein Münzwurf ist. (Bei einem Münzwurf wäre die AUC das die Münze „Kopf“ zeigt 0,5). Die statistischen Unterschiede zwischen PCA3-Test und PSA-Wert waren mit einem  $p=0,008$  statistisch signifikant. Was den Unterschied zwischen Gleason Grad 6 und Gleason Grad 7 angeht, konnte kein statistischer Unterschied ( $p=0,24$ ) festgestellt werden [42].

Deras et al. kam zu sehr ähnlichen Ergebnissen [43]. Sie untersuchte eine Gruppe von 570 Männern und ging dabei ähnlich vor wie Marks [42]. Jedoch ließ sie das Prostatavolumen in ihre Berechnungen mit einfließen. Von den 570 Männern, die

sich an der Studie beteiligten war von 553 das Prostatavolumen mittels transrektalem Ultraschall ermittelt worden. Es zeigte sich, dass der PCA3 Wert im Gegensatz zum PSA-Wert unabhängig vom Prostatavolumen ist ( $p=0,54$ ).

Deras et al. führte eine logistische Regressionsanalyse (LR) durch. Als binäre Variable wurde das Vorhandensein beziehungsweise Fehlen eines Prostatakarzinoms festgesetzt. Abhängige Variablen waren der PCA3 Score, das Serum PSA, eine verdächtige digital rektale Untersuchung, das Patientenalter und das Prostatavolumen. Es wurden verschiedene Berechnungen durchgeführt, wobei der PCA3 Wert und das Serum PSA logarithmiert wurden (Diagramm 6). Die größte Genauigkeit hatte ein Modell ohne das Patientenalter. Die anderen vier Variablen wurden in die Berechnung eingeschlossen. Durch dieses Vorhersagemodell wurde, wie in Diagramm 6 gezeigt, eine AUC von 0,752 im Vergleich zur AUC von 0,686 ohne Einschluss des PCA3 Scores erreicht und das bei einer Signifikanz von 0,0002 [43].



ROC Analyse von Serum PSA, PCA Score und logistische Regressionsanalyse (LR) von 553 Männern. LR Variablen  $\log(\text{PCA3 Score})$ ,  $\log(\text{PSA})$ , Prostatavolumen und DRU Befund.

**Diagramm 6: Modifizierte ROC Analyse[43]**

Chun et al. [54] konnte in einer der größten Studie bezüglich PCA3 Test nachweisen, dass der PCA3 Wert ein eigenständiger informativer Parameter in der Abschätzung des Prostatakarzinomrisikos ist und schaffte es auch ihn in ein Nomogramm zu integrieren. Bei dieser Studie wurden 809 Männer, welche die Einschlusskriterien erfüllten, in einer internationalen Multicenterstudie untersucht. Es wurde versucht unter Einflussnahme des PCA3 Scores eine größere Wahrscheinlichkeitsvorhersage mittels Nomogramm zu erzielen. Die anderen Faktoren waren Alter, digital rektaler Untersuchungsbefund (suspekt oder nicht), Prostatavolumen (gemessen mittels transrektalem Ultraschall) und vorhergegangene Biopsien (ja oder nein). Es wurden auch verschiedene PCA3 cut-off Werte untersucht (17, 24, 35) wobei ein cut-off von 17 statistisch am Besten abschnitt. Obwohl die Idee sehr interessant ist und auch eine statistische Signifikanz besitzt ist fraglich ob sich dieses Nomogramm durchsetzt. Denn es verbessert die Vorhersagegenauigkeit um nicht einmal 5% (von 67,9% auf 72,5%).

Vorgenannte Studien konnten Verbesserung in der Prostatakarzinomdiagnostik durch den PCA3 Score belegen [42, 43]. In unserer Analyse untersuchten wir nun, ob der PCA3 Score auch eine Bedeutung als prognostischer Parameter haben könnte.

Bei den untersuchten Daten konnte keine Korrelation zwischen dem PCA3 Score und den Tumorstadien gezeigt werden. An den erhobenen Daten wurde festgestellt, dass das PSA dem PCA3 Score als prognostischer Faktor überlegen ist. Es fand sich für den Serum PSA Wert eine Korrelation in Bezug auf den Gleason Score des Operationspräparates, die unterschiedlichen pathologischen und klinischen Tumorstadien. In Bezug auf den histologischen Gleason Score der Stanzbiopsiezylinder wurde weder für den PCA3 Wert noch für den Serum PSA Wert ein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden.

Im Gegensatz zu den hier untersuchten Daten ließ Nakanishi et al. auch noch das Tumolvolumen in seine Studie mit einfließen [55].

