

**Diplomarbeit**

**Klinische Bedeutung des PCA3 Testes für die Indikation  
der Rebiopsie nach dem Saturationsprotokoll**

eingereicht von

**Ferdinand Luger**

Mat.Nr.: 0313223

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Urologie**

unter der Anleitung von

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

Ort, Datum .....

(Unterschrift)

## *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*

## **Danksagungen**

Zuerst danke ich Herrn ao. Univ. - Prof. Dr. Herbert Augustin für die fachliche und angenehme Betreuung im Rahmen meiner Diplomarbeit. Vor allem für die unzähligen Stunden für Besprechungen und das laufende Überarbeiten meiner Arbeit bin ich äußerst dankbar. Weiters möchte ich auch dafür danken, dass ich die Möglichkeit bekommen habe dieses aktuelle und interessante Thema bearbeiten zu dürfen.

Für die statistische Analyse und die vielen Besprechungen danke ich auch Herrn OA Dr. Marco Auprich herzlichst.

## Zusammenfassung

**Zielsetzung:** Der PSA Wert aus dem Serum ist ein etablierter Tumormarker bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms, der zwar organ- aber nicht tumorspezifisch ist. Leider ist die diagnostische Aussagekraft des PSA Wertes im Bereich zwischen 4 und 10 ng/ml eingeschränkt. Hierbei wird nur bei ca. 25% der Männer ein Prostatakarzinom mittels Prostatabiopsie entdeckt. Bei negativer Biopsie und anhaltend erhöhtem PSA Wert ist eine Re-biopsie angezeigt. Die Prostatabiopsie kann mit Komplikationen einhergehen und stellt für den Patienten eine psychische Belastung dar. Aufgrund dieser Problematik untersuchten wir den PCA3 Score als Parameter für die Indikationsstellung zur Re-biopsie.

**Methoden:** Im Zeitraum von 1. Juli 2008 bis 30. Juni 2009 wurde bei 173 Patienten der PCA3 Score unter Verwendung des Progensa PCA3 Testes der Firma Progene durchgeführt. Anschließend wurde bei allen Patienten eine transrektale Saturationsbiopsie durchgeführt. Die Vorhersagegenauigkeit und die Gütekriterien des PCA3 Testes wurden erhoben und mit den Ergebnissen vorhergehender Arbeiten verglichen.

**Ergebnisse:** In 71 der 173 (41%) Biopsien konnte ein Karzinom gefunden werden. Der mediane PCA3 Score war 54 in der Karzinomgruppe vs. 38 in der Nichtkarzinomgruppe. Der mittlere PCA3 Score war 71,25 vs. 49,59. Die area under the curve (AUC) für den PCA3 Score war 0,640. Die Sensitivität und die Spezifität bei einem cut-off von 35 betrug 74% und 39%.

**Schlussfolgerung:** Insgesamt konnte in der Untersuchung die statistische Signifikanz des PCA3 Scores gezeigt werden. Die Vorhersagegenauigkeit, die Sensitivität und die Spezifität konnten zu vergleichbaren Untersuchungen nicht bestätigt werden. Aufgrund der hohen Sensitivität und der geringen Spezifität sollte der Test vorsichtig bei der Vorhersage des Biopsieergebnisses gebraucht werden. Vielmehr kann der PCA3 Test als fakultatives ergänzendes diagnostisches Mittel zur Indikation zur Re-biopsie gesehen werden.

## **Abstract**

**Objective:** The Serum PSA value is an established tumor marker in the diagnosis of prostate cancer, although it is organ - but not tumor specific. Unfortunately, the diagnostic value of PSA in the range of 4 to 10 ng/ml is reduced. At only 25% of all men a prostate carcinoma is diagnosed within this range. In case of negative biopsies and persistently elevated PSA a re-biopsy is indicated. The prostate biopsy may be associated with complications for the patient and represents a psychological burden. For this reason we evaluated the PCA3 score as an indicator for re-biopsy.

**Methods:** From July 1, 2008 to June 30, 2009 the ProgenSA PCA3 assay was conducted in 173 patients. Furthermore the patients underwent a transrectal saturation prostate biopsy with 24 cores. The predictive accuracy and the quality criteria of the PCA3 assay were collected and compared with the results of previous studies.

**Results:** Prostate biopsy revealed cancer in 71 of the 173 (41%) biopsies. Median PCA3 score was 54 in the cancer group vs. 38 in the non cancer group. Mean PCA3 score was 71,25 vs. 49,59. Receiver operating characteristic curve showed an area under the curve of 0,640. Using a PCA3 score cut-off of 35, the assay sensitivity was 74% and specificity was 39%, respectively.

**Conclusions:** Overall, the statistical significance of PCA3 Score could be shown in the study. The predictive accuracy, sensitivity and specificity could not be confirmed at similar studies. The PCA3 assay might be seen as a facultative diagnostic tool for the indication for re-biopsy.

# Inhaltsverzeichnis

## Inhalt

Danksagungen .....	II
Zusammenfassung .....	III
Abstract .....	IV
Inhaltsverzeichnis .....	V
Glossar und Abkürzungen .....	VIII
Abbildungsverzeichnis .....	X
Tabellenverzeichnis .....	XI
Diagrammverzeichnis .....	XII
1    Allgemeiner Teil .....	1
1.1    Anatomie der Prostata .....	1
1.2    Histologie der Prostata .....	3
1.3    Physiologie der Prostata .....	3
1.4    Epidemiologie des Prostatakarzinoms .....	4
1.5    Risikofaktoren für das Prostatakarzinoms .....	6
1.6    Pathologie des Prostatakarzinoms .....	9

1.7	Histologisches Grading .....	11
1.8	Diagnostik des Prostatakarzinoms .....	14
1.8.1	Die Klinik des Prostatakarzinoms .....	14
1.8.2	Die digitale rektale Untersuchung .....	14
1.8.3	Der PSA Test.....	15
1.8.4	Das PSA Screening .....	18
1.8.5	Bildgebung.....	20
1.8.6	Die Prostatabiopsie.....	22
1.9	Therapie des Prostatakarzinoms .....	25
1.9.1	Kurative Therapie .....	27
1.9.1.1	Active Surveillance .....	27
1.9.1.2	Externe Bestrahlung (EBRT).....	28
1.9.1.3	Brachytherapie .....	29
1.9.1.4	Radikale Prostatektomie .....	30
1.9.2	Palliative Therapie .....	31
1.9.2.1	Watchful Waiting .....	31
1.9.2.2	Androgenentzug (Androgendeprivation) .....	32

1.9.2.3	Androgenrezeptorblockade .....	34
1.9.2.4	Chemotherapie.....	35
1.9.3	Therapie des biochemischen Rezidivs .....	36
1.9.4	Symptomatische Therapie des Prostatakarzinoms.....	37
1.9.5	Experimentelle Therapie des Prostatakarzinoms.....	38
1.10	Der PCA3 Test.....	39
2	Material und Methoden.....	43
2.1	Statistische Analyse .....	44
3	Ergebnisse .....	44
4	Diskussion.....	49
5	Conclusio .....	52
	Literatur.....	53

## Glossar und Abkürzungen

A.	Arteria
ADT	Androgendeprivationstherapie
ASAP	atypical small acinar proliferation
AUC	Area under the curve
cDNA	komplementäre Desoxyribonukleinsäure
chir.	Chirurgisch
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTRUS	computerunterstützter transrektaler Ultraschall
DHT	Dihydrotestosteron
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRE	digital rectal examination
EAU	European Association of Urology
EBRT	external beam radiation therapy
ERSPC	European Randomized Study for Prostate Cancer
fPSA	freies prostataspezifisches Antigen
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GnRh	Gonadotropin Releasing Hormon
GY	Gray
HGPIN	high grade prostate intraepithelial neoplasia
IGRT	image guided radiation therapy
IMRT	intensity modulated radiation therapy
IPSS	Internationaler Prostata – Symptomen - Score
LH	luteinisierendes Hormon
LHRH	luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
Ligg.	Ligamenta
ln	natürlicher Logarithmus
MAB	maximale Androgenblockade

med.	medikamentös
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
ng	Nanogramm
PCA3	prostate cancer gene 3
ph	pondus hydrogenii
PH	Prostatahyperplasie
PIN	prostate intraepithelial neoplasia
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial
PSA	prostataspezifisches Antigen
ROC	Receiver Operating Characteristic
SHBG	Sexualhormon – bindendes – Globulin
TNM	tumor, nodes, metastasis
tPSA	totales prostataspezifisches Antigen
TRUS	transrektaler Ultraschall
TURP	transurethrale Resektion der Prostata
WHO	World Health Organization

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Prostata und ihre Umgebung.....	2
Abbildung 2: Gleason Score.....	12
Abbildung 3: RT-PCR mit DD3 spezifischen Primern.....	39
Abbildung 4: Vergleich PSA und DD3 bei Tumoren und LK - Metastasen .....	40
Abbildung 5: Sammlung von PCA3 und PSA mRNA.....	41

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms in den USA .....	7
Tabelle 2: PSA Grenzwerte nach Oesterling et al. ....	17
Tabelle 3: Komplikationen der Prostatabiopsie .....	23
Tabelle 4: Anzahl der negativen Vorbiopsien .....	45
Tabelle 5: Verteilung des Gleason Score .....	45
Tabelle 6: Vergleich der erhobenen Parameter .....	46
Tabelle 7: Univariate logistische Regressionsanalyse.....	47

## ***Diagrammverzeichnis***

Diagramm 1: Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms	5
Diagramm 2: ROC Kurve für Alter, PSA, DRE, PCA3 und PCA3 cut-off 35	48
Diagramm 3: ROC Kurve für Free PSA, PSA Ratio und negative Vorbiopsien	49

# **1 Allgemeiner Teil**

## **1.1 Anatomie der Prostata**

Die Prostata oder Vorsteherdrüse ist ein Organ von der Größe und Form einer Esskastanie, welches die Harnröhre ringförmig umgibt. Kranial grenzt sie mit der Basis an die Harnblase, kaudal mit der Spitze (Apex) an das Diaphragma urogenitale. Ventral weist sie gegen die Symphyse und dorsal grenzt sie an das Rektum. Anatomisch wird die Prostata in einen rechten, linken und einen mittleren Lappen unterteilt. Klinisch hat sich jedoch die histologische Einteilung nach McNeal in eine urethrale Zone, eine Übergangszone (Transitionalzone) und eine periphere Zone als nützlich erwiesen.

Umgeben ist die Prostata von einer festen bindegewebigen Kapsel, welche sich mittels der Ligg. puboprostatica an die Rückseite des Schambeins anheftet. Die Prostata wird durch die Pars prostatica der Harnröhre auf einer Länge von etwa 3 cm durchzogen. In der Mitte ist diese spindelförmig erweitert und bildet so an der Dorsalfläche den Samenhügel (Colliculus seminalis), auf welchem die Ductus ejaculatorii mit schlitzförmigen Öffnungen münden. An den oberen hinteren Rand der Prostata grenzen paarig die Samenbläschen, deren Ausführungsgänge (Ductus excretorii) sich mit dem Ductus deferens zum Ductus ejaculatorius vereinigen. Sowohl Prostata als auch die Samenbläschen liegen zur Gänze extraperitoneal.

Die arterielle Versorgung der Prostata erfolgt über die A. vesicalis inferior und die A. rectalis media. Das venöse Blut gelangt in den Plexus venosus prostaticus (Plexus Santorini), welcher die Prostata vorne, seitlich und hinten umgibt. Die Lymphe wird zuerst in ein subkapsuläres periprostatiches Netzwerk abtransportiert. Von dort gelangt die Lymphe der kranialen Prostataanteile in die externen iliacalen Lymphknoten, die Lymphe der lateralen Anteile in die hypogastrischen Lymphknoten und die Lymphe der kaudalen Anteile in die praesakralen Lymphknoten.<sup>1</sup> Autonom wird die Prostata durch den Plexus

prostaticus, welcher sich aus dem Plexus hypogastricus inferior ableitet, sowohl sympathisch als auch parasympathisch versorgt.<sup>2,3</sup>

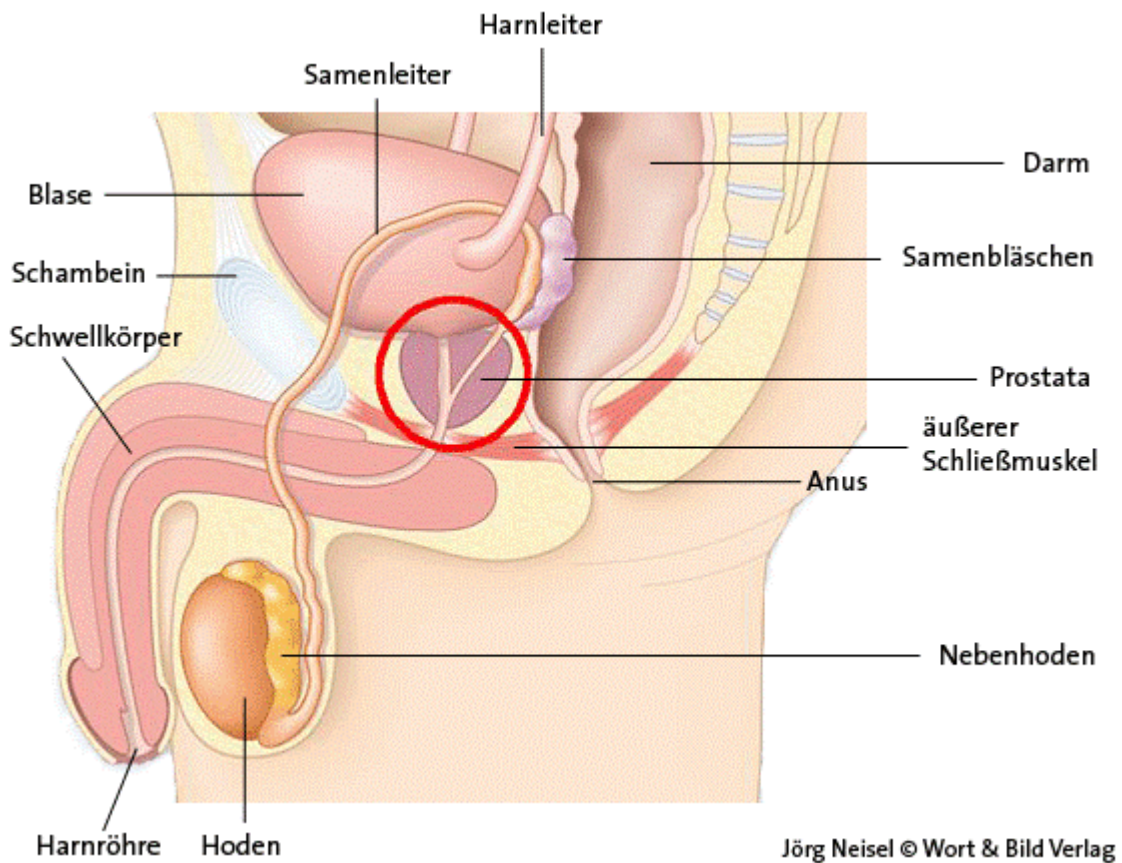


Abbildung 1: Die Prostata und ihre Umgebung<sup>4</sup>

## **1.2 Histologie der Prostata**

Die Prostata besteht aus 30 – 50 tubuloalveolären Drüsen, welche mit jeweils 15 – 30 Ausführungsgängen (Ductuli prostatici) auf dem Samenhügel und seitlich von ihm in die Urethra münden. Die Drüsen sind erst in der Pubertät voll entwickelt. Das gesamte Organ wird durch eine aus faserigem Bindegewebe und glatter Muskulatur bestehenden Kapsel umgeben. Die Prostata wird durch Septen, welche von der Bindegewebskapsel ausgehen, unterteilt. Diese sind ebenfalls mit glatten Muskelfasern durchzogen. Weiters ist sie mit einer Menge an Nervenfasern, Blut- und Lymphgefäßen durchzogen. Das Epithel der Drüsen variiert je nach Aktivität der einzelnen Drüse. Mit zunehmendem Alter kommen kleine Prostatasteine vor, die aus verkalkten Konkrementen bestehen. Bei der Ejakulation entleert sich das serös trübe Sekret der Prostata über kurze Ausführungsgänge, durch die Kontraktion der einzelnen Muskelfasern, in die Urethra.<sup>5,6</sup>

## **1.3 Physiologie der Prostata**

Die Prostata produziert ein dünnflüssiges, schwach saures (pH 6,5) und milchig trübes Sekret welches den typischen Spermageruch ausmacht. Darin befindet sich unter anderem Citrat als Puffer, Spermin für die Motilität der Spermien, und Phosphatasen und Proteasen zur Verflüssigung des Spermas. Bei der Ejakulation werden die Samenzellen und das Prostatasekret gemeinsam mit den Sekreten anderer Drüsen (Samenbläschen, Cowper –Drüsen, Littre – Drüsen) durch die Kontraktion der Muskulatur in der Prostata und der perinealen und bulbourethralen Muskulatur aus der Harnröhre befördert.

