

Urologische Klinik München-Planegg

Chefärzte: Prof. Dr. med. Martin Kriegmair



**Prüfung der Validität des PCA3-Testverfahrens
mit PCA3 Score > 100
und
einem PSA-Wert von max. 10 ng/ml**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Fabian Walter Klampke

aus Berlin

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Kriegmair

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Alexander Karl

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Julia Lenk

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 20.05.2021

meiner Frau

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Anatomie und Funktion der Prostata	1
1.2	Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms	2
1.3	Maligne Veränderungen der Prostata	5
1.3.1	Definitionen	5
1.3.2	Pathologie	5
1.3.3	Risikostratifizierung	6
1.3.3.1	Gleason-Score	6
1.3.3.2	TNM-Klassifikation	7
1.4	Diagnostische Verfahren zur Früherkennung des Prostatakarzinoms	9
1.4.1	Der PSA-Test	10
1.4.2	Der PCA3 Score	14
1.4.3	Weitere Verfahren	16
1.4.3.1	Ultraschall-basierte Verfahren	16
1.4.3.2	Multiparametrische Magnetresonanztomographie	16
2	Zielsetzung	18
3	Methoden	19
3.1	Datenerhebung	19
3.2	Methodische Grundlage zur Bestimmung des PSA-Werts	20
3.3	Methodische Grundlagen zur Bestimmung des PCA3 Scores	21
3.4	Statistische Auswertung	22
4	Ergebnisse	25
4.1	Diagnosepower des PCA3 Scores und des PSA-Werts	27
4.1.1	Diagnosepower des PCA3 Scores und des PSA-Werts in der Gesamtpopulation	27
4.1.2	Multifaktorielle Betrachtungen in der Gesamtpopulation	34
4.1.3	Diagnosepower des PCA3 Scores und des PSA-Werts in der Fall- und Kontrollgruppe	40

4.1.4	Multifaktorielle Betrachtungen in der Fall- und Kontrollgruppe.....	41
4.2	Einflussfaktoren auf den PCA3 Score	43
4.2.1	PSA-Wert.....	43
4.2.2	Alter der Patienten	44
4.2.3	Prostatavolumen.....	46
4.2.4	Gleason-Score.....	48
4.2.5	TNM-Klassifikation	49
4.3	Der Cut off Wert des PCA3 Scores	51
4.3.1	Cut off Wert von 35 des PCA3 Scores	52
4.3.2	Verschiebung der Cut off Werte	54
5	Diskussion	59
5.1	Diagnosepower des PCA3 Scores und des PSA-Werts in der Gesamtpopulation	59
5.2	Diagnosepower des PCA3 Scores und des PSA-Werts in Fall- und Kontrollgruppe	62
5.3	Auswertung möglicher Einflussfaktoren auf den PCA3 Score	64
5.3.1	PSA-Wert.....	64
5.3.2	Alter der Patienten	65
5.3.3	Prostatavolumen.....	66
5.3.4	Gleason-Score und TNM-Klassifikation.....	67
5.4	Cut off Werte des PCA3 Scores.....	69
6	Zusammenfassung	73
7	Literatur	75
8	Danksagung	86
9	Eidesstattliche Erklärung	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

Aa.	Arterien
ASAP	Atypical small acinar Prolifertation
AUC	Area under the curve
COX-2	Cyclooxygenase-2
DNA (DNS)	Desoxyribonukleinacid (Desoxyribonukleinsäure)
DRU	Digital-rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
ECLIA	Elektrochemielumineszenz Immuno Assay
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
Hb	Hämoglobin
IUSP	International Society of Urological Pathology
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
PCA3 oder DD3	Prostate Cancer Antigen 3
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PIN	Intraepitheliale Neoplasie
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RNA	Ribonukleinsäure
ROC-Kurve	Receiver Operation Characteristic-Kurve
sVCAM-1	Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1
TMA	Transkriptionsbasiertes Nukleinsäureamplifikationsverfahren
TNM-Klassifikation	Klassifikation nach Tumor, Nodus (Lymphknoten) und Metastasen
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UICC	Union for International Cancer Control
UTM	Urintransportmedium
VGEF	Vascular endothelial growth factor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau der Prostata	1
Abbildung 2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle in Deutschland (1999 - 2014/15) aus dem Zentrum für Krebsregisterdaten	4
Abbildung 3: Testprinzip PSA, Einstufiges Sandwichprinzip	20
Abbildung 4: PCA3 Testprinzip und PCA3 Score	22
Abbildung 5: Vergleich der gemittelten PSA-Werte und PCA3 Scores bei gut- und bösartigen Tumoren in der Gesamtpopulation	25
Abbildung 6: Unterschiede in der Tumorverteilung zwischen Fall- und Kontrollgruppe	26
Abbildung 7: Vergleich der diagnostischen Güte des PCA3 Scores und des PSA-Werts in der Gesamtpopulation (Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten 0,5)	28
Abbildung 8: Vergleich der diagnostischen Güte des PCA3 Scores und des PSA-Werts in der Gesamtpopulation (Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten 0,55)	28
Abbildung 9: Diagnostische Güte des PCA3 Scores und des PSA-Werts (kombiniert) in der Gesamtpopulation (Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten 0,5)	29
Abbildung 10: Diagnostische Güte des PCA3 Scores und des PSA-Werts (kombiniert) in der Gesamtpopulation (Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten 0,55)	30
Abbildung 11: Zusammenfassung der Diskriminanzanalysen des PCA3 Scores und des PSA-Werts mit gleichen a-priori-Wahrscheinlichkeiten (0,5)	31
Abbildung 12: Zusammenfassung der Diskriminanzanalysen des PCA3 Scores und des PSA-Werts mit gleichen a-priori-Wahrscheinlichkeiten (0,55)	32
Abbildung 13: Diagnosepower von PCA3 Score und PSA-Wert in der Gesamtpopulation mit ROC-Kurven dargestellt	33
Abbildung 14: Vergleich der diagnostischen Güte des PCA3 Scores und des PSA-Werts kombiniert mit den Faktoren Alter der Patienten und Prostatavolumen in der Gesamtpopulation (Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten 0,5)	34
Abbildung 15: Vergleich der diagnostischen Güte des PCA3 Scores und des PSA-Werts kombiniert mit den Faktoren Alter der Patienten und Prostatavolumen in der Gesamtpopulation (Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten 0,55)	35

Abbildung 16: Diagnostische Güte der Kombination von PCA3 Scores, PSA-Wert, Alter der Patienten und Prostatavolumen in der Gesamtpopulation (Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten 0,5)	36
Abbildung 17: Diagnostische Güte der Kombination von PCA3 Scores, PSA-Wert, Alter der Patienten und Prostatavolumen in der Gesamtpopulation (Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten 0,55)	37
Abbildung 18: Zusammenfassung aller Diskriminanzanalysen mit gleichen a-priori-Wahrscheinlichkeiten (0,5).....	38
Abbildung 19: Zusammenfassung aller Diskriminanzanalysen mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten, die den Anteil der tatsächlich Erkrankten in der Gesamtpopulation berücksichtigen (0,55)	39
Abbildung 20: Diagnosepower von PCA3 Score und PSA-Wert in der Kontroll- und Fallgruppe mit ROC-Kurven dargestellt.....	40
Abbildung 21: Vergleich der diagnostischen Güte des PSA-Werts, des Alters der Patienten und dem Prostatavolumen in Fall- und Kontrollgruppe (Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten 0,5)	41
Abbildung 22: Vergleich der diagnostischen Güte des PSA-Werts, des Alters der Patienten und dem Prostatavolumen in Fall- und Kontrollgruppe (Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten in der Fallgruppe 0,67 und in der Kontrollgruppe 0,42)	42
Abbildung 23: Diagnosepower von PCA3 Score bei PSA-Werten bis 4 ng/ml und größer 4 ng/ml mit ROC-Kurven dargestellt	44
Abbildung 24: Diagnosepower von PCA3 Score und PSA-Wert in den zwei Altersgruppen mit ROC-Kurven dargestellt	45
Abbildung 25: Diagnosepower von PCA3 Score und PSA-Wert in den zwei Patientengruppen mit einem Prostatavolumen bis 40 ccm und über 40 ccm mit ROC-Kurven dargestellt.....	46
Abbildung 26: Einteilung nach Risikogruppen anhand des Gleason-Scores in Fall- und Kontrollgruppe.....	48
Abbildung 27: Tumorausdehnung in Fall- und Kontrollgruppe	50
Abbildung 28: Verteilung der Patienten nach Risikoklassen auf Basis der TNM-Klassifikation in Fall- und Kontrollgruppe	51
Abbildung 29: Karzinomaufreten bei einem PCA3 Score bis 35 und über 35.....	52
Abbildung 30: Vergleich der diagnostischen Güte des PCA3 Scores bis zum Cut off von 35 und über 35 (Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten 0,5)	53

Abbildung 31: Vergleich der diagnostischen Güte des PCA3 Scores bis zum Cut off von 35 und über 35 (Diskriminanzanalysen mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten 0,55)	53
Abbildung 32: Diagnosepower des PCA3 Scores bei verschiedenen Cut off Werten in der Gesamtpopulation.....	55
Abbildung 33: Diagnosepower PCA3 Score bei verschiedenen Cut off Werten in den Subpopulationen PSA bis 4 ng/ml und über 4 ng/ml.....	56
Abbildung 34: Diagnosepower PCA3 Score bei verschiedenen Cut off Werten in der Kontrollgruppe	57
Abbildung 35: Altersstruktur in Fall- und Kontrollgruppe	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikoklassifizierung des Prostatakarzinoms nach UICC.....	8
Tabelle 2: Mittelwerte klinischer und demographischer Parameter	25
Tabelle 3: Prüfung des Zusammenhangs des Alters mit dem PCA3 Score und dem PSA-Wert.....	45
Tabelle 4: Prüfung des Zusammenhangs des Prostatavolumens mit dem PCA3 Score und dem PSA-Wert.....	47
Tabelle 5: Betrachtung verschiedener Cut off Werte in Subpopulation	58
Tabelle 6: Übersichtstabelle der Ergebnisse der Diskriminanzanalysen in der Gesamtpopulation	59
Tabelle 7: Übersichtstabelle der Ergebnisse der Diskriminanzanalysen in Fall- und Kontrollgruppe.....	62
Tabelle 8: Übersichtstabelle der Ergebnisse der Diskriminanzanalysen beim Cut off von 35	69
Tabelle 9: Zusammenfassung der verschiedenen Cut off Werte in der Gesamtstichprobe und in Subpopulation mit signifikanten ROC-Kurven (reduzierte Ergebnisse der Tabelle 5).....	71

1 Einleitung

1.1 Anatomie und Funktion der Prostata

Die ca. 20g schwere, kastaniengroße Prostata gehört wie die paarigen Bläschen und Cowperdrüsen zu den akzessorischen Geschlechtsdrüsen des Mannes. Das Prostatasekret ist für ungefähr dreißig Prozent des Ejakulats des Mannes verantwortlich. Es beinhaltet u.a. Prostaglandine für die Stimulation des Uterus, Spermin für die Motilität und Befruchtungsfähigkeit der Spermatozoen, Immunglobuline für die Immunabwehr und Proteasen für die Verflüssigung des Ejakulats. Des Weiteren wird das PSA organspezifisch in der Prostata gebildet und ähnelt in seiner Funktion den Proteasen. [1, 2, 3]

Die Prostata wird von einer fibrösen Kapsel umhüllt. In das prostatistische Stroma, das aus Bindegewebe, elastischen Fasern und glatten Muskelzellen besteht, sind 30 bis 50 tubuloalveolären Einzeldrüsen eingebettet. Auf der Länge der prostatistischen Harnröhre entleeren sich seitlich des Colliculus seminalis die Ausführungsgänge in die prostatistische Harnröhre. In den Colliculus seminalis münden die Ductus ejaculatorii, die die Prostata an derer Hinterseite perforieren und durchziehen. Kranial der Prostata, direkt paarig anliegend, befinden sich die Samenbläschen, die ebenfalls einen gewissen Anteil an der Produktion des Ejakulats haben. [1, 2, 3]

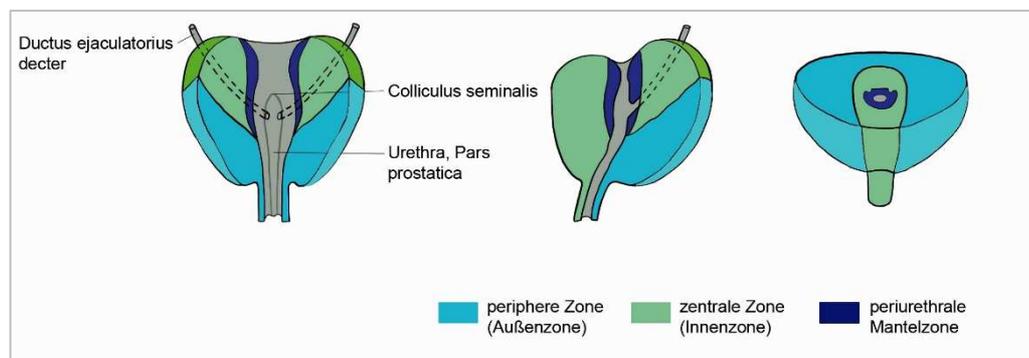


Abbildung 1: Aufbau der Prostata

Schematische Darstellung der Zoneneinteilung der Prostata nach McNeal (1988) in der ventralen Ansicht mit sektorenartig ausgeschnittenem vorderem Drüsenabschnitt (I), lateralen Ansicht als Mediansagittalschnitt (II) und von kranial (Horizontalschnitt). Abbildung nach [1], modifiziert.

Nach McNeal (1988) kann die Prostata von innen nach außen in eine periurethrale Zone, die zentrale Zone (Innenzone) sowie die periphere Zone (Außenzone) eingeteilt werden (siehe Abbildung 1). Die periurethrale Zone umfasst oberhalb des Colliculus seminalis die Harnröhre. Die zentrale Zone macht etwa ein Viertel der gesamten Prostata aus und umgibt beide Ductus ejaculatorii. Der größte Teil der Prostata fällt auf den Bereich der peripheren

Zone, welche die Hauptmasse mit fast drei Viertel des Organs ausmacht. Zwischen periurethraler Zone und Innenzone gibt es ein anteriores Segment, welches frei von Drüsen ist. Man unterscheidet in manchen Einteilungen weiterhin eine schmale Transitionszone beidseits der periurethralen Zone. [1, 2]

Über die Aa. vesicales inferiores, pudendae internae und rectales mediae wird die Prostata arteriell mit Blut versorgt. Der venöse Abfluss drainiert zusammen mit der tiefen Venae dorsalis penis über einen Plexus prostaticus in die Venae iliacae internae. Innerviert wird die Prostata aus dem Plexus hypogastrici inferiores, aus dem der Plexus prostaticus entspringt. Dieser enthält sympathische und parasympathische Fasern, die als Geflecht direkt auf der Prostatakapsel verlaufen. [1, 2, 3]

1.2 Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms

Weltweit werden jährlich mehr als eine Million Prostatakarzinome diagnostiziert. Damit macht das Prostatakarzinom bis zu fünfzehn Prozent aller Krebsdiagnosen aus. [4] Hierbei zeigen sich geografische Unterschiede: Während in Nord- und Westeuropa, Nordamerika sowie Australien bzw. Neuseeland um die 100 von 100.000 Männer erkranken, so ist die Zahl in Asien beispielsweise mit nur fünf bis zehn von 100.000 Männer deutlich geringer. [4]

In Deutschland ist das Prostatakarzinom beim Mann der am häufigsten diagnostizierte Tumor. [5] Bei 63.710 von 252.060 männlichen Krebsneuerkrankten stellt dies hierzulande anteilig sogar fast ein Viertel aller tumorbedingten Neuerkrankungen dar. Dabei steht das Prostatakarzinom an dritter Stelle mit zehn Prozent der tumorbedingten Todesfälle nach Lungen- und Kolonkarzinomen in Deutschland. [6]

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist bis dato nicht genau geklärt. Die genetische Prädisposition mit Bezug auf eine Korrelation zwischen dem familiären Hintergrund sowie ethnischen Faktoren mit einem erhöhten Risiko an Prostatakrebs zu erkranken wird fortwährend in der Forschung diskutiert. [7, 8] Verwandte ersten sowie zweiten Grades besitzen ein zwei- bis dreifach höheres Erkrankungsrisiko. [9] Sicher ist, dass Patienten mit familiärer Vorbelastung sechs bis sieben Jahre früher an Prostatakrebs erkranken können als der Durchschnitt, sodass hier eine frühere Vorsorge empfohlen wird. [7] Studien zeigen, dass Patienten mit afrikanischem Ursprung ein höheres Risiko aufweisen an Prostatakrebs zu erkranken als Asiaten. [10] Jedoch kann hier nicht nur die Ethnie als Dispositionsfaktor eine Rolle spielen. Denn wenn ein Japaner sein Lebensumfeld in die USA verlegt, so steigt sein

Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken, auf das eines Nordamerikaners. [11] Folglich wird deutlich, dass auch Umweltfaktoren einen Einfluss auf die Inzidenzrate zu haben scheinen.

Bei dem überwiegenden Anteil der Prostatakarzinome scheint nicht die Vererbung von einzelnen Genen mit hoher Penetranz für die Entstehung verantwortlich zu sein. Vielmehr wird eine Mischung von genetischen Polymorphismen mit deutlich geringerer Penetranz die entscheidende Rolle zugeteilt. [2] Hierbei wurden mittlerweile verschiedene Ansätze molekularer Veränderungen beschrieben, die beim Zusammenauftreten das Risiko eines Prostatakarzinoms erhöhen: Aktivierung der PI3/Akt Signaltransduktion, hochregulierte Angiogenese durch MAPK, COX-2, VEGF oder sVCAM-1, epigenetische Veränderungen wie DNA-Methylierung, Translokationen auf chromosomaler Ebene oder veränderte De- und Aktivierungsprozesse der Tumorsuppressorgene (z. B. p53). [12]

Außerdem vermutet man, dass unter anderem hormonelle Faktoren sowie Lebensumstände wie Essgewohnheiten einen Einfluss auf die Inzidenz des Prostatakarzinoms haben. Zu den hormonellen Faktoren zählen die Testosteronkonzentration und genetische Polymorphismen des Androgenrezeptors. Dabei wurde beobachtet, dass die Kastration, wie bei Eunuchen, zu einem langsameren Verlauf der Krankheit führt. Dies zeigt sich auch in der chemischen Kastration, welche unter anderem als Therapieform beim metastasierten Prostatakarzinoms genutzt wird. Einige Essgewohnheiten konnten identifiziert werden, die die Entstehung eines Prostatakarzinoms begünstigen, wie tierische Proteine. Der Verzicht auf Fisch und eine sojareiche Ernährung reduzieren hingegen das Risiko. [2, 9]

Ein wesentlicher Faktor bei der Inzidenz des Prostatakarzinoms ist das Alter des Patienten: Maligne Veränderungen der Prostata treten bei Männern nur in äußerst seltenen Fällen vor dem 50. Lebensjahr auf. [6] Mit zunehmenden Alter steigt das Risiko zu erkranken massiv an, wie eine Vielzahl von Studien herausstellt: Unter 30 Jahren beträgt die Prävalenzrate unter fünf Prozent, sie steigt mit jedem Lebensjahrzehnt an und ist bei den über 79-Jährigen im Mittel um die 59 Prozent (zwischen 48 und 71 Prozent). [13] In Deutschland sind 90 Prozent der Patienten über 60 Jahre alt. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren. [14]

Von 1970 bis 1990 gab es nur eine geringfügige Veränderung der Inzidenzrate in Deutschland. Seit 1990 ist ein deutlicher Anstieg des Auftretens des Prostatakarzinoms festzustellen (siehe Abbildung 2). Dies ist auf die Einführung und Verbreitung der Diagnostik mit dem „Prostata-spezifischen-Antigen“ (PSA) zurückzuführen, das durch einen Bluttest bestimmt wird. [5]

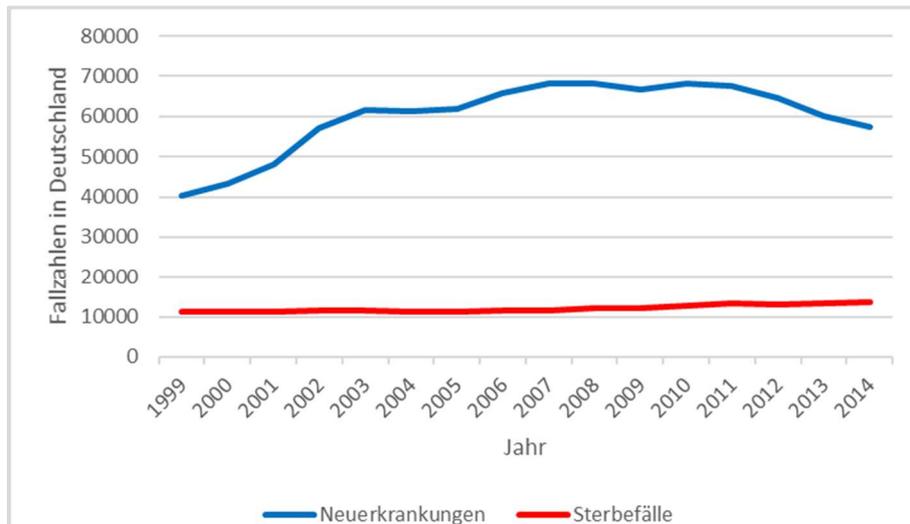


Abbildung 2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle in Deutschland (1999 - 2014/15) aus dem Zentrum für Krebsregisterdaten

Seit 1990 stieg die Zahl der Männer, die am Prostatakarzinom erkrankt sind, markant an. Seit 2003 befand sich die Zahl der Neuerkrankungen auf einem gleichbleibenden Niveau, wobei seit 2011 sogar ein Rückgang zu erkennen ist. Dies ist vermutlich durch den zu Beginn exponentiellen Einsatz des PSA-Tests erklärbar. In den letzten Jahren wurde der PSA-Test immer kontroverser diskutiert. Da die Sterberate nahezu unverändert war, wurde der PSA-Test in der Früherkennung wahrscheinlich weniger eingesetzt. Abbildung nach [2], modifiziert.

Folglich stellte die Einführung des PSA-Tests einen Meilenstein der Diagnostik des Prostatakarzinoms dar. [15] Seit 2003 ist die Erkrankungsrate auf einem konstanten Niveau, welches sich nicht nur in Deutschland, sondern als eine weltweite Entwicklung widerspiegelt. Seit ein paar Jahren konnte eine rückläufige Entwicklung beobachtet werden, welches auf einen geringeren Einsatz des PSA-Tests als Früherkennungsuntersuchung zurückzuführen ist. [6]

Denn seit Jahren wird der PSA-Tests kontrovers diskutiert. Die gleichbleibenden Mortalitätsraten legen nahe, dass durch den erhöhten Einsatz von PSA-Tests in der breiten Bevölkerung keine effizientere Behandlungsweise erreicht werden konnte. [16–18] Ein wesentlicher Teil der Patienten mit einem nur leicht erhöhtem oder gar normwertigen PSA-Wert weisen ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom auf. Gleichermäßen kommt es immer wieder vor, dass Patienten mit einem erhöhten PSA-Wert nicht an Prostatakrebs erkrankt sind. Erhöhungen des PSA-Werts ergeben sich auch bei nichtmalignen Veränderungen wie dem Wachstum oder Entzündungsprozessen der Prostata. [19, 20] Aufgrund des erhöhten PSA-Werts entstehen bei Betroffenen frühzeitig Ängste. Diese psychische Belastung dauert meist über einen längeren Zeitraum an und letztlich können nur kostenintensive, invasive Verfahren eine Entkräftung des anfänglichen Verdachts leisten.

Demnach befindet man sich seit Jahren in einem diagnostischen Dilemma. Andere diagnostische Verfahren konnten sich bisher aus verschiedenen Gründen, wie fehlende hinreichende Evidenz oder ökonomische Faktoren, nicht fest etablieren. Nichtsdestotrotz wird seit Jahren nach verbesserten und frühzeitigeren Möglichkeiten der Diagnostik gesucht. Die Problematik des PSA-Tests und weitere Diagnoseverfahren werden in den folgenden Kapiteln noch näher erläutert werden.

1.3 Maligne Veränderungen der Prostata

1.3.1 Definitionen

Begrifflich zu unterscheiden ist das klinisch manifeste Karzinom vom inzidentellen Prostatakarzinom. Das manifeste Prostatakarzinom ist klinisch gesichert anhand einer Prostatastanzbiopsie oder konnte bereits im Vorfeld durch eine digital-rektale Untersuchung der Prostata (DRU) oder einen transrektalen Ultraschall (TRUS) dargestellt werden. Das inzidentelle Prostatakarzinom wird zufällig bei operativen Entfernungen benigner Prostatahyperplasien entdeckt.

Außerdem differenziert man das okkulte Prostatakarzinom, das sich nicht primär lokal sondern durch Metastasen manifestiert, vom latenten Karzinom. Das latente Karzinom verläuft asymptomatisch und führt zu Lebzeiten zu keiner Einschränkung der Lebenserwartung des Betroffenen. Im Rahmen von posthumer Reihenuntersuchungen wird dieses bei etwa 60 Prozent der über 80-Jährigen Männern gefunden. [21]

1.3.2 Pathologie

Das Prostatakarzinom entsteht in der Regel multifokal und tritt nur selten unifokal auf. Der Ursprungsort des Prostatakarzinoms befindet sich bei 90 Prozent der Patienten in der peripheren Zone. Die restlichen Prostatakarzinome entwickeln sich in der Übergangszone. [2] Bei 98 Prozent der malignen Veränderungen der Prostata handelt es sich um ein Adenokarzinom. [9] Der restliche Anteil verteilt sich auf Urothelkarzinome, Plattenepithelkarzinome oder Sarkome. Weitere pathologische Subtypen sind das hochaggressive kleinzellige Prostatakarzinom, das duktales Prostatakarzinom, welches sich aus dem Dukttepithel entwickelt sowie das muzinöse Adenokarzinom der Prostata, das eine schleimbildende Variante

des klassischen Prostataadenokarzinoms darstellt. [2, 22] Als nicht maligne Vorstufen werden Intraepitheliale Neoplasie (PIN) oder Atypical small acinar Prolifertation (ASAP) gezählt. [22]

Sowohl für die Diagnose und Therapieentscheidung als auch für die Einschätzung der Prognose wird eine histo-pathologische Einordnung nach Gewinnung von Gewebeproben im Rahmen einer Stanzbiopsie (Kapitel 1.4 Diagnostische Verfahren zur Früherkennung von Prostatakarzinomen) anhand des sogenannten Gleason-Scores (International Society of Urological Pathology [IUSP] 2004 und 2014) und der TNM- (Tumour, Node, Metastasis) Klassifikation (UICC 2010) vorgenommen. [2]

1.3.3 Risikostratifizierung

1.3.3.1 Gleason-Score

Der Gleason-Score dient als prognostischer Faktor und wird zur Risikoabschätzung verwendet. Für die Bestimmung des Gleason-Scores wird der Malignitätsgrad anhand der Drüsenarchitektur beurteilt. Der Gleason-Score beruht auf einer histologischen Einschätzung der Drüsenmorphologie des entnommenen Prostatagewebes. Dabei wird den unterschiedlichen Drüsenarchitekturen ein Gleason-Grad auf einer Skala von ein bis fünf zugeordnet: Die Grade eins und zwei sind gekennzeichnet durch dicht gepackte, mittelgroße, rundlich bis ovale scharf begrenzte Drüsen ohne Invasion in das Stroma. Über die Zwischenstufen drei bis vier verändert sich die Morphologie bis zum Grad fünf, der sich durch einen Verlust der klaren Drüsenformation auszeichnet. Das histologische Bild ist nun bestimmt von soliden Epitheleinzelsträngen oder Einzelzellen, zentralen Drüsennekrosen und in der Umgebung befindliche papilläre, kribriformen oder solide Tumormassen.

Bei einer Stanzbiopsie ergibt sich aus der Graduierung der vorherrschenden (am meisten vorkommenden = primäres Muster) und der am schlechtesten differenzierten Drüsenmorphologie (sekundäres Muster) der Gleason-Score. Nach erfolgter Prostatektomie wird im Unterschied zur Stanzbiopsie die Summe des Gleason-Scores aus der vorherrschenden (primäres Muster) und der zweithäufigsten vorkommenden Drüsenmorphologie beurteilt und analog der schon beschriebenen Graduierung zu einem Score zusammengeführt. Im Falle einer Prostatektomie beschreibt das sekundäre Muster somit die am zweithäufigsten vorkommende Drüsenmorphologie.

Sollte ein Tumor noch geringe Anteile schlechter differenzierterer Gleason-Grade (tertiäres Muster) aufweisen, so wird dies bei einer Prostatektomie mit einer Anmerkung festgehalten. Folglich kann der Gleason-Score einen Wert von minimal zwei (1+1) bis maximal zehn (5+5) annehmen. Ab einem Wert von sechs spricht man von einem signifikanten Karzinom. [2]

1.3.3.2 TNM-Klassifikation

Die Zuordnung von Patienten in Risikogruppen ermöglicht einen weltweiten Vergleich bzw. übereinstimmende Empfehlungen, um Aussagen über die Behandlung von Patienten mit Karzinomen mit ähnlicher biologischer Aggressivität zu treffen. Nach einer gesicherten Diagnose erfolgt eine Zuordnung des Tumorstadiums anhand der TNM-Klassifikation. Das TNM-System unterscheidet vier Tumorstadien (T1 bis T4) mit jeweiligen Substadien (a, b, ggf. c). Die präzise Klassifikation kann erst nach Entfernung der Prostata und nach mikroskopischer Analyse des Gewebes gestellt werden. Im Vorfeld kann nur eine vorläufige klinische Einstufung anhand von bildgebenden Verfahren und der Stanzbiopsie vorgenommen werden. Ein stanzbiopisches Prostatakarzinom bei nicht tastbarem Tumor wird als T1 beschrieben. Ein auf die Prostata beschränkter Tumor beschreibt das T2-Stadium. Durchbricht der Tumor die Prostatakapsel spricht man vom T3-Stadium. Beim Stadium T4 sind auch Nachbarorgane infiltriert. Als weitere Einflussfaktoren werden der Lymphknotenbefall (N0 = kein Lymphknotenbefall oder N1 = regionärer Lymphknotenbefall) und das Vorliegen von Metastasen betrachtet (M0 = keine Metastasen, M1a = Nachweis extraregionärer Lymphknotenmetastasen, M1b = Knochenmetastasen, M1c = weitere Fernmetastasen). [2]

Um die Risiken eines Prostatakarzinoms abzuschätzen, werden verschiedene Risikogruppen gebildet, die auf der aktuellen UICC-Klassifikation (Union for International Cancer Control) basieren (siehe Tabelle 1). [23] Diese konkludiert die klinische Forschung und ist angelehnt an die Risikostratifizierung nach D'Amico et al. 1998. [24] Die Risikogruppen werden übereinstimmend in Leitlinien zum Prostatakarzinom angewendet. [25, 26] Man unterscheidet lokal begrenzte, lokal fortgeschrittene sowie fortgeschrittene bzw. metastasierte Prostatakarzinome. Die Stadien T1-2 N0 und M0 sind dem lokal begrenzten Prostatakarzinom zugeordnet. Die Stadien T3-4 N0 und M0 werden als lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom eingestuft. Jegliches Vorliegen von Lymphknotenbefall (N+) und/oder Metastasen (M+) beschreibt ein fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom.

Lokal begrenztes Prostatakarzinom			Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom	Metastasiertes Prostatakarzinom
PSA < 10 ng/ml	PSA 10-20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml	jeder PSA-Wert	jeder PSA-Wert
Gleason-Score < 7	Gleason-Score 7	Gleason-Score >7	jeder Gleason-Score	jeder Gleason-Score
T1-2a	T2b	T2c	T3-4	N+ oder M+
Niedriges Risiko	Intermediäres Risiko	Hohes Risiko		
Tabelle 1: Risikoklassifizierung des Prostatakarzinoms nach UICC Unterscheidung in drei Risikotypen in Abhängigkeit des PSA-Werts, des Gleason-Scores und der TNM-Klassifikation. Die Risikotypen werden übereinstimmend in Leitlinien zum Prostatakarzinom angewendet. Tabelle nach [23], modifiziert.				

Ein hohes Risiko liegt sowohl bei einem metastasierten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom vor als auch bei einem lokal begrenztem Prostatakarzinom mit einem PSA-Wert über 20 ng/ml, einem Gleason-Score größer als 7 oder dem Stadium T2c. Als intermediär wird das Risiko eingestuft bei einem PSA-Wert zwischen 10 und 20 ng/ml, einem Gleason-Score von 7 oder dem Stadium T2b. Ein niedriges Risiko liegt bei einem PSA-Wert bis zu 10 ng/ml und Gleason-Score von 6 und den Stadien T1 bis T2a vor. [27]

Diese Einteilung findet sich auch in den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation wieder und ist maßgeblich für die Therapieentscheidung. Um das Progressionsrisiko abzuschätzen, werden auch Nomogramme hinzugezogen. Die zur Prognoseeinschätzung des Prostatakarzinoms verwendeten Nomogramme wurden von Kattan et al. (1998) entwickelt. [28, 29] Sie basieren auf den Daten von hundert bis tausend Patienten und sollen eine objektive Informationsgrundlage zur Rezidivfreiheit treffen. [30] Um das individuelle Risiko eines Patienten zu bestimmen, wird eine Punkteanzahl auf mehreren Achsen vergeben und somit die Vorhersage einer 5-Jahre progressionsfreien Überlebensrate berechnet. Die Kattan-Nomogramme umfassen beispielsweise die Variablen wie PSA-Wert, Gleason-Score oder das klinische Stadium.

In Anlehnung an die S3-Leitlinien der Diagnostik eines Prostatakarzinoms wird im Folgenden ein kreierter, dennoch typischer klinischer Verlauf von der Routinevorsorge bis zur primären Diagnosestellung eines Karzinoms skizziert. [20]

1.4 Diagnostische Verfahren zur Früherkennung des Prostatakarzinoms

Das klinisch manifeste Karzinom ist im Frühstadium oft noch symptomlos und fällt meist erst im Rahmen der Früherkennung auf. Erst bei fortgeschrittenen Tumorstadien können sich Symptome wie beispielsweise Harnverhalt, Hämaturie, Knochenschmerz, Inkontinenz oder Impotenz zeigen. [2]

Die gesetzliche Früherkennung wird nach den S3-Leitlinien ab dem 45. Lebensjahr empfohlen. [6] Im Falle familiärer Risikobelastung kann der Startzeitpunkt der Vorsorge um fünf Jahre vorverlegt werden. [20] Die Früherkennung beinhaltet neben der Befragung nach gesundheitlichen Beschwerden oder Veränderungen die DRU der Prostata sowie die Tastuntersuchung der äußeren Genitalien und sollte jährlich stattfinden. [6]

Auf den Patientenwunsch hin und nach entsprechender Aufklärung wird häufig im Rahmen der Früherkennung der PSA-Wert bestimmt. Liegt der PSA-Wert im Normalbereich von bis zu 4 ng/ml, wird anhand des Patientenalters und des Werts ein Kontrollintervall zwischen ein und vier Jahren festgelegt. [20]

Ein auffälliger PSA-Wert bedarf der zeitnahen Kontrolle sowie der weiteren Diagnostik zum Ausschluss eines Prostatakarzinoms. Dabei sollten Einflussfaktoren wie falscher Abnahmezeitpunkt nach der rektalen Tastuntersuchung, sportliche Aktivitäten wie häufiges Radfahren oder eine Entzündung der Prostata ausgeschlossen werden. [2] Bestätigt sich der erhöhte PSA-Wert zu einem späteren Zeitpunkt erneut, stellt sich die Frage nach dem weiteren klinischen Vorgehen.