Er untersuchte 96 Männern die sich einer Prostatektomie unterzogen. Die Präparate wurden auf ihre Tumorgröße und ihren Gleason Grad hin untersucht.

Weiters wurde eine Unterscheidung in „low volume/low grade“ (wenig Volumen und niedriger Gleason Grad) und signifikantem Prostatakarzinom getroffen. „Low volume /low“ grade bedeutet, dass der dominante Tumor (oft mehrere Foci vorhanden) ein Volumen von 0,5 Kubikzentimetern nicht überschreitet, organbegrenzt ist und sich darin kein Gleason Grad höher 3 befindet. Als signifikanter Tumor galt alles, das die soeben genannten Kriterien nicht erfüllte. Er konnte eine negative Korrelation zwischen dem PCA3 Score und dem Tumolvolumen festhalten. Die Daten wiesen einen signifikanten Unterschied von  $p=0,007$  zwischen „low volume/low grade“ Tumoren und signifikanten Tumoren auf. Auch was den Unterschied zwischen „low grade“ (<Gleason Score 6) und „high grade“ (>Gleason 6) in Bezug auf den PCA3 Wert betrifft so konnte ein Zusammenhang hergestellt werden [55].

Diese Daten sind in sofern interessant, da in der hier durchgeführten Studie das Tumolvolumen nicht mit einbezogen wurde und so kein Vergleich zwischen dem PCA3 Score und dem Tumolvolumen möglich war. Es stellt sich die Frage ob bei den untersuchten Patienten mit größerem Tumolvolumen ein höherer PCA3 Score zu erwarten ist. Wenn dies der Fall wäre könnte man mittels Umkehrschluss dem PCA3 Score auch eine prognostische Relevanz zukommen lassen. Jedoch müsste man dann auch vergleichen, ob das Tumolvolumen mit dem Tumorstadium korreliert, da das Tumorstadium nach wie vor der stärkste prognostische Prädiktor ist.

Bezüglich klinischem und pathologischem Tumorstadium ergaben die gesammelten Daten kein signifikantes Ergebnis, das diesen Schluss zuließe. Obwohl Nakanishi dieselbe Gleason Einteilung gebrauchte, kam er im Gegensatz zu unserer durchgeführten Studie zu einem signifikanten Ergebnis. Jedoch ist auch seine Studienkohorte mit 96 untersuchten Prostatektomiepräparaten relativ klein.

Zu ähnlichen Ergebnissen wie Nakanishi kam auch eine europäische Multicenter Studie von Haese et al [53]. Hier wurde ein Kollektiv von 463 Männern untersucht, wobei jeder zumindest eine negative Biopsie hatte. Es wurde verglichen, wie der PCA3 Score im Vergleich mit %fPSA (freiem PSA) abschneidet. Hierzu wurde der PROGENSA™ PCA3 Test verwendet. Die Studie kam zu dem Schluss, dass die Wahrscheinlichkeit einer positiven Biopsie mit höherem Alter, höherem PSA Wert,

suspektem Tastbefund, höherem PCA3 Score und niedrigem Prostatavolumen steigt. Als cut-off Wert wurde ein PCA3 Score von 35 angenommen. Dieser Score lieferte eine annehmbare Mischung aus einer Sensitivität von 47% und einer Spezifität von 72%. Der mediane PCA3 Score bei Männern mit positiver Biopsie lag bei 33,7. Bei Probanden mit negativer Biopsie bei 19,5. Im Vergleich dazu hatte das %fPSA bei einem cut-off von 25% zwar eine Sensitivität von 80% jedoch nur eine Spezifität von 23%. Erstaunlich war, dass ein statistischer Zusammenhang zwischen dem klinischen Tumorstadium, Gleason Score und PCA3 Score nachgewiesen werden konnte, was mit den in unserer Studie gesammelten Ergebnissen nicht übereinstimmt. Man muss aber anmerken, dass nicht angeführt ist, ob sich diese Daten auch an Prostatektomiepräparaten bestätigen ließen.

Haese konnte auch darauf hinweisen, dass bei einem Absenken des PCA3 cut-off auf 20 die Anzahl an Re-biopsien um 44% vermindert werden könnte während die Anzahl der übersehenen Karzinome nur 9% betragen würde. Bei einem cut-off von 35 können zwar 67% der Re-biopsien vermieden werden jedoch steigt somit der Anteil an unentdeckten Karzinomen auf 21% an [53].