Das Wachstum und die physiologische Funktion der Prostata werden durch Hormone reguliert. Ausschlaggebend ist hier das Testosteron welches von übergeordneten Hirnzentren gesteuert wird. Über ein Releasing Hormon (GnRh) steuert der Hypothalamus die Ausschüttung von LH und FSH aus der Hypophyse. Hierbei ist LH für die Testosteronproduktion im Hoden verantwortlich. Testosteron

liegt im Blut zum größten Teil an Albumin oder SHBG gebunden vor, und ist somit größtenteils biologisch inaktiv. In der Prostata wird Testosteron dann mittels der 5 alpha Reductase in DHT (Dihydrotestosteron) umgewandelt. DHT ist ein potenteres Androgen als Testosteron und hat direkte Auswirkung auf die Funktion und das Wachstum der Prostata.<sup>7,8</sup>

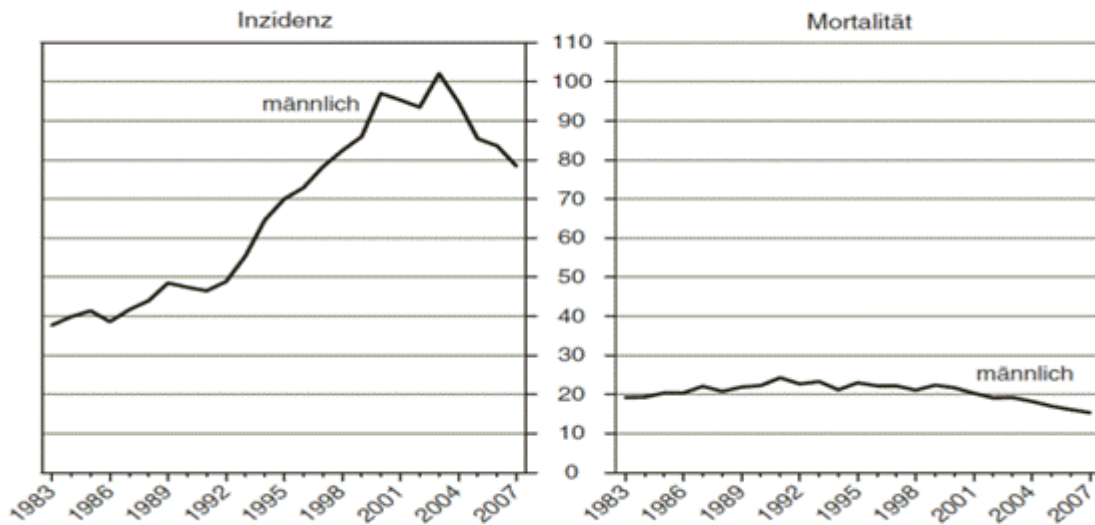
## **1.4 Epidemiologie des Prostatakarzinoms**

Österreichweit sterben etwa 1050 Männer pro Jahr an einem Prostatakarzinom, was etwa 11% aller Krebstodesfälle unter österreichischen Männern ausmacht.<sup>9</sup> Das Prostatakarzinom stellt somit die zweithäufigste Krebstodesursache nach dem Lungenkarzinom unter österreichischen Männern dar.<sup>10</sup> Das Prostatakarzinom macht 9,7% aller Krebserkrankungen unter Männern weltweit aus, wobei es in den Entwicklungsländern 4,3%, und in den entwickelten Ländern 15,3% sind.<sup>11</sup> Das Lebenszeitrisiko ein Prostatakarzinom zu entwickeln beträgt 16,7%. Die Inzidenz des Prostatakarzinoms stieg durch den Anfang der 90iger Jahre eingeführten PSA Test.<sup>12</sup> Wie auf Diagramm 1 zu sehen ist gab es ab etwa 1990 einen sprunghaften Anstieg der Inzidenz, welcher sich aber bereits wieder im Rückgang befindet, während die Mortalität leicht gesunken ist.

Dieses Phänomen wird als Stadienmigration bezeichnet. Da durch den PSA Test Tumoren in früheren Stadien entdeckt werden, können somit mehr Patienten kurativ behandelt werden, was die Mortalitätsrate des Prostatakarzinoms senkt.

Noldus et al. konnten in einer Studie über 7 Jahre an über 1000 radikalen Prostatektomien zeigen, dass die T1 und T2 Tumorstadien im Laufe der Zeit zunahmen, während das Tumorstadium T3 abnahm. Weiters konnte gezeigt werden, dass durch die frühere Behandlung nicht mehr insignifikante Karzinome behandelt wurden.<sup>13</sup>

**Bösartige Neubildungen der Prostata im Zeitverlauf**  
 altersstandardisierte Raten auf 100.000 Personen  
 (WHO-Weltbevölkerung, 2001)



Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 27.08.2009) und Todesursachenstatistik.  
 Erstellt am: 02.11.2009.

**Diagramm 1:** Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms<sup>14</sup>

Zudem bestehen in der regionalen und ethnischen Verteilung des Prostatakarzinoms große Unterschiede. In den USA ist die Inzidenz etwa doppelt so hoch wie in Schweden oder Australien und in den asiatischen Ländern wie China, Japan oder Singapur nur ein Zehntel von der in den USA. Was die Ethnizität anbelangt so sind vor allem die schwarzen Bevölkerungsgruppen in den USA besonders betroffen.<sup>15</sup>

Vergleicht man die Inzidenzraten des Jahres 2006 zwischen Österreich und den USA, ist die Rate in den USA ungefähr doppelt so hoch, 86<sup>16</sup> vs. 163<sup>17</sup>. In Deutschland betrug die Inzidenz im Jahr 2004 145.<sup>18</sup>

## **1.5 Risikofaktoren für das Prostatakarzinoms**

Die regionale und ethnische doch sehr ungleiche Verteilung lässt auf viele Risikofaktoren schließen, die jedoch bis heute nicht wirklich identifiziert sind. Allgemein muss davon ausgegangen werden, dass wohl mehrere Faktoren die Krankheit schlussendlich auslösen.

### **Alter**

Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko ein Prostatakarzinom zu entwickeln exponentiell an. In den USA werden etwa 64% aller Karzinome bei Männern im Alter von über 65 Jahren diagnostiziert. Bei Männern unter 39 Jahren beträgt das Risiko 0,01%, von 40 – 59 Jahren 2,54%, von 60 - 69 Jahren 6,83% und ab 70 Jahren bereits 13,36% an einem Prostatakarzinom zu erkranken.<sup>19</sup> Diese Zahlen zeigen eindrucksvoll die exponentiell ansteigende Wahrscheinlichkeit mit steigendem Alter an einem Prostatakarzinom zu erkranken.

### **Ethnizität**

Wie man in Tabelle 1 unten sehen kann, ist in den USA die Inzidenz unter African American deutlich höher als unter allen anderen Bevölkerungsgruppen. Auch was das 5 Jahres Überleben angeht, schneiden African American für den Zeitraum 1996 – 2003 schlechter ab. Jedoch ist bei Betrachtung der Zahlen von 1984 – 1986 ein Trend hin zu einem größeren 5 Jahres Überleben zu erkennen.<sup>19</sup>

	<b>White</b>	<b>African American</b>	<b>Asian American</b>	<b>Hispanic</b>	<b>American Indian</b>
<b>Inzidenz</b> (100000)	161,4	255,5	96,5	140,8	68,2
<b>Mortalität</b> (100000)	25,6	62,3	11,3	21,5	21,2
<b>5a Überleben</b> 1996 - 2003	99%	95%			
<b>5a Überleben</b> 1984-1986	77%	66%			

**Tabelle 1:** Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms in den USA unter verschiedenen Bevölkerungsgruppen

## **Ernährung**

Untersuchungen unter Japanern, welche in die USA ausgewandert waren, zeigen, dass Ernährung und Lebensstil mit der Entwicklung eines Prostatakarzinoms zusammenhängen. Das Risiko der Männer an einem Prostatakarzinom zu erkranken stieg mit der Länge des Aufenthaltes in den USA.<sup>20</sup> Der westliche Lebensstil in Bezug auf fettreiche Ernährung, Fleisch und Milchprodukte dürfte bei dieser Entwicklung maßgeblich sein. In einer Multicenterstudie unter nordamerikanischen Metropolen konnte einen Zusammenhang zwischen dem Konsum von gesättigten Fettsäuren und dem vermehrtem Auftreten von Prostatakarzinomen gezeigt werden.<sup>21</sup>

## **Familiäre Belastung**

Epidemiologische Studien zeigen, dass 5% – 10% aller Prostatakarzinome durch dominant vererbte Gene mit hoher Penetranz ausgelöst werden. In der

Altersgruppe unter 55 machen diese Karzinome 30% - 40% aus. Männer mit Verwandten ersten Grades mit einem Prostatakarzinom haben ein zweifach erhöhtes Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Dieses Risiko steigt mit der Anzahl der betroffenen Verwandten. Wenn man zwei Männer mit gleich hohem PSA vergleicht, so hat derjenige das höhere Karzinomrisiko der eine positive Familienanamnese hat. Erblich ausgelöste Karzinome werden im Durchschnitt um 6 – 7 Jahre früher diagnostiziert als sporadische Karzinome.<sup>22</sup> Aufgrund dieser Ergebnisse ist die Familienanamnese bei der urologischen Untersuchung immer zu erheben.

### **Hormonelle Faktoren**

Das Wachstum und die Funktion der Prostata werden maßgeblich durch Testosteron gesteuert. Männer, welche vor der Pubertät kastriert wurden und solche die an angeborenen Fehlern im Androgenstoffwechsel leiden, entwickelten kein Prostatakarzinom.<sup>23</sup>

Das metastasierte Prostatakarzinom wird mit medikamentöser oder chirurgischer Androgendeprivation behandelt. Es ist jedoch fraglich ob sich Androgene auch auf die Entstehung von Prostatakarzinomen auswirken. Hier konnte kein sicherer Zusammenhang zwischen dem Entstehen eines Karzinoms und der Serumandrogenkonzentration gezeigt werden.<sup>24</sup>

## 1.6 Pathologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom entsteht zum Großteil aus dem Drüsenepithel der kleinen Prostatadrüsen als Adenokarzinom (~95%). Vereinzelt können jedoch Plattenepithelkarzinome, Übergangsepithelkarzinome, Leimyosarkome und Rhabdomyosarkome gefunden werden. Der Entstehungsort des Karzinoms ist überwiegend in der Peripherie (90%), kann aber auch in der Übergangszone sein (10%). Zweitere werden häufig bei TURPs aufgrund einer klinischen PH als inzidentelle Karzinome entdeckt.

Das Prostatakarzinom wird grundsätzlich in vier Manifestationsformen unterschieden.

1. Klinisch manifestes Karzinom: Wird aufgrund eines suspekten DRE Befundes histologisch diagnostiziert.
2. Latentes Karzinom: Dieses ist zeitlebens klinisch unauffällig und wird postmortal im Rahmen einer Obduktion entdeckt. In Obduktionsstudien wiesen 80% der über 80 jährigen Männer ein Prostatakarzinom auf.
3. Inzidentelles Karzinom: Dieses wird zufällig im Rahmen einer histologischen Aufbereitung eines TURP Präparats gefunden.
4. Okkultes Karzinom: Dieses manifestiert sich erst durch die Klinik der Metastasen.

### TNM Klassifikation<sup>7</sup>

Das Prostatakarzinom wird wie die meisten Tumoren in der TNM Nomenklatur angegeben. T steht für den Primärtumor, N für Lymphknoten und M für Metastasen.

#### T - Primärtumor

TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0 Kein Anhaltspunkt für Primärtumor

T1 Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist

T1a Zufälliger Tumorbefund in <5% des resezierten Gewebes

T1b Zufälliger Tumorbefund in >5% des resezierten Gewebes

T1c Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert

T2 Tumor auf Prostata begrenzt<sup>a</sup>

T2a Tumor befällt maximal die Hälfte eines Prostatalappens

T2b Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Prostatalappens

T2c Tumor befällt beide Lappen

T3 Tumor überschreitet Kapsel<sup>b</sup>

T3a einseitige oder beidseitige extrakapsuläre Ausbreitung

T3b Tumor infiltriert Samenbläschen

T4 Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenbläschen: Blasen Hals, Sphincter externus, Rektum, Levatormuskel und/oder Beckenwand

## **N – regionäre Lymphknoten**

NX regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1 regionäre Lymphknotenmetastasen

## **M - Fernmetastasen**

MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

M0 keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

M1a nicht regionäre Lymphknoten

M1b Knochen

M1c andere Lokalisationen

---

<sup>a</sup> Ein Tumor, der durch eine Nadelbiopsie gefunden wird aber weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist wird als T1c bezeichnet.

<sup>b</sup> Eine Invasion in den Apex oder in die Prostatakapsel wird als T2 bezeichnet.

## **Präkanzerosen**

Die HGPIN und die ASAP gelten als mögliche Präkanzerosen des Prostatakarzinoms.

Die HGPIN ist definiert als eine Dysplasie des sekretorischen Epithels der Prostata Drüsen, während die Drüsen selbst keine strukturellen Veränderungen aufweisen. Man kann grundsätzlich eine high grade PIN und eine low grade PIN unterscheiden, jedoch hat sich gezeigt, dass die low grade PIN klinisch nicht relevant ist und so vernachlässigt werden kann.<sup>25</sup>

Die ASAP (atypical small acinar proliferation) ist ein Focus von kleinen Drüsen, welche das zytologische Muster eines malignen Prozesses zeigen, jedoch nicht eindeutig gesagt werden kann, ob die Basalzellschicht vorhanden ist oder nicht.<sup>26</sup>

Die HGPIN und die ASAP dürfen bei der weiteren Diagnostikentscheidung nicht als ein und dasselbe gesehen werden.

In einer Untersuchung in der Patienten aufgrund einer HGPIN oder einer ASAP im Vorbefund zweimal rebiopsiert wurden, war die erste Re-biopsie in der HGPIN Gruppe in 4,5% positiv und in der zweiten Re-biopsie in 0% positiv. In der ASAP Gruppe war die erste Re-biopsie 36% und die zweite Re-biopsie in 16% positiv.<sup>27</sup> Aufgrund dieser Erkenntnis ist die HGPIN laut den EAU Guidelines keine alleinige Indikation zur Re-biopsie.

## **1.7 Histologisches Grading**

Um den klinischen Verlauf einschätzen zu können und eine Prognose stellen zu können wurden eine Reihe von Gradingssystemen entwickelt. Von diesen haben sich 2 Systeme durchgesetzt.