Um das klinisch manifeste Prostatakarzinom primär diagnostisch zu beweisen, gilt aus klinischer, forensischer und juristischer Sicht eine Gewebegewinnung, zumeist in Form einer Stanzbiopsie, als obligat. Hat der auffällige Befund keinen Einfluss auf die Lebenserwartung, die geringer ist als zehn Jahre, so wird von der Stanzbiopsie abgeraten. [2] Ansonsten wird der Verdacht auf Vorliegen eines Prostatakarzinoms durch die Gewinnung von Gewebezylinder zur histologischen Begutachtung abgesichert. Zur Vorbereitung erhält der Patient eine antibiotische Prophylaxe. Der Eingriff wird in der Regel ambulant unter Lokalanästhesie oder Analgosedierung durchgeführt. Die Punktion erfolgt transrektal oder transperineal mit einer 18G-TrueCutStanznadel mit Stanzpistole. Zur Ermittlung der Lokalisation der Stanzzyylinder wird die Prostata drüse gleichzeitig mit einem transrektalen Ultraschallbild dargestellt. [2]

Die Mindestanzahl beträgt drei Stanzzyylinder von jedem Prostatalappen, die sogenannte Sextantenbiopsie. Die European Association of Urology (EAU) empfiehlt jedoch mindestens zehn Gewebeproben, sodass sich in der Praxis in Deutschland zehn bis zwölf Stanzzyylinder

bei einer primären Stanzbiopsie etabliert haben. [2, 27] Häufig genug kommt es auch dazu, dass ein erhöhter PSA-Wert im Rahmen der Stanzbiopsie nicht zu eindeutigen Ergebnissen führt, wie zum Beispiel in Form der Intraepitheliale Neoplasie (PIN) oder Atypical small acinar Proliferation (ASAP). Auch ein negatives Ergebnis bei erhöhtem PSA-Wert verlängert die Unwissenheit und macht eine erneute Stanzbiopsie notwendig. Folgebiopsien können nach mindestens sechs Monaten wiederholt werden. Mit einer Erhöhung der Anzahl der Stanzzyylinder steigt das Risiko, nicht klinisch signifikante Prostatakarzinome zu finden. [2]

Dies macht deutlich, dass auch die alleinige Gewebeentnahme nicht die endgültige Sicherheit liefert und Patienten bei unklaren Ergebnissen bis zum Ausschluss bzw. der Bestätigung der Krebsdiagnose eine leidvolle, lange und klinische intensive Zeit zu überbrücken haben. Folglich stellt der PSA-Test als Früherkennungsmarker eine zu diskutierende Größe dar. Die Aussagekraft des PSA-Werts ist seit Jahrzehnten in der Forschung umstritten (siehe Kapitel 1.4.1 Der PSA-Test). Problematisch ist hierbei vor allem, dass der PSA-Wert in einem großen Graubereich von 4 bis 10 ng/ml keine eindeutige Diagnose stellt. [31, 32] Nichtsdestotrotz konnte sich bisher keine patientenfreundliche und ökonomisch effizientere Alternative etablieren. Dieses Problem und alternative diagnostische Verfahren werden in den folgenden Kapiteln näher erläutert.

1.4.1 Der PSA-Test

Der PSA-Test ist ein elementarer Bestandteil zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms. Er wird nach entsprechender Aufklärung in der Vorsorge eingesetzt. Zusätzlich spielt der PSA-Wert eine klinisch wichtige Rolle als Prognoseparameter und in der Tumornachsorge [2].

Das Prostata-spezifische-Antigen (PSA) ist ein Glykopeptid, welches ausschließlich in der Prostata gebildet wird und der Verflüssigung des Spermas dient. [9] Es ist von der Struktur her eng verwandt mit dem glandulären Kallikrein und fungiert als Serinprotease. Für den PSA-Test wird das totale PSA aus dem Blut bestimmt, welches sich aus dem freien und dem gebundenen PSA zusammensetzt. Das freie PSA hat einen Anteil von ungefähr 30 Prozent im Blut und ist proteolytisch inaktiv. Die restlichen 70 Prozent des PSA sind an Makromoleküle (alpha-1-Antichymotrypsin, alpha-2-Makroglobulin und andere Akut Phase-Proteine) gebunden. [2]

Gewöhnlich liegt das totale PSA in einer Konzentration unter 4 ng/ml vor. Ein Anstieg der Serumkonzentration gibt einen Hinweis auf eine Prostata-Erkrankung. Diese Erhöhung

kann auf eine Entzündung der Prostata (Prostatitis), eine gutartige Vergrößerung der Prostata-drüse (benigne Hyperplasie) oder ein Prostatakarzinom hindeuten. Kurzzeitig oder anhaltend falsch erhöhte PSA-Konzentrationen können beispielsweise durch eine Blutentnahme nach einer rektalen Untersuchung, eine Zystoskopie, eine Koloskopie oder Manipulationen an der Prostata verursacht werden, die eine erhöhte Enzymfreisetzung nach sich ziehen. [2]

Anhand des PSA-Werts kann die Effizienz von Therapiemaßnahmen beim Vorliegen eines Prostatakarzinoms bestimmt werden. Der therapeutische Erfolg wird durch einen starken Abfall des PSA-Werts bzw. eine Senkung unterhalb der Nachweisgrenze nach radikaler operativer Prostatovesikulektomie bzw. Bestrahlung unter Hormontherapie beobachtet. [2, 33]

Lange hielt man an der starren Meinung fest, dass ein PSA größer als 4 ng/ml eine Stanzbiopsie zum Ausschluss eines Prostatakarzinoms nach sich ziehen sollte. Die Folge waren einerseits übersehene Prostatakarzinome und andererseits zu viele Stanzbiopsien, die klinisch nicht signifikante Karzinome gefunden haben. [34] Die geringe Spezifität bei PSA-Werten im Bereich von 4 bis 10 ng/ml von nur 25 bis 40 Prozent führte zu einer immer weiter abnehmenden Vorhersagekraft des PSA-Tests. [31] Auch bei einem PSA-Wert im Bereich unter 4 ng/ml ist bei bis zu einem Viertel der Patienten ein Prostatakarzinom durch eine Stanzbiopsie zu finden. [35] Es lässt sich ablesen, dass im Sinne der Früherkennung des Prostatakarzinoms der PSA-Wert zwar ein Hinweis hinsichtlich einer Tumorerkrankung sein kann, jedoch allzu häufig ein unbefriedigendes Ergebnis liefert. Zusammenfassend zeigen Studien vielfach die Schwächen in verschiedenen Bereichen des PSA-Werts auf, sodass der Einsatz des PSA-Tests in der Vorsorge Diskussionsbedarf mit sich bringt. Im Laufe der Zeit wurde zur vermeintlichen Verbesserung dieses Problems eine aus mehreren Aspekten bestehende Herangehensweise versucht: Dabei werden das Alter der Patienten, die Größe der Prostata, der Anteil des freien PSAs sowie zum Beispiel der PSA-Verlauf bzw. PSA-Anstieg (PSA-Velocity) betrachtet.

In Bezug auf Untersuchungen hinsichtlich des Alters der Patienten ergeben sich nach Oesterling (1993) altersabhängige Grenzwerte für den PSA, die die Anzahl der unnötig durchgeführten Stanzbiopsien verringern sollen: Bei Patienten bis zum 49. Lebensjahr sollte der PSA-Wert unter 2,5 ng/ml liegen. Der PSA-Wert bei Patienten im Alter von 50 bis 59 Jahren kann einen Wert bis zu 3,5 ng/ml annehmen. Bei Patienten bis zu 70 Jahren gilt ein PSA-Wert von bis zu 4,5 ng/ml als normwertig. Über 70 Jahren sind Serumkonzentration von sogar bis zu 6,6 ng/ml als normal zu betrachten. [36] Diese Grenzwerte haben sich jedoch nicht etabliert. [37]

Nichtsdestotrotz ist die kombinierte Betrachtung von mehreren Risikofaktoren wie dem PSA-Wert, dem Alter oder auch dem Prostatavolumen bei der Früherkennung eines Prostatakarzinoms wesentlich: Je größer die Prostata, desto mehr PSA wird produziert und sezerniert. Ein Gramm Prostatagewebe kann den PSA-Wert bis zu 0,15 ng/ml erhöhen. [2] Folglich ist auch die Betrachtung des Drüsenvolumens als Aspekt der Entscheidungsfindung zur Durchführung der interventionellen Diagnostik wesentlich.

Die Bestimmung des freien PSA-Werts soll vor allem die Spezifität des PSA-Tests im diagnostischen Graubereich verbessern, um das weitere diagnostische Vorgehen zu begründen. [33] Liegt bei der Bestimmung der Anteil des freien PSAs unterhalb von 20 Prozent, gilt das Vorkommen eines Prostatakarzinoms als wahrscheinlicher. [38]

Der PSA-Anstieg, oder auch PSA-Velocity genannt, wird als weiterer Betrachtungsfaktor mit Hilfe von drei PSA-Werten eines Patienten innerhalb von zwei Zeitabschnitten von mindestens zwei Jahren mit Hilfe der Formel nach Carter et. al 1992 bestimmt. [39] Kommt es in diesen Werten zu einem Anstieg von 0,75 ng/ml/Jahr konnte in dieser Studie eine Sensitivität von bis zu 72 Prozent in Bezug auf die Erfassung eines Prostatakarzinoms aufgezeigt werden. [39]

Obwohl der PSA-Test Schwächen aufweist, hat dieser in den frühen 1980er Jahren die Früherkennung eines Prostatakarzinoms entscheidend verändert. [15, 40] Seit seiner Einführung ist ein Anstieg in der Inzidenzrate erkennbar, wobei diese nicht mit einem Rückgang der Mortalitätsrate einhergeht. [16] Die Mortalitätsrate durch die Früherkennung anhand des PSA-Werts und DRU wurde in der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) und der Prostate, Lung, Colorectal und Ovarian (PLCO)-Studie überprüft. Die ERSPC betrachtete seit 1993 kumuliert die Daten aus acht europäischen Ländern (Niederlande, Belgien, Schweden, Finnland, Italien, Spanien, Schweiz und Frankreich als jüngstes Mitglied). [18] Die Patienten im Alter von 50 bis 74 Jahren wurden zufällig ausgewählt. Dabei wurden zwei Gruppen gebildet: Die eine Gruppe (Screening-Gruppe) nahm im Gegensatz zur Kontrollgruppe in regelmäßigen Intervallen an Vorsorgeuntersuchungen wie dem PSA-Test teil. Ziel war es u.a. die Entwicklung der Mortalitätsrate und die Bewertung der Risikoreduktion und der Auftretenswahrscheinlichkeit durch Früherkennungsprogramme nach neun, elf und auch dreizehn Jahren zu beurteilen. Der PSA-Test wurde überwiegend im 4-Jahres-Intervall bei einem Cut off von über 3 ng/ml, der der Ausgangspunkt für eine Stanzbiopsie war, erhoben. Die wichtigste Erkenntnis der Studie war, dass das Risiko durch ein Prostatakarzinom zu sterben in der Screening-Gruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe um 21 Prozent gesenkt wurde. Im Betrachtungszeitraum von 13 Jahren wurden mehr Prostatakarzinome in der Screening-Gruppe (7.408 Karzinome) diagnostiziert als in der Kontrollgruppe (6.107 Karzinome). [18]

Die Anzahl von 1.410 Personen nach dem Betrachtungszeitraum von neun Jahren, die an Früherkennungsmaßnahmen teilnehmen müssen, um einen Todesfall zu verhindern (Number needed to screen), konnte nach 13 Jahren auf 781 Personen gesenkt werden. Mit verlängertem Beobachtungszeitraum reduziert sich auch die Anzahl der Personen auf 27, die behandelt werden müssen, um einen Todesfall zu verhindern. [18] Diese Zahlen sind geringer als beispielsweise beim Brustkrebsscreening. [41] Allerdings geht aus der Studie auch hervor, dass bei 40 Prozent der Patienten kein klinisch signifikanter Tumor gefunden wurde und somit ein hohes Risiko für ‚Overtreatment‘ besteht. [18]

Kontroversere Ergebnisse zeigt die PLCO-Studie im US-amerikanischen Raum. [17] Das Studiendesign war ähnlich angelegt. Auch hier wurden von 1993 an bis zu 19 Jahren die Mortalität einer zufällig ausgewählten Screening- und Kontrollgruppe miteinander verglichen. In der Kontrollgruppe starben 244 Patienten am Prostatakarzinom; in der Screening-Gruppe waren es 255 Patienten. Folglich konnte keine signifikante Reduktion der Mortalität durch Früherkennung festgestellt werden. [17, 42] Bei einer Neubewertung der methodischen Durchführung der Studie und der Ergebnisse wurde die Kritik laut, dass in der Kontrollgruppe eine ähnliche Anzahl von Personen einen PSA-Test während der Studie durchführen ließ. [43] Nichtsdestotrotz bedeuten diese Mängel an der Studie nicht, dass zwangsläufig eine gegenteilige Aussage getroffen werden kann. Beide Studien und auch Kritiker thematisieren die Risiken einer Überdiagnose und daraus resultierendes Overtreatment. Auch wird teils das Absenken der Mortalitätsrate, wie es in der ERSPC-Studie gefunden wurde, im Vergleich zum hohen Aufwand von Vorsorgeuntersuchungen in der breiten Bevölkerung mit PSA-Tests als zu gering beurteilt. [40]

Es bleibt festzuhalten, dass der PSA-Wert als alleiniger Faktor der Entscheidungsgrundlage zur Erkennung eines Prostatakarzinoms keine verlässliche Aussage liefern kann. Der Weg, welcher hier angeklungen ist bzw. in der klinischen Forschung zur besseren Früherkennung gesucht wird, kann nur ein multifaktorielles Diagnostikmosaik sein. [44] Die vorliegende Arbeit setzt den Schwerpunkt auf einen Vergleich des PSA-Werts und des PCA3 Scores, wobei weitere Faktoren wie das Alter oder auch das Drüsenvolumen mitbetrachtet werden.

1.4.2 Der PCA3 Score

Im Bewusstsein des schon beschriebenen Diagnostikdilemmas des PSA-Tests im vorangegangenen Abschnitt wird weiter nach sinnvollen, zur Diagnostik beitragenden Testverfahren gesucht. Der PCA3 Score wurde entwickelt, um mit seinen Vorteilen als Bio- und Tumormarker die Qualität der Früherkennung des Prostatakarzinoms zu erhöhen und den diagnostischen Algorithmus zu optimieren.

Bei dem Prostata Cancer Antigen 3 (PCA3), auch DD3 genannt, handelt es sich um eine nicht codierende RNA, welche erst 1999 von Bussemakers et al. identifiziert und beschrieben wurde. [45] Hierfür untersuchten sie bei 56 Patienten, die an Prostatakrebs erkrankt waren, sowohl das Tumorgewebe als auch nicht vom Tumor infiltrierte Gewebeariale des gleichen Patienten. In 53 Proben konnte ein hoher Anteil des PCA3s nachgewiesen werden. Um die Spezifität für die Prostata zu ermitteln, wurden ebenfalls 18 andere Gewebeproben und zusätzlich anderes Karzinomgewebe aus anderen Organen des Menschen analysiert. Dabei konnte das PCA3 nicht gefunden werden. Die Studie zeigte, dass das PCA3 spezifisch nur in der menschlichen Prostata vorhanden und auf dem Chromosom 9q21-22 lokalisiert ist. [45]

Das PCA3 wird im Vergleich zum PSA bei malignen Gewebeveränderungen 66-fach mehr exprimiert, was in Bezug auf die Eigenschaft eines Biomarkers eine aussichtsreiche Voraussetzung darstellt. [45, 46] Im Gegensatz zum PSA-Wert zeigt das PCA3 keine Veränderung bei chronischer Prostatitis oder benigner Prostatahyperplasie. [47] Hieraus ergibt sich der Gedanke, dass die Trennschärfe zwischen gut- und bösartigen Prozessen in der Prostata durch das PCA3 besser differenziert werden könnte. Die Entdeckung des PCA3 war folglich eine der vielversprechendsten Ansätze, um die Diagnostik des Prostatakarzinoms erheblich zu verbessern.

Bei dem Probenmaterial, aus dem PCA3 gewonnen wird, handelt es sich um Urin. Das PCA3 Assay besteht aus zwei quantitative Nukleinsäure-Amplifikationstests. Zur Probenengewinnung ist eine digital-rektale Prostatamassage notwendig, nach der der Erststrahlurin gesammelt wird, um eine präanalytische hochwertige und qualitative Probe zu gewinnen. Die durch den ausgeübten Druck bei der Prostatamassage freigesetzten Prostatazellen verteilen sich im Harntrakt und können so mit dem Urin gesammelt werden. Um den eigentlichen PCA3 Score zu ermitteln, wird aus der gewonnen Urinprobe nicht nur der enthaltene PCA3-RNA-Anteil quantifiziert, sondern auch der Anteil von PSA-RNA. Der PCA3 Score wird dann als Verhältnis von PCA3-RNA-Kopien zu PSA-RNA-Kopien berechnet und mit 1000 multipliziert. [48, 49] Der Cut off Wert für den PCA3 Score liegt bei 35 und gilt ab diesem Ergebnis als positiv. Ab diesem Wert ergibt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit für

das Finden eines positiven Befunds bei einer anschließenden Stanzbiopsie. Beim PCA3 Score von 35 ist das vermeintlich beste Verhältnis von Sensitivität (47 Prozent) und Spezifität (72 Prozent) erkennbar. [50]

Der Anteil der PSA-Genexprimierung bleibt annähernd gleich, unabhängig davon, ob es sich bei dem entsprechenden Prostatagewebe um gut- oder bösartig verändertes Gewebe handelt. [48] Die Bestimmung der PSA-RNA erlaubt eine Aussage über die qualitative Ausbeute der prostataspezifischen RNA-Menge und sorgt somit für die interne Validität und Gültigkeit der erhobenen Testergebnisse.

Erste Studien wiesen eine Korrelation des PCA3 Scores und der Anzahl der Prostatakarzinome, die durch eine positive Stanzbiopsie entdeckt wurden, nach. [51] Im Vergleich zum PSA-Wert sprachen verschiedene Studien dem PCA3 Score eine bessere Diagnosepower zu. [52, 53] Zwar zeigt dieser Schwächen im Vergleich zum PSA-Test bezüglich der Sensitivität (54 bis 82 Prozent), doch konnte gerade die Spezifität im Bereich von 66 bis 89 Prozent überzeugen. [46, 51, 54–60] Dieser breite Bereich der statistischen Kennzahlen aus den verschiedenen Studien macht deutlich, dass eine abschließende Aussage über die Qualität des PCA3 Scores noch nicht zu treffen ist. An diesen Punkt knüpft diese Studie an und soll weiteren Aufschluss über die diagnostische Güte des PCA3 Scores bringen.

Auch zeigte sich in der Forschung, dass der PCA3 Score im Vergleich zum PSA-Test ähnliche Sensitivitäts- und Spezifitätswerte in allen Bereichen des PSA-Werts (unter 4ng/ml, zwischen 4 und 10 ng/ml und über 10 ng/ml) annimmt, was ein enormer Vorteil im Gegensatz zum PSA-Test darstellt. [51, 54–56] Gerade für Patienten, deren PSA-Wert im Graubereich liegt, kann der PCA3 Score somit eine wichtige Aussagekraft zur Entscheidung für oder gegen eine Stanzbiopsie treffen. [61]

In verschiedenen Studien fanden sich Hinweise darauf, dass die Höhe des PCA3 Scores einen Hinweis auf das Resultat einer Stanzbiopsie liefert. [32, 50, 51, 62] Bei Marks et al. 2007 hatten beispielsweise nur 12 Prozent der Patienten mit einem PCA3 Score von weniger als fünf ein Prostatakarzinom. [62] Nahm der PCA3 Score einen Wert von über 100 an, so stieg dieses Risiko auf 50 Prozent in der untersuchten Gruppe an. [62] Bei Deras et al. 2008 ist der gleiche Trend zu beobachten. [51] Hier waren es nur 14 Prozent der Patienten, die einen PCA3 Score von unter fünf hatten, mit einer positiven Stanzbiopsie. In der Subgruppe von Patienten mit einem PCA3 Score über 100 wurden sogar bei 69 Prozent der Patienten Prostatakarzinome nachgewiesen. [51] Diese Beobachtung ist eine der grundlegenden Fragestellungen dieser Dissertation. Hier wird unter anderem der Schwerpunkt auf die Auftretenswahrscheinlichkeit des Prostatakarzinoms bei Patienten mit einem PCA3 Score von über 100 gelegt.

1.4.3 Weitere Verfahren

Weitere Verfahren zur frühzeitigen Detektion des Prostatakarzinoms haben ihren Schwerpunkt in der Bildgebung. Hier sind in erster Linie der transrektale Ultraschall (TRUS), die Elastographie und die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) zu nennen.

1.4.3.1 Ultraschall-basierte Verfahren

Der transrektale Ultraschall zeigt anhand unterschiedlicher Graustufen mitunter suspektere Regionen der Prostata auf. Jedoch lässt sich keine zuverlässige Aussage der Dignität finden und somit kann der TRUS nur Hinweise auf Gewebsveränderungen durch zum Beispiel Inhomogenität des Echosignals, unregelmäßige Areale oder vermehrte Durchblutung der Prostata geben. [2] Der TRUS eignet sich, um das Volumen der Drüse zu bestimmen. Die Forschung zeigt bisher keine hinreichende Evidenz, dass der transrektale Ultraschall mit den Ergebnissen einer Stanzbiopsie verglichen werden kann. [63]

Neuere Ultraschallverfahren wie die Elastographie sind fortwährend Bestandteil der Forschung. [64, 65] Bei der Elastographie handelt es sich um ein spezielles Ultraschallverfahren, bei dem mit verschiedener Farbigkeit die Elastizität des Prostatagewebes dargestellt werden kann. [2] Hierbei werden karzinomverdächtige, weniger elastische Areale der Prostata mit einer Sensitivität und Spezifität zwischen 60 bis 70 Prozent im Gegensatz zum TRUS durch eine anschließende Stanzbiopsie detektiert. [66] Nichtsdestotrotz zeigt sich auch, dass auf eine Prostatastanzbiopsie bisher nicht verzichtet werden kann.

1.4.3.2 Multiparametrische Magnetresonanztomographie

Die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) stellt ein noch recht junges Verfahren der Diagnostik mit jedoch teils vielversprechenden klinischen Ergebnissen dar. Es konnte gezeigt werden, dass in Abhängigkeit von der Tumorgroße die Detektionsrate steigt. [67–72] Studien konnten ab einem Tumolvolumen von über 2 ml und einem Gleason-Score von sieben beispielsweise eine Sensitivität von 97 Prozent erreichen. [67] Folglich findet diese Methodik zunehmend Verwendung. Die mpMRT dient in erster Linie der Abschätzung des Tumorstadiums und der Bestimmung der Tumorlokalisation. Es wird in den aktuellen S3-Leitlinien und den Leitlinien der EAU bei weiter vorliegendem Karzinomverdacht nach vorausgegangen negativer Stanzbiopsie empfohlen. [27] Zusätzlich kann das

mpMRT bei fortgeschrittenen Prostatakarzinomen zur Beurteilung der pelvinen Lymphknoten eingesetzt werden. [2] Zur diagnostischen Unterstützung bei erhöhtem PSA-Wert wird das mpMRT nicht empfohlen, da die aktuelle Datenlage nicht eindeutig ist, sodass auch bei negativer Bildgebung eine Stanzbiopsie alternativlos bleibt. Denn in vielen Studien wurde die zielgerichtete Stanzbiopsie vorwiegend bei Rebiopsien angewandt, welche ohnehin mit deutlich mehr Gewebeproben arbeiten und somit nicht vergleichbar mit einer primären Stanzbiopsie sind. [72, 73] Es lassen sich auch Studien finden, die keinen Vorteil der zielgerichteten Stanzbiopsie durch das mpMRT beobachten konnten. [74, 75] Hinzu kommt ein erheblicher Kostenfaktor, den die Technik mit sich bringt. Zusammenfassend ist noch nicht genug Evidenz gefunden worden und es ist somit noch zu früh, um die Methode des mpMRTs in die Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms zu etablieren.

2 Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Thema der Prostatakrebserkennung im klinischen Alltag. Hierfür wird im Folgenden der PCA3 Score mit dem PSA-Wert im Rahmen der Früherkennung und der Rechtfertigung der daraus resultierenden invasiven Diagnose-sicherung in Form der stanzbioptischen Gewebeprobengewinnung verglichen. Das Hauptaugenmerk wird dabei auf die diagnostische Güte und Diagnosepower des PCA3 Scores gelegt. Da bisher nicht ausreichend Evidenz hinsichtlich verschiedener Aspekte der Diagnose eines Prostatakarzinoms durch Anwendung des PCA3 Scores gefunden wurde, fokussiert sich die vorliegende Arbeit darauf, eine prognostische Genauigkeit zu belegen und den PCA3 Score in seiner Validität weiter zu überprüfen. Dabei konzentriert sich diese Studie auf die Wertekonstellation bei der der PSA-Wert sich in seinem diagnostischen Graubereich bewegt (zwischen 4 und 10 ng/ml) und bei der der PCA3 Score knapp dreifach erhöht ist (>100).

Man sollte meinen, dass sowohl PSA-Wert als auch PCA3 Score bei Verdacht bzw. dem Vorliegen eines Prostatakarzinoms einen gleichsinnigen Wert annehmen bzw. dieselbe Aussage treffen. Im Rahmen des klinischen Alltags sind allerdings immer wieder Wertekonstellationen aufgefallen, die etwas Gegenteiliges aussagen: ein PSA-Wert, der altersentsprechend und in Abhängigkeit der Größe der Prostata als normwertig oder als unklar zu bezeichnen ist, und ein deutlich erhöhter PCA3 Score.

Wie bereits beschrieben haben verschiedene Studien impliziert, dass ein erhöhter PCA3 Score ein höheres Risiko für ein Prostatakarzinom in einer Stanzbiopsie bedeutet. [32, 50, 51, 62] Dies gilt es zu überprüfen.

Weitere Aspekte sollen ebenfalls betrachtet werden, so werden Faktoren wie das Alter der Patienten und das Volumen der Prostata miteinbezogen. In der Forschung zeigt sich bisher kein einheitliches Bild: Teilweise fanden einige Studien eine Korrelation des PCA3 Scores mit Faktoren wie der TNM-Klassifikation und dem Gleason-Score. [49, 50], bei anderen konnte diese Korrelation nicht aufgezeigt werden. [62, 76–78]

Darüber hinaus bemüht sich die vorliegende Studie zu überprüfen, inwieweit sich die Balance zwischen Sensitivität und Spezifität in Bezug auf andere Cut off Werte des PCA3 Scores verändern lässt. Gegebenenfalls ergibt sich aus den vorliegenden Daten ein diagnostischer Vorteil des PCA3 Scores, welcher eine Verbesserung im Sinne der Früherkennung und in erster Linie für die Betroffenen darstellt.

3 Methoden

3.1 Datenerhebung

Für die vorliegende Dissertation wurde ein Patientenkollektiv von 531 Patienten zur näheren Betrachtung herangezogen, welche mit einem PCA3 Score von über 100 eine mindestens knapp dreifache Erhöhung des Cut off Werts von 35 aufwiesen. Dazu wurde eine weitere Kohorte von 484 Patienten mit einem PCA3 Score unter 100 erhoben, woraus sich die Kontrollgruppe zusammensetzte. Nach Festlegung von Einschluss- und Ausschlusskriterien wurde das vorhandene Patientenkollektiv beurteilt:

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einem knapp dreifach erhöhtem PCA3 Score (> 100) sowie einem normwertigen bzw. erhöhtem PSA-Wert bis maximal 10 ng/ml, der im zeitlichen Bezug dazu stand. Weitere Bedingung war eine aufgrund des Karzinomverdachts stattgefundene Gewinnung histologischen Prostatamaterials durch eine Stanzbiopsie, eine transurethrale Resektion der Prostata, eine Adenomenukleation oder eine radikale Prostatektomie. Ausgeschlossen wurden die Patienten, welche die Einschlusskriterien nicht erfüllen konnten oder bei denen die Datenlage nicht vollständig war. Hieraus ergab sich eine Fallgruppe von 176 Patienten. Die Kontrollgruppe setzte sich aus 153 Patienten zusammen, die einen PCA3 unter 100 und wiederum die geforderten Einschlusskriterien erfüllten. Zusammenfassend umfasst die vorliegende Datenauswertung insgesamt 329 Patienten. Der Betrachtungszeitraum erstreckt sich von 2008 bis 2016.

Die Daten wurden von Patienten in der Urologischen Klinik München-Planegg im Rahmen der ambulanten Versorgung oder von Patienten, die sich dort in stationärer Behandlung befanden, erhoben. Weitere Patientendaten wurden durch einen Fragebogen komplettiert, der durch entsprechende Zuweiser aus dem niedergelassenen ambulanten Versorgungsbereich ausgefüllt wurde.

Hinsichtlich des Datenschutzes haben die Patienten vor Bestimmung des PCA3 Scores eine Einwilligungserklärung unterzeichnet, dass sie ihre Daten im Rahmen der wissenschaftlichen Forschung in anonymisierter Form zur Verfügung stellen.

Zu den ermittelten Daten gehörten neben dem als Grundlage dienenden PCA3 Score und dem PSA-Wert das Patientenalter, die Prostatagröße und das Ergebnis einer stattgehabten Prostatastanzbiopsie in Form des Gleason-Scores. In 38 Fällen entstammt das histologische Ergebnis einer transurethralen Resektion der Prostata. Sechsmal wurde die Histologie im Rahmen einer Adenomenukleation gewonnen. Im Falle eines signifikanten, demnach

behandlungsbedürftigen Adenokarzinoms der Prostata, wurde in der Studie das histologisch-pathologische Differenzierungsmuster begutachtet sowie, wenn möglich, die nach einer Prostatektomie erhobene TNM-Klassifikation.

Die PCA3 Scores sowie in den meisten Fällen auch der zum Patienten zugehörige und in zeitlicher Abhängigkeit befindliche PSA-Wert wurden im Labor Würmtal Diagnostics Gbr (Frauenhoferstr. 11a, 82125 Planegg) ermittelt. Die histologischen Ergebnisse wurden überwiegend in der pathologischen Gemeinschaftspraxis Pathologie München-Nord (Ernst-Platz-Str. 2, 80992 München) erstellt. Ein weitaus kleinerer Teil wurde von den externen Einsendern übermittelt, welche keine weiteren Angaben zu den jeweiligen Dienstleistern gemacht haben.

3.2 Methodische Grundlage zur Bestimmung des PSA-Werts

Im Labor Würmtal Diagnostics Gbr beruht die verwendete Labormethode zur Bestimmung des PSA-Werts auf einem Testkit von der Firma Roche und wird mithilfe des Analysegeräts Cobas® durchgeführt. Es handelt sich um ein Elektrochemielumineszenz Immuno Assay (ECLIA) zur quantitativen Bestimmung des totalen PSA-Werts aus Humanserum oder Humanplasma. Das Testprinzip fußt auf dem Sandwichprinzip (siehe Abbildung 3). Die Durchführung des Tests dauert 18 Minuten. [79]

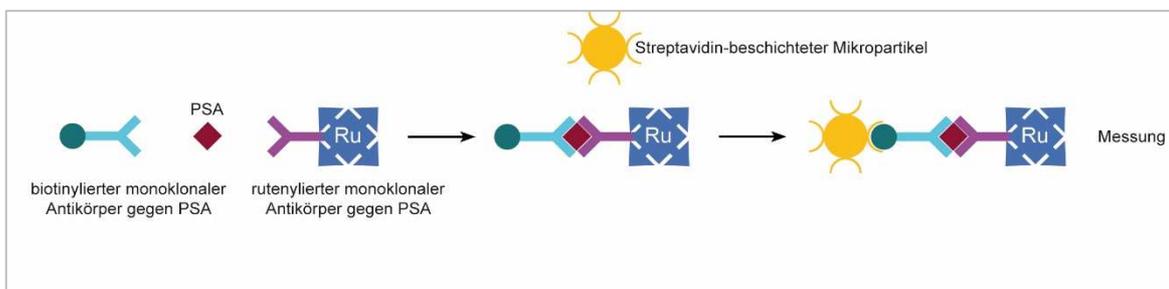


Abbildung 3: Testprinzip PSA, Einstufiges Sandwichprinzip

Die zu untersuchende Probe, mit dem enthaltenen PSA, wird zunächst mit einem biotinyliertem monoklonalen Antikörper und mit einem rutenyliertem monoklonalen Antikörper versetzt und inkubiert. Anschließend werden Streptavidin beschichtete Mikropartikel hinzugegeben. Gemessen wird die Chemilumineszenzemission, welche durch Anlegen einer Spannung induziert und detektiert wird. Je mehr Sandwichkomplexe sich bilden, desto höher ist die Menge des PSAs in der Probe. Abbildung nach [79], modifiziert.

Hierbei wird zu 20µl der Patientenprobe ein biotonylierter monoklonaler PSA-spezi+ Antikörper sowie ein mit Ruthenium-Komplex markierter PSA-spezifischer monoklonaler Antikörper hinzugegeben. Diese bilden nach kurzer Inkubationszeit den sogenannten Sandwich-Komplex. Anschließend wird ein Streptavidin-beschichtetes Mikropartikel ebenfalls hinzugefügt, welches über die Biotin-Streptavidin Wechselwirkung den Sandwich-Komplex

an die Festphase bindet. Danach wird das Reaktionsgemisch in die Messzelle weitergeleitet. Dort werden durch eine magnetische Wirkung die Mikropartikel auf der Oberfläche der Elektrode fixiert und ungebundene Partikel durch einen Waschschrift entfernt. Die Chemilumineszenzemission wird durch Anlegen einer Spannung induziert und detektiert. Anhand einer gerätespezifischen und reagenzabhängigen 2-Punkt-Kalibrationskurve, welche vom Hersteller zur Verfügung gestellt wird, werden die Ergebnisse ermittelt. Die untere Nachweisgrenze liegt bei 0,003 ng/ml. Labortechnische Störgrößen finden sich erst bei ikterischen Seren mit einem Bilirubinwert größer als 1112 $\mu\text{mol/L}$ bzw. größer als 65mg/dL, bei einer Lipämie größer als 1500 mg/dl, bei hämolytische Seren (Hb größer als 1,4 mmol/L bzw. größer als 2,2 g/dL) und Biotinwerten von größer als 246 nmol/L bzw. größer als 60 ng/mL. Die Qualitätskontrollen erfolgen nach dem vom Labor definierten Intervallen und unterliegen den Richtlinien der Bundesärztekammer sowie den entsprechenden Gesetzesvorgaben. [79, 80]

3.3 Methodische Grundlagen zur Bestimmung des PCA3 Scores

Die Ermittlung des PCA3 Scores im Labor Würmtal Diagnostics Gbr erfolgt mit Hilfe des Progensa PCA3 Assay von Hologic®, welcher zwei quantitative Nukleinsäure-Amplifikationstests umfasst und seit 2006 kommerziell vertrieben wird.