Trotz der vielen ermutigenden Ergebnisse der letzten Zeit kommt jedoch auch van Gils et al. [56] zu etwas abweichenden Ergebnissen. Er stellte fest, dass der PCA3 Wert in keinem Zusammenhang zu Tumorstadium, Gleason Score oder Tumolvolumen steht. Bezüglich der in Graz durchgeführten Studie sind seine Ergebnisse insofern interessant, da seine Studienkohorte und die Untersuchte sehr ähnlich sind und zu denselben Ergebnissen kommen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass der PCA3 Test, mit Einschränkungen, eine interessante neue Möglichkeit der Vorsorgediagnostik ist. Was seinen Stellenwert als prognostischen Faktor angeht, muss man noch abwarten, da die Fallzahl in den meisten Studienkohorten eher klein angesiedelt war. Doch kann man mit steigender Fallzahl eine viel bessere Aussage über etwaige relevante prognostische Faktoren machen. Wie gezeigt kommen einzelne Studien auch zu stark divergierenden Ergebnissen, sodass es keine eindeutigen Richtlinien bezüglich dem PCA3 Test gibt. Zurzeit ist der PCA3 Score noch ein experimentelles Hilfsmittel. Doch liegt in der Erforschung von Biomarkern wie dem

PCA3 noch großes Potential. Vor allem Kombinationen mit anderen Biomarkern versprechen eine bessere diagnostische und auch prognostische Aussagefähigkeit für die Zukunft [57].

# CURRICULUM VITÆ



## Angaben zur Person:

Name **ANDREAS HOFER**  
Adresse **Schmiedgasse 18, 5630 Bad Hofgastein**  
Telefon **+43 650 7013142**  
E-Mail **03hofer@stud.meduni-graz.at**

Geburtsdatum 15.12.1983  
Staatsangehörigkeit Österreich  
Religion röm. katholisch  
Eltern Karl und Margret Hofer  
Familienstand ledig

Geburtsdatum 15.12.1983

## Schul- und Berufsbildung:

- Datum (von – bis) SEPTEMBER 1990-JULI 1994  
• Name und Art der Bildungs- oder Ausbildungseinrichtung Volksschule Bad Hofgastein
- Datum (von – bis) SEPTEMBER 1994-JULI 1998  
• Name und Art der Bildungs- oder Ausbildungseinrichtung Hauptschule Bad Hofgastein
- Datum (von – bis) SEPTEMBER 1998-JULI 2002  
• Name und Art der Bildungs- oder Ausbildungseinrichtung Bundesoberstufenrealgymnasium Naturwissenschaftlicher Zweig  
• Bezeichnung der erworbenen Qualifikation Matura

- Datum (von – bis) SEIT 2001
- Name und Art der Bildungs- oder Ausbildungseinrichtung Freiwilliger Sanitäter beim österreichischem Roten-Kreuz
  
- Datum (von – bis) JÄNNER-SEPTEMBER 2003
- Name und Art der Bildungs- oder Ausbildungseinrichtung Ableistung des Präsenzdienstes beim Österreichischen Bundesheer als Sanitäter in der Sanitätsanstalt des Militärkommandos Salzburg
  
- Datum (von – bis) SEIT OKTOBER 2003
- Name und Art der Bildungs- oder Ausbildungseinrichtung Medizinische Universität Graz Studienrichtung Humanmedizin

<b>Medizinische Universität Graz:</b>
---

- SSM FEBRUAR 2005  
Klinisch-topographische Anatomie der Eingeweide
  
- SSM MÄRZ 2006  
Modernste Methoden zur Messung der Body-Composition
  
- SSM DEZEMBER 2006  
Von der Theorie zur Praxis: Chirurgische Operationslehre
  
- SSM SEPTEMBER 2007  
Stationäre Psychosomatik und Psychotherapie:  
Krankheitsbilder und Therapieansätze
  
- SSM JÄNNER 2008  
Notfallmedizin
  
- SSM APRIL 2008  
Chirurgische PatientInnenbetreuung

## Famulaturen:

- Zeit JULI-AUGUST 2005
- Abteilung Unfallchirurgie Kardinal Schwarzenbergsches Krankenhaus
- Ort 5620 Schwarzach/Pg.
  
- Zeit JULI-AUGUST 2006
- Abteilung Inneren Medizin Kardinal Schwarzenbergsches Krankenhaus
- Ort 5620 Schwarzach/Pg.
  
- Zeit AUGUST SEPTEMBER 2006
- Abteilung Unfallchirurgie/NEF Kardinal Schwarzenbergsches Krankenhaus
- Ort 5620 Schwarzach/Pg.
  
- Zeit JULI-AUGUST 2007
- Abteilung Kinder und Jugendheilkunde Kardinal Schwarzenbergsches Krankenhaus
- Ort 5620 Schwarzach/Pg.
  