### **Gleason Score**

Beim Gleason Grading wird nur die Architektur der Drüsen beurteilt. Da nicht immer nur eine Drüsenarchitektur vorliegt, sondern das histologische Bild des

Prostatakarzinoms sehr heterogen ist, werden zum Grading die jeweils von der Anzahl her dominanten Vertreter herangenommen. So erstreckt sich die Skala des Gleason Scores von 1+1 bis 5+5. Falls das Karzinom ein einheitliches Bild bietet, wird der jeweilige Grad mit 2 multipliziert. Die Höhe des Gleason Scores besitzt eine prognostische Aussagekraft.

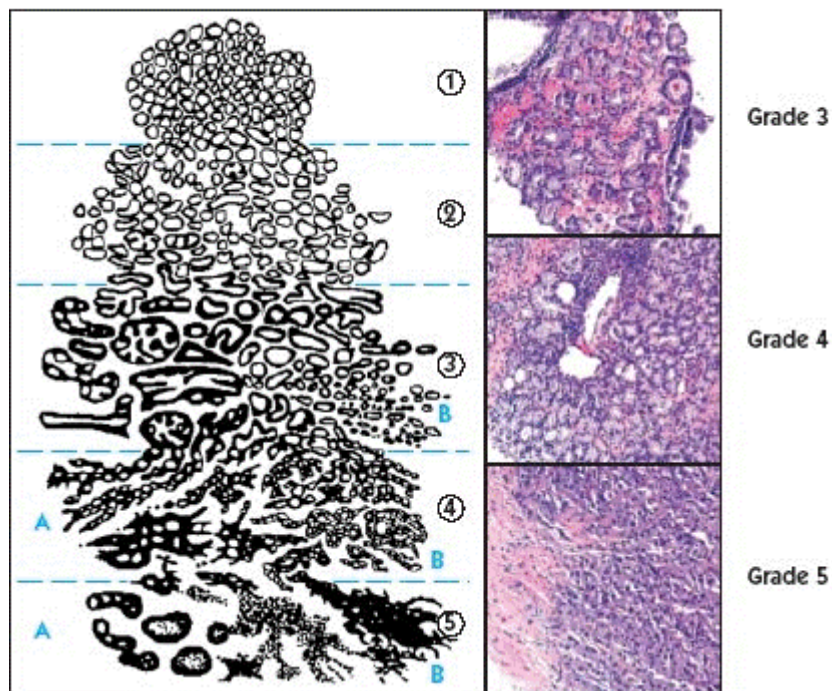


Abbildung 2: Gleason Score<sup>28</sup>

- Gleason 1: Hochdifferenziertes Adenokarzinom, gestörte Drüsenarchitektur
- Gleason 2: Etwas kleinere Drüsen, die aber noch immer einen umschriebenen Herd bilden.
- Gleason 3: Mäßig differenziertes Adenokarzinom; kleine ungleichmäßig strukturierte Drüsen, welche diffus das umgebende Gewebe infiltrieren.
- Gleason 4: Fusion der kleinen Drüsen und kribriiformes Muster.
- Gleason 5: Anaplastisches Karzinom, welches in soliden Strängen oder intraduktal komedoartig wächst.

## **WHO Grading**

Hierbei werden die Differenzierung der Drüsen und der Kernaplasie in 3 Graden bestimmt. Die Einteilung erfolgt dann in den jeweils höheren Grad.<sup>29,7,30</sup>

## **1.8 Diagnostik des Prostatakarzinoms**

Die Diagnostik des Prostatakarzinoms basiert sowohl bei symptomatischen Patienten als auch bei asymptomatischen Patienten auf der DRE (digital rektalen Untersuchung) und dem PSA (prostataspezifisches Antigen). Je nach dem Befund dieser Untersuchungen ist eine weitere Diagnostik vorzunehmen.

### **1.8.1 Die Klinik des Prostatakarzinoms**

Das Prostatakarzinom bereitet in seinen kurativen Stadien keine typischen Beschwerden. Erst mit Größenzunahme des Tumors beginnen die ersten Beschwerden, welche sich zuerst auf Miktionsbeschwerden ähnlich wie bei der BPH beschränken. Dazu zählen irritative und obstruktive Beschwerden wie Dysurie, Pollakisurie, Nykturie und Harnstrahlabschwächung. Auch kann es seltener zu Hämaturie, Hämatospermie oder Defäkationsschmerzen kommen. Im weiteren Verlauf manifestiert sich das Karzinom durch seine osteoblastischen Metastasen im Becken und Wirbelsäulenbereich vor allem durch Schmerzen in dieser Gegend. Aufgrund der fortschreitenden Knochenmarksinfiltration kann es dann bis zur Tumoranämie kommen. Da das Prostatakarzinom nur in lokalen Stadien potenziell kurativ, wo es aber meistens klinisch keine Beschwerden bereitet, zu behandeln ist, kommt der Vorsorgeuntersuchung und den damit verwendeten Testes eine große Aufmerksamkeit zu.<sup>29</sup>

### **1.8.2 Die digitale rektale Untersuchung**

Die DRE stellt die Basis einer urologischen Untersuchung dar und ist zudem die einfachste, billigste und schonendste Methode. Jedoch ist sie sehr untersucherabhängig.

Der PPW der DRE beträgt 5%, 14% und 29% bei einem PSA zwischen 0 - 1, 1.1 - 2.5 und 2.6 - 4.<sup>31</sup>

Bei der DRE wird dem Patienten in Rechtsseitenlage bei angezogenen Beinen der Zeigefinger unter Zuhilfenahme von Gleitgel in das Rektum eingeführt. Hierbei kann der Untersucher die Oberfläche der Prostata, die Verschieblichkeit gegenüber der Rektumschleimhaut, die Form, die Größe und die Abgrenzbarkeit beurteilen. Jeder Knoten, jede Verhärtung oder eine höckerige Oberfläche ist dann bis zum Beweis des Gegenteils karzinomsuspekt. Grundsätzlich gilt, dass eine bösartige Veränderung die Konsistenz eines Fingerknöchels bei Faustschluss hat, eine gutartige Veränderung jedoch die eines Handballens. Da mit der DRE nur die peripheren Anteile der Prostata erreicht werden, können keine Veränderungen in der Transitionalzone ertastet werden. Obwohl die DRE alleine eine ungenaue Untersuchung ist, so kann durch sie in 10 - 15% ein Karzinom bei einem PSA Wert unter 4 ng/ml gefunden werden. Deswegen müssen suspekta Befunde in der DRE auch ohne PSA Erhöhung immer bioptisch abgeklärt werden.<sup>29</sup>

### **1.8.3 Der PSA Test**

PSA ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 34000 Dalton, welches ausschließlich in den Drüsenzellen der Prostata gebildet wird. PSA dient zur Verflüssigung des Ejakulats. Die PSA Expression wird genetisch gesteuert und von Testosteron/Dihydrotestosteron beeinflusst. PSA kann mittels Immunoassays im Serum nachgewiesen werden. Die Halbwertszeit von Serum PSA liegt bei 48 - 72 Stunden, die von freiem PSA bei 110 Minuten.<sup>32</sup>

Bei der Interpretation muss darauf geachtet werden, dass bei niedrigem cut-off Wert durch die gesteigerte Sensitivität mehr Karzinome entdeckt werden, während durch die verminderte Spezifität vermehrt unnötige Biopsien vorgenommen werden. Erhöht man hingegen den cut-off Wert, würden weniger unnötige Biopsien vorgenommen, jedoch erhöht sich der Anteil an Patienten bei denen ein Karzinom nicht entdeckt werden würde.

Der PSA Wert wird durch Reihe von unterschiedlichen Ursachen beeinflusst. Hierzu zählen Erkrankungen der Prostata und des Urogenitaltrakts (Prostatitis, Harnwegsinfekt, Prostatahyperplasie, Harnverhalt) und andere Faktoren (5 alpha Reductase Hemmer, LHRH Analoga, Manipulationen an der Prostata). Das PSA ist ein organ-, aber kein tumorspezifischer Serummarker.

Zur Erhöhung der Sensitivität und Spezifität wurden im Laufe der Zeit von dem PSA Wert unterschiedliche Fraktionen bestimmt die diese Situation verbessern sollten.<sup>29</sup>

### **PSA Dichte**

Da der PSA Wert mit dem Prostatavolumen steigt wird ein Quotient aus PSA/Volumen gebildet. In Studien konnte gezeigt werden, dass der PSA Wert bei bösartigem Gewebe im Vergleich mit identischem Volumen gutartigen Gewebes bis zu zehnmal höher ist. Ein Wert über 0,15 ng/ml gilt als karzinomverdächtig. Jedoch übersieht der Test aufgrund der ungenauen Prostatavolumetrie bis zu 50% der Karzinome, weshalb er nicht zur Biopsieentscheidung miteinbezogen werden soll.

### **Dynamische PSA Berechnungen**

Durch das Bestimmen mehrerer PSA Werte über einen längeren Zeitraum lassen sich aus diesen verschiedene dynamische Werte berechnen, welche unterschiedliche Aussagekraft haben. Man benötigt zumindest 3, über die letzten 24 Monate verteilte PSA Werte, welche mit dem gleichen Testkit bestimmt worden sind.

So kann man die PSA Velocity, die PSA Doubling Time, die PSA slope und die In PSA slope berechnen.<sup>33</sup>

Die PSA Velocity ist die Geschwindigkeit mit der das PSA pro Jahr steigt. Eine Anstiegsgeschwindigkeit über 0,75 ng/ml/Jahr gilt hier als karzinomverdächtig.

Die PSA Doubling Time gibt die Zeit an in der das PSA verdoppelt wird.

Die PSA slope ist der maximal zulässige PSA Anstieg ausgehend vom PSA Ausgangswert. Die In PSA slope wird gleich berechnet nur dass der natürliche Logarithmus von PSA genommen wird. Berechnen kann man diese Werte zum Beispiel auf mskcc.org.

Benecchi et al. erhoben diese Parameter bei 325 Probanden und unterzogen diese einer transrektalen Prostatabiopsie. Hierbei waren PSA, PSA Velocity, PSA slope und In PSA slope in der karzinompositiven Gruppe signifikant höher als in der karzinomnegativen Gruppe. Bei der ROC Analyse schnitt In PSA slope mit einer AUC 0,793 besser als PSA (AUC 0,585), PSA Velocity (AUC 0,734), PSA slope (AUC 0,752) und PSA Doubling Time (AUC 0,516) ab. Somit scheint In PSA slope ein guter Parameter zur Biopsieentscheidung zu sein, jedoch ergibt sich das Problem, dass mindestens 3 PSA Parameter über 24 Monate gebraucht werden, die alle mit demselben Testkit bestimmt worden sind.<sup>34</sup>

### **Altersbezogene PSA Grenzwerte**

Die PSA Konzentration ist zum Patientenalter und zum Prostatavolumen direkt proportional. Oesterling et al. entwickelten daher eine altersspezifische PSA Skala um einerseits bei älteren Patienten mehr klinisch signifikante, durch die Steigerung der Spezifität, und andererseits mehr potentiell kurativ behandelbare Prostatakarzinome, durch die Steigerung der Sensitivität bei jüngeren Patienten zu detektieren.<sup>35</sup>

Der Gebrauch von altersspezifischen cut-off Werten ist jedoch umstritten.

Tabelle 2 zeigt die Grenzwerte nach Oesterling et al.

<b>Alter</b>	<b>PSA Grenze</b>
40 – 49	2,5
50 – 59	3,5
60 – 69	4,5
70 – 79	6,5

**Tabelle 2:** PSA Grenzwerte nach Oesterling et al.

## **Quotient fPSA / tPSA**

Dieser Quotient beschreibt die Ratio zwischen freiem PSA (fPSA) und totalem PSA (tPSA). Bei Karzinomen verringert sich üblicherweise der Anteil vom freien PSA im Serum. Der Normalwert für das freie PSA liegt zwischen 10 – 25%.

Grundsätzlich wird für tPSA Bereiche von 4 – 10 ng/ml ein cut-off von 25% bei palpatorisch normaler Prostata empfohlen. Hierbei werden 95% aller Karzinome entdeckt und 20% unnötige Biopsien vermieden.<sup>36</sup>

## **PSA im Urin**

PSA wird nicht renal eliminiert. Daher sollten PSA Konzentrationen im Urin aus der lokalen Produktion der Prostata stammen. Hierbei wurden Untersuchungen durchgeführt, welche versuchten mittels gesamt PSA im Urin und einer PSA Serum/PSA Urin Ratio maligne von benignen Vorgängen zu unterscheiden. Obwohl einige Studien durchaus positive Ergebnisse lieferten, konnten diese andererseits widerlegt werden. Aufgrund der problematischen Probensammlung, Probenverarbeitung und der Schwankungsbreite des Urin PSA konnte diese Methode bisher nicht in die klinische Routine einfließen.<sup>37</sup>

### **1.8.4 Das PSA Screening**

Um den Nutzen des PSA Screenings in Bezug auf die Mortalitätsrate zu evaluieren wurde in 7 europäischen Staaten 1990 die ERSPC Studie gestartet.

Hierbei wurden 162.243 Männer im Alter zwischen 55 und 69 Jahren ausgewählt, in eine Screeninggruppe und eine Kontrollgruppe randomisiert, und in einer prospektiven Studie verfolgt.

Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Mortalitätsrate durch das Screening um 20% gesenkt werden konnte. Das heißt, dass 1410 Männer gescreent werden und zusätzlich 48 Prostatakarzinome behandelt werden müssen um einen Todesfall

infolge eines Prostatakarzinoms zu verhindern. Auf der anderen Seite nahm durch das Screening die Überdiagnostizierung auf 50% zu.<sup>38</sup>

Zeitgleich wurde in den USA die PLCO Studie geführt. Hierbei wurden 76.693 Männer im Alter zwischen 55 und 74 Jahren in einer prospektiven Studie verfolgt. In dieser Studie konnte keine signifikante Mortalitätsreduktion der Screeninggruppe gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden.

In der ERSPC Studie wurden unterschiedliche PSA cut-off Werte von 3 – 4 ng/ml genommen, während in der PLCO Studie einheitlich als cut-off 4 ng/ml genommen wurde. Ein weiteres Problem in beiden Studien ist auch, dass bei Männern in der Kontrollgruppe PSA Testes während der Studie oder kurz vor Beginn durchgeführt wurden. In der ERSPC Studie wurde auf dieses Problem nicht eingegangen, wobei in der PLCO Studie versucht wurde dieses Problem zu lösen.

Während die Männer in der PLCO Studie jährlich gescreent wurden, wurden die Männer in der ERSPC Studie größtenteils alle 4 Jahre gescreent.<sup>39</sup>

Aufgrund dieser Tatsachen sind die beiden Studien nicht uneingeschränkt miteinander vergleichbar.