Bei dem verwendeten Probenmaterial handelt es sich um 20 bis 30 ml Erststrahlurin, welcher nach einer DRU pro Prostatalappen gewonnen wird, indem dreimal Druck auf die Prostata ausgeübt wird. Die DRU begünstigt die Freisetzung von Prostatazellen durch das Prostata-Gangsystem in den Harntrakt. Die Verarbeitung des Urins beginnt durch das Hinzufügen eines Urintransportmediums (UTM), welches die Zellen lysiert und die RNA stabilisiert. Mit der sogenannten Target Capture Technologie werden die Ziel-RNA-Moleküle sowohl für die PCA3-mRNA sowie die PSA-mRNA aus der Urinprobe isoliert. Komplementäre Oligonukleotide bilden mit den sequenzspezifischen Ziel-RNA-Molekülen der Urinprobe hybridisierte Targets (siehe Schritt 1 in Abbildung 4). Magnetische Mikropartikel in den Probenküvetten bilden die Festphase ab, welche im Magnetfeld eine Trennung der hybridisierten Targets aus der Urinprobe ermöglicht. Um im Anschluss nicht benötigte Komponenten zu entfernen, erfolgen mehrere Waschschrift. Beruhend auf einem transkriptionsbasierten Nukleinsäureamplifikationsverfahren (TMA) werden mit Hilfe der reversen Transkriptase und der DNA-Polymerase die Targets als DNA-Kopien vervielfältigt (siehe Schritt 2 in Abbildung 4). Im letzten Schritt (Abbildung 4) erfolgt die Detektion des PCA3s durch einsträngige, chemilumineszent-markierte Nukleinsonden, welche die amplifizierte DNA-Kopie binden. In getrennten Röhrchen werden die PCA3- und die PSA-mRNA bestimmt und aus

deren Verhältnis bzw. dem überexprimierten Anteil von PCA3-mRNA berechnet sich der PCA3 Score: $[PCA3 \text{ mRNA}/PSA \text{ mRNA}] \times 1000$. [81]

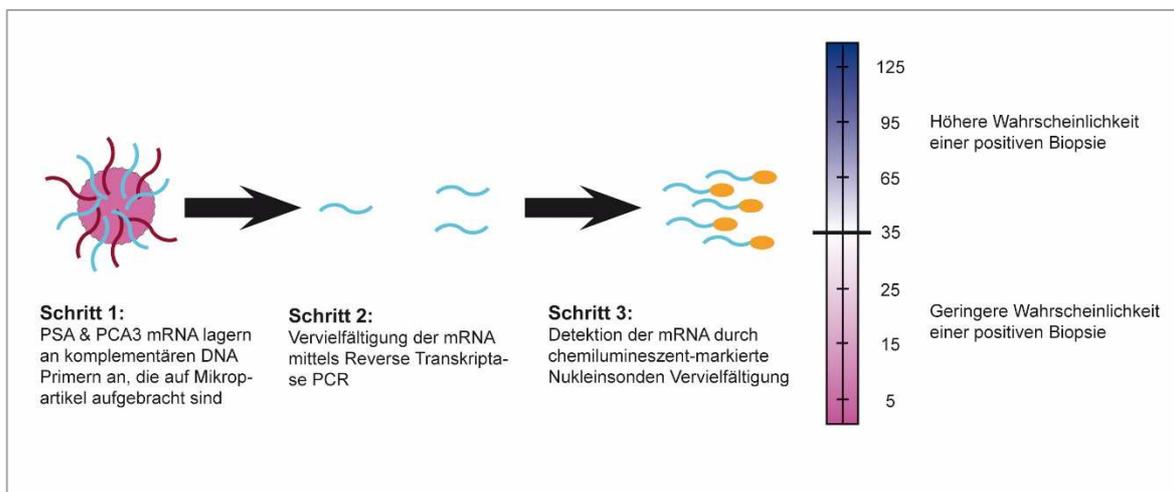


Abbildung 4: PCA3 Testprinzip und PCA3 Score

Im ersten Schritt wird der zu untersuchenden Probe, in der sich die PCA 3 und PSA mRNA befindet, Magnetpatikel zugesetzt, auf denen die komplementäre DNA aufgebracht ist. Anschließend wird mit der Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion die mRNAs von PCA3 und PSA in DNA umgesetzt und vervielfältigt. Als Letztes wird das PCA3 durch einsträngige, chemilumineszent-markierte Nukleinsonden detektiert, die sich mit den DNA-Kopien verbinden. Der PCA3 Score wird aus der Relation der PCA3 mRNA zur PSA mRNA bestimmt. Es wird ein Cut off von 35 angenommen. Abbildung nach [81], modifiziert.

In jedem Assaylauf erzeugen Kalibratoren eine Standardkurve, an denen der PCA3 Score abgelesen wird. Zur Qualitätssicherung laufen in jedem Assay entsprechende Kontrollproben des PCA3s mit, um ggf. Abweichungen von der Standardkurve zu erkennen. Die Quantifizierung der PSA-RNA bestätigt auch, dass ausreichend prostataspezifische RNA gewonnen werden konnte, da diese im Gegensatz zur PCA3-mRNA im gesunden sowie malignen Prostatagewebe gleichbleibend exprimiert wird. [48, 81, 82]

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm SPSS erstellt. Als Grundlage für die Diagramme wurden Kreuztabellen genutzt, die die absoluten und relativen Häufigkeiten sowie Mittelwert und Standardabweichung darstellen. Zum Nachweis von Signifikanzen zwischen verschiedenen Einflussfaktoren wurden je nach Struktur der Variablen bzw. der Verteilung unterschiedliche Korrelationskoeffizienten verwendet. In den meisten Fällen wurde auf den Spearman Korrelationskoeffizienten zurückgegriffen, da die betrachteten Variablen nicht normalverteilt sind und auch selten eine stetige Datenstruktur aufwiesen. Bei Untersuchungen mit geringerer Fallzahl fand der exakte Test nach Fisher Anwendung. Der

biserielle Korrelationskoeffizient nach Pearson wurde bei Assoziationsuntersuchungen verwendet, die eine Variable binärer Natur beinhalteten. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant (*), $<0,01$ als sehr signifikant (**) und $<0,001$ als hoch signifikant (***) eingestuft. Werte, die nicht diesem Wertebereich entsprechen, wurden als statistisch nicht signifikant betrachtet. [83]

Um die prognostischen Fähigkeiten des PCA3 Scores und des PSA-Tests entweder für sich oder in Zusammenhang mit anderen Parametern wie z. B. dem Alter der Patienten oder dem Prostatavolumen zu bemessen, wurde dies mit einer Diskriminanzanalyse untersucht. Dabei wurden als Diskriminator der PCA3 Score bzw. der PSA-Wert, das Alter, das Volumen und eine Kombination dieser Variablen untersucht.

Dabei wurden verschiedenen Prävalenzen (a-priori Zugehörigkeitswahrscheinlichkeit) am Prostatakarzinom zu erkranken auf die Stichprobe angewendet. Die a-priori Zugehörigkeitswahrscheinlichkeiten ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Beobachtung auf eine Gruppe zutrifft, bevor die Daten erhoben wurden. [84, 85] Die a-priori Zugehörigkeitswahrscheinlichkeit kann, wenn keine Vorinformation zur Gruppenzugehörigkeit vorliegt, als gleich für die beiden Gruppen angenommen werden. Dies ist in Bezug auf das betrachtete Patientenkollektiv erfolgt. Weiterhin wurde in weiteren Diskriminanzanalysen auch eine höhere Prävalenz angenommen, die sich nach dem Anteil der tatsächlich Erkrankten richtet. In der Gesamtpopulation wurde bei 55 Prozent der Patienten ein Prostatakarzinom nachgewiesen, sodass die a-priori Zugehörigkeitswahrscheinlichkeiten von 55 Prozent angenommen wurde. Auch bei Diskriminanzanalysen in der Fall- und Kontrollgruppe wurde dies berücksichtigt. In der Fallgruppe sind 67 Prozent der Männer an einem Prostatakarzinom erkrankt. In der Kontrollgruppe sind es 42 Prozent.

Als wichtige statistische Parameter dienen bei der Beurteilung von diagnostischen Verfahren die Sensitivität, die Spezifität, der positive prädiktive Wert und der negative prädiktive Wert des PCA3 Scores und des PSA-Werts. Die Sensitivität zeigt den Prozentsatz der Erkrankten an, bei denen das Ergebnis des PCA3 bzw. PSA-Tests korrekt ein Prostatakarzinom diagnostiziert hat und berechnet sich als der Quotient der Anzahl der richtig positiven Ergebnisse und der Summe aus der Anzahl der richtig positiven und der Anzahl der falsch negativen Ergebnisse. Die Sensitivität hängt unmittelbar mit der Spezifität zusammen. Die Spezifität wiederum gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der die nicht an einem Prostatakarzinom erkrankten Patienten anhand des PCA3 bzw. PSA-Tests auch als gesund identifiziert werden. Sie wird als Quotient der Anzahl der richtig negativen Ergebnisse und der Summe aus der Anzahl der richtig negativen und der Anzahl der falsch positiven Ergebnisse gebildet. Verschiebt man den Wert, der zwischen gesunden und erkrankten Patienten trennt, so verändern sich unmittelbar die Sensitivitäts- und Spezifitätswerte. Voraussetzung für hohe

Spezifitäts- und Sensitivitätswerte ist, wenn es in den Gruppen der gut- und bösartigen Tumoren keine Überschneidungen gibt. [87, 88]

Die Betrachtung des positiven und negativen prädiktiven Werts ist insofern von Interesse, da diese Parameter die Prävalenz am Prostatakarzinom zu erkranken mitberücksichtigen. Der positive prädiktive Wert zeigt, wie viele Patienten, bei denen ein Prostatakarzinom mit Hilfe des PCA3 oder PSA-Tests festgestellt wurde, auch durchaus einen Tumor aufweisen. Im Gegensatz dazu gibt der negative prädiktive Wert an, wie viele Patienten mit einem unauffälligen PCA3 oder PSA-Test auch tatsächlich gesund sind. [86, 87]

Je höher die Sensitivitäts- bzw. Spezifitätswerte eines Tests sind, desto stärker ist seine Diagnosepower zu bewerten. Die Diagnosestärke von PCA3 (und auch PSA) werden mit Hilfe von „Receiver Operation Characteristic“ (ROC)-Kurven untersucht und verglichen. Die Fläche unter der ROC-Kurve (Area under the curve = AUC) zeigt die Diagnosestärke eines Testverfahrens: Je größer die Fläche ist, desto genauer kann ein Prostatakarzinom diagnostiziert werden. Je näher sie der Diagonale kommt bzw. sich mit dieser überschneidet, desto schwächer ist die Diagnosestärke des betrachteten Testverfahrens. Ähneln die ROC-Kurve einem Dreieck, so kann man hohe Spezifitäts- und Sensitivitätswerte erwarten. [89]

In den folgenden Untersuchungen wurden ROC-Kurven nicht nur in der Gesamtpopulation sowie der Fall- und Kontrollgruppe angewandt, sondern es wurden auch Subgruppen betrachtet, die durch die Analyse der Trennwerte Alter, Volumen und PSA-Wert entstanden.

4 Ergebnisse

Die statistische Auswertung umfasste die Daten von 329 Patienten. Von der Gesamtpopulation konnte bei 181 Patienten ein maligner Tumor nachgewiesen werden (Abbildung 5). Hier lag der PSA-Wert im Mittel bei 5,7 ng/ml, jedoch lag der PCA3 Score bei 121. Bei den 148 gesunden Patienten, bei denen kein maligner Tumor nachgewiesen wurde, befand sich der gemittelte PSA-Wert bei 5,46 ng/ml, während der PCA3 Score bei 79 lag.

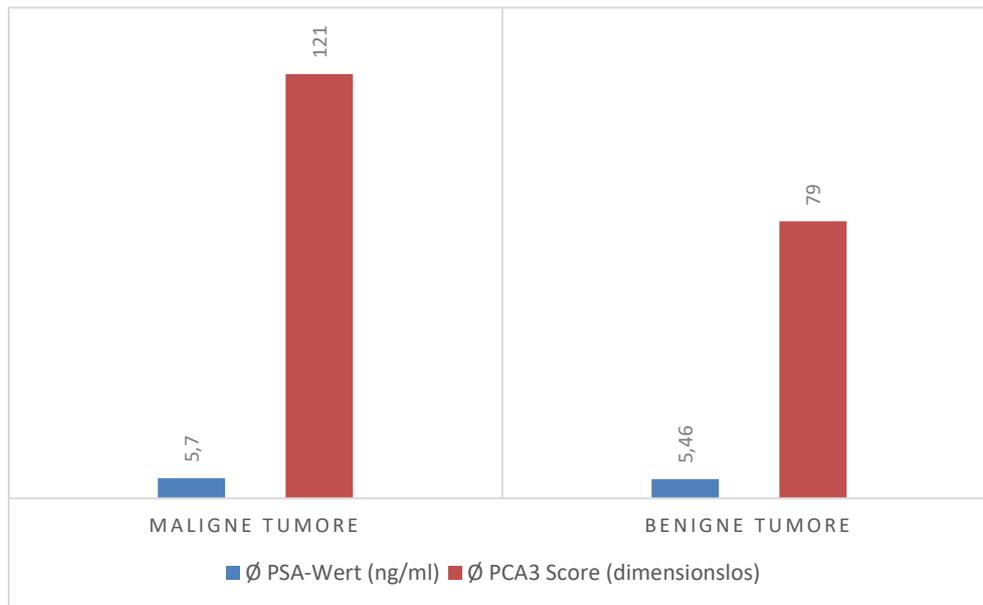


Abbildung 5: Vergleich der gemittelten PSA-Werte und PCA3 Scores bei gut- und bösartigen Tumoren in der Gesamtpopulation

Bei den 181 Patienten mit Prostatakarzinom lag der PSA-Wert im Mittel bei 5,7 ng/ml (blau) und der PCA3 Score im Mittel bei 121 (rot dargestellt). Bei den 148 gesunden Patienten lag der PSA-Wert im Mittel bei 5,46 ng/ml (blau dargestellt) und der PCA3 Score im Mittel bei 79 (rot).

Die klinischen und demographischen Parameter der Stichprobe sind wie folgt (Tabelle 2): Das gemittelte Alter der Patienten war 67 Jahre. Die Prostatagröße lag im Mittel bei um die 45 ccm. In Bezug auf das untersuchte Kollektiv befand sich der mittlere PCA3 Score bei 102 und der PSA-Wert bei 5,59 ng/ml.

Mittelwerte	Gesamtpopulation n = 329	Fallgruppe n = 176	Kontrollgruppe n = 153
PCA3 Score	102,24	162,31	33,13
PSA-Wert	5,59 ng/ml	5,69 ng/ml	5,48 ng/ml
Alter	67 Jahre	69 Jahre	65 Jahre
Prostatavolumen	45 ccm (n = 265)	41 ccm (n = 152)	49 ccm (n = 113)

Tabelle 2: Mittelwerte klinischer und demographischer Parameter

Zur Beschreibung der Gesamtpopulation und der Fall- und Kontrollgruppe wurden die Mittelwerte des PCA3 Scores, der PSA-Werte, des Alter der Patienten und des Prostatavolumens aufgeführt.

Die Gesamtpopulation wurde anhand des PCA3 Scores in eine Fall- (PCA3 Score ≥ 100) und eine Kontrollgruppe (PCA3 Score < 100) unterschieden (Tabelle 2). In beiden Subpopulationen lag der mittlere PSA-Wert im Graubereich (Fallgruppe 5,7 ng/ml und Kontrollgruppe 5,5 ng/ml). Die Patienten in der Kontrollgruppe waren etwas jünger als in der Fallgruppe (Mittelwert: 65 Jahre im Gegensatz zu 69 Jahren). In der Fallgruppe war die Prostata durchschnittlich 7 ccm größer als in der Kontrollgruppe.

In der Gesamtpopulation konnte bei 55 Prozent der Männer ein maligner Tumor im Rahmen einer Prostatastanzbiopsie nachgewiesen werden. In der Fallgruppe waren 67 Prozent erkrankt, während in der Kontrollgruppe nur bei 42 Prozent der Männer ein bösartiger Tumor gefunden wurde (siehe Abbildung 6). Die unterschiedliche Verteilung der Tumore in Fall- und Kontrollgruppe ist höchst signifikant ($p = 0,0001$). Dies konnte mit dem zweiseitigen exakten Tests nach Fisher nachgewiesen werden. Daraus lässt sich eine deutlich höhere Prävalenzrate der malignen Tumore in der Fallgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ablesen.

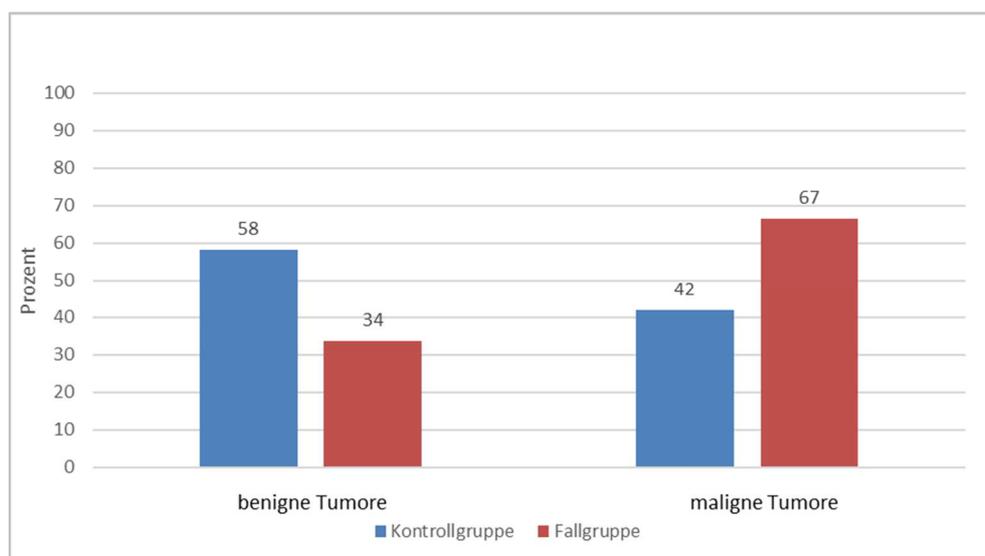


Abbildung 6: Unterschiede in der Tumorverteilung zwischen Fall- und Kontrollgruppe

In der Fallgruppe (rot dargestellt) hatten 67 Prozent der Männer ein Prostatakarzinom. In der Kontrollgruppe (blau dargestellt) waren es nur 42 Prozent der Männer. Die statistische Analyse erfolgte mittels des zweiseitigen exakten Tests nach Fisher ($p^{***} = 0,0001$).

4.1 Diagnosepower des PCA3 Scores und des PSA-Werts

In den folgenden Kapiteln wird gezeigt, inwieweit der PCA3 Score und der PSA-Wert in der Gesamtpopulation, in der Fallgruppe und in der Kontrollgruppe bösartige Prostatakarzine erkannt haben. Hierbei wurden PCA3 Score und PSA-Wert voneinander unabhängig untersucht und dann mit weiteren Faktoren wie dem Alter der Patienten und dem Volumen der Prostata analysiert. In einem letzten Schritt wurden PCA3 Score und PSA-Wert kombiniert betrachtet.

4.1.1 Diagnosepower des PCA3 Scores und des PSA-Werts in der Gesamtpopulation

Die Aussagekraft des PCA3 Scores und des PSA-Werts in der Gesamtpopulation wurde mit Diskriminanzanalysen überprüft, um die Sensitivität und die Spezifität des PCA3 Scores und des PSA-Tests zu vergleichen. In der Diskriminanzanalyse wurden die anhand des PCA3 Scores korrekt diagnostizierten Patienten (benigner oder maligner Tumor) den tatsächlich Gesunden bzw. Erkrankten in Gruppen gegenübergestellt. Die daraus resultierende Trefferquote (Gesamtklassifikationsrate) spiegelte die diagnostischen Möglichkeiten des Tests wider. Auch für den PSA-Test wurde die Diskriminanzanalyse durchgeführt.

Unter der Annahme, dass bei dem betrachteten Patientenkollektiv keine Aussage zu treffen war, inwieweit die Stichprobe mit der tatsächlichen Erkrankungsrate in der Bevölkerung übereinstimmte, wurden im ersten Schritt gleiche a-priori-Zugehörigkeitswahrscheinlichkeiten angenommen, da man hierbei von einer zufälligen Verteilung ausgeht (Abbildung 7). Eine zufällige Verteilung nimmt an, dass 50 Prozent der Patienten gesund und 50 Prozent der Patienten krank sind. Unter dieser Annahme hatte der PCA3 Score für sich betrachtet 62 Prozent der Männer in krank und gesund korrekt klassifiziert, während es durch den PSA-Wert nur 56 Prozent waren. Der PCA3 Score zeigte eine Sensitivität von 64 Prozent und eine Spezifität von 60 Prozent. Der PSA-Wert war mit einer Sensitivität von 58 Prozent und einer Spezifität von 55 Prozent marginal schlechter.

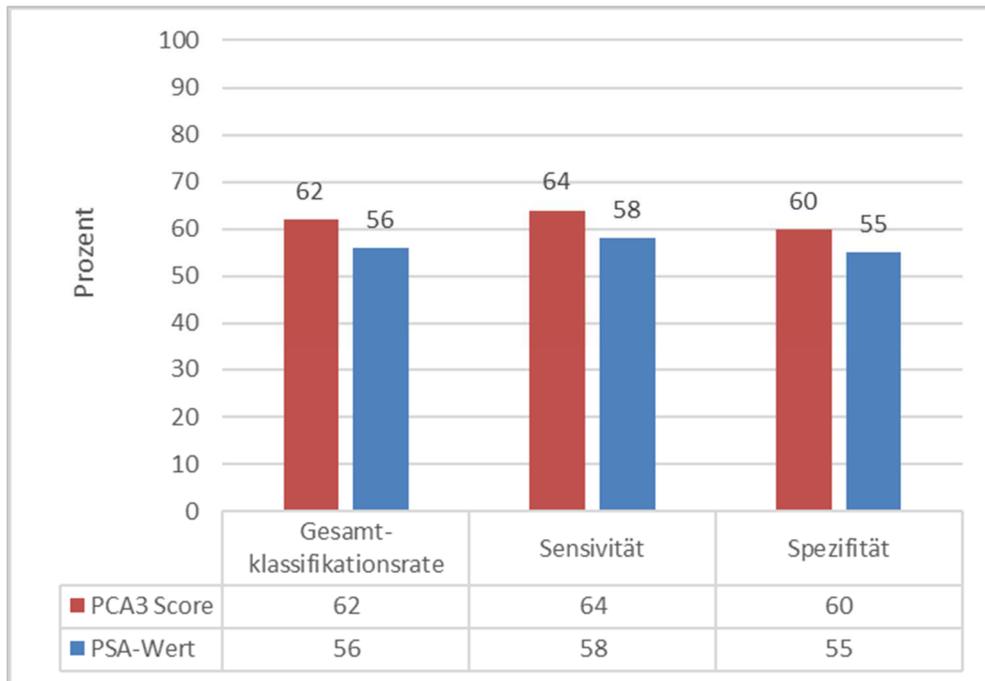


Abbildung 7: Vergleich der diagnostischen Güte des PCA3 Scores und des PSA-Werts in der Gesamtpopulation (Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten 0,5)

In der Gesamtpopulation zeigte der PCA3 Score (rot dargestellt) in Bezug auf die Gesamtklassifikationsrate, die Sensitivität und die Spezifität marginal bessere Ergebnisse als der PSA-Wert (blau dargestellt). Die statistische Analyse erfolgte mittels Diskriminanzanalyse mit gleichen a-priori-Zugehörigkeitswahrscheinlichkeiten (0,5).

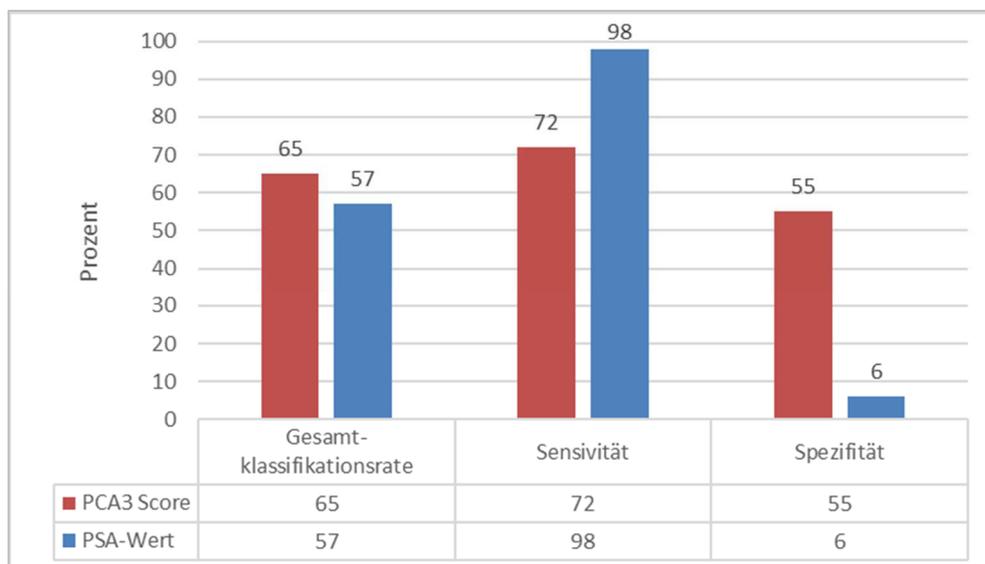


Abbildung 8: Vergleich der diagnostischen Güte des PCA3 Scores und des PSA-Werts in der Gesamtpopulation (Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten 0,55)

In der Gesamtpopulation zeigte der PCA3 Score (rot dargestellt) in Bezug auf die Gesamtklassifikationsrate bessere Ergebnisse als der PSA-Wert (blau dargestellt). Der PCA3 Score hatte eine gute Sensitivität, aber eine Spezifität nahe des Zufallsbereichs. Der PSA-Wert überzeugte mit einer hohen Sensitivität, jedoch eine sehr schlechte Spezifität. Die statistische Analyse erfolgte mittels Diskriminanzanalyse mit a-priori-Zugehörigkeitswahrscheinlichkeiten, die den Anteil der tatsächlich Erkrankten von 55 Prozent in der Gesamtpopulation berücksichtigten (0,55).

Auch wurde eine Diskriminanzanalyse mit a-priori Wahrscheinlichkeiten durchgeführt, die sich nach dem Anteil der tatsächlich Erkrankten (55 Prozent der Männer) dieser Studie in der Gesamtpopulation richtet (Abbildung 8). Dieser zweite Schritt wurde integriert, um die Aussagekraft der Diskriminanzanalyse zu verstärken, denn eine Verteilung von 50 Prozent Gesunden und 50 Prozent Kranken ist bei den Einschlusskriterien dieser Studie (PSA-Wert mehrheitlich über 4 ng/ml und deutlich erhöhter PCA3 Score) nicht zu erwarten. Folglich wurde die Erkrankungsrate, die in der Stichprobe gefunden wurde (55 Prozent Kranke/ 45 Prozent Gesunde) als Vorinformation in der Diskriminanzanalyse mitberücksichtigt.

Hierbei erkannte der PCA3 Score 65 Prozent der Männer korrekt als krank oder gesund. Er konnte eine Sensitivität von 72 Prozent und eine Spezifität von 55 Prozent erreichen. Beim PSA-Wert wurden insgesamt lediglich 57 Prozent der Patienten korrekt als krank bzw. gesund klassifiziert. Der PSA-Wert hat 98 Prozent der Karzinome korrekt als bösartig erkannt, jedoch nur 6 Prozent der gutartigen Tumore.

Anschließend wurde eine Diskriminanzanalyse mit gleichen a-priori Wahrscheinlichkeiten (= 0,5) durchgeführt und PCA3 Score und PSA-Wert kombiniert betrachtet (Abbildung 9). Beide zusammen konnten 61 Prozent der Männer korrekt klassifizieren. PCA3 Score und PSA-Wert konnten eine Spezifität von 64 Prozent und eine Sensitivität von 59 Prozent erreichen. Hierbei hat jedoch der PCA3 Score einen sehr wichtigen Einfluss auf die Diskriminanzfunktion mit einem Korrelationskoeffizienten von fast 1 ($r = 0,9791$).

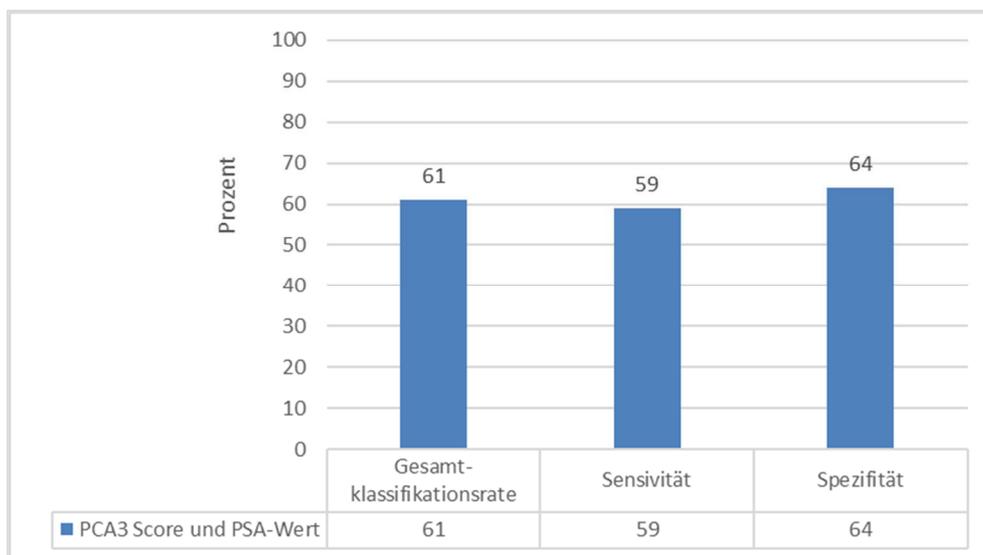


Abbildung 9: Diagnostische Güte des PCA3 Scores und des PSA-Werts (kombiniert) in der Gesamtpopulation (Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten 0,5)

PCA3 Score und PSA-Wert zusammen betrachtet klassifizierten 61 Prozent der Männer korrekt als krank oder gesund. Die Sensitivität lag bei 59 Prozent und die Spezifität bei 64 Prozent. Der PCA3 Score war beim Vergleich der Korrelationen (PCA3 Score = 0,9791 und PSA-Wert = 0,17009) statistisch der entscheidende Faktor. Die statistische Analyse erfolgte mittels Diskriminanzanalyse mit gleichen a-priori-Zugehörigkeitswahrscheinlichkeiten.

Der PSA-Wert hat hier kaum korrekt in kranke und gesunde Patienten klassifiziert und ist mit einer Korrelation, die gegen 0 strebt ($r = 0,17$), kaum von Bedeutung. Der Korrelationskoeffizient (r) in Bezug auf die Diskriminanzanalyse verdeutlicht hier und im Weiteren, welcher der betrachteten Faktoren den stärkeren Einfluss auf die korrekte Klassifikation hat. Je näher der Wert des Korrelationskoeffizienten am Wert 1 ist, desto größer ist der Einfluss des betrachteten Faktors.

Die kombinierte Betrachtung von PCA3 Score und PSA-Wert wurde wiederum mit einer Diskriminanzanalyse mit a-priori Wahrscheinlichkeiten untersucht, die den Anteil der tatsächlich Erkrankten (55 Prozent der Männer) dieser Studie in der Gesamtpopulation berücksichtigt (Abbildung 10). Hierbei steigerte sich die Gesamtklassifikationsrate von 61 Prozent auf 65 Prozent. Auch die Sensitivität erreichte mit 74 Prozent höhere Werte als in der Diskriminanzanalyse mit gleichen a-priori-Wahrscheinlichkeiten, während die Spezifität auf 55 Prozent absank.

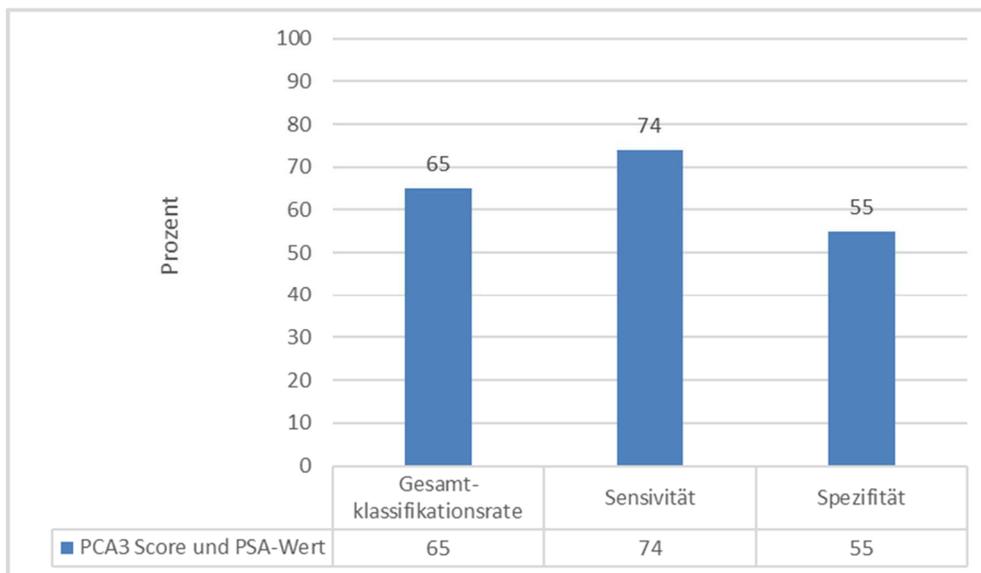


Abbildung 10: Diagnostische Güte des PCA3 Scores und des PSA-Werts (kombiniert) in der Gesamtpopulation (Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten 0,55)

PCA3 Score und PSA-Wert zusammen betrachtet klassifizierten 65 Prozent der Männer korrekt als krank oder gesund. Die Sensitivität lag bei 74 Prozent und die Spezifität bei 55 Prozent. Die statistische Analyse erfolgte mittels Diskriminanzanalyse mit gleichen a-priori-Zugehörigkeitswahrscheinlichkeiten.