- Zeit SEPTEMBER 2007
- Abteilung Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie Bad Aussee
- Ort 8990 Bad Aussee
  
- Zeit JULI-AUGUST 2008
- Abteilung Innere Medizin Kardinal Schwarzenbergsches Krankenhaus
- Ort 5620 Schwarzach/Pg.

**Klinische Jahr:**

- Zeit OKTOBER-DEZEMBER 2009
- Abteilung Internen Abteilung für Angiologie der Medizinischen  
Universitätsklinik Graz
- Ort 8036-Graz.

- Zeit DEZEMBER-JÄNNER
- Abteilung Universitätsklinik für HNO
- Ort 8036-Graz.

- Zeit MÄRZ-APRIL
- Abteilung Allgemeinmedizin Ordination Dr. Mayerhofer
- Ort 5640-Bad-Gastein

- Zeit APRIL-JULI
- Abteilung Universitätsklinik für Urologie
- Ort 8036-Graz.

## Literaturverzeichnis:

- 1] Popa I, Fradet Y, Beaudry G, Hovington H, Beaudry G, Tetu B. Identification of PCA3 (DD3) in prostatic carcinoma by in situ hybridization. *Mod. Pathol* 2007;20:1121-1127
- 2] Böcker W., Denk H., Heitz Ph. U. Pathologie. ed. 3. München: Elsevier; 2004. p. 893-900
- 3] Sadler T. Medizinische Embryologie. ed. 10. Stuttgart: Thieme; 2003. p. 290-291
- 4] Fanghänel J., Pera F., Anderhuber F., Nitsch R. Waldeyer Anatomie des Menschen. ed. 17. Berlin: de Gruyter; 2003. p. 1090-1092
- 5] Fritsch H., Kühnel W. Taschenatlas der Anatomie in 3 Bänden: 2 Innere Organe. ed. 8. Stuttgart: Thieme; 2003. p. 258-261
- 6] [http://www.krebsinformationsdienst.de/bilder/Prostata\\_Situs.gif](http://www.krebsinformationsdienst.de/bilder/Prostata_Situs.gif) 15.05.2009
- 7] Bucher O. Wartenberg H. Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. ed. 12. Bern: Verlag Hans Huber; 1997. p. 362-365
- 8] [http://www.pathology.mc.duke.edu/research/Histo\\_course/prostate5.jpg](http://www.pathology.mc.duke.edu/research/Histo_course/prostate5.jpg) 01.05.2009
- 9] Rübben H. Uroonkologie. ed 4. Berlin: Springer; 2007. p. 381-518
- 10] Waterbor JW, Bueschen AJ. Prostate cancer screening (United states). *Cancer Causes Control* 1995;6:267-274
- 11] Jocham D.; Miller K. Praxis der Urologie in zwei Bänden Band II. 3 Aufl., Thieme Stuttgart 2007: p. 128-194
- 12] [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/020532.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/020532.html) 15.05.2005
- 13] Whittemore AS, Lelle C, Friedman GD, Stamey T, Vogelmann JH, Orentreich N. PDA as Predictor of Prostate cancer in black men und white men. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:354-360
- 14] Lynch HT, Larsen AL, Magnuson CW, Krush AJ. Prostate carcinoma and multiple primary malignancies; study of a family and 109 consecutive prostate cancer patients. *Cancer Res* 1966;19:1891-1897

- 15] Stanford JL, Ostrander EA. Familial prostate cancer. *Epidmiol Rev* 2001;23:19-23
- 16] Rübber H. *Uroonkologie*. ed. 3. Berlin: Springer; 2001. p 169-359
- 17] [http://www.prostate-cancer.org/education/staging/img/Dowd\\_GleasonScore Fig1.jpg](http://www.prostate-cancer.org/education/staging/img/Dowd_GleasonScore Fig1.jpg) 23.03.2009
- 18] Lubolt H, Rübber H. PSA-Früherkennung des Prostatkarzinom. *Urologe A* 2000;35:22-26
- 19] Guinan P, Bush I, Ray V, Vieth R, Rao R, Bhatti R. The accuracy of the rectal examination in the diagnosis of prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1980;303:499-503
- 20] Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-163
- 21] Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E. Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil* 1970;22:573-574
- 22] Hilz H. Molekulare Formen des PSA und ihre klinische Signifikanz. *Urologe A*. 1995; 34: 275-282
- 23] Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, Lowe FC. The use of prostate specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. 1993; *JAMA* 269:57-60
- 24] Thompson IM, Pauler Ankerst DP, Chen C, et al. Operating characteristics of prostate specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/mL or lower. *JAMA* 2005;294:66-70
- 25] Reiser M., Kuhn F, Debus J. *Duale Reihe Radiologie*. ed. 1. Stuttgart: Thieme; 2004. p. 104-289
- 26] Ellis WJ, Brawer MK. The significance of isoechoic prostatic carcinoma. *J Urol*. 1994;152:2304-2307
- 27] <http://www.prostata.de/uploads/pics/trus2.jpg> 15.05.2009
- 28] Djavan B., Milani S., Remzi M. Prostate biopsy: who, how and when. An update. *Can J Urol*. 2005; 12 Suppl 1: 44-48; discussion 99-100
- 29] Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 2002;60:826-830