### **Der PSA Test in der Nachsorge**

Bei der Biopsieentscheidung bildet der PSA Wert nur einen von mehreren Parametern. Bei der Verlaufskontrolle nach einer radikalen Prostatektomie ist er jedoch als Einzelparameter unabkömmlich. Zwei aufeinanderfolgende PSA Werte >0.2 ng/ml nach radikaler Prostatektomie zeigen ein biochemisches Rezidiv an, noch bevor dies mit einer bildgebenden Diagnostik bestätigt werden kann. Hierbei ist die Serumhalbwertszeit von PSA von 2 – 3 Tagen zu beachten. Auch wird der PSA Wert zur Therapieüberwachung bei Radiatio oder Hormonablation verwendet.<sup>29</sup>

## **1.8.5 Bildgebung**

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

Die Prostata kann mittels einer transrektalen Ultraschallsonde untersucht werden. Hierbei kann das Volumen und die Gewebearchitektur der Prostata beurteilt werden. Karzinome zeigen sich meist als hypoechogene Areale, jedoch ist die Spezifität des TRUS eher gering. So kann bei hypoechogen imponierenden Arealen oft schwer zwischen benignem oder malignem Gewebe unterschieden werden. Der TRUS ist in der Sensitivität und der Spezifität dem PSA unterlegen. Einen großen Stellenwert hat der TRUS in der Prostatavolumetrie und der ultraschallgestützten Prostatabiopsie. Eine Sonderform nimmt der CTRUS (computerunterstützter transrektaler Ultraschall) ein. Hierbei wurde ein Verfahren entwickelt, bei dem computerunterstützt subvisuelle, graustufendifferente Informationen des TRUS ausgewertet werden und sichtbar gemacht werden. Somit wird das Ergebnis der Ultraschalluntersuchung treffsicherer und untersucherunabhängiger.<sup>40</sup>

Eine weitere Form des TRUS ist die farbkodierte Dopplerultraschalluntersuchung. Ausschlaggebend für die Untersuchung sind die veränderten Blutflusseigenschaften im Tumorgewebe. Die mittlere Blutflussgeschwindigkeit und Turbulenzen werden mit dem Graustufenbild überlagert. Problematisch ist aber, dass vor allem die chronische Prostatitis und die Seitenlage bei der Untersuchung veränderte Blutflusseigenschaften zeigen können.<sup>41</sup>

### **MRT**

Als weiteres bildgebendes Verfahren hat sich in letzter Zeit die MRT bewährt. Die Untersuchung sollte mit einem Gerät mit zumindest einer Feldstärke von 1,5 Tesla durchgeführt werden. Neuere Tomographen erreichen eine Feldstärke von 3 Tesla. Als Spule verwendet man eine Mehrkanal – Körperoberflächenspule (Body-Phased-Array-Spule). Zusätzlich muss zur Verbesserung des örtlichen Signal -

Rausch Verhältnisses eine endorektale Spule eingesetzt werden. Diese ist nach dem Gebrauch zu entsorgen. Zur Verminderung der Darmperistaltik während der Untersuchung verabreicht man Butylscopolamin oder Glucagon, sofern keine Kontraindikation vorliegt. Zur Beurteilung des Prostatagewebes hat sich die T2 gewichtete Aufnahme als nützlich erwiesen. In dieser Aufnahme sind die Zonen nach McNeal sehr gut zu unterscheiden. Die tumorfreie periphere Zone stellt sich signalreich (hyperintens) dar, während sich Prostatakarzinome in der Peripherie als solide signalarm (hypointens) darstellen. Die periphere Zone teilt sich durch eine dunkle Bande (Pseudokapsel) vom zentralen Prostataanteil. Karzinome in den zentralen Anteilen der Prostata stellen sich sehr heterogen dar. Versuche zentrale Karzinome in T1 gewichteten Aufnahmen in Kombination mit gadoliniumhaltigem Kontrastmittel nachzuweisen zeigen durchaus gute Erfolge. Neben der Untersuchung der Prostata selbst kann man mit der MRT auch auf das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen testen.

Die Untersuchung mittels Computertomographie spielt beim Prostatakarzinom nur mehr eine untergeordnete Rolle. Ein kapselüberschreitendes Wachstum kann zwar grundsätzlich im CT nachgewiesen werden, ist jedoch oft sehr unzuverlässig. Die CT Untersuchung sollte somit nur mehr als ergänzendes Verfahren zur Prostatakarzinomdiagnostik verwendet werden.<sup>41,42</sup>

Augustin et al untersuchten in einer Studie 27 Patienten im Vorfeld einer radikalen Prostatektomie mittels eines 3 Tesla MRT Geräts und verglichen die Ergebnisse mit den etablierten Partin Tables. Hierbei war das präoperative Staging mittels 3 Tesla MRT den Partin Tables deutlich überlegen.<sup>43</sup>

## **Szintigraphie**

Die Skelettszintigrafie mittels Tc 99 ist derzeit der Goldstandard zum Nachweis bzw. zum Ausschluss von Knochenmetastasen. Die Methode ist sehr sensitiv und zudem kostengünstig. Durch die vermehrte metabolische Aktivität und der miteinhergehenden Speicherung von Tc 99 im betroffenen Areal kann somit meist schon vor Bestehen von typischen Veränderungen im konventionellen Röntgen eine Aussage getroffen werden. Grundsätzlich sollte bei jedem Patienten mit

einem PSA > 20 ng/ml eine Skelettszintigraphie durchgeführt werden. Weitere Kriterien sind ein schlecht differenziertes oder lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom. Ein Nachteil der Skelettszintigraphie ist die geringe Spezifität für Knochenmetastasen. Dies macht oft weitere radiologische Untersuchungen notwendig.<sup>42</sup>

### **1.8.6 Die Prostatabiopsie**

Bei suspektem DRE und/oder einem PSA über dem Normbereich sollte eine Prostatabiopsie durchgeführt werden. Diese gilt als Goldstandard in der Prostatakarzinomdiagnostik. Sie wird standardmäßig mit einer 18 Gauge (1.2 mm Außendurchmesser) Nadel durchgeführt. Die Biopsie kann ultraschall- oder fingergeführt durchgeführt werden. Die ultraschallgeführte Methode hat sich jedoch aufgrund ihrer höheren Detektionsrate bewährt und wird daher praktisch ausschließlich durchgeführt. Der Zugangsweg sollte primär transrektal, bei Unmöglichkeit (z.B. nach Rektumamputation) transperineal erfolgen.<sup>44</sup>

Feinnadelaspirationen sollten laut den aktuellen EAU Richtlinien nicht mehr durchgeführt werden, da einerseits die Uropathologen nicht die nötige Routine in der Zytologie haben, und andererseits die Biopsiezylinder besser Auskunft über die Tumorausbreitung geben.<sup>45</sup>

Die Biopsie sollte in Linksseitenlage oder Steinschnittlage durchgeführt werden.

Als Lokalanästhesie hat sich der periprostatiche Block mit 1 oder 2 prozentigem Lidocain als die beste Methode erwiesen.<sup>46</sup>

Als antibiotische Prophylaxe konnten Aron et al. zeigen, dass eine Einzeldosis Ciprofloxacin 500 mg und Tinidazol 600 mg (vergleichbar mit Metronidazol), ausreichend ist und nicht schlechter abschneidet als eine dreitägige Prophylaxe.

Früher wurde die Sextantentbiopsie durchgeführt, wobei aber gezeigt werden konnte, dass durch die Erhöhung der Anzahl der entnommenen Stanzzyylinder auch die Detektionsrate erhöht werden konnte. Somit werden heute allgemein Biopsieschemata, je nach Größe der Prostata, mit 10 – 12 Zylindern empfohlen. Diese sollten möglichst weit lateral entnommen werden. Weiters können auch

Proben von Arealen welche im TRUS oder der DRE suspekt erscheinen genommen werden.<sup>47</sup>

Bei der Erstbiopsie sollten weiters keine Proben aus der Transitionalzone entnommen werden da diese eine sehr niedrige Detektionsrate aufweisen.<sup>48</sup>

Eine negative Biopsie ist jedoch kein Garant dafür nicht an einem Prostatakarzinom zu leiden. Aus diesem Grund sollte anhand verschiedener Kriterien die Indikation zur Re-biopsie gestellt werden. Bei klinisch anhaltenden Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms empfiehlt sich die Re-biopsie der Prostata.

Komplikationen treten zwar in einem Großteil der Fälle auf jedoch sind sie meistens nicht schwerwiegend. Tabelle 3 zeigt das Risiko verschiedener Komplikationen.

Rektalblutung	2,1%
Hämaturie	62%
Vasovagale Synkope	2,8%
Harnsperre	1,8%
Harnwegsinfekt	11%
Fieber	2,9%
Hämatospermie	16%
wiederkehrende leichte Hämaturie	16%
Persistierende Dysurie	7%
Urosepsis	0,1%

**Tabelle 3:** Komplikationen der Prostatabiopsie<sup>49</sup>

### **Die Prostata Re-biopsie**

Trotz der erweiterten Biopsie mit 10 - 12 Zylindern kommt es je nach Arbeit zu einem gewissen Teil an falsch negativen Biopsien. Fink et al. untersuchten 91 Prostatektomiepräparate mittels 10 Zylinder Biopsie und darauffolgender Re-

biopsie. Dabei wurden bei der Erstbiopsie 78% und bei der Re-biopsie 90% aller Karzinome entdeckt. Somit blieben noch 9 Karzinome unentdeckt, wobei 8 davon klinisch signifikante Karzinome mit einem Tumolvolumen von über 0,5 ccm waren.<sup>50</sup> Diese Tatsache zeigt, dass durch Re-biopsien zwar durchaus mehr Karzinome entdeckt werden, jedoch ein Teil unentdeckt bleibt.

Ob bei der Re-biopsie zusätzlich Proben aus der Transitionalzone genommen werden sollen wird immer wieder kontrovers diskutiert.<sup>48</sup>

Als Indikation zur Re-biopsie gelten derzeit ein steigender oder abnormal hoch bleibender PSA Wert, ein persistierender DRE Befund und eine ASAP (atypical small acinar proliferation) in der Vorbiopsie. Das Risiko einer positiven Re-biopsie bei einer ASAP in der Vorbiopsie liegt bei 40%. Wenn die Indikation zur Re-biopsie aufgrund einer ASAP gestellt wird, sollte diese in den nächsten 3 – 6 Monaten erfolgen.<sup>51</sup>

Die HGPIN (high grade intraepithelial neoplasia) alleine stellt derzeit keine zwingende Indikation zur Re-biopsie dar.<sup>27</sup>

### **Die Saturationsbiopsie**

Bei der Saturationsbiopsie werden 20 oder mehr Zylinder entnommen.

Die Saturationsbiopsie sollte nicht als Erstbiopsie angewendet werden. Für eine Saturationsbiopsie ist eine Vollnarkose oder eine Spinalanästhesie bzw. eine Lokalanästhesie notwendig.

Sie sollte bei Patienten, bei denen nach einer Re-biopsie der Verdacht auf ein Prostatakarzinom nach wie vor besteht angewendet werden.<sup>52</sup> Mit der Saturationsbiopsie werden mehr klinisch signifikante, aber nicht mehr klinisch insignifikante Prostatakarzinome entdeckt.<sup>44</sup>

## 1.9 Therapie des Prostatakarzinoms

Die Therapieplanung des Prostatakarzinoms gestaltet sich aufgrund der unterschiedlichen Tumorstadien und der vielseitigen Ausgangslagen der Patienten durchaus kompliziert. Um die geeignete Therapie zu wählen bedarf es vor Beginn dieser einer Prognoseabschätzung mittels unterschiedlicher Parameter.

Allgemeine Parameter:

- Alter
- Comorbidität
- Lebenserwartung

Essentielle tumorbiologische Parameter:

- PSA Wert
- Gleason Score der Biopsie
- Klinisches Stadium
- DRE
- Bildgebung (MRI, Skelettszintigraphie) wenn vorhanden

Methoden zur Prognoseabschätzung:

- Kattan Nomogramme
- Partin Tafeln
- Risikogruppenstratifizierung nach D'Amico<sup>53</sup>

Da das Prostatakarzinom eine langsam fortschreitende Tumorerkrankung ist, müssen vor therapeutischen Entscheidungen eine große Anzahl an unterschiedlichen Parametern miteinbezogen werden, da jede Therapie nicht unwesentliche Komplikationen haben kann. Gerade das Alter, die Lebenserwartung und die Comorbidität des Patienten spielen hier eine sehr

wichtige Rolle. Zudem muss anhand der vorhandenen Befunde festgestellt werden, ob bei dem Patienten ein lokal begrenztes bzw. lokal fortgeschrittenes Karzinom vorliegt, oder ob bereits Lymphknoten- oder Fernmetastasen vorliegen. Dieser Umstand würde natürlich nur mehr palliative Therapieoptionen offen lassen. Hierzu eignen sich die standardmäßig erhobenen Befunde wie PSA, Gleason Score, klinisches Stadium und DRE. Erweiternd kann eine Skelettszintigraphie (PSA >20) angefertigt werden. Als gute Staginguntersuchung hat sich auch das MRT (MRT mit 3 Tesla) gezeigt. Neben den klinischen Befunden hat der behandelnde Urologe auch die Möglichkeit mithilfe von verschiedenen Nomogrammen (Kattan Nomogramme, Partin Tafeln) durch die vorhandenen Befunde unterschiedliche prognostische Einschätzungen vorzunehmen.

Durch die Risikogruppenstratifizierung nach D'Amico kann man das Prostatakarzinom grundsätzlich in drei Risikogruppen aufteilen.

-Low - Risk: T1a-T2a, N0, M0, Gleason score  $\leq 6$ , PSA < 10 ng/ml

-Intermediate - Risk: T2b oder PSA 10-20 ng/ml, oder Gleason score 7

-High - Risk: T2c oder Gleason score > 7 oder PSA > 20 ng/ml

Das Prostatakarzinom kann in seinen lokalen und lokal fortgeschrittenen Stadien potentiell kurativ behandelt werden. Unter gewissen Umständen kann jedoch in lokalen Stadien eine vorläufig abwartende Therapie beschlossen werden.

Bei fortgeschrittenem Krankheitsprozess kann dem Patienten leider nur mehr eine palliative Therapie angeboten werden, jedoch gibt es auch hier Therapiekonzepte die zum längeren Überleben des Patienten beitragen.

Zu den kurativen Therapieansätzen zählen die radikale Prostatektomie, die Brachytherapie und die Strahlentherapie. Eine Sonderstellung nimmt hier das Active surveillance Protokoll ein, welches aber nur bei potentiell kurativen Karzinomen zur Anwendung kommt.

Zur palliativen Therapie zählt man die Androgendeprivation, das Watchful waiting und eine Reihe von symptomlindernden Therapien.

Die Auswahl der Therapie erfolgt immer nach eingehender Aufklärung des Patienten über die Vor- und Nachteile der einzelnen Optionen.

Im folgenden Teil möchte ich auf die unterschiedlichen Therapieformen im Detail eingehen.

## **1.9.1 Kurative Therapie**

### **1.9.1.1 Active Surveillance**

Da durch die verbesserte Früherkennung immer mehr Karzinome in niedrigen Stadien diagnostiziert werden, und das Prostatakarzinom in diesen Stadien meist sehr langsam fortschreitet, wurde in den letzten zehn Jahren das Active surveillance eingeführt. Dies bedeutet, dass Patienten nach der Diagnose eines kurativ zu behandelnden Tumors nicht sofort mittels RPE oder Strahlentherapie behandelt werden, sondern vorerst in engen Zeiträumen kontrolliert werden. So können dem Patienten Komplikationen und Nebenwirkungen einer Therapie vorerst erspart bleiben. Erst bei dem Verdacht des Fortschreitens der Erkrankung wird eine RPE oder eine Bestrahlung angewandt. Als Überwachungsparameter dienen das PSA im Verlauf, die PSA Velocity, die PSA Doubling time, der Gleason Score der Stanzbiopsie und der klinische Befund.

Klotz et al. verfolgten 450 Patienten in einer prospektiven Studie, wobei die Einschlusskriterien für Active Surveillance aufgrund des langen Zeitraumes (1995 – 2009) unterschiedlich waren. Im ersten Teil von 1995 – 1999 waren die Einschlusskriterien Stadium  $\leq$  T2b, ein Gleason Score  $\leq$  7, und ein PSA  $\leq$  15. Ab 2000 waren diese ein Stadium  $\leq$  T2b, ein Gleason Score  $\leq$  6 und ein PSA  $\leq$  10. Die Patienten wurden laufend untersucht, die PSA Werte bestimmt und es wurden in regelmäßigen Abständen Re-biopsien vorgenommen. Bei einer Progredienz der Befunde wurde der Patient einer anderen Behandlung zugeführt.

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer betrug 6,8 Jahre. Die 10 Jahres Überlebensrate betrug 68%. Die 10 Jahres prostataspezifische Überlebensrate betrug 97,2%. Insgesamt wurden 30% der Patienten später einer anderen

Therapie unterzogen. Alle Todesfälle aufgrund eines Prostatakarzinoms waren Patienten, welche nach einer Reevaluation einer weiteren Therapie unterzogen wurden.