In der Abbildung 11 sind die Gesamtklassifikationsrate, die Sensitivität und die Spezifität der Diskriminanzanalysen mit gleichen a-priori-Wahrscheinlichkeiten zusammengefasst. Es wird deutlich, dass der PSA-Wert in alleiniger Betrachtung die Patienten weniger erfolgreich in krank und gesund kategorisiert als der PCA3 Score. Im Vergleich zur Analyse des PCA3 Scores als einzigem Faktor stellte eine Kombination der beiden Tests eine kaum merkliche Verbesserung der diagnostischen Güte her.

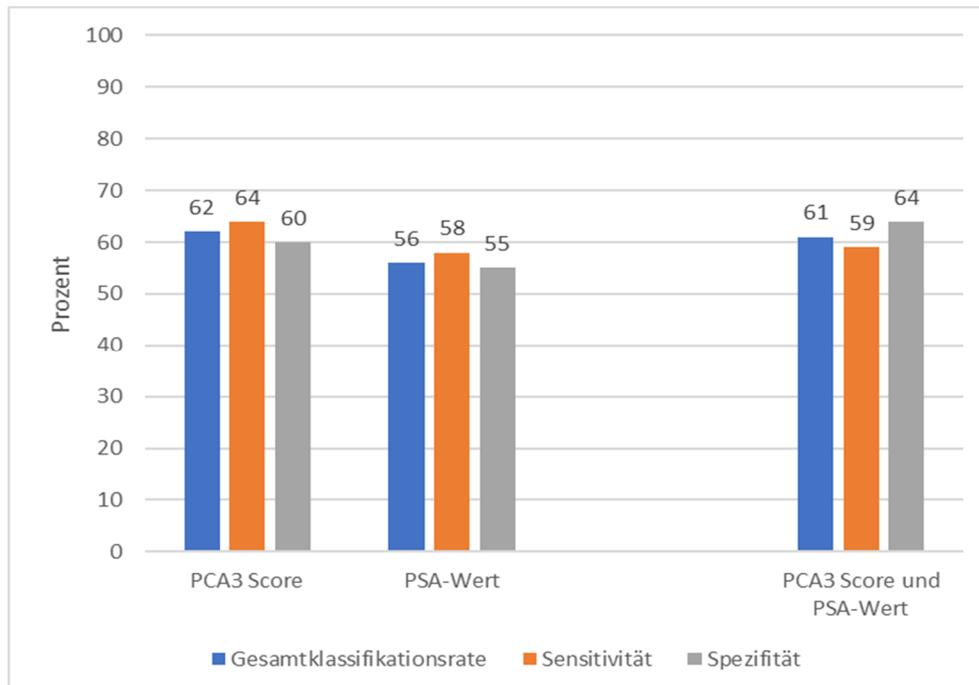


Abbildung 11: Zusammenfassung der Diskriminanzanalysen des PCA3 Scores und des PSA-Werts mit gleichen a-priori-Wahrscheinlichkeiten (0,5)

Der PCA3 Score diagnostizierte geringfügig besser ein Prostatakarzinom als der PSA-Wert in der Gesamtpopulation. Die kombinierte Betrachtung der beiden Testverfahren erreichte ähnliche Werte wie der PCA3 Score allein und stellt somit keine erhebliche Verbesserung dar.

Die Abbildung 12 fasst die Gesamtklassifikationsrate, die Sensitivität und die Spezifität der Diskriminanzanalysen zusammen, die den Anteil der Erkrankten (55 Prozent Kranke/ 45 Prozent Gesunde) in der betrachteten Stichprobe mit angepassten a-priori-Wahrscheinlichkeiten berücksichtigten. Hierbei zeigte sich die Ambivalenz des PSA-Werts mit einer Sensitivität von 98 Prozent, aber einer Spezifität von lediglich 6 Prozent. Insgesamt erhielten durch den PCA3 Score mehr Männer eine korrekte Diagnose und die Sensitivität und Spezifität zeigte stabilere Ergebnisse. Eine kombinierte Betrachtung der beiden Testverfahren ähnelte wiederum den Ergebnissen der alleinigen Betrachtung des PCA3 Scores.

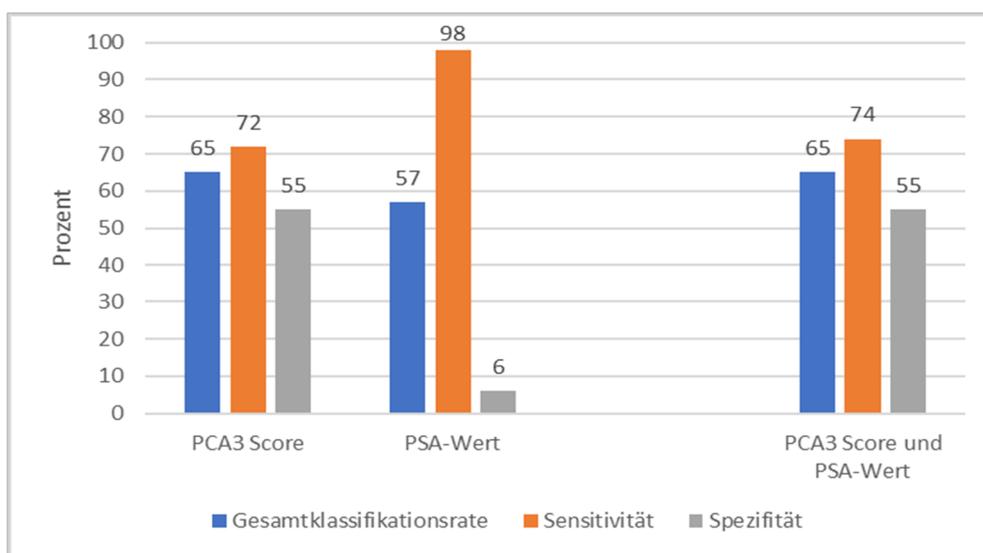


Abbildung 12: Zusammenfassung der Diskriminanzanalysen des PCA3 Scores und des PSA-Werts mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten (0,55)

Hier zeigte sich die Schwäche des PSA-Werts: Eine hohe Sensitivität von 98 Prozent trat mit einer Spezifität von lediglich 6 Prozent auf. Trotzdem zeigte der PCA3 Score eine um acht Prozent höhere Gesamtklassifikationsrate und somit eine stabilere Diagnosestellung. Die kombinierte Betrachtung der beiden Testverfahren erreichte ähnliche Werte wie der PCA3 Score allein und stellt somit keine erhebliche Verbesserung dar.

Neben Diskriminanzanalysen wurde die Qualität der Testverfahren (PCA3 Score und PSA-Test) anhand von ROC-Kurven gegenübergestellt (Abbildung 13). Je größer das Dreieck des Graphen mit der Diagonalen ist, desto genauer ist die diagnostische Güte einzuschätzen. Weiterhin wurden T-Tests durchgeführt um zu überprüfen, inwieweit die Diagnose nicht dem Zufall entspricht. Betrachtet man den PCA3 Score, so zeigte sich eine gute Diagnosepower (AUC= 0,665), welche als hoch signifikant durch den p-Wert ($< 0,00001$) zu bewerten war. Die Fläche unter der Kurve für den PSA-Wert (AUC= 0,527) ergab keine adäquate Diagnosepower. Auch ließ sich keine Signifikanz finden (p-Wert 0,402).

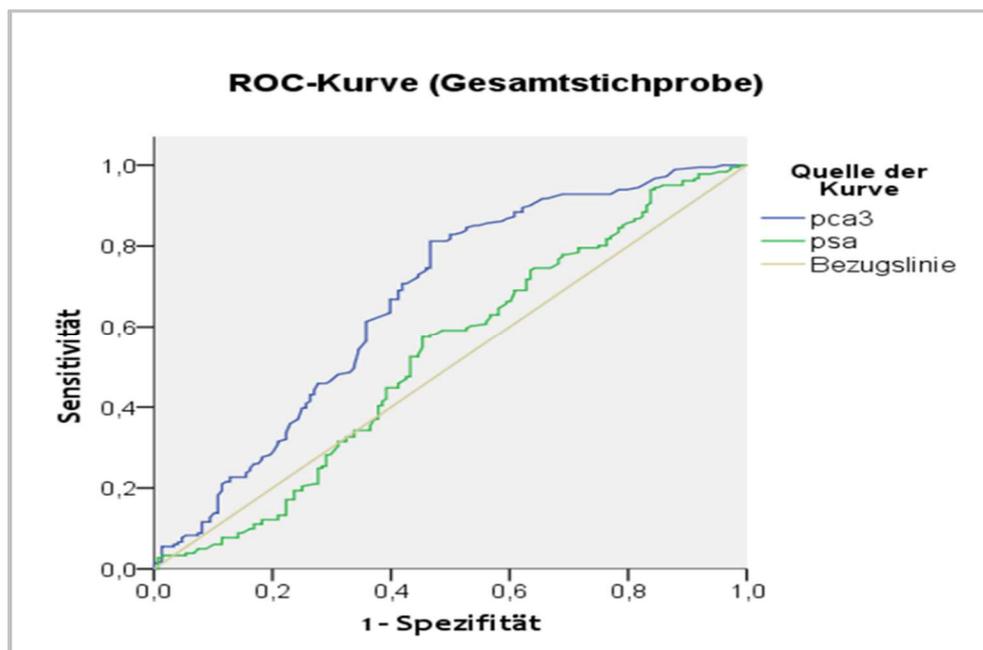


Abbildung 13: Diagnosepower von PCA3 Score und PSA-Wert in der Gesamtpopulation mit ROC-Kurven dargestellt

Die ROC-Kurve des PCA3 Score ergab eine größere Fläche unter der Kurve (AUC= 0,665) als der PSA-Wert (AUC= 0,527). Die Diagnosepower des PCA3 Scores ist statistisch hoch signifikant ($p = 0,00001$) ** im Gegensatz zur Diagnosepower des PSA-Werts ($p = 0,402$). Die statistische Analyse erfolgte mittels asymptotischen T-Test.

4.1.2 Multifaktorielle Betrachtungen in der Gesamtpopulation

Im folgenden Abschnitt wurde der PCA3 Score im Vergleich zum PSA-Wert in Kombination mit den Faktoren Alter der Patienten und der Größe der Prostata detaillierter betrachtet. Die folgende Diskriminanzanalyse nahm erneut eine zufällige Verteilung (50 Prozent Kranke/50 Prozent Gesunde) als Grundlage, bevor der Anteil der kranken Patienten (55 Prozent Kranke/ 45 Prozent Gesunde) als Vorinformation in eine zweite Diskriminanzanalyse mit- einbezogen wurde (anlog 4.1.1).

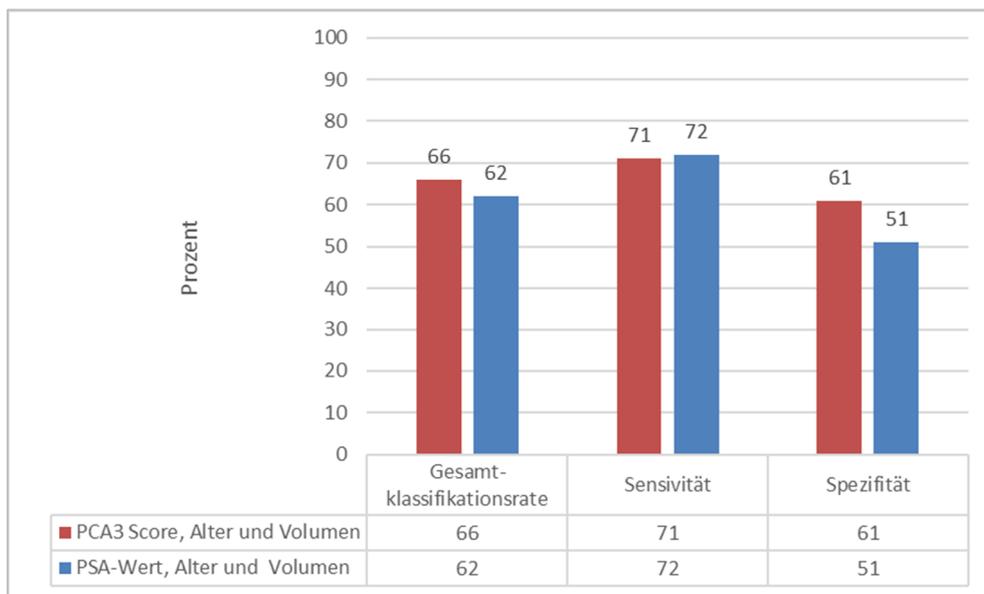


Abbildung 14: Vergleich der diagnostischen Güte des PCA3 Scores und des PSA-Werts kombiniert mit den Faktoren Alter der Patienten und Prostata Volumen in der Gesamtpopulation (Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten 0,5)

In der Gesamtpopulation zeigt der PCA3 Score, das Alter der Patienten und das Prostata- volumen (rot dargestellt) in Bezug auf die Gesamtklassifikationsrate bessere Ergebnisse als der PSA-Wert, das Alter der Patienten und das Prostata- volumen (blau dargestellt). Beide Kombinationen erreichten eine gute Sensitivität. Der PCA3 Score in Kombination mit dem Alter der Patienten und dem Prostata- volumen hatte eine gute Spezifität, die beim PSA-Wert in Kombination mit dem Alter der Patienten und dem Prostata- volumen nur im Zufallsbereich lag. Die statistische Analyse erfolgte mittels Diskriminanzanalyse mit gleichen a-priori-Zugehörigkeits- wahrscheinlichkeiten (0,5).

Der PCA3 Score, das Alter und die Größe der Prostata der Patienten hatten 66 Prozent der Männer korrekt in krank und gesund unterschieden (Abbildung 14). Auch steigerte die multifaktorielle Betrachtung die Sensitivität auf 71 Prozent, wobei sich die Spezifität mit 61 Prozent kaum veränderte. Der PCA3 Score wies hierbei die höchste Korrelation ($r = 0,7685$) auf, gefolgt von dem Volumen ($r = - 0,6821$). Das Alter der Patienten hatte den geringsten Einfluss ($r = 0,2410$) auf die korrekte Klassifikation der Patienten.

Kombinierte man den PSA-Wert mit dem Alter und dem Volumen der Prostata in der Gesamtpopulation, so wurden 62 Prozent der Patienten korrekt klassifiziert (siehe Abbildung 14). Die Sensitivität erhöhte sich auf 72 Prozent und entspricht dabei dem Ergebnis des PCA3 Scores. Die Spezifität lag mit 51 Prozent im Zufallsbereich. Das Volumen ($r = 0,8698$) und das Alter ($r = -0,3074$) hatten im Gegensatz zum PSA-Wert ($r = -0,1226$) einen deutlich stärkeren Einfluss auf die Zuordnung.

Bezog man bei der Diskriminanzanalyse die Erkrankungsrate der Stichprobe (55 Prozent der Männer) mit ein und veränderte demnach die a-priori-Zugehörigkeitswahrscheinlichkeit, so ergab sich folgendes Bild (siehe Abbildung 15): Beide Testverfahren erhöhten die erfolgreiche Differenzierung zwischen Kranken und Gesunden, wenn das Prostatavolumen und das Alter der Patienten mitbetrachtet wurde. Der PCA3 Score und die weiteren Faktoren ordneten 68 Prozent der Männer richtig als krank oder gesund zu und erreichten so eine Sensitivität von 79 Prozent und eine Spezifität von 55 Prozent. Der PSA-Wert zeigte in der multifaktoriellen Betrachtung eine geringere Gesamtklassifikationsrate: 63 Prozent der Männer wurden insgesamt korrekt zugeordnet. Die Sensitivität lag bei 82 Prozent und die Spezifität bei 42 Prozent.

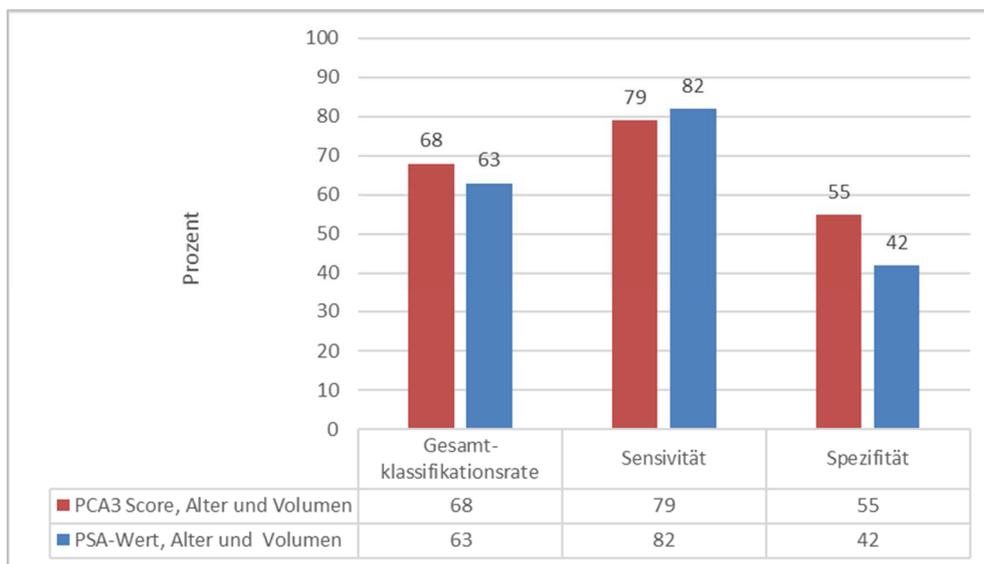


Abbildung 15: Vergleich der diagnostischen Güte des PCA3 Scores und des PSA-Werts kombiniert mit den Faktoren Alter der Patienten und Prostatavolumen in der Gesamtpopulation (Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten 0,55)

Der PCA3 Score, das Alter der Patienten und das Prostatavolumen (rot dargestellt) klassifizierten 68 Prozent der Männer richtig als krank oder gesund zu und erreichten eine Sensitivität von 79 Prozent und eine Spezifität von 55 Prozent. Die multifaktorielle Betrachtung des PSA-Werts (blau dargestellt) ordnete 63 Prozent der Männer insgesamt korrekt zu, die Sensitivität lag bei 82 Prozent und die Spezifität bei 42 Prozent. Die statistische Analyse erfolgte mittels Diskriminanzanalyse mit a-priori-Zugehörigkeitswahrscheinlichkeiten, die den Anteil der tatsächlich Erkrankten von 55 Prozent in der Gesamtpopulation berücksichtigen (0,55).

Im letzten Schritt wurden alle bisher betrachteten Faktoren (PCA3 Score und PSA-Wert miteinander sowie mit dem Alter der Patienten und dem Prostatavolumen) in einer Diskriminanzanalyse mit gleichen a-priori-Wahrscheinlichkeiten (0,5) kombiniert (Abbildung 16). Der Anteil der korrekt klassifizierten Patienten entsprach mit 68 Prozent dem der zusammengefassten Betrachtung von PCA3 Score, Alter der Patienten und Prostatavolumen. Die Spezifität war mit 62 Prozent fast identisch, man erreichte aber eine marginal höhere Sensitivität von 74 Prozent.

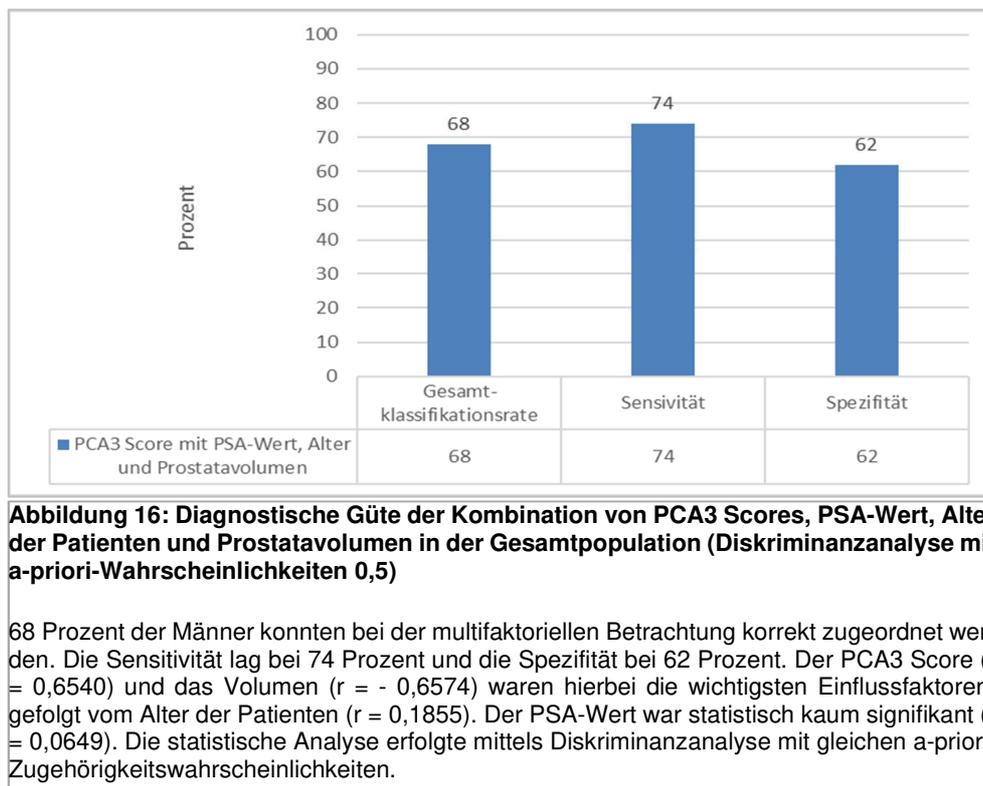


Abbildung 16: Diagnostische Güte der Kombination von PCA3 Scores, PSA-Wert, Alter der Patienten und Prostatavolumen in der Gesamtpopulation (Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten 0,5)

68 Prozent der Männer konnten bei der multifaktoriellen Betrachtung korrekt zugeordnet werden. Die Sensitivität lag bei 74 Prozent und die Spezifität bei 62 Prozent. Der PCA3 Score ($r = 0,6540$) und das Volumen ($r = - 0,6574$) waren hierbei die wichtigsten Einflussfaktoren, gefolgt vom Alter der Patienten ($r = 0,1855$). Der PSA-Wert war statistisch kaum signifikant ($r = 0,0649$). Die statistische Analyse erfolgte mittels Diskriminanzanalyse mit gleichen a-priori-Zugehörigkeitswahrscheinlichkeiten.

Kombinierte man alle betrachteten Faktoren in einer Diskriminanzanalyse, die den Anteil der Kranken und Gesunden (55 Prozent/ 45 Prozent) in der vorliegenden Stichprobe berücksichtigte, und untersuchte deren diagnostische Güte, so ergab sich folgendes Bild (siehe Abbildung 17). Die Ergebnisse waren identisch mit der kombinierten Betrachtung des PCA3 Scores, Alters und Volumens in Abbildung 15 (vergleiche Abbildung 15 mit Abbildung 17). Folglich schien das Ergebnis vom PSA-Wert unbeeinflusst zu sein. Insgesamt erhielten 68 Prozent der Männer die richtige Diagnose. Die Sensitivität lag bei 79 Prozent und die Spezifität bei 55 Prozent. Dies erkannte man wiederum an den Korrelationskoeffizienten, die unabhängig von der a-priori-Wahrscheinlichkeit identisch sind. Hierbei nahmen der PCA3 Score ($r = 0,6540$) und das Volumen ($r = - 0,6574$) den wichtigsten Stellenwert ein, gefolgt vom Alter der Patienten ($r = 0,1855$). Der PSA-Wert war statistisch kaum von Bedeutung ($r = 0,0649$).

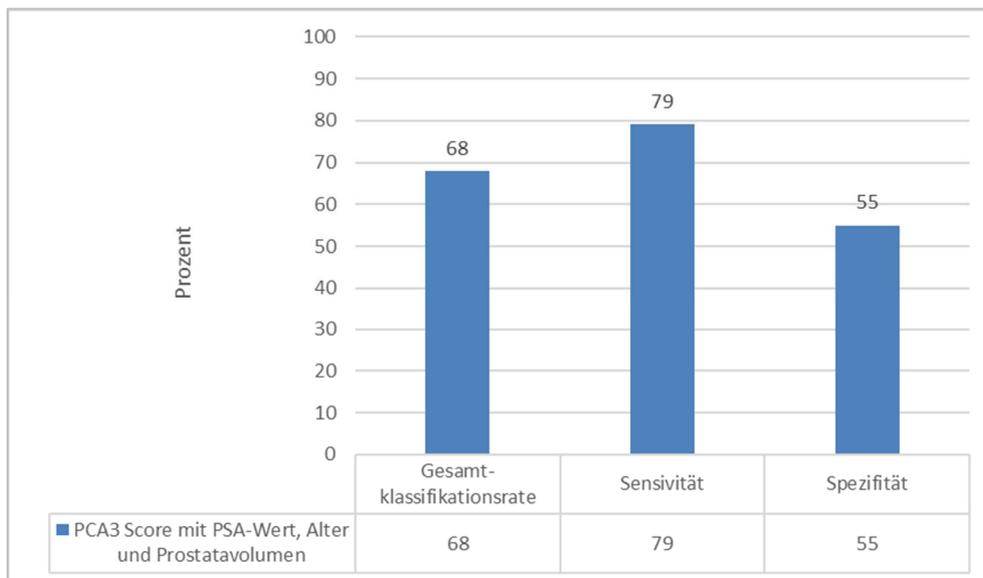


Abbildung 17: Diagnostische Güte der Kombination von PCA3 Scores, PSA-Wert, Alter der Patienten und Prostatavolumen in der Gesamtpopulation (Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten 0,55)

68 Prozent der Männer konnten bei der multifaktoriellen Betrachtung korrekt zugeordnet werden. Die Sensitivität lag bei 79 Prozent und die Spezifität bei 55 Prozent. Diese Ergebnisse stimmen exakt mit der alleinigen Betrachtung des PCA3 Scores und des Alters der Patienten sowie des Prostatavolumens überein.

In der Zusammenfassung (Abbildung 18) aller bisher durchgeführte Diskriminanzanalysen mit gleichen a-priori-Wahrscheinlichkeiten (= 0,5) zeigte sich, dass eine Diagnosestellung, die mehrere Faktoren kombiniert, überwiegend bessere Ergebnisse in der Stichprobe erzielte als nur die Betrachtung des PCA3 Scores oder des PSA-Werts. In der alleinigen Betrachtung des PCA3 Scores und des PSA-Werts ermöglichte der PCA3 Score eine bessere Diagnosestellung, der Unterschied zum PSA-Wert war im Durchschnitt 5 Prozentpunkte.

Wurde der PSA-Wert genau wie der PCA3 Score mit dem Alter der Patienten und dem Prostatavolumen kombiniert, so hatten beide Tests eine vergleichbare Leistung. Die Schwäche des PSA-Werts lag wiederum in seiner Spezifität.

Bei der Diagnosestellung mit Hilfe des PCA3 Scores, des PSA-Werts, des Alters der Patienten und des Prostatavolumens wurden insgesamt 68 Prozent der Patienten korrekt als gesund und krank erkannt. Die erkrankten Männer bekamen mit der Kombination dieser vier Faktoren zu 74 Prozent einen malignen Tumor korrekt diagnostiziert. 62 Prozent der gesunden Männer wurden auch als solche erkannt.

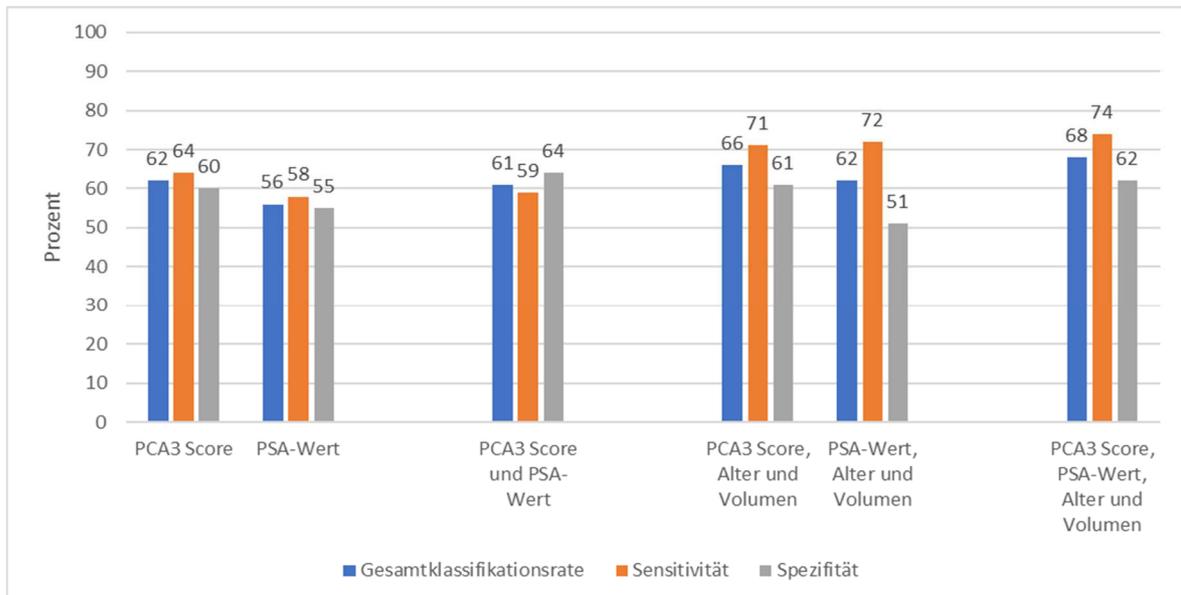


Abbildung 18: Zusammenfassung aller Diskriminanzanalysen mit gleichen a-priori-Wahrscheinlichkeiten (0,5)

In der alleinigen Betrachtung des PCA3 Scores und des PSA-Werts zeigte der PSA-Wert eine im Durchschnitt 5 Prozentpunkte schlechtere Diagnoseleistung als der PCA3 Score. Eine Kombination der beiden Tests erreichte ähnliche Ergebnisse wie der PCA3 Score allein.

Bezog man in die Diagnosestellung zusätzlich zum Testverfahren des PCA3 Scores oder des PSA-Werts noch das Alter der Patienten und das Prostatavolumen hinein, so konnte die Diagnosestellung konsequent gesteigert werden. Wurden beide Testverfahren kombiniert betrachtet und das Alter der Patienten sowie das Prostatavolumen berücksichtigt, so konnte die Diagnosestellung wiederum präzisiert werden, was sich durch eine Gesamtklassifikationsrate von 68 Prozent, einer Sensitivität von 74 Prozent und einer Spezifität von 62 Prozent auszeichnete.

Vergleicht man die bisher durchgeführten Diskriminanzanalysen in der Gesamtpopulation, die den Anteil der an Prostatakrebs erkrankten Patienten (55 Prozent) der Stichprobe berücksichtigen, so wird erkennbar, dass der PCA3 Score in der Kombination mit den Variablen Alter der Patienten und Prostatavolumen insgesamt mehr Patienten korrekt in gesund und krank unterscheiden konnte (Abbildung 19). Auch die Sensitivität steigerte sich etwas bei gleichbleibender Spezifität. Der PSA-Wert bekam durch den Einbezug der Variablen zwar eine ausgewogenere Diagnoseleistung, denn die Spezifität erhöhte sich von 6 auf 42 Prozent. Die Sensitivität sank dabei jedoch von 98 auf 82 Prozent. Kombinierte man alle Faktoren, so hatte der PSA-Wert hierbei kaum Einfluss. Die Gesamtklassifikationsrate, die Sensitivität und die Spezifität erreichten in der multifaktoriellen Betrachtung jeweils identische Ergebnisse, unabhängig davon, ob der PSA-Wert miteinbezogen wurde oder nicht.

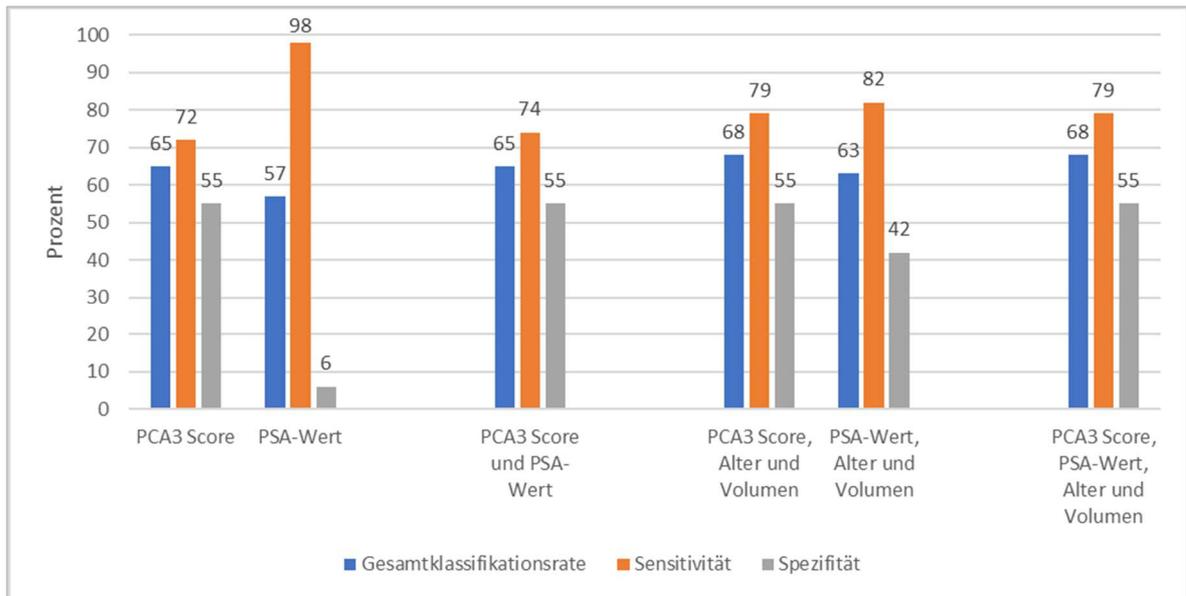


Abbildung 19: Zusammenfassung aller Diskriminanzanalysen mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten, die den Anteil der tatsächlich Erkrankten in der Gesamtpopulation berücksichtigen (0,55)

Bei der Betrachtung des PCA3 Scores mit den Faktoren Alter der Patienten und Prostata-Volumen konnte die Sensitivität und die Gesamtklassifikationsrate leicht gesteigert werden. Die Spezifität hat sich nicht verändert. Beim PSA-Wert zeigte sich ein anderes Bild. Die Diagnoseleistung des PSA-Werts war mit dem Hinzuziehen des Alters der Patienten und des Prostata-Volumens ausgewogener. Die Spezifität stieg von 6 auf 42 Prozent. Die Sensitivität ging jedoch von 98 auf 82 Prozent zurück. Bei der Kombination aller betrachteten Faktoren zeigte sich, dass der PSA-Wert bei der Diagnosestellung keinen entscheidenden Einfluss hatte, da die Gesamtklassifikationsrate, die Sensitivität und die Spezifität identisch zu der kombinierten Betrachtung der Faktoren ohne den PSA-Wert waren.