- 30] Wolf Jr JS, Cher M, Dall'era M, Presti Jr JC, Hricak H, Carrol PR. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol* 1995;153:993-999
- 31] [http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2009/Full/Prostate\\_Cancer.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Prostate_Cancer.pdf) 18.05.2009
- 32] Barry MJ, Albertsen PC, Bagshaw MA, et al. Outcomes for men with clinically nonmetastatic prostate carcinoma managed with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or expectant management: a retrospective analysis. *Cancer* 2001;91:2302-2314
- 33] Hohenfellner R., Fichtner J., Stein R. *Ausgewählte urologische OP-Techniken*. ed. 2. Stuttgart: Thieme; 1997. c. 4.28-4.42
- 34] Ling CC, Yorke E, Fuks Z. From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? *Radiother Oncol* 2006; 78:119-122
- 35] <http://emedicine.medscape.com/article/454283-overview> 10.06.2009
- 36] <http://www.prostata.de/fileadmin/MDB/Images/hormone.gif> 15.05.2009
- 37] Seitz C., Palermo S., Djavan B. Prostate biopsy. *Minerva Urol Nefrol* 2003;55:205-218
- 38] Raja J, Ramachandran N, Munneke G, Patel U. Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Radiol* 2006;61:142-153
- 39] Ochiai A, Troncoso P, Babaian RJ. The relationship between serum prostate specific antigen level and tumor volume persists in the current era. *J Urol* 2007;177:903
- 40] Stamey TA, Caldwell M, Mc Neal JE, Nolley R, Hemenez M, Downs J. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol* 2004;172:1297
- 41] Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 5975-5979
- 42] Marks LS, Fradet Y, Deras IL, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007;69:531-535
- 43] Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;69:1587-1592

- 44] Groskopf J, Aubon SM, Deras IL, et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. Clin Chem 2006;52:1089-1095
- 45] Gen-Probe® PROGENSA™ PCA3 Assay  
<http://www.genprobe.com/pdfs/pi/501377-DE-RevA.pdf> 15.05.2009
- 46] De Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, et al. DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. Cancer Res 2002;62:2695-2698
- 47] [http://www.prostate-cancer.org/education/preclin/img/Torres\\_PCA3\\_Fig8.jpg](http://www.prostate-cancer.org/education/preclin/img/Torres_PCA3_Fig8.jpg) 15.05.2009
- 48] <http://www.pca3.org/pro/images/Collection-procedure-PCA3.jpg> 15.05.2009
- 49] Hessels D, Klein Gunnewiek JMT, van Oort I, et al. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. Eur Urol 2003;44:8-16
- 50] Tinzi M, Marberger M, Horvath S, Chypre C. DD3(PCA3) RNA analysis in urine- a new perspective for detecting prostate cancer. Eur Urol 2004;46:182-186
- 51] Fradet Y., Saad F., Aprikian A., et al. uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. Urology 2004; 64:311-315
- 52] Shappell SB, Fulmer J, Arguello D, Wright BS, Oppenheimer JR, Putzi MJ. PCA3 urine mRNA testing for prostate carcinoma: patterns of use by community urologists and assay performance in reference laboratory setting. Urology 2009;73:363-368
- 53] Haese A., de la Taille A., van Poppel H., et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in european men scheduled for repeat biopsy. Euro Urol 2008;54:1081-1088
- 54] Chun FK, de la Taille A, van Poppel H, et al. Prostate Cancer Gene 3 (PCA3): Development and Internal Validation of a Novel Biopsy Nomogram. Euro Urol 2009;Mar 13
- 55] Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. J Urol 2008;179:1804-1809

- 56] van Gils MP, Hessels D, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al. Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results. *Prostate* 2008;68:1215-1222
- 57] Laxman B, Morris DS, Yu J, et al. A first generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer. *Cancer Res* 2008;68:645-649