Somit konnte gezeigt werden, dass das Active Surveillance für Patienten über 70 Jahre eine brauchbare Alternative ist, da es für einen Zeitrahmen von 10 bis 15 Jahren durchaus gute Ergebnisse liefert<sup>54</sup>. Das Problem der Studie ist aber, dass die durchschnittliche Beobachtungsdauer nur bei 6,8 Jahren liegt und der natürliche Verlauf des Prostatakarzinoms durchaus länger ist.<sup>29,55,45,56</sup>

### **1.9.1.2 Externe Bestrahlung (EBRT)**

Die EBRT stellt sowohl einen kurativen als auch einen palliativen Behandlungsansatz dar. Sie kann auch bei Lokalrezidiven oder zur Nachbestrahlung bei positiven Schnitträndern nach einer Prostatektomie eingesetzt werden. Aufgrund der anatomischen Verhältnisse im Becken muss die Bestrahlung genau geplant werden. Hierzu wurde die IGRT (image guided radiation therapy) und die IMRT (intensity modulated radiation therapy) entwickelt. Bei der IGRT kann vor jeder Bestrahlung durch Markierungen (Goldmarker) das zu bestrahlende Feld optimal eingestellt werden. Dadurch ist es möglich die Prostata möglichst genau zu bestrahlen ohne dabei andere Organe zu beschädigen.

Bei der IMRT kann zudem noch die Strahlungsintensität im dorsalen Anteil der Prostata erhöht werden, was zu einer bessern Schonung des Rektums führt.

Bei der EBRT werden dem Patienten fünfmal pro Woche 2 Gy über einen Zeitraum für 7 – 8 Wochen verabreicht. Insgesamt werden mindestens 74 Gy verabreicht. Diese Dosis variiert je nach Befund des Karzinoms.

Zudem sollten Patienten mit mittlerem und hohem Risiko einer Kombination aus einer 6 monatigen Androgendeprivation und einer externen Bestrahlung unterzogen werden.<sup>57</sup>

Nebenwirkungen treten bei der Bestrahlung relativ häufig auf sind jedoch in den meisten Fällen vollkommen reversibel. Am häufigsten treten Irritationen des

Darmes und der Harnblase auf. Die erektile Funktion kann in 60 – 70% erhalten bleiben.<sup>29,45</sup>

### **1.9.1.3 Brachytherapie**

Eine andere Bestrahlungsform ist die Brachytherapie. Hierbei wird die Prostata von innen her bestrahlt. Bei der Brachytherapie gibt es eine high - dose und eine low - dose Variante. Die low - dose Variante eignet sich für Patienten mit einem low-risk Karzinom. Hierbei werden dem Patienten in Allgemein- oder Spinalanästhesie sogenannte Seeds von perineal her in die Prostata eingepflanzt. Als Radionuklide verwendet man Jod-125 oder Palladium-103.

Bei der high dose Brachytherapie wird als Strahlenquelle Iridium-192 benutzt. Diese wird bei Patienten angewendet denen eine lange Therapiezeit mittels low-dose Brachy nicht zugemutet werden kann, oder wenn der Patient an einem high – risk Karzinom leidet. Hierbei werden kleine Hohlnadeln in die Prostata eingeführt, über welche im Anschluss die Bestrahlung durchgeführt wird (Afterloading). In der Regel werden 2 – 3 Bestrahlungen durchgeführt. Die Hohlnadeln werden nach der Behandlung wieder entfernt. Im Anschluss an die Brachytherapie wird eine ERBT durchgeführt um die lokale Dosis aufzusättigen.

Da bei der Brachytherapie die Seeds genau platziert werden müssen, ist ein Prostatavolumen von über 50 ml eine Kontraindikation, da hier die Prostata teilweise durch die Schambeine verdeckt ist und so die Seeds nicht richtig platziert werden können. Da besonders oft obstruktive Miktionsstörungen bis hin zum Harnverhalt auftreten, muss vor der Bestrahlung der IPSS Score und eine Uroflowmetrie erhoben werden. Eine vorangegangene TURP stellt eine relative Kontraindikation dar. Zudem ist in Fällen mit einer vorbestehenden obstruktiven Miktionsstörung die Indikation sorgfältig zu stellen, da die Prostatektomie die obstruktive Symptomatik ohnehin beseitigen würde.

Nach der Bestrahlung fällt der PSA Wert über Monate oder auch Jahre auf ein PSA Nadir (Tiefstwert). Dieser ist wichtig zur Erkennung eines späteren Rezidivs. Derzeit spricht man bei einer PSA Erhöhung um 2 ng/ml im Vergleich zum PSA

Nadir von einem Rezidiv. Dabei muss aber das sogenannte PSA Bouncing berücksichtigt werden. Dabei steigt der PSA Wert aus unerklärlichen Gründen ohne dass ein pathologisches Korrelat vorliegt und fällt dann wieder. Patienten, die ein PSA Bouncing durchmachen, haben aber keine schlechtere Prognose. Da bis jetzt keine Indikatoren gefunden werden konnten welche ein PSA Bouncing von einem Rezidiv unterscheiden lassen, bedarf es in solchen Fällen der Erfahrung und Einschätzung des erfahrenen Urologen diese zu diskriminieren.<sup>29,58,59</sup>

#### **1.9.1.4 Radikale Prostatektomie**

Die radikale Prostatektomie gehört zur Standardtherapie des Prostatakarzinoms. Der Eingriff wird nur bei kurativer Indikation durchgeführt (T1-T2, möglich bei T3) und kann mit einer Bestrahlung oder mit einer Hormontherapie, je nach Tumorstadium kombiniert werden. Es gibt verschiedene Zugangswege für die Prostatektomie. Während der retropubische Zugangsweg derzeit Standard ist gibt es noch den perinealen, den laparoskopischen und den laparoskopisch robotergestützten Zugangsweg. Die letzteren zwei gewinnen zunehmend an Bedeutung.

Die retropubische Prostatektomie hat den Vorteil, dass im Rahmen der Operation eine Lymphadenektomie durchgeführt werden kann, was für das pathologische Staging unerlässlich ist und je nach Tumorstadium empfohlen wird.

Mithilfe des präoperativen Stagings kann man die Lymphadenektomie je nach Tumorrisiko planen. Zudem ist es bei der radikalen retropubischen Prostatektomie möglich bei low - risk Tumoren eine Operation mit Erhalt der neurovaskulären Bündel entweder einseitig oder beidseitig durchzuführen. Die Nebenwirkungen der Prostatektomie steigen mit der Invasivität der Lymphadenektomie. Die Indikation der nerverhaltenden Operation ist sehr sorgfältig zu stellen. Der Patient darf vor der Operation nicht an einer erektilen Dysfunktion leiden und er muss ein niedriges Risiko für einen kapselüberschreitenden Tumor haben (bis T2a, Gleason score < 7, PSA < 10 ng/ml).

Der Zugang bei der radikalen retropubischen Prostatektomie erfolgt über eine medianen Unterbauchschnitt. Danach wird optional eine Lymphadenektomie durchgeführt. Die Lymphadenektomie kann sich nur auf die Fossa obturatoria beschränken (limitierte Lymphadenektomie) oder die iliacalen und präsakralen Lymphknoten miteinschließen (extendierte Lymphadenektomie). Anschließend werden die Prostata und die Samenbläschen unter Schonung der nervi erigentes und der Rektumvorderwand herauspräpariert und eine Anastomose zwischen Blasen Hals und Harnröhrenstumpf angelegt. Ein Harnabflusskatheter trägt zur Schienung dieser bei. Komplikationen treten je nach Art und Ausdehnung der Operation auf. Zu den häufigsten Komplikationen gehören die erektile Dysfunktion und Harninkontinenz. Das Risiko einer Lymphozele und von thrombembolischen Geschehen hängt von der Ausdehnung der Lymphadenektomie ab. Weitere Komplikationen sind der perioperative Tod (<1%), Urinfisteln, Blutungen, Anastomosenstrikturen und Verletzungen des Rektums.<sup>29,45,60</sup>

## **1.9.2 Palliative Therapie**

### **1.9.2.1 Watchful Waiting**

Patienten in hohem Alter oder mit einer hohen Co-Morbidität, bei denen die Nebenwirkungen einer kurativen Therapie den Nutzen übersteigen würden können einem Watchful waiting zugeführt werden. Die Watchful waiting Strategie unterscheidet sich grundlegend von der Active surveillance Strategie. Während beim Active Surveillance bei einem erkennbaren Progress (PSA, DRE, Biopsie) der Erkrankung kurativ therapiert wird, wird beim Watchful waiting erst bei einem symptomatischen Progress therapiert. In der palliativen Therapie des Prostatakarzinoms gibt es verschiedene Methoden um die Symptome und Schmerzen des Patienten zu behandeln.

### **1.9.2.2 Androgenentzug (Androgendeprivation)**

Das Wachstum und die Funktion der Prostata wird über Testosteron gesteuert. Die Produktion des Testosteron erfolgt zum überwiegenden Teil (>90%) in den Leydig Zellen des Hodens. Das restliche Testosteron wird durch die Nebennierenrinde produziert. Das Testosteron selbst wird über die Hypothalamus – Hypophysen- Gonaden Achse gesteuert. Der Hypothalamus regt über LHRH den Hypophysenvorderlappen zur Ausschüttung von LH und FSH an. LH wiederum regt die Leydigzellen zur Produktion von Testosteron an. Das zirkulierende Testosteron steuert dann im Hypothalamus über einen negativen Rückkopplungsmechanismus die Ausschüttung von LHRH. Werden den Prostatazellen Androgene entzogen, so werden diese apoptotisch. Bei der Behandlung des Prostatakarzinoms gibt es eine Reihe von Möglichkeiten in diese Achse medikamentös und in letzter Konsequenz auch chirurgisch einzugreifen. Bei dieser Therapieform spricht man von der Androgendeprivation. Ein Problem der ADT ist, dass nicht alle Zellen gleich auf den Androgenentzug ansprechen. Die ADT wird als palliative und als neoadjuvante Therapie angewendet.

#### **Medikamentöse ADT**

Von der medikamentösen Kastration spricht man, wenn man mittels Östrogenen, LHRH Agonisten oder LHRH Antagonisten die Konzentration des Testosteron gesenkt wird. Östrogene werden heute, aufgrund ihrer kardiovaskulären Nebenwirkungen nicht mehr als First - line Therapie eingesetzt, obwohl ihre Wirkung außer Zweifel steht.

#### **LHRH Agonisten**

LHRH Analoga (Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin) werden als Depots subcutan verabreicht. Durch die Stimulation an der Hypophyse kommt es intermittierend zu einem LH/FSH Anstieg und in Folge zur Testosteronsteigerung.

Durch die andauernde und übermäßige Stimulierung kommt es zur Downregulation der hypophysären LHRH Rezeptoren und zu einem Absinken des Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau 2 – 4 Wochen nach Therapiebeginn. Ein Problem bei der Therapie mit LHRH Agonisten ist das sogenannte Flare – Up Phänomen welches durch den intermittierenden Anstieg des Testosteron (Testosteron - Surge) erklärt wird. Hierbei kommt es bei dem Patienten am Anfang der Therapie zu verstärkten klinischen Beschwerden wie Knochenschmerzen, obstruktive Uropathien bis hin zu Myelonkompressionen. Dieses kommt bevorzugt bei Patienten vor, welche sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden. Eine anfängliche Kombinationstherapie mit LHRH Analoga und Antiandrogenen senkt das Risiko des Patienten ein solches Phänomen zu erleiden.

### **LHRH Antagonisten**

Ein weiterer Lösungsweg für dieses Problem sind LHRH Antagonisten, da hier der intermittierende Testosteronanstieg ausbleibt. In den USA ist bis jetzt ein LHRH Antagonist zur Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms zugelassen (Abarelix). Die Nachteile von Abarelix gegenüber den LHRH Analoga sind ein großes Risiko einer allergischen Reaktion, die intramuskuläre Gabe und fehlende vergleichbare Depotpräparate. In Österreich ist ein Vertreter dieser Substanzgruppe auch bereits zugelassen: Firmagon (Degarelix). Im ersten Monat müssen 3 Applikationen vorgenommen werden, dann einmal monatlich.

### **Chirurgischer Androgenentzug**

Im Gegensatz zur medikamentösen Kastration kann man eine bilaterale Orchiektomie durchführen. Bei der Orchiektomie nach Riba wird nur der Hoden entfernt und der Nebenhoden, der Samenstrang und die Tunica albuginea verbleiben im Skrotum, was einerseits zu einem bessern kosmetischen Ergebnis führt und andererseits für den Patienten sicher psychologisch annehmbarer ist. Ein Abfallen des Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau <50 ng/ml erfolgt

innerhalb von 12 Stunden. Die Orchiektomie ist eine einfache, kostengünstige und komplikationsarme Therapie.

### **1.9.2.3 Androgenrezeptorblockade**

#### **Monotherapie**

Eine weitere medikamentöse Therapieoption stellen die Antiandrogene dar. Diese binden an die Testosteronrezeptoren der testosteronsensitiven Zellen und blockieren diese. Es gibt steroidale (Zyproteronacetat) und nicht steroidale (Biclutamid, Nilutamid, Flutamid) Antiandrogene. Während die nicht steroidalen Antiandrogene den Testosteronspiegel nicht beeinträchtigen, senken die steroidalen Antiandrogene wegen ihres chemischen Grundgerüsts zusätzlich über eine negative Rückkopplung im Hypothalamus den Testosteronspiegel.

#### **Kombination mit Androgenentzug (MAB)**

Die verschiedenen Therapeutika können auf unterschiedliche Art angewendet werden. Medikamentöse bzw. chirurgische Kastration und antiandrogene Therapie können sowohl als Monotherapie als auch als Kombinationstherapie durchgeführt werden. Kombiniert man eine Kastration mit einer antiandrogenen Therapie so spricht man von der MAB (maximale Androgen Blockade). Auf diese Weise wird dann das Testosteron, welches von der Nebennierenrinde produziert wird zusätzlich blockiert. Diese Methode ist natürlich die teuerste.

#### **Intermittierende Androgenblockade**

Eine weitere Therapieform ist die intermittierende Androgenblockade. Hierbei wird die Androgenblockade nach festgesetzten PSA Werten immer wieder unterbrochen. Diese Form erhöht durch weniger Nebenwirkungen die

Lebensqualität des Patienten. Weiters könnten durch die Pausierung Resistenzentwicklungen vermieden werden.

### **Nebenwirkungen**

Als Nebenwirkung treten bei der med. und chir. Kastration erektile Dysfunktion, Osteoporose, Hitzewallungen, Anämie, Stoffwechselstörungen und Muskelschwäche (Sarkopenie) auf. Die antiandrogene Monotherapie ist in der Regel nebenwirkungsärmer und kann zu Gynäkomastie, sexueller Dysfunktion, gastrointestinalen Beschwerden, Leberschäden und vereinzelt zu Hitzewallungen führen.

#### **1.9.2.4 Chemotherapie**

Infolge einer Progredienz der Karzinomkrankung unter antihormoneller Therapie spricht man von einem hormonrefraktären Prostatakarzinom. Zudem ist beim hormonrefraktären Prostatakarzinom der Testosteronspiegel des Patienten im Kastrationsniveau. Unter Berücksichtigung der Situation des einzelnen Patienten kann eine Therapie mit Docetaxel begonnen werden. Standardmäßig werden 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Docetaxel in 3 – wöchigem Abstand verabreicht. Bei asymptomatischen Patienten sollte die Indikation sorgfältig gestellt werden, da die Chemotherapie nicht unerhebliche Nebenwirkungen hat. Die Chemotherapie dient in erster Linie zur Symptomlinderung des Patienten. Für Docetaxel konnte ein Überlebensvorteil von etwa 3 Monaten nachgewiesen werden. Ergänzend zur systemischen Chemotherapie hat sich die Gabe von Steroiden als nützlich erwiesen.<sup>61,62</sup>

### **1.9.3 Therapie des biochemischen Rezidivs**

#### **Therapie des biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie**

Bei zwei aufeinanderfolgenden steigenden PSA Werten über 0,2 ng/ml gemessen im Abstand von mindestens zwei Wochen spricht man von einem biochemischen Rezidiv. Dieses bedarf dann keiner bioptischen Verifizierung mehr. Primär sollte bei Vorliegen eines biochemischen Rezidivs versucht werden festzustellen ob dieses lokal oder bereits systemisch ist, wenn eine lokale Rezidivtherapie in Frage kommt. Dieses sollte anhand von PSA Doubling time, Latenzzeit zwischen Rezidiv und kurativer Behandlung, und Gleason Score erfolgen. Als prognostisch ungünstig kann hier eine Doubling time <3 Monate, eine kurze Latenzzeit und ein Gleason Score >7 gewertet werden.