4.1.3 Diagnosepower des PCA3 Scores und des PSA-Werts in der Fall- und Kontrollgruppe

Anschließend wurde die Diagnosepower für den PCA3 Score in der Fall- und Kontrollgruppe anhand von ROC-Kurven dargestellt. Die Abbildung 20 zeigte für den PCA3-Score in der Kontrollgruppe eine gute und hoch signifikante (p -Wert $< 0,00001$) Diagnosepower. Die Kurve hatte eine große Distanz zur Diagonalen mit einer Fläche von 0,714 (AUC). In der Fallgruppe zeigte sich diese Fläche nicht so ausgeprägt (AUC 0,481) und war auch nicht signifikant (p -Wert 0,685).

Die ROC-Kurven für den PSA-Wert in der Fall- und Kontrollgruppe verdeutlichten die im Zufallsbereich liegende Diagnosestärke (AUC_{Kontrollgruppe} 0,561, AUC_{Fallgruppe} 0,481). Außerdem waren die Ergebnisse in beiden Gruppen nicht signifikant (p -Wert_{Kontrollgruppe} 0,202, p -Wert_{Fallgruppe} 0,676).

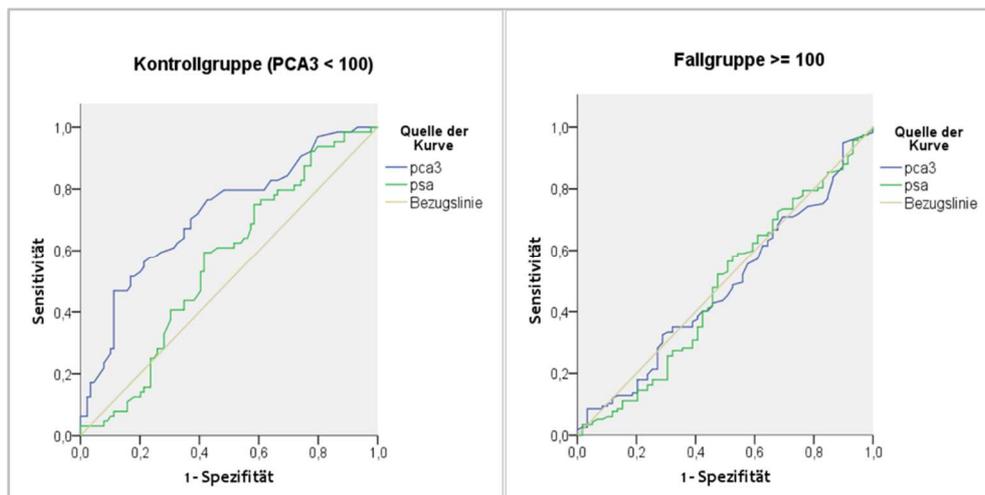


Abbildung 20: Diagnosepower von PCA3 Score und PSA-Wert in der Kontroll- und Fallgruppe mit ROC-Kurven dargestellt

Die ROC-Kurve des PCA3 Score konnte in der Kontrollgruppe eine gute und hoch signifikante Fläche unter der Kurve (AUC= 0,714) zeigen. In der Fallgruppe nahm diese nur einen Wert von 0,481 ein und war nicht signifikant. Der PSA-Wert zeigte weder in Fall- und Kontrollgruppe eine ausreichende Diagnosepower. Die statistische Analyse erfolgte mittels asymptotischen T-Test.

4.1.4 Multifaktorielle Betrachtungen in der Fall- und Kontrollgruppe

Nach Einteilung anhand des PCA3 Scores in Fall- und Kontrollgruppe wurden Diskriminanzanalysen durchgeführt, die den Einfluss des PSA-Werts, des Alters und des Prostata- volumens der Patienten auf die korrekte Klassifikation der Patienten in gesund und krank analysieren. Bei fehlenden Werten von Patienten bezüglich des Prostata- volumens wurde der Mittelwert verwendet, um die Fallzahl nicht zu reduzieren. Dies war bei der Betrachtung der Gesamtpopulation nicht notwendig, da auch nach Ausschluss der Patienten mit fehlen- den Werten eine aussagekräftige Anzahl erhalten blieb. Da der PCA3 Score als Parameter zur Unterscheidung der Fall- und Kontrollgruppe diente, wurde dieser nicht als Diskrimina- tor miteinbezogen.

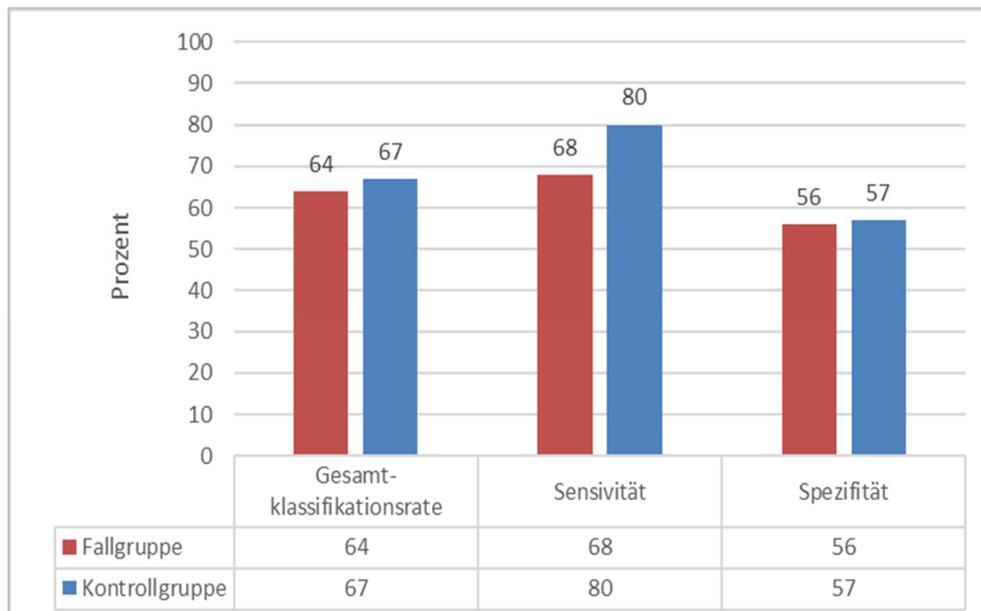


Abbildung 21: Vergleich der diagnostischen Güte des PSA-Werts, des Alters der Patienten und dem Prostata- volumen in Fall- und Kontrollgruppe (Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten 0,5)

In der Fall- und Kontrollgruppe konnten der PSA-Wert, das Alter der Patienten und das Prostata- volumen ähnlich viele Männer korrekt zuordnen (Fallgruppe in rot dargestellt = 64 Prozent, Kontrollgruppe in blau dargestellt 67 Prozent). Die Sensitivität in der Kontrollgruppe war deutlich höher als in der Fallgruppe. Beide Spezifitäten lagen nahe der Zufallsbereichs. Die statistische Analyse erfolgte mittels Diskriminanzanalyse mit gleichen a-priori-Zugehörigkeits- wahrscheinlichkeiten (0,5).

In der Fallgruppe, die aus Patienten mit PCA3 Scores ≥ 100 besteht, kam eine Diskrimi- nanzanalyse, die von einer zufälligen Verteilung der kranken und gesunden Patienten (50 Prozent Erkrankte und 50 Prozent Gesunde = gleiche a-priori-Zugehörigkeits- wahrscheinlichkeiten) zu folgenden Ergebnissen (Abbildung 21): Insgesamt wurden 64 Prozent der Patienten mit der Kombination PSA-Wert, Alter der Patienten und Prostata- volumens korrekt in krank und gesund unterschieden. In der Kontrollgruppe, die Patienten mit PCA3 Scores

< 100 miteinbezieht, kam dieselbe Analyse zu einer Gesamtklassifikationsrate von 67 Prozent. In beiden Subpopulationen hatte das Volumen den meisten Anteil an der richtigen Klassifikation mit den Korrelationskoeffizienten $r_{\text{Fallgruppe}} = 0,9856$ und $r_{\text{Kontrollgruppe}} = 0,8639$. In der Fallgruppe war der Korrelationskoeffizient des Alters ($r = 0,2889$) höher als der des PSA-Werts ($r = 0,2304$). In der Kontrollgruppe war allerdings der PSA-Wert ($r = 0,2904$) wesentlicher als das Alter der Männer ($r = 0,1694$). Es zeigten sich in den Kontroll- und Fallgruppen zwar hohe Sensitivitätswerte (Kontrollgruppe 80 Prozent, Fallgruppe 68 Prozent), aber Spezifitätswerte, die deutlich geringer sind (Kontrollgruppe = 57 Prozent, Fallgruppe 56 Prozent).

Eine weitere Diskriminanzanalyse mit veränderter a-priori-Zugehörigkeitswahrscheinlichkeit nahm an, dass die Auftretenshäufigkeit des Prostatakarzinoms in Fall- und Kontrollgruppe dieser Studie auch der tatsächlichen Erkrankungsrate in der Bevölkerung entsprach. In der Fallgruppe mit einem PCA3 Score über 100 waren in der betrachteten Stichprobe 67 Prozent der Männer an einem Prostatakarzinom erkrankt, sodass die a-priori-Zugehörigkeitswahrscheinlichkeit auf 67 Prozent angepasst wurde (siehe Abbildung 6 auf S. 26). In der Kontrollgruppe waren 42 Prozent der Männer erkrankt, sodass die Diskriminanzanalyse in der Kontrollgruppe mit der a-priori-Zugehörigkeitswahrscheinlichkeit 42 Prozent betrug (siehe Abbildung 6 auf S. 26.)

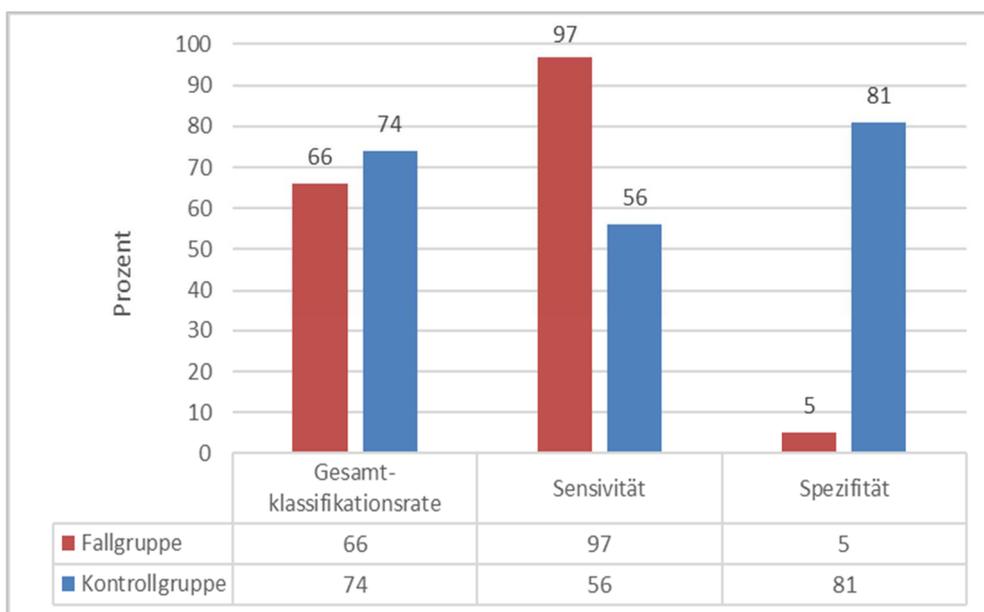


Abbildung 22: Vergleich der diagnostischen Güte des PSA-Werts, des Alters der Patienten und dem Prostatavolumen in Fall- und Kontrollgruppe (Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten in der Fallgruppe 0,67 und in der Kontrollgruppe 0,42)

In der Fallgruppe konnten 66 Prozent der Diagnosen korrekt gestellt werden. Die Sensitivität lag bei 97 Prozent, die Spezifität nur bei 5 Prozent. In der Kontrollgruppe waren insgesamt mehr Diagnosen richtig, jedoch bezogen diese sich auf gesunde Patienten. Die Spezifität lag bei 81 Prozent. Die Sensitivität lag mit 56 Prozent nahe des Zufallsbereichs. Die statistische Analyse erfolgte mittels Diskriminanzanalyse mit a-priori-Zugehörigkeitswahrscheinlichkeiten, die den Anteil der tatsächlich Erkrankten in jeweiligen Subpopulation berücksichtigten.

Folglich ergab die Diskriminanzanalyse mit abgeänderten a-priori-Zugehörigkeitswahrscheinlichkeiten, dass in der Fallgruppe 66 Prozent der Diagnosen korrekt gestellt wurden und in der Kontrollgruppe 74 Prozent (Abbildung 22). Die Fallgruppe überzeugte mit einer Sensitivität von 97 Prozent, jedoch lag die Spezifität bei nur 5 Prozent. In der Kontrollgruppe fand sich eine Sensitivität von nur 56 Prozent. Die Spezifität lag bei 81 Prozent.

In beiden Fällen war dies auf hohe Korrelationskoeffizienten des Prostatavolumens ($r_{\text{Fallgruppe}} = 0,9856$, $r_{\text{Kontrollgruppe}} = 0,8639$) zurückzuführen. Der PSA-Wert hatte nur einen geringen Einfluss auf das Ergebnis ($r_{\text{Fallgruppe}} = 0,2304$, $r_{\text{Kontrollgruppe}} = 0,2904$). Auch das Alter der Patienten zeigte wiederum nur einen marginalen Zusammenhang mit der korrekten Klassifikation, welcher in der Fallgruppe etwas mehr ausgeprägt war ($r_{\text{Fallgruppe}} = 0,2880$) als in der Kontrollgruppe ($r_{\text{Kontrollgruppe}} = 0,1694$).

Die unterschiedliche Einflussnahme auf die Diagnose eines Prostatakarzinoms der hier betrachteten Faktoren PSA-Wert, Alter der Patienten und Prostatavolumen führt im anschließenden Abschnitt zu einer einzelnen Betrachtung dieser und weiterer Einflussfaktoren auf den PCA3 Score.

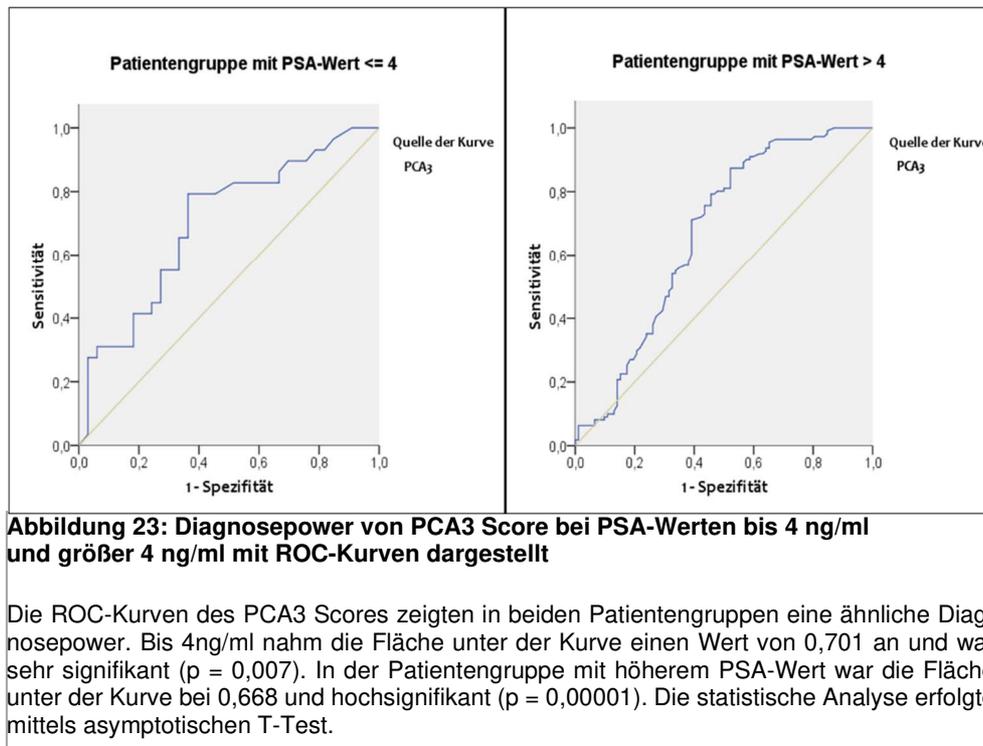
4.2 Einflussfaktoren auf den PCA3 Score

4.2.1 PSA-Wert

Als erstes wurde untersucht, ob sich die Diagnosepower des PCA3 Scores im Bereich des normwertigen PSA-Werts unter 4 ng/ml anders verhielt als im Graubereich (≥ 4 bis 10 ng/ml). Dies stellen die ROC-Kurven in Abbildung 23 dar. Dazu wurde die Gesamtstichprobe unabhängig von Fall- und Kontrollgruppe in zwei Patientengruppen nach dem PSA-Wert unterteilt. Da sich die Dissertation nur auf PSA-Werte bis 10 ng/ml konzentrierte, ergaben sich folgende Subpopulationen: 77 Patienten hatten einen PSA-Wert unter 4 ng/ml, der als unauffällig eingestuft werden kann, zwischen 4 und 10 ng/ml umfasste die Patientengruppe 252 Patienten. Patienten über 10 ng/ml wurden in dieser Dissertation nicht untersucht.

Beide ROC-Kurven der Subpopulationen waren deutlich entfernt von der Diagonalen und somit signifikant in ihrer Diagnosepower einzuordnen (Abbildung 23). Die Fläche unter der Kurve betrug mit einem PSA-Wert bis 4 ng/ml 0,701 und im Bereich von 4 bis 10 ng/ml 0,668. Die asymptotischen T-Tests waren in der ersten Gruppe sehr signifikant ($p_{\text{PSA} \leq 4 \text{ ng/ml}}$

= 0,0070) und in der zweiten Gruppe hoch signifikant ($p_{\text{PSA4-10ng/ml}} = 0,00001$), sodass für beide Subpopulationen eine ähnliche Diagnosepower festgestellt werden konnte.



4.2.2 Alter der Patienten

Um den Zusammenhang des PCA3 Scores bzw. PSA-Tests und des Alters der Patienten zu untersuchen, wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet (Tabelle 3). Festgestellt wurde ein hoch signifikanter Zusammenhang des PCA3 Scores und des Alters der Patienten in der Gesamtstichprobe (Spearman-Korrelationskoeffizient $r = 0,3139$ mit $p = 0,000$). Die positive Korrelation verdeutlicht, dass, je älter die Patienten waren, desto höher war auch der PCA3 Score.

Bei der Betrachtung von Fall- und Kontrollgruppe fand sich nur in der Kontrollgruppe ein hoch signifikanter Zusammenhang (Spearman-Korrelationskoeffizient $r = 0,2242$ mit $p = 0,005$) für den PCA3 Score und das Alter der Patienten. In der Fallgruppe konnte kein Zusammenhang zwischen dem PCA3 Score und dem Alter der Patienten nachgewiesen werden (Spearman-Korrelationskoeffizient $r = 0,1302$ mit $p = 0,085$).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem PSA-Test und dem Alter der Patienten konnte nur in der Fallgruppe gefunden werden (Spearman-Korrelationskoeffizient $r = 0,1841$ mit $p = 0,014$). In der Gesamtpopulation und in der Kontrollgruppe konnte kein sig-

nifikanter Zusammenhang belegt werden (Spearman-Korrelationskoeffizient $r =$ in der Gesamtpopulation 0,0248 mit $p = 0,654$ und Spearman-Korrelationskoeffizient $r =$ in der Kontrollgruppe -0,1224 mit $p = 0,132$).

Spearman Korrelationskoeffizient	Gesamtpopulation n = 329	Fallgruppe n = 176	Kontrollgruppe n = 153
PCA3 Score	0,3139	0,1302	0,2242
p-Werte	0,000**	0,085	0,005*
PSA-Wert	0,0248	0,1841	- 0,1224
p-Werte	0,654	0,014	0,132

Tabelle 3: Prüfung des Zusammenhangs des Alters mit dem PCA3 Score und dem PSA-Wert

Der Zusammenhang zwischen dem PCA3 Score und dem Alter der Patienten zeigte sich nur in der Gesamtstichprobe und in der Kontrollgruppe. In der Fallgruppe wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden. Auch konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem PSA-Wert und dem Alter in der Gesamtpopulation und in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Nur in der Fallgruppe konnte ein Zusammenhang vom PSA-Wert mit dem Alter der Patienten belegt werden. Die statistische Analyse erfolgte mittels des Spearman Korrelationskoeffizienten.

Im Anschluss wurde versucht, die Patienten in klinisch relevante Altersgruppen einzuteilen. Hierfür wurden die Altersgruppen bis 70 (n = 190) bzw. über 70 Jahre (n = 139) eingeführt (siehe Abbildung 24). Das 70. Lebensjahr bildet das mittlere Erkrankungsalter ab.

Die ROC-Kurve der Altersgruppe bis 70 Jahre zeigte mit einer Fläche unter der Kurve von 0,705 eine angemessene Diagnosepower für den PCA3 Score und diese war höchst signifikant ($p = < 0,000001$). Für den PSA-Wert in dieser Altersgruppe lag keine Signifikanz vor. Dementsprechend entsprach die Diagnosepower dem statistischen Zufall.

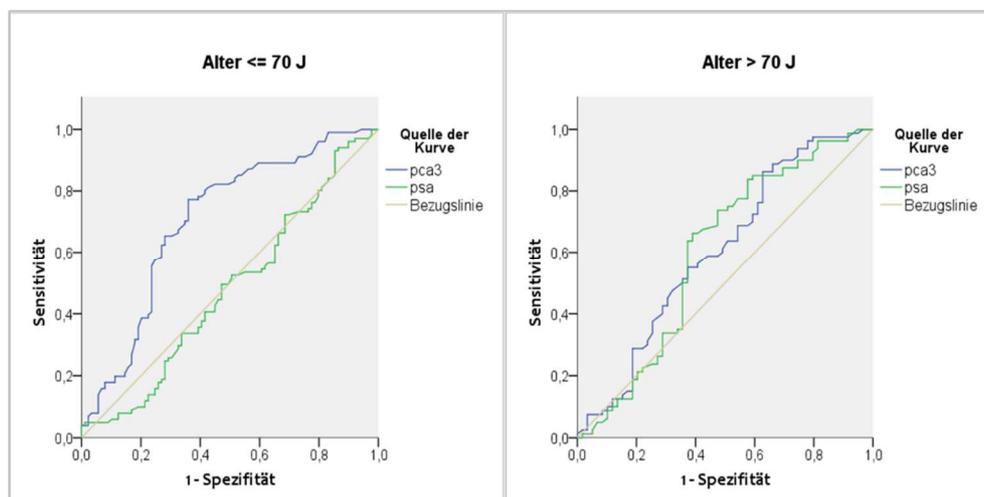


Abbildung 24: Diagnosepower von PCA3 Score und PSA-Wert in den zwei Altersgruppen mit ROC-Kurven dargestellt

Die ROC-Kurve des PCA3 Scores in der Gruppe der Patienten bis 70 Jahre hatte eine gute Diagnosepower (AUC 0,714) mit einer hohen Signifikanz ($p < 0,00001$). Die Kurve des PSA-Werts in der Gruppe war nahe der Diagonalen (AUC = 0,561) und nicht signifikant ($p = 0,202$). In der Gruppe mit Patienten über 70 Jahren zeigten sich sowohl für den PCA3 Score (AUC = 0,604 und $p = 0,036$), als auch für den PSA-Wert (AUC = 0,601 und $p = 0,042$) Flächen unter den Kurven von geringem AusmaÙe, die aber signifikant waren. Die statistische Analyse erfolgte mittels asymptotischen T-Test.

Für die Patienten über 70 Jahre lagen die ROC-Kurven für den PCA3 Score und den PSA-Wert nahe der Diagonale. Es ließen sich sowohl für den PCA3 Score (AUC = 0,604 und $p = 0,036$) als auch für den PSA-Test (AUC = 0,601 und $p = 0,042$) Flächen unterhalb der ROC-Kurve mit geringem Ausmaß finden, die jedoch signifikant waren.

4.2.3 Prostatavolumen

Im Rahmen dieser Studie sollte ebenfalls geprüft werden, ob sich ein Zusammenhang zwischen der Prostatagröße und dem PCA3 Score finden lässt. Dafür wurde die Gesamtpopulation in zwei Gruppen unabhängig vom PCA3 Score, sondern nur anhand des Prostatavolumens eingeteilt. Orientiert am Mittelwert des Prostatavolumens der Gesamtpopulation (Mittelwert = 44,75 ccm) wurde als Grenze das Volumen von 40 ccm gewählt, sodass sich die Stichprobengröße gleichmäßig verteilte. Die Gruppen mit einem Prostatavolumen bis 40 ccm bestand aus 138 Patienten, die mit einem Volumen über 40 ccm aus 127 Patienten.

Der PCA3 Score erkannte Prostatakarzinome bei Patienten mit einem Prostatavolumen größer als 40 ccm besser als bei Patienten mit einem Prostatavolumen unter 40 ccm (siehe Abbildung 25). Dies war anhand der Fläche unter der ROC-Kurve abzulesen, die in der Patientengruppe mit einem Volumen von über 40 ccm einen Wert von 0,724 hatte und hoch signifikant war ($p_{>40\text{ ccm}} = 0,00001$). Bei der Patientengruppe mit dem kleineren Volumen war die Fläche unter der Kurve 0,62 und signifikant ($p = 0,019$). Diese Signifikanz ließ sich mit Blick auf den PSA-Wert in keiner der beiden Gruppen finden.

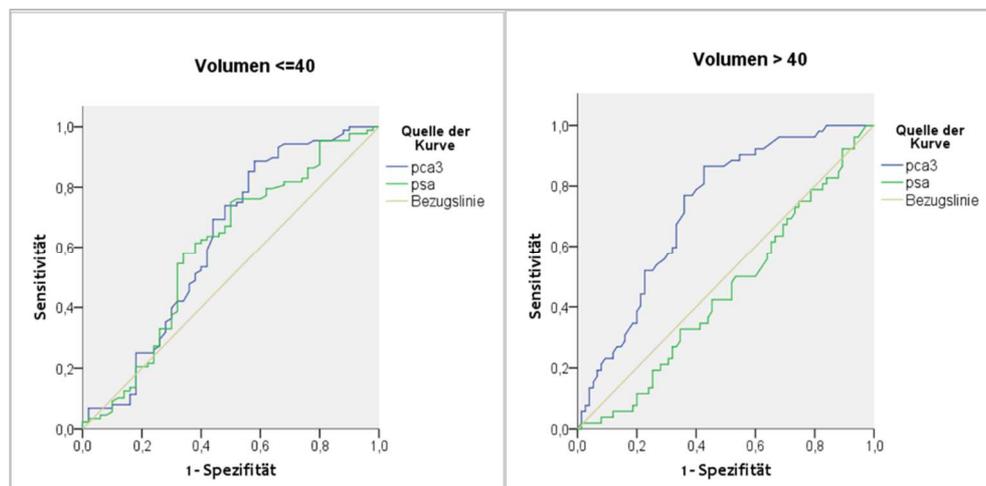


Abbildung 25: Diagnosepower von PCA3 Score und PSA-Wert in den zwei Patientengruppen mit einem Prostatavolumen bis 40 ccm und über 40 ccm mit ROC-Kurven dargestellt

Die ROC-Kurve des PCA3 Scores in der Gruppe der Patienten mit einem Prostatavolumen über 40 ccm hatte eine bessere und hoch signifikante Diagnosepower (AUC 0,724 $p < 0,00001$) als in der Patientengruppe mit kleineren Volumina (AUC 0,620 $p = 0,019$).

Die ROC-Kurven des PSA-Werts zeigten in beiden Gruppen keine ausreichende und signifikante Diagnosepower ($> 40\text{ ccm}$ AUC = 0,450 und $p = 0,339$, $\geq 40\text{ ccm}$ AUC = 0,596 und $p = 0,062$). Die statistische Analyse erfolgte mittels asymptotischen T-Test.

Um den Zusammenhang des PCA3 Scores bzw. PSA-Tests und dem Prostatavolumen genauer zu untersuchen, wurde erneut der Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet. Die Differenzierung in Fall- und Kontrollgruppe ergab folgendes Bild (vergleiche Tabelle 4):

Spearman Korrelationskoeffizient	Gesamtpopulation n = 265	Fallgruppe n = 152	Kontrollgruppe n = 113
PCA3 Score	- 0,1307	- 0,0398	- 0,0506
p-Werte	0,033*	0,626	0,595
PSA-Wert	0,0303	0,1160	- 0,0043
p-Werte	0,624	0,115	0,964

Tabelle 4: Prüfung des Zusammenhangs des Prostatavolumens mit dem PCA3 Score und dem PSA-Wert

In Bezug auf den PCA3 Score zeigte sich nur in der Gesamtstichprobe ein Zusammenhang mit der Prostatagröße. In der weiteren Differenzierung in Fall- und Kontrollgruppe und in allen Gruppen für den PSA-Wert wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den diagnostischen Tests und der Prostatagröße gefunden. Die statistische Analyse erfolgte mittels des Spearman Korrelationskoeffizienten.

In der Gesamtpopulation war ein marginal signifikanter Zusammenhang ($p=0,033$) zwischen der Prostatagröße und dem PCA3 Score zu beobachten. Dieser zeigte sich mit einem negativen Korrelationswert ($r = -0,1307$). Je kleiner der PCA3 Score war, desto höher war das dazugehörige Volumen der Prostata. Dies bedeutet, dass ein geringes Prostatavolumen mit einem höheren PCA3 Score verknüpft ist.

In der Fall- und der Kontrollgruppe war eine Korrelation zwischen der Prostatagröße und dem PCA3 Score nicht signifikant nachweisbar ($p_{\text{Fallgruppe}} = 0,626$ und $p_{\text{Kontrollgruppe}} = 0,595$). Es zeigten sich in beiden Untersuchungsgruppen wie beim PCA3 Score negative Korrelationskoeffizienten ($r_{\text{Fallgruppe}} = -0,389$ und $r_{\text{Kontrollgruppe}} = -0,506$).

Auch für den PSA-Test und die Prostatagröße ließ sich auf Basis der vorliegenden Patientendaten mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,0303$ kein bedeutsamer Zusammenhang finden und dieser war darüber hinaus nicht signifikant ($p = 0,624$). Bei den Daten der Fall- und Kontrollgruppe gelang es wiederum nicht, einen Zusammenhang des Volumens der Prostata zum PSA-Wert in der Stichprobe zu finden ($p_{\text{Fallgruppe}} = 0,155$ und $p_{\text{Kontrollgruppe}} = 0,964$).

4.2.4 Gleason-Score

Folgend wird betrachtet, inwieweit sich Unterschiede bezüglich des Gleason-Scores in Fall- und Kontrollgruppe fanden. Die Patienten wurden, wie in 1.3.3.2 beschrieben, in Anlehnung an D'Amico nach der EAU in drei Risikogruppen unterteilt: Von einem niedrigen Risiko spricht man bis zu einem Gleason-Score von 6, der intermediäre Risikotyp trifft auf Patienten mit einem Gleason-Score von 7 zu, nimmt der Gleason-Score Werte über 8 an, so liegt ein hohes Risiko vor. [27]

Bei der generellen Betrachtung der beiden Gruppen fanden sich in der Fallgruppe mit PCA3 Scores von über 100 deutlich mehr maligne Tumore (67 Prozent) als in der Kontrollgruppe (42 Prozent) [siehe Abbildung 6 auf S. 26].

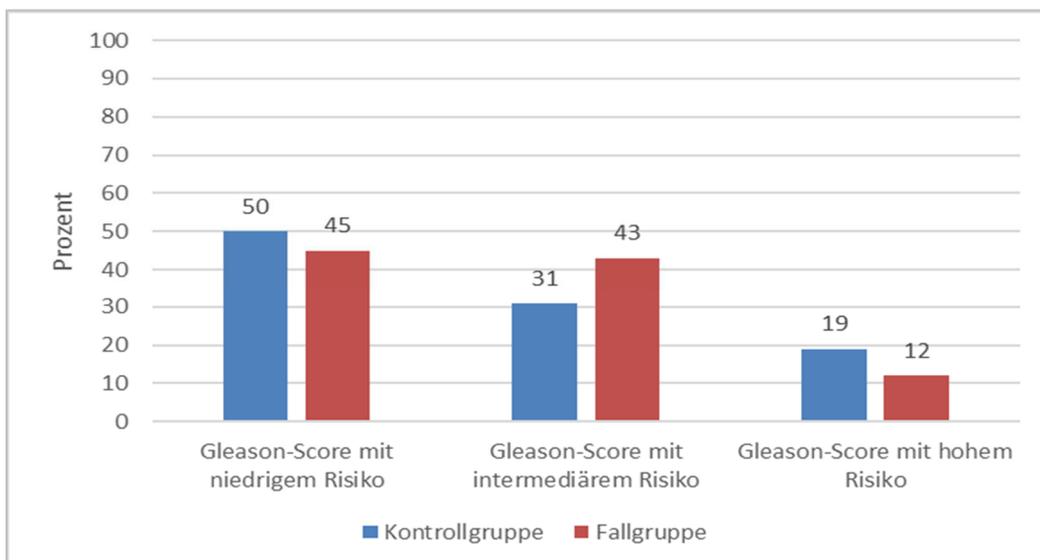


Abbildung 26: Einteilung nach Risikogruppen anhand des Gleason-Scores in Fall- und Kontrollgruppe

In der Fallgruppe wurden 45 Prozent der Männer anhand des Gleason-Scores mit einem niedrigen Risiko, 43 Prozent mit einem intermediären Risiko und 12 Prozent mit einem hohen Risiko eingeordnet. In der Kontrollgruppe hatte die Hälfte der Männer ein niedriges Risiko, 31 Prozent ein intermediäres Risiko und 19 Prozent ein hohes Risiko. Zusammenfassend ähnelte sich die Verteilung auf die Risikotypen in Fall- und Kontrollgruppe. Auch in der Gesamtpopulation war die Aufteilung sehr ähnlich. Die Verteilung auf die verschiedenen Risikogruppen war nicht signifikant. Die statistische Analyse erfolgte mittels des zweiseitigen Fisher's exakter Test.