Bei einem Rezidiv mit einem PSA <10 ng/ml sollte keine Skelettszintigraphie durchgeführt werden.

Als Therapie kommen bei einem biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie das Watchful waiting Protokoll oder eine Salvageradiotherapie mit mindestens 66 Gy in Frage. Die Salvageradiotherapie ist die einzige kurative Option bei einem biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie. Diese Entscheidung sollte in Zusammenschau aller Befunde und nach eingehender Aufklärung des Patienten erfolgen. Um bei der Salvageradiotherapie den besten Erfolg zu erzielen sollte diese bei einem PSA <0,5 ng/ml begonnen werden. Bei initial negativen Lymphknoten ist die Bestrahlung dieser im Falle einer Salvageradiotherapie nicht unbedingt erforderlich.<sup>61</sup>

#### **Therapie des biochemischen Rezidivs nach Strahlentherapie**

Von einem biochemischen Rezidiv nach Strahlentherapie spricht man wenn zwei PSA Werte >2 ng/ml als der PSA Nadir sind. Schwierigkeiten kann hierbei das PSA Bouncing bereiten. Zur Sicherung der Diagnose sollte eine Biopsie (nach Ausschluss eines möglichen PSA Bouncings) durchgeführt werden. Diese sollte

durch einen Pathologen befundet werden, welcher Erfahrung mit Gewebeproben nach Strahlentherapie hat, um falsch positive Befunde zu vermeiden.

Als Therapieoption kommen das Watchful waiting Protokoll und die Salvageprostatektomie in Frage. Im Falle einer Salvageprostatektomie sollte die Diagnose im Vorfeld durch eine Biopsie gesichert werden. Die Rate an Komplikationen ist die der Salvageprostatektomie höher als bei primärer Operation. Insbesondere sind die Ergebnisse in Bezug auf Kontinenz und erektile Funktion schlechter.<sup>61</sup>

#### **1.9.4 Symptomatische Therapie des Prostatakarzinoms**

Beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom treten bei den Patienten aufgrund der Fernmetastasierung und des lokal verdrängenden Wachstums verschiedene klinische Symptome auf. Im Rahmen einer palliativen Behandlung versucht man diese zu lindern. Bei subvesikalen Harnabflussstörungen besteht die Möglichkeit einer TURP oder des Einlegen von Stents zur Verfügung.

Liegt das Problem supravesikal kann man eine perkutane Nephrostomie, eine Ureterokutaneostomie, einen reno-vesikaler Bypass, Ureterstents oder eine palliative Radiotherapie durchführen. Bewährt hat sich hierbei die äußere Harnableitung über die perkutane Nephrostomie. Diese Eingriffe sollten aufgrund der palliativen Situation besonders bei Patienten mit kastrationsrefraktärem Karzinom eher restriktiv gestellt werden.<sup>63</sup>

Liegt bei dem Patienten eine ossäre Metastasierung vor, können diese von extern bestrahlt werden um lokale Beschwerden zu lindern. Im Falle einer generalisierten Skelettkarzinose hat sich die Therapie mit Radionukliden als nützlich erwiesen.

Zudem sollte im Falle einer ossären Metastasierung im 4 - wöchentlichen Abstand 4 mg Zolendronat, unter gründlicher Indikationsstellung gegeben werden. Zolendronat dient zur Prävention von durch Knochenmetastasen verursachten Komplikationen und wirkt nur bei osteolytischen Knochenmetastasen. Bei einer Therapie mit Zolendronat ist vor allem auf die Nierenfunktion und den Zahnstatus

zu achten, da es unter der Therapie zu aseptischen Kiefernekrosen kommen kann.

Im Rahmen der palliativen Therapie soll der Patient auch einer adäquaten analgetischen Therapie zugeführt werden.<sup>29,45,64</sup>

### **1.9.5 Experimentelle Therapie des Prostatakarzinoms**

Derzeit werden bei der Therapie des Prostatakarzinoms vorwiegend 2 experimentelle Ansätze verfolgt. Zum einen ist es möglich die Prostata mittels eines kryochirurgischen Eingriffes oder mittels High – intensity Ultraschalls zu „entfernen“.

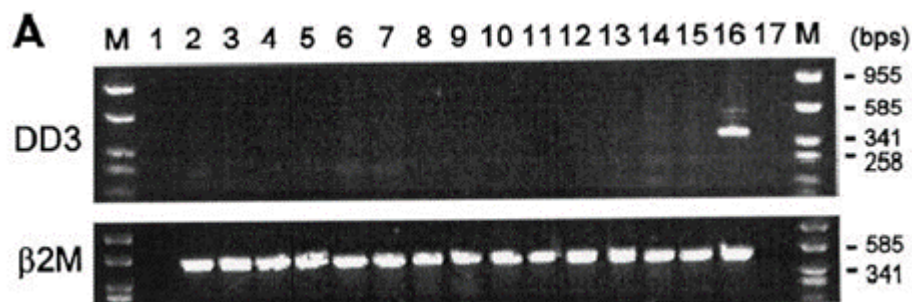
Bei der Kryoablation wird die Prostata von transrektal her über Kältesonden auf etwa  $-40^{\circ}\text{C}$  vereist. Die Technik sollte bei Patienten mit einem lokal begrenzten Karzinom, einem Prostatavolumen von  $\leq 40\text{ ml}$ , einem  $\text{PSA} < 20\text{ ng/ml}$  und einem Gleason Score  $< 7$  angewendet werden. Langzeitergebnisse stehen derzeit noch aus. Das 5 Jahres Überleben ist derzeit bei Low – risk Karzinomen bei dieser Therapiemethode schlechter als bei der radikalen Prostatektomie.

Bei der High – intensity Ultraschall Methode wird das Prostatagewebe auf etwa  $65^{\circ}\text{C}$  erhitzt und somit zerstört. Diese Methode ist sehr zeitaufwendig (etwa 1 Stunde für 10g Prostata) und zurzeit noch nicht gut untersucht.<sup>45</sup>

## 1.10 Der PCA3 Test

### Grundlegendes

Bussemakers et. al. konnten 1999 in 53 von 56 Prostatapräparaten nach radikaler Prostatektomie im Tumoranteil der Prostata eine cDNA nachweisen, welche in diesen Tumoren im Vergleich zum gesunden Prostataanteil um das 10 bis 100 - fache überexprimiert ist. Sie nannten diese DD3. Die Überexprimierung scheint ein früher Prozess in der Genese des Prostatakarzinoms zu sein, da das DD3 in 53 von 56 Tumoren nachgewiesen werden konnte. Es wurden ebenfalls Metastasen von Prostatakarzinomen untersucht wobei in allen DD3 nachgewiesen werden konnte. In weiteren Testes bei denen Reverse Transcriptase PCRs mit DD3 Primern durchgeführt wurden, konnten in 18 verschiedenen menschlichen Geweben keine DD3 Produkte nachgewiesen werden, wie man in Abbildung 5 sieht.



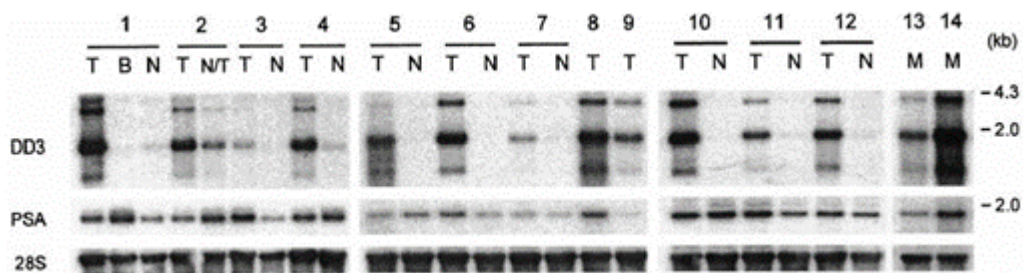
RT-PCR mit DD3 spezifischen Primern. DD3 ist sehr prostataspezifisch da es in keinem anderen Gewebe nachgewiesen werden konnte. M: Marker; 1+17: Negativkontrollen; 2: Hoden; 3: Samenbläschen; 4: Ovar; 5: Plazenta; 6: Herz; 7: Duodenum; 8: Rückenmark; 9: Milz; 10: Gehirn; 11: Arterie; 12: Lunge; 13: Leber; 14: Skelettmuskel; 15: Blase; 16: Prostata; beta2M zur Kontrolle;

**Abbildung 3:** RT-PCR mit DD3 spezifischen Primern in verschiedenen Geweben

Somit ist DD3 ein prostataspezifischer Marker. Ebenfalls wurden Testes mit anderen Tumoren und Zelllinien gemacht, wobei bei keinem dieser eine Exprimierung von DD3 nachgewiesen werden konnte. Weiters gibt es bis dato

keinen Hinweis, dass das DD3 Gen ein Protein kodiert. Das DD3 Gen ist auf dem Chromosom 9q21–22 lokalisiert.

Um DD3 mit dem PSA vergleichen zu können, wurde aus Tumoren sowohl DD3 als auch PSA bestimmt. Hierbei konnte man aufgrund des PSA keine klare Aussage zwischen maligne und nicht-maligne machen im Gegensatz zu DD3. Wie in Abbildung 6 zu erkennen ist, kann man anhand von DD3 sehr wohl zwischen Tumor und Nichttumor unterscheiden, während dies mit PSA unmöglich ist.<sup>65</sup>



Northern Blot mit DD3 und PSA Proben. T=Tumor; B=BPH; N=normales Prostatagewebe; N/T=normales Prostatagewebe + 10% Tumor; M=Lymphknotenmetastasen; 28s zur Kontrolle; Es wurden jeweils gleiche Mengen an mRNA verwendet.

**Abbildung 4:** Vergleich PSA und DD3 bei Tumoren und Lymphknotenmetastasen

Hessels et al. konnten zeigen, dass auch in Tumoren mit < 10% Karzinomzellen DD3 um das 11 fache gegenüber gesundem Prostatagewebe überexprimiert ist. Somit ist es möglich auch Tumoren mit wenig malignen Zellen mit der Methode zu erfassen.<sup>66</sup>

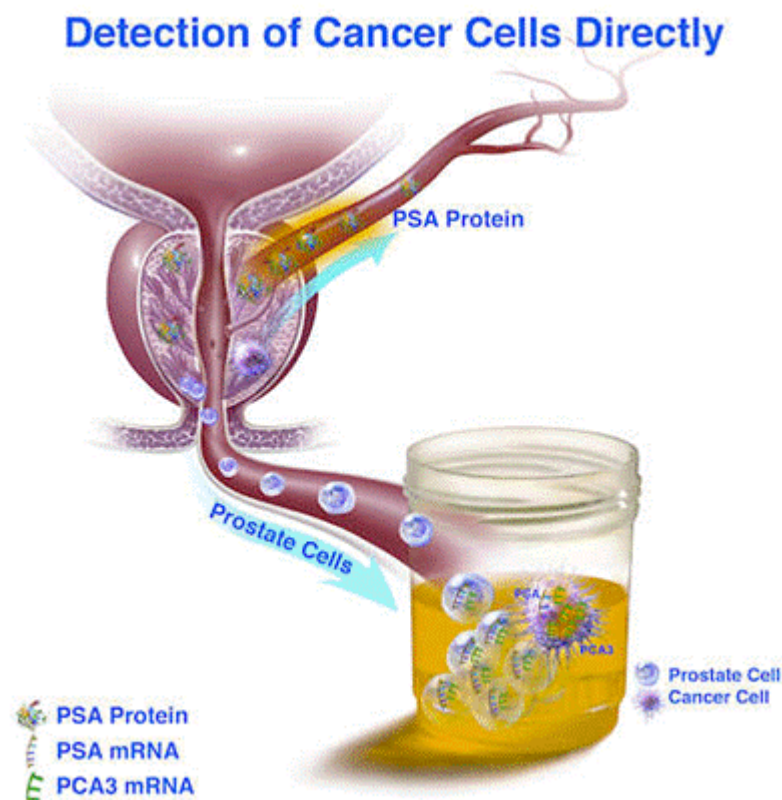
### Durchführung des Testes

Zur Bestimmung des PCA3 Scores benötigt man Harn des Patienten, der unmittelbar nach einer DRE gesammelt werden muss. Bei der DRE muss die Prostataoberfläche etwa 1 cm eingedrückt werden und pro Lappen jeweils dreimal von der Basis bogenförmig zur Spitze kräftig bestrichen werden.

Durch den Druck und das Bestreichen gelangen Zellen durch die Ausführungsgänge der Prostata Drüsen in den Harntrakt, wo sie dann im Urin unmittelbar nach der DRE gesammelt werden. Die Urinmenge sollte zwischen 20 und 30 ml betragen, wobei mindestens 2,5 ml zur Durchführung des Testes benötigt werden.

Danach wird die Probe fünfmal gewendet und dann 2,5 ml ins Transportgefäß gegeben. Dieser Vorgang muss innerhalb von 4 Stunden passieren wenn die Probe zwischen 2 und 8 °C gelagert wird. Die Probe ist dann im Transportgefäß bei Temperaturen unter 30 °C 7 Tage lang haltbar.<sup>67</sup>

Abbildung 5 zeigt wie die PSA und PCA3 Zellen gesammelt werden.



**Abbildung 5:** Sammlung von PCA3 und PSA mRNA<sup>68</sup>

### **Auswertung des PCA 3 Testes**

Zuerst werden die PSA mRNA und die PCA3 mRNA in der Urinprobe mittels Target Capture isoliert. Hierbei werden Oligonucleotide, welche komplementär zu den Zielsequenzen sind und magnetisch markiert sind in die Testlösung gegeben. Somit können die jeweiligen mRNAs in der Probe markiert werden. Durch Reinigungsvorgänge wird dann das nicht benötigte Material verworfen.

Danach werden von den mRNAs durch verschiedene Enzyme die jeweiligen DNAs erstellt. Polymerasen stellen dann mit chemilumineszent markierten Nukleinsäuren multiple RNA Kopien der DNA her. Diese können dann dank der Markierung mit einem Luminometer gemessen werden und auf die jeweilige Menge geschlossen werden.

Danach wird der PCA3 Score mit der Formel  $(\text{PCA3 mRNA}/\text{PSA mRNA}) \times 1000$  berechnet.<sup>67</sup>

## 2 Material und Methoden

Im Zeitraum zwischen dem 1. Juli 2008 und dem 30. Juni 2009 wurde an der Universitätsklinik für Urologie des LKH Graz bei 173 Patienten eine transrektale ultraschallgestützte Re-biopsie nach einem Saturationsschema der Prostata zum Nachweis eines Prostatakarzinoms durchgeführt. Die Indikation zur Re-biopsie wurde durch erfahrene Urologen unter Zuhilfenahme eines PCA3 Testes, eines PSA Testes, einer digital rektale Untersuchung und der Anzahl an Vorbiopsien gestellt.

Die Anzahl an Vorbiopsien wurde in einem sorgfältigen Anamnesegespräch und unter Vorlage vorhandener Befunde mit den Patienten erhoben.

Die Urinproben wurden unmittelbar nach der digital rektalen Untersuchung gesammelt. Hierbei wurde jeder Prostatalappen je dreimal von der Basis zur Spitze und von lateral nach medial mit Druck bestrichen, wie dies in den Herstellerangaben des Progensa PCA3 Testes ausgeführt ist.<sup>67</sup> Aus den Urinproben wurde mittels des Progensa PCA3 Test Kits der PCA3 Score ermittelt.

Das Blut für den PSA Test wurde vor der digital rektalen Untersuchung abgenommen, und jeweils im Labor des LKH Graz mit dem Roche PSA Immunoassay (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) bestimmt.

Die Biopsien wurden von auf Saturationsbiopsien spezialisierten Urologen des LKH Graz durchgeführt. Es wurden 10 Zylinder je Prostatalappen aus den peripheren Anteilen und 4 Zylinder aus der Transitionalzone entnommen. Die Saturationsbiopsien wurden ausschließlich im Rahmen eines stationären Aufenthalts durchgeführt. Anhand einer Untersuchungen mit größerer Patientenzahl an der urologischen Universitätsklinik Graz konnte bereits eine Detektionsrate von 38% gezeigt werden (Daten nicht gezeigt). Perioperativ wurden die Patienten antibiotisch abgeschirmt.

Die gewonnen Biopsiezylinder wurden am pathologischen Institut des LKH Graz von erfahrenen Uropathologen nach den gültigen Richtlinien nach Gleason<sup>69</sup> befundet.

## **2.1            Statistische Analyse**

Die Ergebnisse wurden in der Biopsiedatenbank der urologischen Universitätsklinik gesammelt und mit dem Statistikprogramm SPSS ausgewertet. Der PCA3 Score wurde als kontinuierliche Variable benutzt und die Gruppen PCA3 < 35 vs. ≥ 35 wurden als kategoriale Variablen benutzt.

Die Receiver operating characteristic Kurve (ROC) wurde verwendet um die area under the curve zu bestimmen. Weiters wurde eine univariate logistische Regressionsanalyse für die Parameter Alter, PSA, PSA Ratio, DRE, negative Vorbiopsien, PCA3 Score und PCA3 bei cut-off von 35 durchgeführt. Als binäre Variable wurde die An- bzw. Abwesenheit eines Prostatakarzinoms festgesetzt. Ergänzend dazu wurde für diese Parameter noch die Odds Ratio berechnet. Alle Testes wurden 2-seitig durchgeführt. Eine Wahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant erachtet.

## **3                Ergebnisse**

Insgesamt wurde bei 173 Patienten eine Saturationsbiopsie durchgeführt. Bei 71 Männern (41%) konnte dabei ein Karzinom nachgewiesen werden. Im Median hatten die Patienten 2 negative Vorbiopsien. Die Anzahl an negativen Vorbiopsien reichte von 1 bis 10 (siehe Tabelle 4).

In 64,8% der detektierten Karzinome handelte es sich dabei um einen Gleason Score von ≤ 6, in 19,7% von 7 und in 15,5% von > 7 (siehe Tabelle 5). Somit konnte auch in einem nicht unbedeutenden Anteil durch die Saturationsbiopsie ein high – risk Karzinom nachgewiesen werden.

<b>Vorbiopsien</b>	<b>Patienten</b>
1	60 (34,7%)
2	55 (31,8%)
3	28 (16,2%)
4	12 (6,9%)
5	9 (5,2%)
6	3 (1,7%)
7	3 (1,7%)
8	2 (1,2%)
10	1 (0,6%)

<b>Gleason Score</b>	<b>Patienten</b>
6	46 (64,8%)
7	14 (19,7%)
8	9 (12,7%)
9	1 (1,4%)
10	1 (1,4%)

**Tabelle 4: Anzahl der negativen Vorbiopsien**    **Tabelle 5: Verteilung des Gleason Score**

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 63,03 Jahre, wobei der jüngste 47 und der älteste 82 Jahre war. Das Durchschnittsalter ist in der Karzinomgruppe mit 63,94 Jahren etwas höher als in der Nichtkarzinomgruppe mit 62,4 Jahren. Das mediane Alter war 65 vs. 62. Die DRE war in 11% suspekt und in 89% insuspekt. Patienten mit einem diagnostizierten Karzinom zeigten eine höhere Rate an auffälligen digital rektalen Tastbefunden als Patienten ohne biopsisch nachweisbaren Tumor, der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

	<b>Gesamt</b>	<b>Karzinom</b>	<b>Kein Karzinom</b>	<b>p - Wert</b>
Patienten	173 (100%)	71 (41%)	102 (59%)	
Alter				
Mittelwert	63,03	63,94	62,4	0,096
Median	63	65	62	
Bereich	47 - 82	47 - 78	49 - 82	
PSA				
Mittelwert	10,66	13,02	9,01	0,003
Median	8,86	10,23	8,13	
Bereich	1,82 – 82,71	2,41 – 82,71	1,82 – 25,27	
DRE				
suspekt	19 (11%)	11 (15,5%)	8 (7,8%)	0,113
insuspekt	154 ( 89%)	60 (84,5%)	94 (92,2%)	
PCA3				
Mittelwert	58,48	71,25	49,59	0,002
Median	46	54	38	
Bereich	1 - 289	9 - 289	1 - 195	
f/t PSA				
Mittelwert	15,59	12,73	17,58	< 0,001
Median	15	11	17	
Bereich	1 - 46	1 - 38	4 - 45	
Vorbiopsien				
Mittelwert	2,38	2,04	2,62	0,097
Median	2	2	2	
Bereich	1 - 10	1 - 6	1 - 10	

**Tabelle 6: Vergleich der erhobenen Parameter aufgeteilt auf Karzinom - Nichtkarzinom**

Der PSA Test ergab in der Karzinomgruppe einen Mittelwert von 13,02 vs. 9,01 in der Nichtkarzinomgruppe. Der mediane PSA betrug 10,23 vs. 8,13. Hier konnte mit einem  $p=0,003$  ein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Weiters wurde in der Untersuchung die PSA Ratio erhoben, welche mit einem Mittelwert von 12,73% vs. 17,58% und einem Median von 11% vs. 17% ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zeigte ( $p<0,001$ ).

Der Unterschied beim PCA 3 Score war mit einem Mittelwert von 71,25 in der Karzinomgruppe vs. 49,59 in der Nichtkarzinomgruppe und einem Median von 54 vs. 38 mit einem  $p=0,002$  ebenfalls statistisch signifikant.

Sämtliche erhobene Parameter sind in Tabelle 6 angeführt.

Bei einem cut-off von 35 errechnen sich für den PCA3 Test eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 39%. Der negativ prädiktive Wert beträgt 69% und der positiv prädiktive Wert beträgt 46%.

	<b>Odds Ratio (95% KI)</b>	<b>p - Wert</b>	<b>AUC</b>
<b>Alter</b>	1,038 (0,989 – 1,088)	0,127	0,574
<b>PSA</b>	1,102 (1,033 – 1,176)	0,003	0,634
<b>f/t PSA</b>	0,914 (0,872 – 0,958)	<0,001	0,691
<b>DRE</b>	2,154 (0,819 – 5,663)	0,120	0,538
<b>Negative Vorbiopsien</b>	0,777 (0,623 – 0,969)	0,025	0,571
<b>PCA3</b>	1,011 (1,003 – 1,018)	0,005	0,640
<b>PCA3 cut-off 35</b>	1,900 (0,976 – 3,698)	0,059	0,569

**Tabelle 7: Univariate logistische Regressionsanalyse zur Vorhersage des Biopsieergebnisses**

Bei der univariaten logistischen Regressionsanalyse konnte für PSA ( $p=0,003$ ), f/t PSA ( $p<0,001$ ), negative Vorbiopsien ( $p=0,025$ ) und für PCA3 ( $p=0,005$ ) eine statistische Signifikanz gezeigt werden. Für Alter, DRE und dem PCA3 bei einem cut-off von 35 konnte in der univariaten logistischen Regressionsanalyse keine Signifikanz gezeigt werden (siehe Tabelle 7).

Die ROC Analyse ergab für die PSA Ratio die höchste Vorhersagegenauigkeit mit einer AUC=0,691. Die Vorhersagegenauigkeit für den PCA3 Score ergab eine AUC=0,640 und ist somit etwa 5% niedriger als die der PSA Ratio. Für den PCA3 cut-off von 35 wurde eine Vorhersagegenauigkeit von AUC=0,569 errechnet (siehe Diagramme 2 und 3).

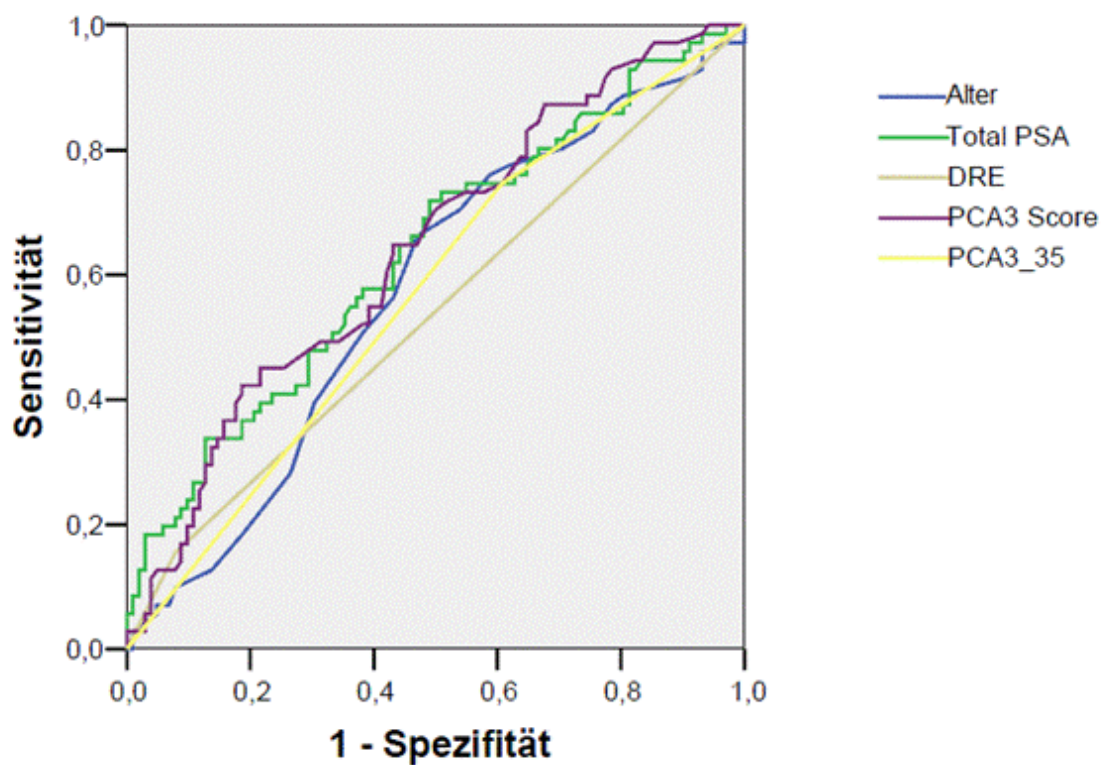


Diagramm 2: ROC Kurve für Alter, PSA, DRE, PCA3 und PCA3 cut-off 35

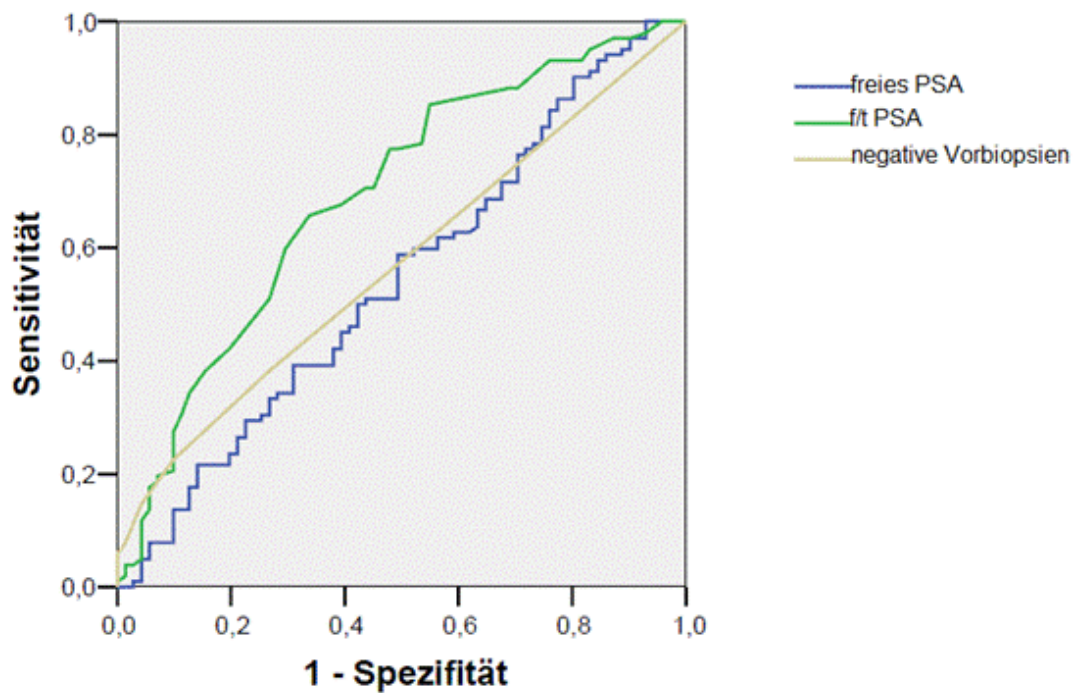


Diagramm 3: ROC Kurve für Free PSA, PSA Ratio und negative Vorbiopsien

#### 4 Diskussion

Die Problematik in der Diagnostik des Prostatakarzinoms ist bislang, dass es keinen zuverlässigen Test gibt mit welchem unnötige Re-biopsien vermieden werden können. Immerhin geht eine Prostatabiopsie mit vermehrten Kosten, höherer Komplikationsrate und nicht zuletzt mit einer vermehrten psychischen Belastung des Patienten einher. Aufgrund dieser Problematik wurde der PCA3 Test entwickelt. Bislang stützte sich die Entscheidung zur Re-biopsie auf den PSA Wert und dessen daraus zu berechnenden Werten, den Befund der DRE, dem Alter des Patienten und der Anzahl bzw. den Ergebnissen der Vorbiopsien. Mit

dem PCA3 Score wurde ein neuer vielversprechender Parameter geschaffen, der diese Entscheidung verbessern sollte. Das Ziel des PCA3 Test sollte es deshalb sein unnötige Re-biopsien zu vermeiden. Der PSA Test ist zwar prostataspezifisch, eignet sich aber im Bereich zwischen 4 ng/ml und 10 ng/ml nicht sehr gut um zwischen Karzinom und Nichtkarzinom unterscheiden zu können.<sup>36</sup>

Bussemakers<sup>65</sup> et al. konnten zeigen, dass PCA3 prostataspezifisch und zudem auch prostatakarcinomspezifisch ist.

Bislang wurde der PCA3 Test in verschiedenen Studien auf seine Zuverlässigkeit und Aussagekraft untersucht.

Marks<sup>70</sup> et al führten 2007 bei 226 Patienten, welche bereits mindestens eine negative Vorbiopsie hatten, eine Re-biopsie durch und bestimmten den PCA3 Score und den PSA Wert. Die AUC für den PCA3 Test war 0,678 und die AUC für den PSA Test war 0,524. Der Unterschied zwischen diesen beiden Werten war statistisch signifikant. Bei einem PCA3 cut-off von 35 errechneten sie eine Sensitivität von 58%, eine Spezifität von 72% und eine Odds ratio von 3,6. In 27% konnte hier ein Karzinom nachgewiesen werden.