In der Gesamtpopulation zeigten sich wenige Tumore mit einem hohen Risiko (14,5 Prozent). Bei den meisten Patienten fanden sich Tumore mit einem niedrigen (47 Prozent) oder intermediären (38,5 Prozent) Risiko. In der Fall- und Kontrollgruppe war die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Risikogruppen ähnlich (siehe Abbildung 26): In der Fallgruppe verteilten sich die Patienten wie folgt: 45 Prozent wurden anhand des Gleason-Scores mit einem niedrigen Risiko, 43 Prozent mit einem intermediären Risiko und 12 Pro-

zent mit einem hohen Risiko eingestuft. In der Kontrollgruppe waren es 50 Prozent mit einem niedrigen Risiko, 31 Prozent mit einem intermediären Risiko und 19 Prozent mit einem hohen Risiko.

Beim Vergleich der Fall- und Kontrollgruppe hatte somit der überwiegende Anteil der Tumore einen Gleason-Score bis 6. In der Kontrollgruppe fanden sich prozentual mehr Tumore mit einem hohen Risiko. Die Verteilung auf die Risikotypen war sehr ähnlich in Fall- und Kontrollgruppe. Die unterschiedliche Verteilung zwischen den Risikogruppen stellte sich durch den zweiseitigen Fisher's exakter Test als nicht signifikant heraus ($p=0,24147$).

Zusätzlich zum Auftreten verschiedener Risikotypen wurde der Zusammenhang zwischen dem Gleason-Score und dem PCA3 Score untersucht. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang in der Gesamtpopulation (Spearman-Korrelationskoeffizient $r = 0,314$ mit $p = 0,677$) gefunden werden.

Auch in der Fall- (Spearman-Korrelationskoeffizient $r = 0,0946$ mit $p = 0,314$) und Kontrollgruppe (Spearman-Korrelationskoeffizient $r = 0,052$ mit $p = 0,683$) korrelierte der PCA3 Score nicht signifikant mit dem Gleason-Score.

Auf Basis der untersuchten Daten scheint es nicht möglich zu sein, anhand der Höhe des PCA3 Scores eine Aussage über den Gleason-Score zu treffen.

4.2.5 TNM-Klassifikation

Nicht nur die Höhe des PSA-Werts und der Gleason-Score geben einen Aufschluss über die Prognose eines Prostatakarzinoms, sondern auch die TNM-Klassifikation hilft bei der Risikoabschätzung bezüglich der Mortalität. Vor diesem Hintergrund stellte sich die Frage, ob sich ein Zusammenhang zwischen dem Testergebnis des PCA3 Scores und der Zuordnung des Krankheitsstadiums in Form der TNM-Klassifikation zeigte. Hierfür wurde die Tumorausdehnung untersucht, um zu erfassen, inwiefern das Prostatakarzinom lokal begrenzt (pT1a-c, pT2a-c) oder lokal fortgeschritten (pT3a-c) vorlag.

Nicht bei allen Patienten konnte die TNM-Klassifikation erfasst werden, da nicht jeder der eingeschlossenen Patienten die radikale Prostatektomie als Therapieform erhielt. Für diese Fragestellung ergaben sich bei 99 Patienten auswertbare Daten.

Die Anzahl der Patienten verteilte sich unterschiedlich auf beide Gruppen: Ein Drittel der Patienten kam aus der Kontrollgruppe und zwei Drittel der Patienten aus der Fallgruppe.

Dies war dadurch bedingt, dass sich in den jeweilig betrachteten Subpopulationen die Häufigkeitsverteilung des Auftretens von malignen Tumoren auch nicht gleichmäßig verhielt.

Betrachtete man die Verteilung der Stichprobe auf die TNM-Klassifikation mit Blick auf die Tumorausdehnung, so fand sich bei über 70 Prozent der Patienten ein lokal begrenztes Prostatakarzinom und nur bei etwa 30 Prozent war der Tumor lokal fortgeschritten.

Auch bei der Differenzierung in Fall- und Kontrollgruppe zeigte sich die gleiche Aufteilung (siehe Abbildung 27). 66 Prozent der Patienten in der Kontrollgruppe und 75 Prozent in der Fallgruppe hatten ein lokal begrenztes Prostatakarzinom. Die Prüfgröße des Fisher's exakten Test lag mit einem Wert von $p=0,17824$ über dem Signifikanzniveau, somit war die ungleiche Verteilung auf die verschiedenen Gruppen statistisch nicht signifikant.

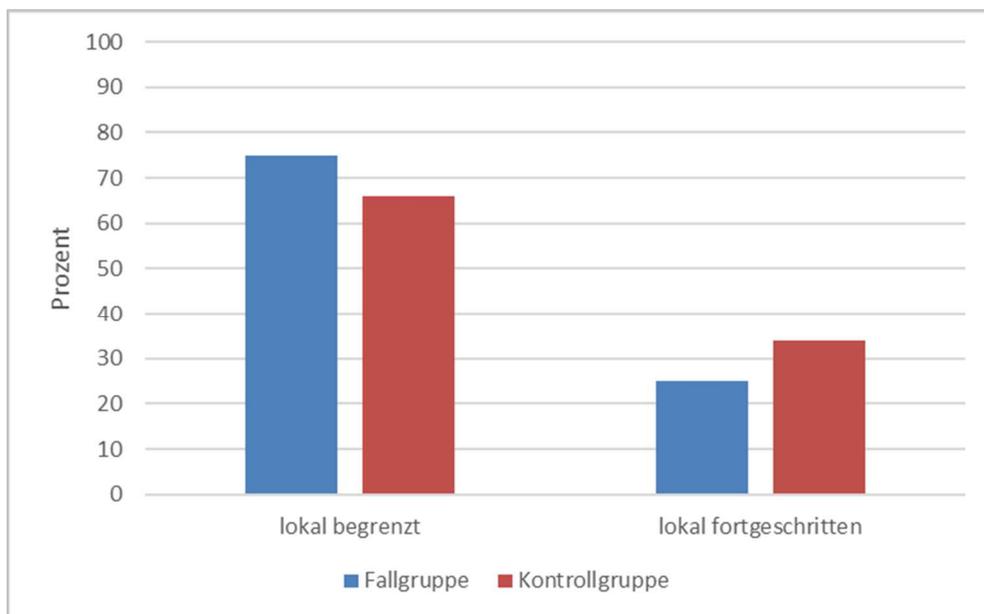


Abbildung 27: Tumorausdehnung in Fall- und Kontrollgruppe

Insgesamt gab es deutlich mehr lokal begrenzte Prostatakarzinome als lokal fortgeschritten. 66 Prozent der Patienten in der Kontrollgruppe und 75 Prozent in der Fallgruppe hatten ein lokal begrenztes Prostatakarzinom. Die Verteilung war in Fall- und Kontrollgruppe sehr ähnlich. Das vermehrte Auftreten lokal begrenzter Tumore als lokal fortgeschrittener Tumore war jedoch nicht signifikant. Die statistische Analyse erfolgte mittels des zweiseitigen Fisher's exakter Test.

Weiterhin wurden auch die Unterschiede der drei Risikoklassen auf Grundlage der EAU näher betrachtet: Der niedrige Risikotyp umfasst die Stadien T1 bis T2a. Der intermediäre Risikotyp beschreibt das Stadium T2b und ab dem Stadium T2c wird vom hohen Risikotyp gesprochen. [27]

Beobachtete man die verschiedenen Risikoklassen, die auf Basis der TNM-Klassifikation eingeteilt wurden, so fanden sich in Fall- und Kontrollgruppe eine deutliche Mehrheit von hohen Risikotypen (vergleiche Abbildung 28: Fallgruppe 70 Prozent und Kontrollgruppe

sogar 91 Prozent der betrachteten Fälle). In der Kontrollgruppe verteilen sich die restlichen Prozent auf drei Prozent mit mittlerem und sechs Prozent mit niedrigem Risiko. In der Fallgruppe hatten 9 Prozent der Patienten ein mittleres und 21 Prozent ein niedriges Risiko. Die ungleiche Häufigkeitsverteilung innerhalb der Gruppen war marginal über dem Signifikanzniveau ($p = 0,09537$).

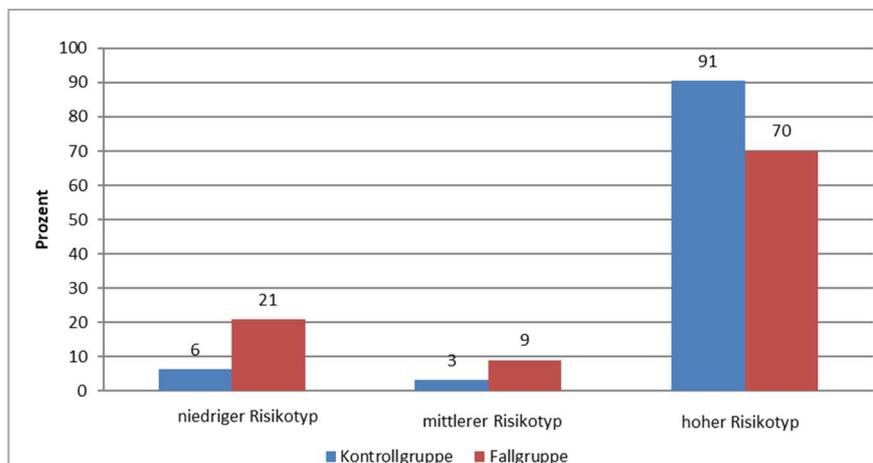


Abbildung 28: Verteilung der Patienten nach Risikoklassen auf Basis der TNM-Klassifikation in Fall- und Kontrollgruppe

Die Mehrheit der Patienten ist dem hohen Risikotypen zuzuordnen (Fallgruppe 70 Prozent, Kontrollgruppe 91 Prozent). 21 Prozent der Patienten in der Fallgruppe hatten ein niedriges Risiko und 9 Prozent ein mittleres Risiko. In der Kontrollgruppe waren die anderen Risikotypen kaum vertreten. Die statistische Analyse erfolgte mittels des zweiseitigen Fisher's exakter Test.

4.3 Der Cut off Wert des PCA3 Scores

Zur Vertiefung der Untersuchungen, die sich auf einen Grenzwert des PCA3 Scores von 100 konzentrierten, wurde auf Basis der erhobenen Daten die Diagnosepower des PCA3 Scores bei verschiedenen Cut off Werten überprüft. Bevor aufgegriffen wird, welche weiteren Cut off Werte statistisch den größtmöglichen Nutzen erreichten, sollte der postulierte Grenzwert des PCA3 Scores von 35 in der erhobenen Stichprobe genauer betrachtet werden.

4.3.1 Cut off Wert von 35 des PCA3 Scores

Um den allgemein in der Forschung akzeptierten Cut off Wert von 35 zu evaluieren, wurde die Gesamtpopulation in zwei Gruppen unterteilt: 98 Patienten hatten einen PCA3 Score bis 35 und 231 Patienten hatten einen PCA3 Score größer 35. Ein Vergleich der Sensitivität und Spezifität sowie der Gesamtklassifikationsrate dieser beiden Gruppen sollte Aufschluss über den Cut off Wert von 35 auf Basis der erhobenen Daten geben. Hierfür wurden Diskriminanzanalysen mit gleichen a-priori-Wahrscheinlichkeiten sowie a-priori Wahrscheinlichkeiten durchgeführt, die die tatsächlich Erkrankten in der Gesamtstichprobe von 55 Prozent berücksichtigen. In der Gruppe mit Patienten bis zu einem Cut off Wert von 35 hatten 29 Prozent der Patienten einen malignen Tumor (Abbildung 29). Bei den Patienten mit einem PCA3 Score größer 35 hatten 66 Prozent ein malignes Prostatakarzinom.

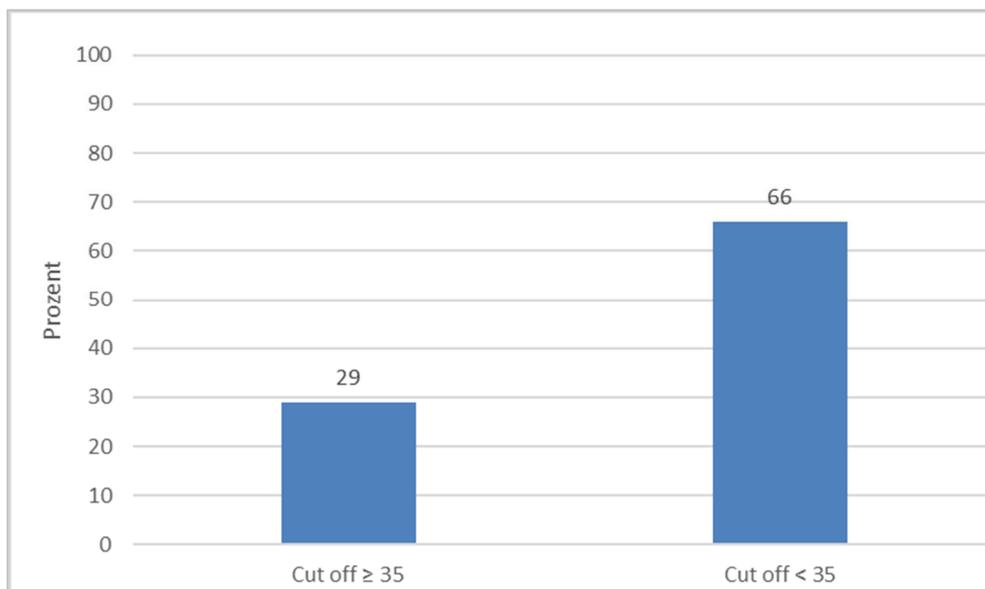


Abbildung 29: Karzinomaufreten bei einem PCA3 Score bis 35 und über 35

Bei 29 Prozent der Männer mit einem PCA3 Score bis 35 fand sich ein Prostatakarzinom. Bei einem PCA3 Score größer 35 waren es 66 Prozent.

Bei der Diskriminanzanalyse mit gleichen a-priori-Wahrscheinlichkeiten konnten in der Gruppe mit einem PCA3 Score unter 35 62 Prozent der Patienten korrekt klassifiziert werden (Abbildung 30). Bei den Patienten mit einem PCA3 Score über 35 waren es 65 Prozent. In beiden Gruppen betrug die Sensitivität 71 Prozent. Die Spezifität in der Gruppe der Patienten mit einem PCA3 Score unter 35 war 59 Prozent und somit sehr ähnlich zu der Gruppe der Patienten mit einem PCA3 Score über 35 mit 54 Prozent.

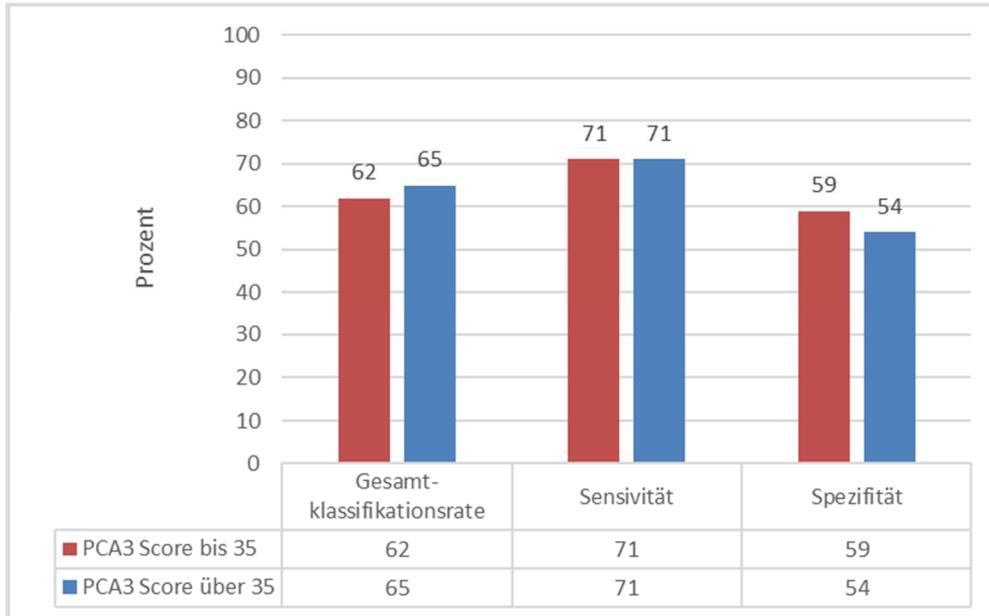


Abbildung 30: Vergleich der diagnostischen Güte des PCA3 Scores bis zum Cut off von 35 und über 35 (Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten 0,5)

In der Gesamtpopulation zeigte der PCA3 Score bis 35 (rot dargestellt) und über 35 (blau dargestellt) in Bezug auf die Gesamtklassifikationsrate, die Sensitivität und die Spezifität ähnliche Ergebnisse. Die statistische Analyse erfolgte mittels Diskriminanzanalyse mit gleichen a-priori-Zugehörigkeitswahrscheinlichkeiten (0,5).

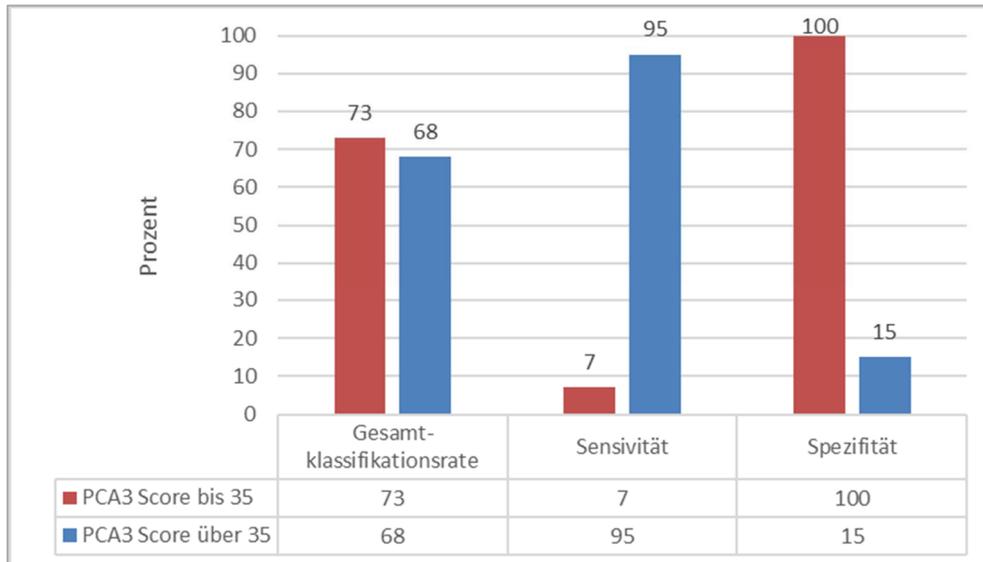


Abbildung 31: Vergleich der diagnostischen Güte des PCA3 Scores bis zum Cut off von 35 und über 35 (Diskriminanzanalysen mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten 0,55)

In der Gesamtpopulation klassifizierte der PCA3 Score bis 35 (rot dargestellt) mehr Patienten korrekt als gesund und krank, insbesondere die Gesunden erkannte er zu 100 Prozent. Die Sensitivität lag jedoch nur bei 7 Prozent. Der PCA3 Score über 35 hat wiederum 95 der Kranken richtig diagnostiziert, aber nur 15 Prozent der Gesunden. Die statistische Analyse erfolgte mittels Diskriminanzanalyse mit a-priori-Zugehörigkeitswahrscheinlichkeiten, die den Anteil der tatsächlich Erkrankten von 55 Prozent in der Gesamtpopulation berücksichtigten (0,55).

In der Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten analog zu der Verteilung der gut- und bösartigen Tumore erhielten 73 Prozent der Patienten mit einem PCA3 Score unter 35 die richtige Diagnose, war der PCA3 Score größer als 35 so waren es 68 Prozent (Abbildung 31). Nahm der PCA3 Score Werte bis 35 an, so konnte eine Spezifität von 100 Prozent erreicht werden, jedoch betrug die Sensitivität nur 7 Prozent. Bei den Patienten mit PCA3 Scores über 35 konnte eine Sensitivität von 95 Prozent erreicht werden, wobei die Spezifität nur 15 Prozent betrug.

4.3.2 Verschiebung der Cut off Werte

Im Zuge der Grundüberlegungen dieser Studie zur Verbesserung der Früherkennung des Prostatakarzinoms unter zu Hilfenahme des PCA3 Scores stellte sich die Frage, ob veränderte Cut off Werte eine bessere Diagnosepower aufweisen. Dafür wurde tabellarisch die Sensitivität, die Spezifität, der positive prädiktive Wert und der negative prädiktive Wert des PCA3 Scores erfasst.

Hierbei wurden Subpatientenpopulationen untersucht, bei denen sich im Sinne der Diagnosepower für den PCA3 Score eine signifikante Fläche unter der ROC-Kurve zeigte, sowohl für die Gesamtstichprobe als auch für die Kontrollgruppe. Weiterhin wurden Cut off Werte bei den Patientengruppen mit einem Alter von unter 70 Jahren, mit einem Prostatavolumen von über 40 ccm und mit einem PSA von kleiner oder gleich 4 ng/ml bzw. größer als 4 ng/ml betrachtet.

In der Gesamtstichprobe konnte bei einem PCA3 Score von 87,5 die beste Diagnosepower erreicht werden (Abbildung 32). Die Sensitivität betrug 67 Prozent und die Spezifität 60 Prozent. Folglich erhielten bei diesem Cut off Wert 67 Prozent der Patienten, die ein Prostatakarzinom hatten, auch ein diesbezüglich korrektes PCA3 Testergebnis. Auch 60 Prozent der gesunden Patienten bekamen ein aussagekräftiges Testergebnis. Bei diesem Cut off Wert betrug der positive prädiktive Wert 67 Prozent und der negative prädiktive Wert fast 60 Prozent. Eine Erhöhung der Spezifität auf beispielsweise 64 Prozent (Cut off Wert 103,5) reduzierte unmittelbar die Sensitivität auf 61 Prozent. Bei einem Cut off Wert von um die 100 betrug die Sensitivität 64 Prozent und die Spezifität 60 Prozent.

Cutpoint für PCA3	Sensitivität	Spezifität	positiver prädiktiver Wert (PPV)	negativer prädiktiver Wert
n = 329				
80,000	0,680	0,588	0,669	0,601
82,000	0,674	0,588	0,667	0,596
83,500	0,669	0,588	0,665	0,592
85,000	0,669	0,595	0,669	0,595
87,500	0,669	0,601	0,672	0,598
89,500	0,663	0,601	0,670	0,593
93,500	0,652	0,601	0,666	0,586
98,500	0,646	0,601	0,664	0,581
100,500	0,635	0,601	0,660	0,574
101,500	0,624	0,622	0,669	0,575
102,500	0,613	0,642	0,677	0,576
103,500	0,608	0,642	0,675	0,573

Abbildung 32: Diagnosepower des PCA3 Scores bei verschiedenen Cut off Werten in der Gesamtpopulation

In der Gesamtpopulation konnte der PCA3 Score von 87,5 die beste Kombination von Sensitivität und Spezifität erreichen. Die Sensitivität lag bei 67 Prozent und die Spezifität bei 60 Prozent.

Eine weitere Unterteilung der Gesamtpopulation in zwei Subpopulationen erfolgte mit Blick auf den Graubereich des PSA-Werts. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (252) hatte PSA-Werte von 4 bis 10 ng/ml. Ein kleinerer Anteil (77 Patienten) hatte PSA-Werte unter 4 ng/ml. Bei den Patienten, deren PSA-Wert im Graubereich lag, erreichte identisch zu der Verschiebung des Cut off Werts in der Gesamtpopulation ein PCA3 Score von 87,5 die beste Trennschärfe zwischen gesunden und kranken Patienten (Abbildung 33). Hier betrug die Sensitivität wie in der Gesamtpopulation 67 Prozent und die Spezifität 57 Prozent. Bei den 77 Patienten mit einem PSA-Wert unter 4 ng/ml zeigte ein Cut off Wert des PCA3 Scores von 53 sogar eine Sensitivität von 78 Prozent und eine Spezifität von 65 Prozent (Abbildung 33).

Cutpoints für PCA3	Sensitivität	Spezifität	positiver prädiktiver Wert	negativer prädiktiver Wert
Patienten mit PSA-Wert < 4 (n=77)				
39,500	0,784	0,600	0,705	0,694
43,500	0,784	0,625	0,719	0,703
53,000	0,784	0,650	0,732	0,711
62,000	0,757	0,650	0,726	0,686
66,500	0,703	0,650	0,711	0,642
71,500	0,676	0,650	0,702	0,621
76,000	0,649	0,650	0,694	0,602
88,500	0,649	0,675	0,709	0,611
100,500	0,622	0,675	0,701	0,594
102,500	0,595	0,700	0,708	0,586
105,500	0,568	0,700	0,698	0,570
107,500	0,568	0,750	0,735	0,587
Patienten mit PSA-Wert ≥ 4 (n=252)				
83,500	0,674	0,556	0,650	0,583
85,000	0,674	0,565	0,654	0,586
87,500	0,674	0,574	0,659	0,590
89,500	0,667	0,574	0,657	0,585
93,500	0,653	0,574	0,652	0,575
98,500	0,646	0,574	0,650	0,570
100,500	0,639	0,574	0,647	0,565
101,500	0,632	0,593	0,655	0,569
102,500	0,618	0,620	0,665	0,570
103,500	0,611	0,620	0,663	0,566
104,500	0,597	0,620	0,658	0,557
105,500	0,583	0,620	0,652	0,549
Abbildung 33: Diagnosepower PCA3 Score bei verschiedenen Cut off Werten in den Subpopulationen PSA bis 4 ng/ml und über 4 ng/ml				
In der Patientengruppe mit PSA-Werten unter 4ng/ml erreichte der PCA3 Score von 53 die beste Diagnosepower. Hier zeigte sich eine Sensitivität von 78 und eine Spezifität von 65. Bei den Patienten mit einem PSA-Wert über 4 ng/ml konnte der PCA3 Score von 87,5 die beste Kombination von Sensitivität und Spezifität erreichen. Die Sensitivität war 67 Prozent und die Spezifität 57 Prozent.				

Begrenzte man die Patienten auf einen PCA3 Score bis maximal 100 (Kontrollgruppe), so ergab sich die höchste Sensitivität bei einem Cut off Wert des PCA3 Scores von 21,5 (Abbildung 34). Bei diesem Cut off Wert betrug die Sensitivität 77 Prozent, die Spezifität nur 57 Prozent. Weiterhin zeigte sich, dass der positive und negative prädiktive Wert recht ähnlich waren (69 Prozent und 67 Prozent), sodass die Differenz zwischen Sensitivität und Spezifität wieder ausgeglichen wurde. Nur gering abweichende Ergebnisse fanden sich bei dem Cut off Wert von 28,5 mit einer Sensitivität von 67 Prozent und Spezifität von 65 Prozent.

Cutpoints für PCA3	Sensitivität	Spezifität	positiver prädiktiver Wert	negativer prädiktiver Wert
PCA3 ≤ 100, n = 153				
19,500	0,797	0,517	0,669	0,676
20,500	0,766	0,562	0,681	0,663
21,500	0,766	0,573	0,687	0,667
22,500	0,734	0,596	0,689	0,647
23,500	0,719	0,607	0,691	0,639
24,500	0,703	0,629	0,698	0,634
25,500	0,688	0,629	0,694	0,623
27,000	0,672	0,629	0,689	0,611
28,500	0,672	0,652	0,702	0,619
29,500	0,641	0,652	0,692	0,598
30,500	0,625	0,674	0,701	0,595
31,500	0,609	0,685	0,703	0,589

Abbildung 34: Diagnosepower PCA3 Score bei verschiedenen Cut off Werten in der Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe konnte der PCA3 Score von 21,5 die beste Kombination von Sensitivität und Spezifität erreichen. Die Sensitivität lag bei 77 Prozent und die Spezifität 57 Prozent.

Bezog man weitere Faktoren wie das Alter der Patienten oder die Prostatagröße mit ein, so könnten weitere Cut off Werte von Interesse sein (siehe Tabelle 5). In der Stichprobe mit Patienten, die bis zu 70 Jahre alt waren, wurde bei einem Cut off Wert von 63,5 bereits eine Sensitivität von 70 Prozent und eine Spezifität von 65 Prozent erreicht. Beträgt der Cut off Wert 71,5, war zwar die Sensitivität mit 65 Prozent deutlich niedriger. Der positive prädiktive Wert überzeugte mit 74 Prozent der Patienten, die auch tatsächlich einen Tumor aufwiesen, wenn der PCA3 Test dies auch festgestellt hatte.

Wurde neben dem PCA3 Score auch das Prostatavolumen erhoben und war dieses größer oder gleich als 40 ccm, so konnten weitere Cut off Werte die Diagnosestellung verbessern. Bei den Cut off Werten von 66,5 und 75 in der untersuchten Stichprobe wurden Sensitivitätswerte von fast 80 Prozent (PCA3 66,5 = Sensitivität 79 Prozent, PCA3 75 = Sensitivität 77 Prozent) erreicht. Dabei war der Cut off Wert von 75 aussagekräftiger, da hier die Spezifität mit 64 Prozent im Vergleich zu 60 Prozent beim Cut off Wert von 66,5 höher war.

Stichprobe/ Subpopulationen mit signifikanten ROC-Kurven	Cut off Wert mit höchster Diagnose- power	Sensitivität	Spezifität	Positiver prädiktiver Wert	Negativer prädiktiver Wert
Gesamtpopulation	87,5	67 Prozent	60 Prozent	67 Prozent	60 Prozent
Patienten mit PSA < 4 ng/ml	53,0	78 Prozent	65 Prozent	73 Prozent	71 Prozent
Patienten mit PSA ≥ 4ng/ml	87,5	67 Prozent	57 Prozent	66 Prozent	59 Prozent
Patienten mit PCA3 < 100	21,5	77 Prozent	57 Prozent	69 Prozent	67 Prozent
Patienten mit Alter ≤ 70 Jahre	63,5 71,5	70 Prozent 65 Prozent	65 Prozent 72 Prozent	71 Prozent 74 Prozent	64 Prozent 63 Prozent
Patienten mit Volumen ≥ 40 ccm	66,5 75,0	79 Prozent 77 Prozent	60 Prozent 64 Prozent	71 Prozent 72 Prozent	70 Prozent 69 Prozent

Prüfung der Validität des PCA3-Testverfahrens mit PCA3 Se > 100
Tabelle 5: Betrachtung verschiedener Cut off Werte in Subpopulation
und einem PSA-Wert von max zu 4 ng/ml

Auf Basis der Stichprobe wurden bestmögliche Kombinationen von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktivem Wert gesucht und tabellarisch zusammengefasst. Dies wurde bei allen Subpopulationen durchgeführt, bei denen eine signifikante Fläche unter der Kurve (siehe ROC-Kurven) nachgewiesen wurde.

5 Diskussion

5.1 Diagnosepower des PCA3 Scores und des PSA-Werts in der Gesamtpopulation

Im ersten Teil der Ergebnisse wurde der PCA3 Score dem PSA-Wert hinsichtlich der Diagnosepower in der Gesamtpopulation gegenübergestellt (siehe Tabelle 6). Dabei wurden die Tumormarker jeweils für sich betrachtet, in Kombination miteinander sowie zusammen mit den Faktoren Alter der Patienten und Prostatavolumen analysiert.

Betrachtete Parameter	PCA3 Score (alleine)	PCA3 Score (alleine)	PCA3 Score, Alter und Volumen	PCA3 Score, Alter und Volumen
a-priori-Wahrscheinlichkeit	0,5	0,55	0,5	0,55
Gesamtklassifikationsrate	62%	65%	66%	68%
Sensitivität	64%	72%	71%	79%
Spezifität	60%	55%	61%	55%
Betrachtete Parameter	PCA3 Score & PSA-Wert		PCA3 Score, PSA-Wert, Alter und Volumen	
a-priori-Wahrscheinlichkeit	0,5		0,5	
Gesamtklassifikationsrate	61%		68%	
Sensitivität	59%		74%	
Spezifität	64%		62%	
Betrachtete Parameter	PSA-Wert (alleine)	PSA-Wert (alleine)	PSA-Wert, Alter und Volumen	PSA-Wert, Alter und Volumen
a-priori-Wahrscheinlichkeit	0,5	0,55	0,5	0,55
Gesamtklassifikationsrate	56%	57%	62%	63%
Sensitivität	58%	98%	72%	82%
Spezifität	55%	6%	51%	42%

Tabelle 6: Übersichtstabelle der Ergebnisse der Diskriminanzanalysen in der Gesamtpopulation

Der PCA3 Score zeigte in der betrachteten Stichprobe bessere Diagnosepower als der PSA-Wert, welches auch die höheren Gesamtklassifikationsraten verdeutlichten. Die Sensitivität des PCA3 Scores lag in Abhängigkeit von den jeweils inkludierten Parametern zwischen 64 und 79 Prozent. Die Spezifitäten wiesen nur Werte von um die 60 Prozent auf. Die Diagnoseleistung des PSA-Werts war im Durchschnitt 5 Prozentpunkte geringer als des PCA3 Score. Die Stärke des PSA-Werts lag teils vorwiegend in der Sensitivität: Eine multifaktorielle Betrachtung erhöhte die Diagnosepower.

Insgesamt konnte der PCA3 Score in den Analysen zwischen 62 bis 68 Prozent der Männer erfolgreich in krank und gesund unterscheiden. In Abhängigkeit von den jeweils inkludierten Parametern zeigten sich Sensitivitäten zwischen 64 und 79 Prozent. Diese Ergebnisse werden nachfolgend mit der Literatur verglichen: Tinzl et al. zeigten in einer Kohorte von 200

Patienten eine Sensitivität von 82 Prozent und eine Spezifität von 67 Prozent. [54] Bei Shappell et al. fand sich bei einem Patientenkollektiv um die 300 Männer eine Sensitivität von 72 Prozent und eine Spezifität von 84 Prozent. [60] In der Literatur konnten häufig Sensitivitäten knapp unter 70 Prozent (z. B. 69 Prozent bei Groskopf et al., 66 Prozent bei Fradet et al., 67 Prozent bei Hessels et al.) nachgewiesen werden, sodass die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation bei den untersuchten Männern nur geringfügig abweichen. [46, 55, 56]

In der vorliegenden Stichprobe konnten nur Spezifitäten um die 60 Prozent nachgewiesen werden. Dies entspricht nicht ganz den Erwartungen. In der Forschung zeigte Fradet et al. eine Spezifität von 89 Prozent, Shappell et al. von 85 Prozent und Groskopf et al. beispielsweise von 79 Prozent. [55, 56, 60] Ein Erklärungsansatz hierfür wäre, dass der mittlere PCA3 Score in der Gesamtpopulation einen Wert von 102,24 annahm und nicht dem in der Forschung angenommenen Cut off von 35 entsprach. Die Veränderung der Sensitivität und Spezifität bei Verschiebung des Cut offs wird an anderer Stelle noch ausführlicher beleuchtet.

Der PSA-Wert für sich betrachtet hatte mit Werten nahe des Zufallsbereichs keine adäquate Diagnosepower in der Gesamtpopulation. Diese Ergebnisse waren kongruent mit der Forschung. [17, 18, 31, 35] Die Stärke des PSA-Werts lag in einigen der durchgeführten Analysen vorwiegend in der Sensitivität: Nahezu alle kranken Patienten (98 Prozent) wurden bei der Diskriminanzanalyse, die die tatsächlich Erkrankten mitberücksichtigt, korrekt identifiziert, jedoch nur 6 Prozent der Gesunden. Das Missverhältnis des PSA-Werts zwischen Sensitivität und Spezifität ist in der Forschung ein bekanntes Problem: Auch bei Tinzi et al. hatte der PSA-Wert eine Sensitivität von 98 Prozent und eine Spezifität von 5 Prozent. [54] In dem von Cao et al. betrachteten Patientenkollektiv erreichte der PSA-Wert eine Sensitivität von 84 Prozent, aber nur eine Spezifität von 24 Prozent. [90]

Auch der Vergleich der ROC-Kurven des PCA3 Scores und des PSA-Werts belegte die bessere Diagnosepower des PCA3 Scores. Der PCA3 Score hatte eine hoch signifikante Fläche unter der Kurve ($AUC = 0,665$), die sich beim PSA-Wert nicht zeigte und auch nicht signifikant war.

Diese Ergebnisse des betrachteten Patientenkollektivs spiegeln sich auch in der aktuellen Literatur wider: Verschiedene Studien konnten bislang den Mehrwert des PCA3 Scores als Diagnoseinstrument nachweisen. [51, 54, 90–92] Bei Salagierski et al. hatte der PCA3 Score eine Fläche unter der Kurve von 0,72, während diese beim PSA-Wert nur einen Wert von 0,59 annahm. [53] Goode et al. wiesen wiederum eine deutlich höhere Fläche des PCA3 Scores ($AUC = 0,726$) im Gegensatz zum PSA-Wert (0,512) nach. [52]

Bei einer multifaktoriellen Betrachtung des PCA3 Scores mit dem Alter der Patienten und dem Prostatavolumen erreichte man eine bessere Diagnosepower, die sich auch in einer höheren Sensitivität ausdrückte. Der PCA3 Score hatte dabei auf die richtige Diagnosestellung den höchsten Einfluss, gefolgt vom Volumen und dem Alter. Dies lässt sich anhand der Korrelationskoeffizienten belegen: PCA3 Score ($r = 0,7685$), Volumen ($r = -0,6821$), Alter ($r = 0,2410$). Auch in der Forschung zeigte sich eine bessere Aussagekraft, wenn mehrere Faktoren zur Diagnose hinzugezogen wurden. [93] Bei Deras et al. konnte eine multifaktorielle Betrachtung die Diagnosepower des PCA3 Scores auf eine signifikante Fläche von 0,75 unter der Kurve erhöhen, wobei als weitere Faktoren das Prostatavolumen, der PSA-Wert und eine DRU miteinbezogen wurden. [51] Auch bei Salagierski et al. konnte der PCA3 Score seine Diagnosepower durch den Einbezug des PSA-Werts, der DRU und des Prostatavolumens auf 0,85 steigern. [53] Wei et al. fügten noch weitere Faktoren wie das Alter oder auch die Ethnie der Patienten hinzu. [91] Auch beim PSA-Wert konnte die Diagnosepower durch das Hinzuziehen des Alters der Patienten und des Prostatavolumens erhöht werden. Jedoch ist dies nicht auf den PSA-Wert zurückzuführen, sondern auf das Prostatavolumen. Das Volumen hatte einen deutlich größeren Einfluss auf die richtige Diagnose ($r = 0,8698$) als das Alter der Patienten ($r = -0,3074$) oder der PSA-Wert ($r = -0,1226$). Die Bedeutsamkeit des Prostatavolumens zur Tumoridentifizierung konnten schon verschiedene Studien herausstellen. [94–97] Dabei fanden sich insbesondere bei kleineren Volumina aggressivere Tumore. [97–99] Beispielweise teilten Min et al. eine Stichprobe von fast 1000 Patienten in zwei Gruppen nach ihrer Prostatagröße (≤ 40 g und > 40 g) ein und wiesen nach erfolgter radikaler Prostatektomie mehr pathologisch höher einzustufende Tumore nach der TNM-Klassifikation in der Patientengruppe mit kleineren Prostatagrößen nach. Auch kam es in dieser Gruppe häufiger zu einem postoperativen Anstieg des PSA-Werts. [98] Ein Erklärungsansatz hierfür wäre, dass die Detektionsrate bei Männern mit größerem Prostatavolumina höher ist, da es hier aufgrund der erhöhten PSA-Werte oft zu früheren Biopsien kommt. [97, 98]

Der Einbezug des PSA-Werts stellte in der untersuchten Stichprobe kaum einen Mehrwert dar. Folglich erreichte auch die simultane Betrachtung von PCA3 Score und PSA-Wert keine besseren Ergebnisse, als wenn der PCA3 Score allein als Diagnoseinstrument herangezogen wurde. Auch eine gleichzeitige Kombination von PCA3 Score, PSA-Wert, Alter der Patienten und Prostatavolumen kam zu ähnlichen Ergebnissen wie die multifaktorielle Betrachtung des PCA3 Scores. Den Stellenwert des PCA3 Scores und des Volumens auf die Diagnosestellung verdeutlichten die Korrelationskoeffizienten: PCA3 Score ($r = 0,65403$), Volumen ($r = -0,65745$), Alter ($r = 0,18554$) und PSA-Wert ($r = 0,06490$).

Die geringe Bedeutung des Alters bei der Diagnose in der betrachteten Stichprobe stimmt mit der Forschung nicht überein. Das Alter der Patienten ist der wichtigste Faktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms. [5, 20, 100, 101] Hier wurden die Limitationen der vorliegenden Studie deutlich. Die Stichprobe der inkludierten Patienten könnte demnach zu klein gewesen sein oder die Patienten waren nicht repräsentativ verteilt, sodass bestehende signifikante Zusammenhänge scheinbar nicht abgebildet wurden.

5.2 Diagnosepower des PCA3 Scores und des PSA-Werts in Fall- und Kontrollgruppe

Die Unterteilung der Gesamtstichprobe in gesunde und kranke Patienten zeigte eine deutliche Differenz des mittleren PCA 3 Scores auf und bekräftigte die Fragestellung der vorliegenden Dissertation. Bei gesunden Männern nahm dieser einen deutlich geringeren Wert an (79) als bei erkrankten Männern (120). Dies ließ vermuten, dass ein höherer PCA3 Score besser Prostatakarzinome diagnostizieren könnte. Ein Vergleich der ROC-Kurven in Fall- und Kontrollgruppe konnte dies jedoch nicht bestätigen. In der Kontrollgruppe war eine höchst signifikante Fläche unter der Kurve nachweisbar, die sich in der Fallgruppe nicht finden ließ. Die durchgeführte Diskriminanzanalyse mit gleichen a-priori-Wahrscheinlichkeiten (siehe Tabelle 7) kam auf ein ähnliches Ergebnis: In Fall- und Kontrollgruppe konnten ähnlich viele Patienten korrekt in gesund und krank differenziert werden und auch die Spezifität war nahezu identisch. Die Sensitivität in der Kontrollgruppe war mit 80 Prozent deutlich höher als in der Fallgruppe mit 68 Prozent. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein PCA3 Score über 100 das Auftreten eines Prostatakarzinoms weniger deutlich voraus-sagen kann als ein PCA3 Score unter 100.

Betrachtete Parameter	PCA3 Score >100, PSA-Wert, Alter und Volumen = Fallgruppe	PCA3 Score ≤100, PSA-Wert, Alter und Volumen = Kontrollgruppe	PCA3 Score >100, PSA-Wert, Alter und Volumen = Fallgruppe	PCA3 Score ≤100, PSA-Wert, Alter und Volumen = Kontrollgruppe
a-priori-Wahrscheinlichkeit	0,5		0,67	0,42
Gesamtklassifikationsrate	64%	67%	66%	74%
Sensitivität	68%	80%	97%	56%
Spezifität	56%	57%	5%	81%

Tabelle 7: Übersichtstabelle der Ergebnisse der Diskriminanzanalysen in Fall- und Kontrollgruppe

Bei der Diskriminanzanalyse mit gleichen-apriori-Wahrscheinlichkeiten waren die Ergebnisse in Fall- und Kontrollgruppe sehr ähnlich. Hier war keine von der Höhe des PCA3 Scores abhängige Diagnoseleistung erkennbar.

Unter der Berücksichtigung der Erkrankten in der jeweiligen Subpopulation ergab sich ein anderes Bild: In der Fallgruppe wurden nahezu alle bösartigen Tumore erkannt, jedoch war die korrekte Diagnosestellung bei den gesunden Patienten kaum gegeben. In der Kontrollgruppe war das Verhältnis eher umgekehrt. Hier konnte eine hohe Spezifität erreicht werden, die Diagnose bösartiger Tumore war aber nicht ausreichend.

Wiederum wurde eine Diskriminanzanalyse durchgeführt, die den Anteil der tatsächlich Erkrankten berücksichtigte (siehe Tabelle 7). Dies ist relevant, da kaum anzunehmen war, dass in der betrachteten Stichprobe 50 Prozent der Männer gesund und lediglich 50 Prozent erkrankt waren. Denn diese Studie bezog in der großen Mehrheit Männer mit einem PSA-Wert über 4 ng/ml und einem PCA3 Score über 35 mit ein. Auch in der Forschung konnte ein höherer Anteil der Kranken bei einem hohen PCA3 Score gefunden werden. Merola et al. zeigten in einer Kohorte von über 400 Männern, dass bei einem höheren PCA3 Score auch mehr Prostatakarzinome mittels einer Stanzbiopsie nachgewiesen wurden. Bei einem PCA3 Score von unter 20 wurde nur bei fünf Prozent der Patienten ein Prostatakarzinom gefunden. Die Detektionsrate stieg mit zunehmenden PCA3 Score deutlich an (PCA3 Score 21-35 ca. 10 Prozent, PCA3 Score 36-50 ca. 40 Prozent, PCA3 Score 51-70 über 60 Prozent). Bei einem PCA3 Score bis 100 wurde bei 79 Prozent der Patienten ein Prostatakarzinom gefunden. [92] Auch bei Goode et al. hatten Patienten mit einem Prostatakarzinom einen signifikant höheren PCA3 Score. Dies wurde mittels Stanzbiopsie festgestellt. [52] Folglich ist es durchaus sinnvoll, die a-priori-Wahrscheinlichkeiten nach der Erkrankungsrate in der vorliegenden Stichprobe auf 67 Prozent in der Fallgruppe und 42 Prozent in der Kontrollgruppe anzupassen.

Mit den veränderten a-priori-Wahrscheinlichkeiten ergaben sich deutliche Veränderungen: Insgesamt wurden in der Kontrollgruppe 74 Prozent der Patienten korrekt in krank und gesund differenziert, während es in der Fallgruppe nur 66 Prozent waren.

In der Fallgruppe wurden fast alle Tumore erkannt (Sensitivität 97 Prozent), jedoch war die Spezifität mit 5 Prozent unzureichend. Folglich könnten Patienten mit einem PCA3 Score über 100, die ein Prostatakarzinom diagnostiziert bekämen, zu 97 Prozent sicher sein, dass dies eine korrekte Diagnose wäre. Erneut überzeugte das Prostatavolumen mit einem Korrelationskoeffizienten von $r_{\text{Fallgruppe}} = 0,9856$. Demnach könnte man bei Patienten mit einem PCA3 Score über 100 allein in Kombination mit dem Volumen bösartige Tumore größtenteils identifizieren. Das Alter der Patienten und der PSA-Wert hatten kaum Einfluss auf die Ergebnisse der Diskriminanzanalysen.

In der Kontrollgruppe könnte man diese Aussage über die gutartigen Tumore treffen, denn hier war das Verhältnis umgekehrt. Es zeigte sich eine hohe Spezifität mit 81 Prozent, aber nur eine geringe Sensitivität mit 56 Prozent. Demnach könnten Patienten mit einem PCA3 Score unter 100, die als gesund diagnostiziert wurden, zu 81 Prozent sicher gehen, dass diese Diagnose korrekt sei. Dies ist wiederum auf die kombinierte Betrachtung von vor allem PCA3 Score und Volumen zurückzuführen, denn das Prostatavolumen hatte mit $r_{\text{Kontrollgruppe}} = 0,8693$ einen gewichtigen Einfluss auf die Kategorisierung von kranken und gesunden Patienten.

Dies gilt unter der Annahme, dass 67 Prozent der Patienten mit einem PCA3 Score über 100 ein Prostatakarzinom haben. Das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden war in der Kontrollgruppe umgekehrt. Hier waren 42 Prozent der Männer am Prostatakarzinom erkrankt. Hier wären weitere Studien von Interesse, um das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden bei verschiedenen PCA3 Scores zu erfassen, unabhängig von der Obergrenze von 10 ng/ml PSA-Wert in der vorliegenden Arbeit.

5.3 Auswertung möglicher Einflussfaktoren auf den PCA3 Score

Nachdem im ersten Teil analysiert wurde, inwieweit der PCA3 Score und der PSA-Wert zusammen mit bestimmten Faktoren Gesunde und Kranke identifizierte, setzte der zweite Teil der Ergebnisse einen Schwerpunkt auf den Einfluss weiterer Faktoren nur auf den PCA3 Score.

5.3.1 PSA-Wert

Um den Zusammenhang zwischen dem PCA3 Score und der Höhe des PSA-Werts zu ermitteln, wurde die Stichprobe in zwei Gruppen unterteilt: Die eine Gruppe hatte PSA-Werte bis 4 ng/ml und die zweite Gruppe wies PSA-Werte von 4 ng/ml bis zu 10 ng/ml auf. In beiden Gruppen verhielten sich die ROC-Kurven ähnlich mit einer Fläche unter der Kurve um die 0,70 und beide Kurven waren sehr bzw. hoch signifikant.

Diese Ergebnisse unterstreichen, dass der PCA3 Score unabhängig von der Höhe des PSA-Werts die gleiche Diagnosepower aufweist. Damit wird der große Vorteil des PCA3 Scores bei der Diagnosestellung deutlich. Dies ist auch zentraler Bestandteil der Forschung: Deras et al. konnten nachweisen, dass unabhängig von der Höhe des PSA-Werts die Sensitivität und Spezifität des PCA3 Scores unverändert war. Hierbei wurden drei Subpopulation gebildet: PSA-Wert unter 4 ng/ml, PSA-Wert zwischen 4 und 10 ng/ml und PSA-Wert über 10 ng/ml. [51] Shappell et al. konnten keinen Zusammenhang zwischen der Höhe des PSA-Werts und dem PCA3 Score herstellen. [60] Dies wurde wiederum von Goode et al. bekräftigt. [52] Auch in anderen Studien zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem PCA3 Score und der Höhe des PSA-Werts. [90] Der PCA3 Score könnte somit bei Patienten mit unsicheren Diagnosen ein weiteres Entscheidungskriterium darstellen.

5.3.2 Alter der Patienten

Weiterhin wurde der Zusammenhang des PCA3 Scores mit dem Alter der Patienten genauer untersucht. Wie bereits beschrieben ist das Alter der Patienten das bedeutendste Merkmal für das Auftreten eines Prostatakarzinoms. [5, 20, 100, 101] Unter der Annahme dieser Studie, dass ein höherer PCA3 Score auch eine hohe Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Prostatakarzinoms bedingt, müsste somit auch der PCA3 Score mit dem Alter der Patienten ansteigen. Ältere Patienten müssten höhere PCA3 Scores aufweisen als jüngere. Beim Vergleich der Fall- und Kontrollgruppe wird dies angedeutet: Die Männer in der Fallgruppe waren im Mittel 69 Jahre alt und in der Kontrollgruppe 65 Jahre. Bei der statistischen Analyse konnte ein signifikanter Einfluss des Alters auf den PCA3 Score in der Gesamtstichprobe dargestellt werden. Auch in der Kontrollgruppe ließ sich ein sehr signifikanter Zusammenhang zeigen. Allerdings verlor sich diese Signifikanz in der Fallgruppe.

Dies könnte auf die unterschiedliche Altersstruktur der beiden Gruppen zurückzuführen sein (siehe Abbildung 35). Die Kontrollgruppe verteilte sich gleichmäßiger auf verschiedene Altersklassen als die Fallgruppe. In der Fallgruppe sind über 90 Prozent der Männer zwischen 60 und 70 Jahre alt. Die unter 60-Jährigen sind mit nur 10 Prozent deutlich unterrepräsentiert.

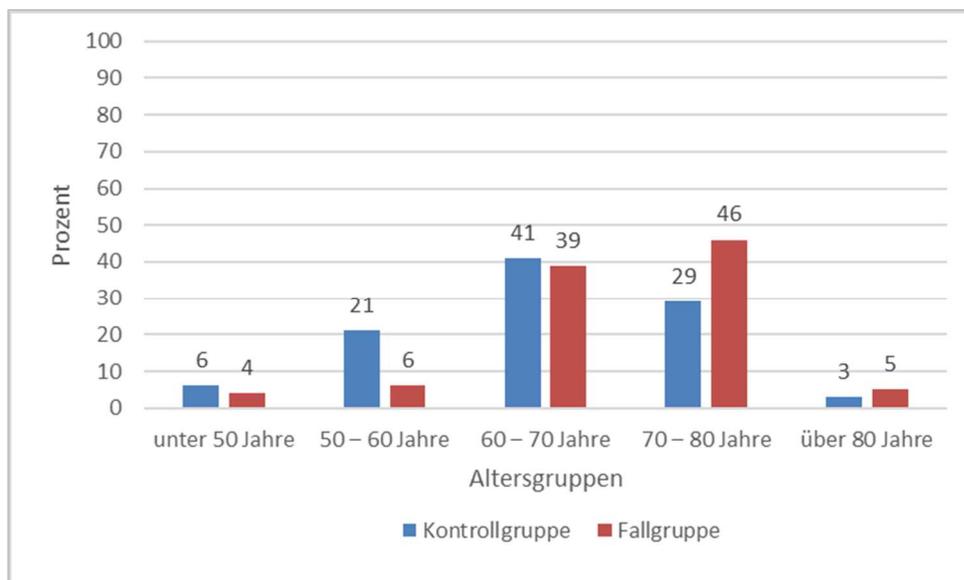


Abbildung 35: Altersstruktur in Fall- und Kontrollgruppe

Die Fall- und Kontrollgruppe zeigten eine unterschiedliche Altersstruktur. In der Kontrollgruppe verteilen sich die Patienten gleichmäßiger auf verschiedene Altersgruppen als die Fallgruppe. In der Fallgruppe sind die Männer zwischen 60 und 80 Jahre mit über 90 Prozent überrepräsentiert.

Der Einfluss des Alters der Patienten auf den PCA3 Score ist in der Literatur noch nicht ausreichend belegt. La Taille et al. konnten auch in einer Stichprobe von über 500 Männern keinen Zusammenhang zwischen dem Alter und dem PCA3 Score finden. [102] Klatte et al. jedoch zeigten in einer Kohorte von 200 Männern den wichtigen Einfluss des Alters auf den PCA3 Score auf und plädierte für den Nutzen von altersbezogenen PCA3 Scores. [103] Hier sind weitere Studien notwendig.

Entgegen der aktuellen Literatur konnte in der vorliegenden Stichprobe auch kein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem PSA-Wert gefunden werden. [36] Dies könnte auf eine fehlende Größe und der damit verbundenen Repräsentativität der Stichprobe hindeuten. Weitere Forschung zu diesem Feld sind unabdingbar.

5.3.3 Prostatavolumen

Zur Überprüfung eines möglichen Einflusses des Prostatavolumens auf die Diagnosepower des PCA3 Scores wurden zwei Gruppen nach der Größe des Prostatavolumens gebildet. Es wurde überprüft, ob die Diagnosepower des PCA3 Scores sich bei einer der beiden Gruppen anders verhielt. Die ROC-Kurven ergaben, dass der PCA3 Score bei der Patientengruppe mit größeren Volumina (AUC = 0,724 und $p_{>40 \text{ ccm}} = 0,00001$) Prostatakarzinome marginal besser erkannte als bei kleineren Volumina (AUC = 0,62 und $p_{\leq 40 \text{ ccm}} = 0,019$). Mit Blick auf die Forschung sollte man die Ergebnisse jedoch zurückhaltend interpretieren.

Denn der Zusammenhang zwischen dem PCA3 Score und dem Prostatavolumen ist noch nicht eindeutig geklärt. In einigen Studien fand sich kein Zusammenhang zwischen der Diagnosepower des PCA3 Scores und dem Prostatavolumen. [90, 102] Auch Goode et al. konnten in einer Studie mit fast 500 Männern keinen Zusammenhang zwischen dem PCA3 Score und dem Prostatavolumen nachweisen. [52] Deras et al. zeigten bei ca. 600 Männern, dass der Wert des PCA3 Scores im Gegensatz zum PSA-Wert keinen Anstieg mit zunehmendem Prostatavolumen aufweist. [51] Das bestätigten auch Vlaeminck-Guillem et al. und stellten in einer Studie bei über 1000 Patienten im Jahre 2015 einen gegenläufigen Zusammenhang zwischen den Werten des PCA3 Scores und dem Prostatavolumen fest. [104] Hier sei auch auf eine frühere Studie (2012) von Vlaeminck-Guillem et al. hingewiesen, die zeigte, dass das Ergebnis des PCA3 Scores nicht von der benignen Hyperplasie beeinflusst wird. [47] Auch würde ein gegenläufiger Zusammenhang des Prostatavolumens und des PCA3 Scores das Ergebnis anderer Studien unterstützen, die gerade bei kleineren Prostatavolumina zahlreichere und auch aggressivere Karzinome nachweisen konnten. [97, 98]

Darüber hinaus wurde die Abhängigkeit des PCA3 Scores vom Prostatavolumen mit Hilfe des Spearman-Korrelationskoeffizienten überprüft. Bei der betrachteten Stichprobe dieser Arbeit wurde ein marginal signifikanter Zusammenhang ($p = 0,033$) zwischen der Prostatagröße und dem PCA3 Score gefunden. Der negative Korrelationskoeffizient (-0,1307) bekräftigte die Aussage, dass je größer der Wert des PCA3 Scores war, desto kleiner das zugehörige Prostatavolumen. Auch in der Fall- und Kontrollgruppe fanden sich negative Korrelationskoeffizienten, die jedoch nicht signifikant waren. Hier sind weitere Studien notwendig, um die Veränderung des PCA3 Scores in Abhängigkeit vom Prostatavolumen zu untersuchen.

Außerdem deuteten die durchgeführten Diskriminanzanalysen dieser Dissertation zudem an, dass das Prostatavolumen ein wichtiger Faktor bei der Diagnosestellung sein könnte. Denn das Prostatavolumen zeigte hohe Korrelationskoeffizienten in den Diskriminanzanalysen und war nach dem PCA3 Score die entscheidende Größe. Folglich sollte das Prostatavolumens gerade für den Einbezug bei multifaktoriellen Diagnoseansätze weiter evaluiert werden.

5.3.4 Gleason-Score und TNM-Klassifikation

Um den Zusammenhang zwischen dem Gleason-Score und dem PCA3 Score zu untersuchen, wurde die Verteilung der Patienten auf die drei Risikogruppen nach der EAU untersucht. Hierbei war es von Interesse, ob die Verteilung in Fall- und Kontrollgruppe ähnlich oder verschieden war. Letzteres würde implizieren, dass ein PCA3 Score über 100 ein größeres Risiko für einen bestimmten Gleason-Score mit sich brächte. Dies war nicht der Fall, denn die Verteilung auf die Risikotypen ähnelte sich in Fall- und Kontrollgruppe. In der Gesamtpopulation sowie in Fall- und Kontrollgruppe hatte die Mehrheit der Patienten einen Gleason-Score, der für ein niedriges (ca. 50 Prozent) oder ein intermediäres Risiko (ca. 40 Prozent) sprach. Karzinome mit einem Gleason-Score über acht traten deutlich seltener auf (zwischen 10 und 20 Prozent). Die Verteilung auf die verschiedenen Risikotypen konnte nicht signifikant belegt werden. Das nahezu identische Auftreten der Risikotypen in Fall- und Kontrollgruppe deutete jedoch an, dass der PCA3 Score in der untersuchten Kohorte keinen Zusammenhang mit dem Gleason-Score hatte. Dies konnte bei der Überprüfung der Korrelation des PCA3 Scores und des Gleason-Scores statistisch gesichert werden. Es fanden sich weder in der Gesamtpopulation noch in Fall- und Kontrollgruppe signifikante Zusammenhänge.

Auch in anderen Studien ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem Gleason-Score und dem PCA3 Score finden. [51, 57, 105, 105, 106] Hessels et al. konnten in einer Studie mit 351 Männern keinen Zusammenhang zwischen dem klinischen Stadium und dem Gleason-Score finden. [57] Einige Studien konnten jedoch einen Zusammenhang zwischen dem Gleason-Score und dem PCA3 Score feststellen. [49, 50, 57, 92, 107, 108] Merola et al. betrachteten den Gleason-Score in zwei Subpopulation (≤ 6 und > 6) bei einer Kohorte von über 400 Männern und wiesen einen signifikanten Zusammenhang nach. [92] Mehrere Studien zeigten, dass der PCA3 Score bei einem Gleason-Score größer als 7 höher war als bei einem Gleason-Score unter 7. [49, 50, 102] Jedoch stellten van Poppel et al. in einer Studie mit über 1000 Männern fest, dass der Gleason-Score bis 7 signifikant mit niedrigeren PCA3 Scores verknüpft war als über 7. [108] Zusammenfassend zeigt sich bezüglich des Gleason-Scores und des PCA3 Scores in der Literatur kein einheitliches Bild, welches eine Metaanalyse der bereits zu diesem Thema erfolgten Studien wünschenswert macht.

Ähnliches trifft auf das klinische oder pathologische Stadium des Tumors, welches anhand einer PSA-Wert von $\max \leq 4 \text{ ng/ml}$ und einer TNM-Klassifikation festgelegt wird, und den PCA3 Score zu. Mehrere Studien konnten

keinen Zusammenhang zwischen dem klinischen Stadium und dem PCA3 Score nachweisen. [105, 106] Im Gegensatz dazu ergab eine Untersuchung mit fast 500 Männern, dass der PCA3 Score im Stadium T2 signifikant höher war als im T1-Stadium. [50] Auch van Poppel et al. konnten in ihrer Studie mit über 1000 Patienten zeigen, dass die Stadien T2a-c im Kontrast zu den Stadien T3a-b einen signifikant niedrigen PCA3 Score hatten. [108] Auch in der vorliegenden Studie wurde die Einteilung bis T2a-c (lokal begrenztes Prostatakarzinom) und ab T3 (lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom) genauer untersucht und es stellte sich die Frage, ob sich diese unterschiedlich auf die Fall- und Kontrollgruppe verteilen und somit mit dem PCA3 Score zusammenhängen. Mehr lokal fortgeschrittene Karzinome in der Fallgruppe als in der Kontrollgruppe würden auf einen Zusammenhang zwischen dem PCA3 Score und der TNM-Klassifikation hindeuten. Dies war jedoch nicht der Fall: Insgesamt gab es in der Gesamtpopulation, in der Fall- und in der Kontrollgruppe deutlich mehr lokal begrenzte Prostatakarzinome (zwischen 66 und 75 Prozent) als lokal fortgeschrittene. Die unterschiedliche Verteilung stellte sich jedoch als nicht signifikant heraus.

Weiterhin wurden die Patienten anhand ihrer TNM-Klassifikation verschiedenen Risikotypen nach der EAU zugeordnet. In Fall- und Kontrollgruppe wurde die überwiegende Mehrheit dem hohen Risikotyp ab dem Stadium T2c zugeordnet. Dies betraf 70 Prozent der Patienten in der Fallgruppe und 90 Prozent in der Kontrollgruppe. In der Fallgruppe fand sich auch der niedrige Risikotyp mit den Stadien T1 bis T2a im Umfang von 20 Prozent der Patienten vertreten. Jedoch war die ungleiche Häufigkeitsverteilung innerhalb der Gruppen nicht signifikant belegbar.

Zusammenfassend zeigen sich bezüglich der TNM-Klassifikation wie auch beim Gleason-Score und dem PCA3 Score in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse. Da in der betrachteten Stichprobe die TNM-Klassifikation nur bei 99 Patienten vorlag, konnten hier keine richtungsweisenden Ergebnisse gezeigt werden. Weitere Forschung in diesem Bereich ist empfehlenswert.

5.4 Cut off Werte des PCA3 Scores

Zur Überprüfung des Cut off Werts von 35 in der betrachteten Stichprobe wurden zwei Patientengruppen gebildet, einerseits Männer mit einem PCA3 Score bis 35 und andererseits Männer mit einem PCA3 Score über 35 (Tabelle 8). Erwartungsgemäß hätte die Gruppe mit PCA3 Scores über 35 höhere Ergebnisse bezüglich Gesamtklassifikationsrate, Sensitivität und Spezifität zeigen müssen. Die Diskriminanzanalyse mit gleichen a-priori-Wahrscheinlichkeiten konnte diese Erwartung nicht erfüllen. Insgesamt erhielten in der Gruppe der Männer mit höheren PCA3 Scores marginal mehr Patienten (65 Prozent im Vergleich zu 62 Prozent) eine richtige Diagnose. Die Sensitivität war in beiden Gruppen gleich (71 Prozent), die Spezifität war in der Patientengruppe mit den niedrigen PCA3 Scores leicht höher (59 Prozent zu 54 Prozent).

Betrachtete Parameter	PCA3 Score bis 35 (n = 98)	PCA3 Score über 35 (n = 231)	PCA3 Score bis 35 (n = 98)	PCA3 Score über 35 (n = 231)
a-priori-Wahrscheinlichkeit	0,5		0,55	
Gesamtklassifikationsrate	62%	65%	73%	68%
Sensitivität	71%	71%	7%	95%
Spezifität	59%	54%	100%	15%

Tabelle 8: Übersichtstabelle der Ergebnisse der Diskriminanzanalysen beim Cut off von 35

Bei der Diskriminanzanalyse mit gleicher a-priori-Wahrscheinlichkeit konnte ein Cut off von 35 nicht überzeugen, denn in der Patientengruppe mit dem Cut off von 35 erhielten marginal mehr Männer die richtige Diagnose. Die Sensitivität war in den Patientengruppen bis zum Cut off von 35 und über 35 identisch. Die Spezifität war beim Cut off über 35 etwas schlechter.

Bei der Diskriminanzanalyse mit a-priori-Wahrscheinlichkeiten die die tatsächlich Erkrankten in der Gesamtpopulation berücksichtigen, ergab sich ein anderes Bild: In der Gruppe mit einem Cut off bis 35 wurden alle gesunden Männer korrekt erkannt, doch die Sensitivität betrug nur 7 Prozent. Bei der Patientengruppe über 35 wurden 95 Prozent der Erkrankten richtig diagnostiziert, jedoch war die Spezifität mit 15 Prozent unzureichend. Bei der Interpretation der Ergebnisse gilt zu berücksichtigen, dass sich die Anzahl der Patienten in den beiden Gruppen stark unterschied und die Gruppe mit einem Cut off bis 35 nur 98 Männer umfasste.

Berücksichtigte man jedoch den Anteil der tatsächlich Erkrankten in der jeweiligen Patientengruppe, so ergab sich ein anderes Bild: Hier bekamen 73 Prozent mit einem PCA3 Score bis 35 die richtige Diagnose gestellt. In der Patientengruppe über 35 waren es marginal weniger mit 68 Prozent. In der Patientengruppe mit einem PCA3 Score bis 35 konnten alle Patienten, die als gesund diagnostiziert wurden, sicher sein, dass dies die richtige Diagnose

war (Spezifität 100 Prozent). Die Sensitivität betrug jedoch nur 7 Prozent, denn auch unter dem Cut off Wert von 35 zeigten sich Karzinome. In der Patientengruppe mit PCA3 Scores über 35 wurden 95 Prozent der Karzinome korrekt erkannt (Sensitivität 95 Prozent). Folglich konnten 95 Prozent der Patienten mit einem PCA3 Score über 35 und einem diagnostiziertem Prostatakarzinom davon ausgehen, dass dies korrekt war. Da mit dem Einsatz des PCA3 Scores unnötige Stanzbiopsien und ‚Overtreatment‘ vermieden werden soll, sollte insbesondere die Spezifität des Tumormarkers überzeugen. Diese betrug hier nur 15 Prozent. Die Aussagekraft dieser Analyse muss jedoch eingeschränkt werden, denn nur 98 Patienten hatten einen PCA3 Score bis 35, aber 231 Patienten einen PCA3 Score größer 35. Bei den Patienten mit einem PCA3 Score größer 35 hatten 66 Prozent einen malignen Tumor. Jedoch wurde auch in der Patientengruppe mit PCA3 Scores bis 35 bei 29 Prozent der Patienten ein Prostatakarzinom gefunden.

Die Forschung zum Cut off Wert des PCA3 Scores ist nicht kongruent. Der Cut off Wert von 35 ist zwar weitgehend akzeptiert, jedoch zeigt sich in der Forschung eine große Varietät der nachgewiesenen Sensitivitäts- und Spezifitätswerte. Einige Studien tendieren zu einem niedrigeren Cut off Wert unter 35: Pepe et al. verglichen die Cut off Werte 20 und 35. Beim Cut off von 20 konnte eine Sensitivität von 91 Prozent gezeigt werden, jedoch betrug die Spezifität nur 28 Prozent. Beim Cut off von 35 lag die Sensitivität bei 72 Prozent und die Spezifität bei 42 Prozent. [109] Wu et al. schlugen einen Cut off von 25 vor mit einer Sensitivität von 67 Prozent und einer Spezifität von 64 Prozent. [110] Cao et al. stellten in ihrer Studie den Cut off von 30 heraus mit einer Sensitivität von 73 Prozent und einer Spezifität von 68 Prozent. [90]

Jedoch sind auch höhere Cut off Wert immer wieder Bestandteil der Forschung. [108, 111] Van Gils et al. fanden bei einem Cut off Wert von 58 die beste Kombination aus Sensitivität (65 Prozent) und Spezifität (66 Prozent). [59] Merola et al. fanden bei einem Cut off von 51 die beste Balance von Sensitivität (82 Prozent) und Spezifität (79 Prozent). [92]

Auch in der vorliegenden Stichprobe wurden andere Cut off Werte identifiziert, die eine bessere Balance zwischen Sensitivität und Spezifität erreichen (siehe Tabelle 9). In der Gesamtpopulation zeigte ein PCA3 Score von 87,5 die bestmögliche Balance zwischen Sensitivität mit 67 Prozent und Spezifität mit 60 Prozent.

Weiterhin wurden verschiedene Subpopulationen in Hinblick auf einen Cut off des PCA3 Scores untersucht, die bestimmte bereits untersuchte Merkmale (PSA < 4 ng/ml, PSA ≥ 4ng/ml, PCA3 < 100, Alter ≤70 Jahre, Volumen ≤ 40 ccm) inkludierten. Hierbei konnten nur die aufgezählten Subpopulationen verwendet werden, da sich nur bei diesen eine signifikante Fläche unter der Kurve und somit überzeugende Diagnosepower des PCA3 Scores fand.