Deras<sup>71</sup> et al konnten zudem in einem Kollektiv von 552 Patienten zeigen, dass der PCA3 Score nicht mit zunehmendem Prostatavolumen steigt. Die AUC für den PCA3 Test war 0,686. In einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse errechneten sie im Basismodell mit den Parametern Prostatavolumen, DRE Befund, log(SerumPSA) und log(PCA3 Score) eine AUC=0,752. Unter Wegnahme des PCA3 Scores in diesem Modell errechneten sie eine AUC=0,672. Die Sensitivität bei einem cut-off von 35 war 54% und die Spezifität 74%. Die Detektionsrate betrug 36%.

Haese<sup>72</sup> et al. untersuchten ebenfalls in einer Studie mit 463 Patienten den PCA3 Test. Es handelte sich ausschließlich um Patienten mit einer oder zwei vorausgegangenen negativen Biopsien. PCA3 war der Marker mit der größten Vorhersagegenauigkeit. Die AUC war 0,658. Bei einem cut-off von 35 errechneten sie eine Sensitivität von 47% und eine Spezifität von 72%. Weiters konnten sie zeigen, dass der mediane PCA3 Score bei T2 Tumoren signifikant höher ist als bei

T1c Tumoren. Gleiches konnte für einen Gleason Score  $\leq 6$  und  $\geq 7$  gezeigt werden. Die Detektionsrate betrug 28%.

Chun<sup>73</sup> et al. konnten zeigen, dass der PCA3 Test die Kattan Kriterien für einen neuen Marker erfüllt. Sie kamen zu dem Schluss, dass der PCA3 Score als alleiniger Marker die höchste Aussagekraft besitzt. Die AUC war 0,679. Als statistisch bester PCA3 cut-off zeigte sich ein cut-off von 17. Insgesamt konnte in 39% der Patienten ein Karzinom gefunden werden. Dieser wurde in ein Nomogramm miteinbezogen. Dieses Nomogramm beinhaltet zudem auch die Parameter Alter, PSA, DRE, Prostatavolumen und die Vorbiopsie. Das Nomogramm ergab unter Ausschluss des PCA3 Scores eine AUC=0,679. Unter Einbeziehung des PCA3 Scores wurde eine AUC=0,725 berechnet. Hierbei ist der Unterschied von 4,6% signifikant.

In unserer Untersuchung wurde bei 173 Patienten der PCA3 Score bestimmt und zum Nachweis eines Prostatakarzinoms eine Saturationsbiopsie durchgeführt. Die Ergebnisse konnten die Ergebnisse der vorhergehenden Arbeiten nicht in vollem Umfang bestätigen. Der PCA3 Test war mit einem AUC=0,640 etwas schlechter als in den Vergleichsarbeiten. Für den PCA3 Score konnte zwar eine Signifikanz gezeigt werden, jedoch nicht für den cut-off von 35. Auffällig sind auch die höheren PCA3 Mittel – und Medianwerte. Weiters konnte für den PSA Test und die PSA Ratio eine statistische Signifikanz gezeigt werden. Was die Sensitivität und die Spezifität anbelangt so konnten die Ergebnisse nicht bestätigt werden. Während z.B. bei Haese et al. die Sensitivität und die Spezifität bei einem cut-off von 35 47% und 72% betragen, konnten in unserer Untersuchung eine Sensitivität und eine Spezifität von 75% und 39% ermittelt werden. Die statistische Signifikanz des PCA3 Score konnte hingegen zu den Vergleichsarbeiten bestätigt werden. In unserer Untersuchung wurden keine Patienten aufgrund einer klinischen PH ausgeschlossen. Bei allen unseren Patienten handelte es sich um eine Saturationsbiopsie mit 24 Biopsiezylindern, was in den Vergleichsarbeiten nicht der Fall war. Bei den vorgenannten Arbeiten wurden im Median 12 Prostatastanzzylinder bei der Re-biopsie entnommen. In unserer Kohorte, hatten alle Patienten im Median 2 negative Vorbiopsien und die mittlere Anzahl der

negativen Vorbiopsien betrug 2,38. Dieser Umstand verringert in dieser Gruppe üblicherweise die Chance überhaupt ein Karzinom zu finden ohnehin. Campos-Fernandes et al. berichteten in einer rezenten Arbeit von einer positiven Re-biopsierate von 18% bei der 1. Re-biopsie und von 17% in der 2. Re-biopsie<sup>74</sup>. In unserer Untersuchung wurde hingegen in 41 % der Biopsien ein Karzinom nachgewiesen. In einer anderen Untersuchung an der urologischen Universitätsklinik mit einer höheren Patientenzahl wurde ebenfalls eine Detektionsrate von 38% erreicht (Daten nicht gezeigt). Dieser Umstand scheint dadurch begünstigt zu sein, dass die Saturationsbiopsien ausschließlich nach einem strikt lateralen Schema mit zusätzlichen 4 TZ Biopsien durchgeführt werden. Verglichen zu den geringeren Detektionsraten der vorgenannten Studien, könnte die sehr hohe Rate an positiven Re-biopsien für die höhere Sensitivität und geringere Spezifität in unserer Analyse verantwortlich sein.

## **5 Conclusio**

In der Untersuchung konnte anhand eines klinischen Patientengutes im Rahmen einer Saturationsbiopsie die statistische Signifikanz des PCA3 Test gezeigt werden. Aufgrund der vergleichbaren doch eher niedrigen Spezifität bei einem cut-off von 35 muss der PCA3 Score bei der Entscheidung zur Re-biopsie mit Sorgfalt betrachtet werden und sollte nicht als alleiniges Kriterium genommen werden. Vielmehr kann der PCA3 Test als ergänzendes diagnostisches Mittel zur Indikation zur Re-biopsie gesehen werden. Der klinische Nutzen zur Vermeidung unnötiger Saturationsbiopsien ist in unserem Kollektiv aber als gering einzuschätzen.

# Literatur

---

- <sup>1</sup> Heidenreich A, Varga Z, Knobloch R v. Extending pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J. Urol* 2002; 167: 1681 - 6
- <sup>2</sup> Lippert H. Lehrbuch Anatomie. 6<sup>th</sup> ed. Hannover: Urban & Fischer; 2003; 454 - 78
- <sup>3</sup> Waldeyer A. Anatomie des Menschen. Erster Teil. 6th ed. Berlin: Walter de Gruyter & Co; 1969; 275 - 80
- <sup>4</sup> <http://www.krebsinformationsdienst.de/bilder/Prostata1.gif> 2.11.2009
- <sup>5</sup> Bucher O, Wartenberg H. Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 12th ed. Bern: Verlag Hans Huber; 1997; 362
- <sup>6</sup> Junqueira, Carneiro, Histologie 6th ed. München: Springer Verlag; 2004; 383
- <sup>7</sup> Hautmann R, Huland H. Urologie. 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2006; 229 - 41
- <sup>8</sup> Neumeister B, Besenthal I, Böhm BO. Klinikleitfaden Labordiagnostik. München: Elsevier ; 2008; 363 - 86.
- <sup>9</sup> [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/index.html) 07.12.2009
- <sup>10</sup> Urbas E, Leitner B, Hackl M, Klimont J, Vutuc C. Österreichischer Todesursachenatlas 1998/2004. 1st ed. Wien: Statistik Austria; 2007; 172 - 3
- <sup>11</sup> Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *The Lancet* 2003; 361(9360): 859 - 64
- <sup>12</sup> Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. *Urology* 2003; 62(6/1): 3 - 12
- <sup>13</sup> Noldus J, Graefen M, Haese A, Henke RP, Hammerer P, Huland H. Stage migration in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 38: 74–8
- <sup>14</sup> [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/020532.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/020532.html) 07.12.2009
- <sup>15</sup> Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence, and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002; 90: 162 - 73
- <sup>16</sup> [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/index.html) 07.12.2009
- <sup>17</sup> [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006/browse\\_csr.php?section=23&page=sect\\_23\\_table.04.html](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/browse_csr.php?section=23&page=sect_23_table.04.html) 07.12.2009
- <sup>18</sup> [http://www.rki.de/cln\\_169/nn\\_204078/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/Neuerkrankungen/neuerkrankungen\\_\\_node.html?\\_\\_nnn=true](http://www.rki.de/cln_169/nn_204078/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/Neuerkrankungen/neuerkrankungen__node.html?__nnn=true) 07.12.2009
- <sup>19</sup> American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2008. Atlanta: American Cancer Society; 2008
- <sup>20</sup> Cook LS, Goldoft M, Schwartz SM et al. Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States and their descendants. *J Urol* 1999; 161: 152 – 155
- <sup>21</sup> Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH et al. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 652 – 61
- <sup>22</sup> Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol* 2002; 168: 906 - 13
- <sup>23</sup> Haas GP, Sakr WA. Epidemiology of prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 273 - 87
- <sup>24</sup> Hsing AW. Hormones and prostate cancer: what's next?. *Epidemiol Rev* 2001; 23: 42 - 58
- <sup>25</sup> Epstein JI, Potter SR. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies. *J Urol* 2001; 166(2): 402 - 10
- <sup>26</sup> Iczkowski KA, MacLennan GT, Bostwick DG. Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1489 - 95
- <sup>27</sup> Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP, Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005; 173(1): 70 - 2

- 
- <sup>28</sup> [http://prostate-cancer.org/education/staging/img/Dowd\\_GleasonScoreFig1.jpg](http://prostate-cancer.org/education/staging/img/Dowd_GleasonScoreFig1.jpg) 10.12.2009
- <sup>29</sup> Jocham D, Miller K. Praxis der Urologie Band 2. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2003; 174-224
- <sup>30</sup> Böcker W, Denk H, Heitz P, Moch H. Pathologie. 4th ed. München: Elsevier Urban und Fischer Verlag; 2008; 895-9
- <sup>31</sup> Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999; 161(3): 835 - 9
- <sup>32</sup> Richardson TD, Wojno KJ, Liang LW, Giacherio DA, England BG, Henricks WH, Schork A, Oesterling JE. Half-life determination of serum free prostate – specific antigen following radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 1996; 48(6A): 40 - 4
- <sup>33</sup> <http://www.mskcc.org/applications/nomograms/prostate/PsaDoublingTime.aspx> 15.12.2009
- <sup>34</sup> Benecchi L, Pieri AM, Pastizzaro CD, Potenzoni M. Optimal Measure of PSA Kinetics to Identify Prostate Cancer. *Urology* 2008; 71(3): 390 - 4
- <sup>35</sup> Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270: 860 - 4
- <sup>36</sup> Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279: 1542 - 7
- <sup>37</sup> Pannek J, Brands FH. Zusätzliche Hilfen bei der Erkennung von Prostatakarzinomen? *Der Urologe A* 2000; 39: 324 - 9
- <sup>38</sup> Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *NEJM* 2009; 360: 1320 - 8
- <sup>39</sup> Eckersberger E, Finkelstein J, Sadri H, et al. Screening for Prostate Cancer: A Review of the ERSPC and PLCO Trials. *Rev Urol* 2009; 11(3): 127 - 33
- <sup>40</sup> Loch T. Computergestützter transrektaler Ultraschall (C-TRUS) in der Diagnostik des Prostatakarzinoms, *Der Urologe A* 2004; 43: 1377 - 84
- <sup>41</sup> Seitz M, Scher B, Scherr M, Tilki D, Schlenker B, Gratzke C, Schipf A, Stanislaus P, Müller-Lisse U, Reich O, Stief C. Bildgebende Verfahren bei der Diagnose des Prostatakarzinoms. *Der Urologe* 2007; 46: 1435 - 48
- <sup>42</sup> Beissert M, Lorenz R, Gerharz EW. Sinnvolle bildgebende Diagnostik des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. *Urologe* 2008; 47:1405 - 16
- <sup>43</sup> Augustin H, Fritz GA, Ehammer T, Auprich M, Pummer K. Accuracy of 3-Tesla magnetic resonance imaging for the staging of prostate cancer in comparison to the Partin tables. *Acta Radiol* 2009; 50(5): 562 - 9
- <sup>44</sup> Shariat SF, Roehrborn CG. Using Biopsy to detect Prostate Cancer. *Rev Urol* 2008; 10(4) : 262 - 80
- <sup>45</sup> Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. Guidelines on prostate cancer. eau 2009  
[http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2009/Full/Prostate\\_Cancer.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Prostate_Cancer.pdf) 02.12.2009
- <sup>46</sup> Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int* 2000; 85(6): 682 - 5.
- <sup>47</sup> Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006; 175(5): 1605 - 12
- <sup>48</sup> Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol*. 2001; 165(5):1554 - 9
- <sup>49</sup> Djavan B, Waldert M, Zlotta A, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *J Urol*. 2001; 166(3): 856 - 60
- <sup>50</sup> Fink KG, Hutarew G, Lumper W, et al. Prostate cancer detection with two sets of ten-core compared with two sets of sextant biopsies. *Urology* 2001; 58(5): 735 - 39

- 
- <sup>51</sup> Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol*. 2006; 175(3 Pt 1): 820 - 34
- <sup>52</sup> Presti JC. Repeat prostate biopsy—when, where, and how. *Urologic Oncology* 2009; 27:312 - 4
- <sup>53</sup> D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11): 969 - 74
- <sup>54</sup> Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical Results of Long-Term Follow-Up of a Large, Active Surveillance Cohort With Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1 - 7
- <sup>55</sup> Loidl W. Active Surveillance. *Urologie und Urogynäkologie* 2005; 12(1): 15 - 17
- <sup>56</sup> Roemeling S, Schröder FH, Bangma CH. Prostate cancer Research International: Active Surveillance (PRIAS) Guideline and study for the expectant management of localized prostate cancer with curative intent.  
[http://www.erspc-media.org/media/publications/PRIAS%20Project\\_background.pdf](http://www.erspc-media.org/media/publications/PRIAS%20Project_background.pdf) 10.02.2010
- <sup>57</sup> D'Amico A, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer; a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(3): 289 - 95
- <sup>58</sup> Zwergel U. Facharztprüfung Urologie. München: Elsevier; 2008: 1-34
- <sup>59</sup> Stoiber F, Costamoling W, Schorn A, et al. Brachytherapie - aus der Sicht eines Kompetenzzentrums. *Journal für Urologie und Urogynäkologie* 2006; 13(4): 7 - 9
- <sup>60</sup> Schlomm T, Börgemann C, Heinzer H, Rübber H, Huland H, Graefen M. Stellenwert der Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom. *Der Urologe* 2009; 48: 37 - 45
- <sup>61</sup> Röllig C, Nothacker M, Weinbrenner S. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. *Deutsche Gesellschaft für Urologie* 2009; 116 - 58
- <sup>62</sup> Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger M, and TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med* 2004;351(15):1502 - 12
- <sup>63</sup> Pflüger H, Zechner O. Die Behandlung sub- und Supravesikaler Harnabflußbehinderungen beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom. *Journal für Urologie und Urogynäkologie* 2004;11(3): 16 - 8
- <sup>64</sup> Weckermann D, Harzmann R. LHRH-Antagonisten versus LHRH-Analoga, *Uronews* 2004; 4: 36 - 38
- <sup>65</sup> 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 - 9
- <sup>66</sup> 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
- <sup>67</sup> GEN-PROBE® PCA3 Assay, Rev B.  
<http://www.prostateuk.org/prostatenews/images/20090301Fig1.jpg> 20.12.2009
- <sup>68</sup> Gleason DJ, Mellinger GT, Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111: 58 - 64
- <sup>69</sup> Marks LS, Fradet Y, Deras IL, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007; 69: 532 - 5
- <sup>70</sup> Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008; 179(4): 1587 - 92
- <sup>71</sup> 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. *Eur Urol* 2008; 54: 1081 - 8
- <sup>72</sup> Chun F, de la Taille A, van Poppel H, et al. Prostate Cancer Gene 3 (PCA3): Development and Internal Validation of a Novel Biopsy Nomogram. *Eur Urol* 2009; 56: 659 - 68

---

<sup>74</sup> Campos-Fernandes JL, Bastien L, Nicolaiew N, et al. Prostate Cancer Detection Rate in Patients with Repeated Extended 21-Sample Needle Biopsy. *Eur Urol* 2009; 55: 600 - 9