Stichprobe/ Subpopulationen mit signifikanten ROC-Kurven	Cut off Wert mit höchster Diagno- sepower	Sensitivität	Spezifität
Gesamtstichprobe	87,5	67 Prozent	60 Prozent
Patienten mit PSA < 4 ng/ml	53,0	78 Prozent	65 Prozent
Patienten mit PSA ≥ 4ng/ml	87,5	67 Prozent	57 Prozent
Patienten mit PCA3 < 100	21,5	77 Prozent	57 Prozent
Patienten mit Alter ≤ 70 Jahre	63,5 71,5	70 Prozent 65 Prozent	65 Prozent 72 Prozent
Patienten mit Volumen ≥ 40 ccm	66,5 75,0	79 Prozent 77 Prozent	60 Prozent 64 Prozent
Tabelle 9: Zusammenfassung der verschiedenen Cut off Werte in der Gesamtstichprobe und in Subpopulation mit signifikanten ROC-Kurven (reduzierte Ergebnisse der Tabelle 5)			
In der Gesamtstichprobe und in allen Subpopulationen, bei denen eine signifikante Fläche unter der Kurve (siehe ROC-Kurven) nachgewiesen wurde, wurden Cut off Werte bestimmt, die das bestmögliche Gleichgewicht zwischen Sensitivität und Spezifität darstellen.			

In der Analyse der Stichprobe zeigte sich ein breites Spektrum von diagnostisch relevanten Cut off Werten (Tabelle 9). Die Sensitivität lag hier zwischen 67 und 79 Prozent, die Spezifität zwischen 57 und 65 Prozent. Diese Werte liegen jedoch überwiegend in großer Distanz zum allgemein gebräuchlichen Cut off Wert von 35, sodass hier weitere Forschung bezüglich des Cut off Werts zur Verbesserung der Diagnosestellung angebracht wäre.

Zusammenfassend zeigte der PCA3 Score als Früherkennungsinstrument akzeptable Sensitivitätswerte in der untersuchten Stichprobe, die nach Einbezug weiterer Merkmale variierten. Die Spezifität konnte mit um die 60 Prozent nicht überzeugen. Die teils hohen Sensitivitäts- und Spezifitätswerte in der Literatur konnten nicht bestätigt werden. [55, 60, 92] Diese dürften vermutlich auf größere Stichproben mit spezifischen Merkmalen zutreffen oder bei der Betrachtung von Subpopulationen eine gleichmäßigere Verteilung der Patienten innerhalb der jeweiligen Gruppen bedingen.

Es wird deutlich, dass eine verbesserte Diagnose den Einbezug mehrerer Faktoren möglich und nötig macht, was durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gestützt wird. Die Diagnosestellung in Form von Nomogrammen bietet dabei viel Potenzial. Die Integration des PCA3 Scores in Nomogramme konnte in der Forschung schon in Ansätzen erfolgreich umgesetzt werden. [112, 113] Folglich ist eine Herangehensweise, die auf der Kombination mehrerer Kriterien basiert, vielversprechend und sollte durch weitere Forschung gestützt werden.

6 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist seit jeher eine der häufigsten Krebserkrankungen bei Männern. Aufgrund dessen wird seit Jahren nach verbesserten Möglichkeiten der Diagnostik gesucht. Die vorliegende Arbeit befasste sich mit dem PCA3 Score, der für die Tumorsuche eine Alternative zum weitverbreiteten PSA-Test darstellt und zur besseren Risikoabschätzung beitragen soll. Dabei konzentrierte sich diese Studie auf Patienten mit einem normwertigen oder leicht erhöhtem PSA-Wert (bis zu 10 ng/ml).

Hierfür wurde eine Stichprobe mit 329 Männern in zwei Gruppen unterteilt, in denen der PCA3 Score Werte über 100 (Fallgruppe) und unter 100 (Kontrollgruppe) betrug. Die Unterteilung der Stichprobe anhand des PCA3 Scores ergab, dass ein PCA3 Score über 100 das Auftreten eines Prostatakarzinoms weniger deutlich diagnostizieren konnte als ein PCA3 Score unter 100. Dies veränderte sich jedoch, wenn der Anteil der tatsächlich Erkrankten berücksichtigt wurde. Dann zeigte sich in der Fallgruppe eine Sensitivität von 97 Prozent und in der Kontrollgruppe eine Spezifität von 81 Prozent. Demnach wäre weitere Forschung gewinnbringend, die sich auf das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden bei unterschiedlichen PCA3 Scores unabhängig von der Obergrenze des PSA-Werts von 10 ng/ml dieser Studie konzentrieren würde.

Resümierend überzeugte der PCA3 Score mit akzeptablen Sensitivitätswerten bis zu 79 Prozent, hatte jedoch mit Spezifitäten um die 60 Prozent nicht die erhoffte diagnostische Genauigkeit. Beim PCA3 Score war von Vorteil, dass er eine identische Diagnosepower zeigte, unabhängig davon, ob der PSA-Wert normwertig oder erhöht war.

Insgesamt zeigen die vorliegenden Ergebnisse, dass der PCA3 Score eine bessere Diagnosepower als der PSA-Wert hat. Diese Aussage gilt unter der Einschränkung, dass in der Stichprobe nur Patienten mit normwertigen und leicht erhöhten PSA-Werten eingeschlossen wurden. Nichtsdestotrotz unterstreichen die Resultate die Schwächen des PSA-Werts, die vorwiegend in seiner Spezifität liegen. Hier wurde die Problematik des PSA-Testverfahrens als Instrument zur Früherkennung deutlich.

Auch weitere Subpopulationen wurden betrachtet, um zu erheben, wie sich der PCA3 Score in Kombination mit anderen Merkmalen verhält. Generell führte die Betrachtung mehrerer Faktoren zu einer verbesserten Diagnosestellung, wobei hier insbesondere das Prostata-volumen hervorzuheben ist. Dabei konnte sogar ein marginal signifikanter Zusammenhang

zwischen dem Prostatavolumen und dem PCA3 Score nachgewiesen werden. Da die Korrelation negativ war, kann man annehmen, dass je kleiner die Prostata ist, desto aussagekräftiger der PCA3 Score.

Bezüglich des Alters der Patienten wurden Limitationen der vorliegenden Studie sichtbar. Das Alter korrelierte nur bedingt mit dem Auftreten eines Prostatakarzinoms und es konnte, entgegen der Literatur, kein Zusammenhang zwischen dem PSA-Wert und dem Alter belegt werden. Dies deutet darauf hin, dass die betrachtete Stichprobe nicht ausreichend repräsentativ war. Auch korrelierte das Alter nicht mit dem PCA3 Score. Dies ist jedoch in der Forschung keine Seltenheit.

Es fehlt weiterhin an einheitlichen Ergebnissen in der Forschung zum PCA3 Score. Hinsichtlich der Merkmale Alter der Patienten, Prostatavolumen, Gleason-Score und TNM-Klassifikation im Zusammenhang mit dem PCA3 Score kommt die Forschung zu widersprüchlichen Ergebnissen, die auch diese Studie nicht klären konnte.

Auch der allgemein angenommene Cut off Wert von 35 des PCA3 Score wird in der Forschung weiterhin diskutiert und versucht zu optimieren. Dabei werden sowohl niedrigere als auch höhere Cut off Werte vorgeschlagen. In dieser Studie zeigte ein Cut off Wert von 87,5 das beste Gleichgewicht zwischen Sensitivität (67 Prozent) und Spezifität (60 Prozent).

Aus diesen Gründen hat es der PCA3 Score besonders in Europa nicht geschafft sich zu etablieren. Die EAU empfiehlt weiterhin die Entscheidung für invasive Therapien auf Basis des PSA-Werts oder einer auffälligen DRU zu treffen. Trotzdem ist der PCA3 Score aktueller Bestandteil weiterer vorwiegend internationaler Forschung.

Die bisherige Forschung macht deutlich, dass der PCA3 Score allein nicht aussagekräftig genug ist. Jedoch könnte der PCA3 Score als weiteres Entscheidungskriterium eine bedeutsame Rolle bei der Diagnosestellung einnehmen. Um ein Prostatakarzinom richtig zu diagnostizieren ist festzuhalten, dass dabei mehrere Merkmale betrachtet werden sollten. Der PCA3 Score als eine nicht-invasive Maßnahme kann hierbei ein wichtiger Bestandteil sein, allerdings bedarf es weiterer Forschung, um dem PCA3 Score langfristig einen klaren Stellenwert in der Diagnosestellung einzuräumen.

7 Literatur

1. Aumüller G (2010) Anatomie, 2. Aufl. Duale Reihe. Thieme, Stuttgart
2. Manski D (2017) Urologielehrbuch.de, 2017. Aufl. Dirk Manski, Stadtbergen
3. Benninghoff A, Drenckhahn D (2008) Taschenbuch Anatomie. Urban & Fischer in Elsevier, München u.a.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F (2015) Cancer incidence and mortality worldwide. Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136(5):E359-86. doi:10.1002/ijc.29210
5. Robert-Koch-Institut ZfK (2017) Krebs - Prostatakrebs. Zentrum für Krebsregisterdaten. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html;jsessionid=915593CB28B23EFFF665E516ED5CA54E.2_cid298. Zugegriffen: 18. Oktober 2017
6. Robert-Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (2015) Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Aufl. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Berlin
7. Hemminki K (2012) Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 30(2):143–148. doi:10.1007/s00345-011-0801-1
8. Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Stattin P, Bratt O (2012) Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol* 62(4):656–661. doi:10.1016/j.eururo.2012.02.032
9. Hautmann R (2010) Urologie, 4. Aufl. Springer-Lehrbuch. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
10. Tan DSW, Mok TSK, Rebbeck TR (2016) Cancer Genomics. Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography. *J Clin Oncol* 34(1):91–101. doi:10.1200/JCO.2015.62.0096
11. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby NH, Tulinius H (1977) Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 20(5):680–688
12. DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI (2003) Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 361(9361):955–964. doi:10.1016/S0140-6736(03)12779-1
13. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P (2015) Prevalence of incidental prostate cancer. A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 137(7):1749–1757. doi:10.1002/ijc.29538

14. Rohde V, Katalinic A, Wasem J (2007) Prostataerkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Bd 36. Robert-Koch-Inst, Berlin
15. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E (1987) Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 317(15):909–916. doi:10.1056/NEJM198710083171501
16. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P (2013) Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD004720. doi:10.1002/14651858.CD004720.pub3
17. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, Kramer BS, Black A, Gohagan JK, Crawford ED, Grubb RL, Andriole GL (2017) Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer* 123(4):592–599. doi:10.1002/cncr.30474
18. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Määttänen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman U-H, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RHN, Koning HJ de, Moss SM, Auvinen A (2014) Screening and prostate cancer mortality. Results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet* 384(9959):2027–2035. doi:10.1016/S0140-6736(14)60525-0
19. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Löfman O, Carlsson P (2011) Randomised prostate cancer screening trial. 20 year follow-up. *BMJ* 342:d1539
20. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe (2016) : Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Kurzversion 4.0. AWMF Registernummer: 043/022OL. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLk_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf. Zugegriffen: 19. Oktober 2017
21. Sökeland J, Schulze H, Rübber H (2004) Urologie. Verstehen - lernen - anwenden, 13. Aufl. Thieme, Stuttgart
22. Eichenauer RH (Hrsg) (2003) Klinikleitfaden Urologie, 3. Aufl. Urban & Fischer, München u.a.
23. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, Santis M de, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, Matveev VB, Moldovan PC, van den Bergh RCN, van den Broeck T, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Schoots IG, Wiegel T, Cornford P (2017) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1. Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 71(4):618–629. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.003

24. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280(11):969–974
25. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F (2008) EAU Guidelines on Prostate Cancer. *European Urology* 53(1):68–80. doi:10.1016/j.eururo.2007.09.002
26. Wittekind C (2017) TNM. Klassifikation maligner Tumoren. Wiley
27. Prostate Cancer Guidelines. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#1>. Zugegriffen: 10. November 2017
28. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT (1998) A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 90(10):766–771
29. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT (1999) Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 17(5):1499–1507. doi:10.1200/JCO.1999.17.5.1499
30. Augustin H, Hörtl W, Schratte-Sehn A, Remzi M, Pittrow L (2010) Klinische Bedeutung von Normogrammen bei Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. *Journal für Urologie und Urogynäkologie* 17(2):38–43
31. Yang Z, Yu L, Wang Z (2016) PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic biomarkers for prostate cancer. *Chin J Cancer Res* 28(1):65–71. doi:10.3978/j.issn.1000-9604.2016.01.05
32. Perdonà S, Cavadas V, Di Lorenzo G, Damiano R, Chiappetta G, Del Prete P, Franco R, Azzarito G, Scala S, Arra C, Sio M de, Autorino R (2011) Prostate cancer detection in the "grey area" of prostate-specific antigen below 10 ng/ml. Head-to-head comparison of the updated PCPT calculator and Chun's nomogram, two risk estimators incorporating prostate cancer antigen 3. *Eur Urol* 59(1):81–87. doi:10.1016/j.eururo.2010.09.036
33. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW (1999) Prostate specific antigen. A decade of discovery--what we have learned and where we are going. *J Urol* 162(2):293–306
34. Steuber T, O'Brien MF, Lilja H (2008) Serum markers for prostate cancer. A rational approach to the literature. *Eur Urol* 54(1):31–40. doi:10.1016/j.eururo.2008.01.034
35. Babaian RJ, Johnston DA, Naccarato W, Ayala A, Bhadkamkar VA, Fritsche HA HA (2001) The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml. Relation to biopsy strategy. *J Urol* 165(3):757–760

36. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM (1993) Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 270(7):860–864
37. Littrup PJ, Kane RA, Mettlin CJ, Murphy GP, Lee F, Toi A, Badalament R, Babaian R (1994) Cost-effective prostate cancer detection. Reduction of low-yield biopsies. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 74(12):3146–3158
38. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC (1998) 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* 279(19):1542–1547
39. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC (1992) Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 267(16):2215–2220
40. Eckersberger E, Finkelstein J, Sadri H, Margreiter M, Taneja SS, Lepor H, Djavan B (2009) Screening for Prostate Cancer. A Review of the ERSPC and PLCO Trials. *Rev Urol* 11(3):127–133
41. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M (2013) The benefits and harms of breast cancer screening. An independent review. *Br J Cancer* 108(11):2205–2240. doi:10.1038/bjc.2013.177
42. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prokocnik PC, Gohagan JK, Berg CD (2009) Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 360(13):1310–1319. doi:10.1056/NEJMoa0810696
43. Shoag JE, Mittal S, Hu JC (2016) Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial. *N Engl J Med* 374(18):1795–1796. doi:10.1056/NEJMc1515131
44. Schmid M, Trinh Q-D, Graefen M, Fisch M, Chun FK, Hansen J (2014) The role of biomarkers in the assessment of prostate cancer risk prior to prostate biopsy. Which markers matter and how should they be used? *World J Urol* 32(4):871–880. doi:10.1007/s00345-014-1317-2
45. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, Debruyne FM, Ru N, Isaacs WB (1999) DD3. A new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 59(23):5975–5979

46. Hessels D, Klein Gunnewiek JMT, van Oort I, Karthaus HFM, van Leenders GJL, van Balken B, Kiemeny LA, Witjes JA, Schalken JA (2003) DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 44(1):8-15; discussion 15-6
47. Vlaeminck-Guillem V, Bandel M, Cottancin M, Rodriguez-Lafrasse C, Bohbot J-M, Sednaoui P (2012) Chronic prostatitis does not influence urinary PCA3 score. *Prostate* 72(5):549–554. doi:10.1002/pros.21457
48. Nicholson A, Mahon J, Boland A, Beale S, Dwan K, Fleeman N, Hockenhull J, Dundar Y (2015) The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA® prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer. A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 19(87):i-xxxi, 1-191. doi:10.3310/hta19870
49. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, Bhadkamkar V, Blase A, Kumar SV, Davis JW, Troncoso P, Rittenhouse H, Babaian RJ (2008) PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume. Implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 179(5):1804-9; discussion 1809-10. doi:10.1016/j.juro.2008.01.013
50. Haese A, La Taille A de, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PFA, Huland H, Abbou C-C, Remzi M, Tinzi M, Feyerabend S, Stillebroer AB, van Gils MPMQ, Schalken JA (2008) Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 54(5):1081–1088. doi:10.1016/j.eururo.2008.06.071
51. Deras IL, Aubin SMJ, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, Ellis WJ, Marks LS, Fradet Y, Rittenhouse H, Groskopf J (2008) PCA3. A molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 179(4):1587–1592. doi:10.1016/j.juro.2007.11.038
52. Goode RR, Marshall SJ, Duff M, Chevli E, Chevli KK (2013) Use of PCA3 in detecting prostate cancer in initial and repeat prostate biopsy patients. *Prostate* 73(1):48–53. doi:10.1002/pros.22538
53. Salagierski M, Mulders P, Schalken JA (2013) Predicting prostate biopsy outcome using a PCA3-based nomogram in a Polish cohort. *Anticancer Res* 33(2):553–557
54. Tinzi M, Marberger M, Horvath S, Chypre C (2004) DD3PCA3 RNA analysis in urine--a new perspective for detecting prostate cancer. *Eur Urol* 46(2):182-6; discussion 187. doi:10.1016/j.eururo.2004.06.004
55. Fradet Y, Saad F, Aprikian A, Dessureault J, Elhilali M, Trudel C, Mâsse B, Piché L, Chypre C (2004) uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology* 64(2):311-5; discussion 315-6. doi:10.1016/j.urology.2004.03.052
56. Groskopf J, Aubin SMJ, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C, Brentano S, Mathis J, Pham J, Meyer T, Cass M, Hodge P, Macairan ML, Marks LS, Rittenhouse H (2006)

- APTIMA PCA3 molecular urine test. Development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 52(6):1089–1095. doi:10.1373/clinchem.2005.063289
57. Hessels D, van Gils MPMQ, van Hooij O, Jannink SA, Witjes JA, Verhaegh GW, Schalken JA (2010) Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate* 70(1):10–16. doi:10.1002/pros.21032
 58. van Gils MPMQ, Cornel EB, Hessels D, Peelen WP, Witjes JA, Mulders PFA, Rittenhouse HG, Schalken JA (2007) Molecular PCA3 diagnostics on prostatic fluid. *Prostate* 67(8):881–887. doi:10.1002/pros.20564
 59. van Gils MPMQ, Hessels D, van Hooij O, Jannink SA, Peelen WP, Hanssen SLJ, Witjes JA, Cornel EB, Karthaus HFM, Smits GAHJ, Dijkman GA, Mulders PFA, Schalken JA (2007) The time-resolved fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance. *Clin Cancer Res* 13(3):939–943. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2679
 60. Shappell SB, Fulmer J, Arguello D, Wright BS, Oppenheimer JR, Putzi MJ (2009) PCA3 urine mRNA testing for prostate carcinoma. Patterns of use by community urologists and assay performance in reference laboratory setting. *Urology* 73(2):363–368. doi:10.1016/j.urology.2008.08.459
 61. Ochiai A, Okihara K, Kamoi K, Oikawa T, Shimazui T, Murayama S-I, Tomita K, Umekawa T, Uemura H, Miki T (2013) Clinical utility of the prostate cancer gene 3 (PCA3) urine assay in Japanese men undergoing prostate biopsy. *BJU Int* 111(6):928–933. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11683.x
 62. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin SMJ, Cancio AT, Desaulniers M, Ellis WJ, Rittenhouse H, Groskopf J (2007) PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 69(3):532–535. doi:10.1016/j.urology.2006.12.014
 63. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, La Rosette J de, Reijke T de, Eggener S, Frauscher F, Kovacs G, Matin SF, Mischi M, Pinto P, Rastinehad A, Rouviere O, Salomon G, Polascik T, Walz J, Wijkstra H, Marberger M (2012) Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer. Report from a Consensus Panel. *BJU Int* 110(7):942–948. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11072.x
 64. Aigner F, Pallwein L, Junker D, Schäfer G, Mikuz G, Pedross F, Mitterberger MJ, Jaschke W, Halpern EJ, Frauscher F (2010) Value of real-time elastography targeted biopsy for prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 1.25 ng/ml or greater and 4.00 ng/ml or less. *J Urol* 184(3):913–917. doi:10.1016/j.juro.2010.05.026

65. Brock M, Eggert T, Löppenberg B, Braun K, Roghmann F, Palisaar RJ, Noldus J, Bodman C von (2013) Stellenwert der Real-Time Elastografie zur Steuerung der systematischen Prostatabiopsie bei Männern mit unauffälligem digital-rektalen Tastbefund. *Aktuelle Urol* 44(1):40–44. doi:10.1055/s-0032-1333257
66. Brock M, Bodman C von, Palisaar RJ, Löppenberg B, Sommerer F, Deix T, Noldus J, Eggert T (2012) The impact of real-time elastography guiding a systematic prostate biopsy to improve cancer detection rate. A prospective study of 353 patients. *J Urol* 187(6):2039–2043. doi:10.1016/j.juro.2012.01.063
67. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F, Colombel M, Rouvière O (2013) Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI. A prospective study. *Eur Radiol* 23(7):2019–2029. doi:10.1007/s00330-013-2795-0
68. Turkbey B, Mani H, Shah V, Rastinehad AR, Bernardo M, Pohida T, Pang Y, Daar D, Benjamin C, McKinney YL, Trivedi H, Chua C, Bratslavsky G, Shih JH, Linehan WM, Merino MJ, Choyke PL, Pinto PA (2011) Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer. Histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol* 186(5):1818–1824. doi:10.1016/j.juro.2011.07.013
69. Selnæs KM, Heerschap A, Jensen LR, Tessem M-B, Schweder GJ-V, Goa PE, Viset T, Angelsen A, Gribbestad IS (2012) Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3 T. Unbiased cancer identification by matching to histopathology. *Invest Radiol* 47(11):624–633. doi:10.1097/RLI.0b013e318263f0fd
70. Le JD, Tan N, Shkolyar E, Lu DY, Kwan L, Marks LS, Huang J, Margolis DJA, Raman SS, Reiter RE (2015) Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging. Correlation with whole-mount histopathology. *Eur Urol* 67(3):569–576. doi:10.1016/j.eururo.2014.08.079
71. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdaie B, Hadaschik BA, Marks LS, Mozer P, Rastinehad AR, Ahmed HU (2015) Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy. A Systematic Review. *Eur Urol* 68(1):8–19. doi:10.1016/j.eururo.2014.10.026
72. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MGM (2015) Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy. A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 68(3):438–450. doi:10.1016/j.eururo.2014.11.037

73. van Hove A, Savoie P-H, Maurin C, Brunelle S, Gravis G, Salem N, Walz J (2014) Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer. A systematic literature review of well-designed studies. *World J Urol* 32(4):847–858. doi:10.1007/s00345-014-1332-3
74. Tonttila PP, Lantto J, Pääkkö E, Piippo U, Kauppila S, Lammentausta E, Ohtonen P, Vaarala MH (2016) Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naive Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate-specific Antigen Values. Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. *Eur Urol* 69(3):419–425. doi:10.1016/j.eururo.2015.05.024
75. Baco E, Rud E, Eri LM, Moen G, Vlatkovic L, Svindland A, Eggesbø HB, Ukimura O (2016) A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy. *Eur Urol* 69(1):149–156. doi:10.1016/j.eururo.2015.03.041
76. Bialkowska-Hobrzanska H, Driman DK, Fletcher R, Harry V, Razvi H (2006) Expression of human telomerase reverse transcriptase, Survivin, DD3 and PCGEM1 messenger RNA in archival prostate carcinoma tissue. *Can J Urol* 13(1):2967–2974
77. Kok JB de, Verhaegh GW, Roelofs RW, Hessels D, Kiemeneij LA, Aalders TW, Swinkels DW, Schalken JA (2002) DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res* 62(9):2695–2698
78. Bostwick DG, Gould VE, Qian J, Susani M, Marberger M (2006) Prostate cancer detected by uPM3. Radical prostatectomy findings. *Mod Pathol* 19(5):630–633. doi:10.1038/modpathol.3800583
79. Roche Diagnostics (2012) Elecsys® total PSA. Factsheet. https://www.roche.de/res/content/7854/psa_total_factsheet.pdf. Zugegriffen: 16. Dezember 2017
80. Roche Diagnostics (2014) Totales (freies + komplexiertes) Prostata-spezifisches Antigen (tPSA). Datenblatt
81. Kanyong P, Rawlinson S, Davis J (2016) Immunochemical Assays and Nucleic-Acid Detection Techniques for Clinical Diagnosis of Prostate Cancer. *J Cancer* 7(5):523–531. doi:10.7150/jca.13821
82. Hologic (2014) Progensa PCA3 Assay. Datenblatt
83. Frost I (2017) Statistische Testverfahren, Signifikanz und p-Werte. Allgemeine Prinzipien verstehen und Ergebnisse angemessen interpretieren. *essentials*. Springer Fachmedien Wiesbaden

84. Köbberling J, Gross R, Richter K, Trampisch HJ, Windeler J (2013) *Methodologie der medizinischen Diagnostik. Entwicklung, Beurteilung und Anwendung von Diagnoseverfahren in der Medizin.* Springer Berlin Heidelberg
85. Kriwy P, Gross C (2009) *Klein aber fein! Quantitative empirische Sozialforschung mit kleinen Fallzahlen.* VS Verlag für Sozialwissenschaften
86. Halwachs-Baumann G (2011) *Labormedizin. Klinik – Praxis – Fallbeispiele.* Springer Vienna
87. Trampisch HJ, Windeler J (2013) *Medizinische Statistik.* Springer Berlin Heidelberg
88. Andreas J. W. Goldschmidt (1996) *Medizinische Statistik. Klinische Forschung: Von der Idee zum Ergebnis.* Springer Berlin Heidelberg
89. Gaus, W., Muche R. (2014) *Medizinische Statistik. Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe.* Schattauer, Ulm
90. Cao L, Lee CH, Ning J, Handy BC, Wagar EA, Meng QH (2018) Combination of Prostate Cancer Antigen 3 and Prostate-Specific Antigen Improves Diagnostic Accuracy in Men at Risk of Prostate Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 142(9):1106–1112. doi:10.5858/arpa.2017-0185-OA
91. Wei JT, Feng Z, Partin AW, Brown E, Thompson I, Sokoll L, Chan DW, Lotan Y, Kibel AS, Busby JE, Bidair M, Lin DW, Taneja SS, Viterbo R, Joon AY, Dahlgren J, Kagan J, Srivastava S, Sanda MG (2014) Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J Clin Oncol* 32(36):4066–4072. doi:10.1200/JCO.2013.52.8505
92. Merola R, Tomao L, Antenucci A, Sperduti I, Sentinelli S, Masi S, Mandoj C, Orlandi G, Papalia R, Guaglianone S, Costantini M, Cusumano G, Cigliana G, Ascenzi P, Gallucci M, Conti L (2015) PCA3 in prostate cancer and tumor aggressiveness detection on 407 high-risk patients. A National Cancer Institute experience. *J Exp Clin Cancer Res* 34:15. doi:10.1186/s13046-015-0127-8
93. Gittelman MC, Hertzman B, Bailen J, Williams T, Koziol I, Henderson RJ, Efros M, Bidair M, Ward JF (2013) PCA3 molecular urine test as a predictor of repeat prostate biopsy outcome in men with previous negative biopsies. A prospective multicenter clinical study. *J Urol* 190(1):64–69. doi:10.1016/j.juro.2013.02.018
94. Freedland SJ, Isaacs WB, Platz EA, Terris MK, Aronson WJ, Amling CL, Presti JC, Kane CJ (2005) Prostate size and risk of high-grade, advanced prostate cancer and biochemical progression after radical prostatectomy. A search database study. *J Clin Oncol* 23(30):7546–7554. doi:10.1200/JCO.2005.05.525
95. Hong SK, Yu JH, Han BK, Chang IH, Jeong SJ, Byun S-S, Lee HJ, Choe G, Lee SE (2007) Association of prostate size and tumor grade in Korean men with clinically localized prostate cancer. *Urology* 70(1):91–95. doi:10.1016/j.urology.2007.03.006

96. Schroeck FR, Sun L, Freedland SJ, Jayachandran J, Robertson CN, Moul JW (2008) Race and prostate weight as independent predictors for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 11(4):371–376. doi:10.1038/pcan.2008.18
97. Kwon T, Jeong IG, You D, Park M-C, Hong JH, Ahn H, Kim C-S (2010) Effect of prostate size on pathological outcome and biochemical recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. Is it correlated with serum testosterone level? *BJU Int* 106(5):633–638. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.09182.x
98. Min SH, Park YH, Lee SB, Ku JH, Kwak C, Kim HH (2012) Impact of prostate size on pathologic outcomes and prognosis after radical prostatectomy. *Korean J Urol* 53(7):463–466. doi:10.4111/kju.2012.53.7.463
99. Msezane LP, Gofrit ON, Lin S, Shalhav AL, Zagaja GP, Zorn KC (2007) Prostate weight. An independent predictor for positive surgical margins during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Can J Urol* 14(5):3697–3701
100. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, La Roza Gd (2008) The Worldwide Epidemiology of Prostate Cancer: Perspectives from Autopsy Studies. *Canadian Journal of Urology International* (15):3866–3871
101. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, Horner MJ, Howlader M, Eisner MP, Reichmann M, Edwards BK (2007) SEER Cancer Statistics Review, 1975- 2004, National Cancer Institute. Section 23: Prostate Cancer
102. La Taille A de, Irani J, Graefen M, Chun F, Reijke T de, Kil P, Gontero P, Mottaz A, Haese A (2011) Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. *J Urol* 185(6):2119–2125. doi:10.1016/j.juro.2011.01.075
103. Klatte T, Waldert M, Martino M de, Schatzl G, Mannhalter C, Remzi M (2012) Age-specific PCA3 score reference values for diagnosis of prostate cancer. *World J Urol* 30(3):405–410. doi:10.1007/s00345-011-0749-1
104. Vlaeminck-Guillem V, Devonec M, Champetier D, Decaussi-Petrucci M, Paparel P, Perrin P, Ruffion A (2015) Urinary PCA3 to predict prostate cancer in a cohort of 1015 patients. *Prog Urol* 25(16):1160-8, e1-8. doi:10.1016/j.purol.2015.08.005
105. Foj L, Milà M, Mengual L, Luque P, Alcaraz A, Jiménez W, Filella X (2014) Real-time PCR PCA3 assay is a useful test measured in urine to improve prostate cancer detection. *Clin Chim Acta* 435:53–58. doi:10.1016/j.cca.2014.04.025
106. Vlaeminck-Guillem V, Devonec M, Colombel M, Rodriguez-Lafrasse C, Decaussin-Petrucci M, Ruffion A (2011) Urinary PCA3 score predicts prostate cancer multifocality. *J Urol* 185(4):1234–1239. doi:10.1016/j.juro.2010.11.072

107. Auپرچ M, Chun FK-H, Ward JF, Pummer K, Babaian R, Augustin H, Luger F, Gutsch S, Budäus L, Fisch M, Huland H, Graefen M, Haese A (2011) Critical assessment of preoperative urinary prostate cancer antigen 3 on the accuracy of prostate cancer staging. *Eur Urol* 59(1):96–105. doi:10.1016/j.eururo.2010.10.024
108. van Poppel H, Haese A, Graefen M, La Taille A de, Irani J, Reijke T de, Remzi M, Marberger M (2012) The relationship between Prostate CAncer gene 3 (PCA3) and prostate cancer significance. *BJU Int* 109(3):360–366. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10377.x
109. Pepe P, Fraggetta F, Galia A, Skonieczny G, Aragona F (2012) PCA3 score and prostate cancer diagnosis at repeated saturation biopsy. Which cut-off. 20 or 35? *Int Braz J Urol* 38(4):489–495
110. Wu AK, Reese AC, Cooperberg MR, Sadetsky N, Shinohara K (2012) Utility of PCA3 in patients undergoing repeat biopsy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 15(1):100–105. doi:10.1038/pcan.2011.52
111. Bollito E, Luca S de, Cicilano M, Passera R, Grande S, Maccagnano C, Cappia S, Milillo A, Montorsi F, Scarpa RM, Papotti M, Randone DF (2012) Prostate cancer gene 3 urine assay cutoff in diagnosis of prostate cancer. A validation study on an Italian patient population undergoing first and repeat biopsy. *Anal Quant Cytol Histol* 34(2):96–104
112. Elshafei A, Chevli KK, Moussa AS, Kara O, Chueh S-C, Walter P, Hatem A, Gao T, Jones JS, Duff M (2015) PCA3-based nomogram for predicting prostate cancer and high grade cancer on initial transrectal guided biopsy. *Prostate* 75(16):1951–1957. doi:10.1002/pros.23096
113. Hansen J, Auپرچ M, Ahyai SA, La Taille A de, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PFA, Huland H, Fisch M, Abbou C-C, Schalken JA, Fradet Y, Marks LS, Ellis W, Partin AW, Pummer K, Graefen M, Haese A, Walz J, Briganti A, Shariat SF, Chun FK (2013) Initial prostate biopsy. Development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. *Eur Urol* 63(2):201–209. doi:10.1016/j.eururo.2012.07.030

8 Danksagung

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Martin Kriegmair für die geschaffene Möglichkeit und die Überlassung des Themas der Dissertation. Auch möchte ich mich von Herzen bei seiner Mitarbeiterin Frau Dr. Julia Lenk bedanken, welche mich seit der ersten Sekunde fachlich unterstützt hat und nie müde wurde, mir in jeder Situation Rede und Antwort zu stehen. Liebe Julia, ohne deine Unterstützung wäre diese Arbeit sicher nicht im Ansatz vollendet worden. Ich habe nicht nur eine hervorragende Ärztin und Betreuerin kennenlernen dürfen, sondern auch eine herzliche und hilfsbereite Kollegin und Frau.

Des Weiteren möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Dr. Yassouridis für die tatkräftige und stets geduldige Hilfestellung rund um sämtliche statistische Fragen dieser Arbeit bedanken.

Von Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Schwester bedanken, dass Sie mir mein Studium ermöglicht haben. Ohne euch wäre ich sowieso nicht dort, wo ich bin. Ich danke euch für euren bindungslosen Einsatz und die Möglichkeit, die ihr mir geschaffen habt, meinen Traum zu verwirklichen.

Auch bei meinen Schwiegereltern möchte ich mich bedanken, dass sie mich beraten und unterstützt haben, wenn ich nicht weiterkam.

Aus tiefem Herzen und in ewiger Liebe möchte ich vor allem meiner Ehefrau Caroline danken. Du hast mich auf diesem Weg in jeder noch so schweren Situation begleitet, unnachgiebig unterstützt und mir stets geholfen, das Ziel nicht aus den Augen zu verlieren. Aus diesem Grund ist diese Arbeit dir gewidmet. Ohne dich wäre ich nicht der, der ich bin.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Klampke, Fabian

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Prüfung der Validität des PCA3-Testverfahrens mit PCA3 Score > 100
und einem PSA-Wert von 'max. 10 ng/ml**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Berlin, den 21.06.2021

Ort, Datum

Fabian Klampke

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand