

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
des Zentrums für Operative Medizin
der Philipps-Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. R. Hofmann

*Freies PSA und PSA-Quotient in der Diagnostik
des Prostatakarzinoms*

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

Dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von

Maren Schwickardi-Jerrentrup
aus Dortmund

Marburg 2004

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 07.04.2005
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch
Referent: Prof. Dr. A. Heidenreich
Korreferent: Prof. Dr. B. Uhlshöfer

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Prostatakarzinom.....	1
1.2. Inzidenz.....	2
1.3. Prävalenz.....	2
1.4. Risikofaktoren.....	3
1.4.1. Ethnographische Faktoren.....	3
1.4.2. Diät.....	3
1.4.3. Genetische Faktoren.....	4
1.4.4. Vasektomie.....	4
1.5. Prostatakarzinom –Frühentdeckungs Programm.....	4
1.6. Diagnostik.....	5
1.6.1. Rektale Palpation.....	5
1.6.2. Transrektale Sonographie der Prostata (TRUS).....	5
1.6.3. PSA (Prostata Spezifisches Antigen).....	6
1.6.3.1. Entdeckung des PSA und seiner Bedeutung.....	6
1.6.3.2. Biomolekulare Struktur des PSA.....	8
1.6.3.3. Halbwertszeit.....	9
1.6.3.4. Synthese.....	9
1.6.3.5. Normwert.....	10
1.6.3.6. Altersspezifische PSA-Werte.....	10
1.6.3.7. Ursachen die zu einer PSA Erhöhung führen.....	11
1.6.3.7.1. PSA und benigne prostatiche Hyperplasie.....	11
1.6.3.7.2. Erkrankungen der Prostata.....	11
1.6.3.7.3. Digitale rektale Palpation der Prostata und Auswirkung auf den PSA-Wert.....	12
1.6.3.7.4. Transrektale Ultraschalluntersuchung der Prostata und Auswirkung auf den PSA- Wert.....	13
1.6.3.7.5. Prostata-Stanzbiopsie und Auswirkung auf den PSA-Wert.....	13
1.6.3.7.6. Ejakulation und Auswirkung auf den PSA-Wert.....	13
1.6.3.7.7. Transurethrale Prostataresektion und Auswirkung auf den PSA-Wert.....	14
1.6.3.7.8. Hospitalisierung und Auswirkung auf den PSA-Wert.....	14
1.6.3.7.9. Konsequenzen für die PSA-Bestimmung.....	14
1.6.4. Transrektale Prostatastanzbiopsie.....	15
1.6.4.1. Komplikationen der transrektalen ultraschallgesteuerten Sextanten-Stanzbiopsie der Prostata.....	15
1.6.4.2. Tumorzellverschleppung.....	16

1.7. Prostatakarzinom-Screening.....	17
1.8. Verbesserung der Spezifität des Prostataspezifischen Antigen.....	18
1.8.1. Statische Konzepte	19
1.8.1.1. PSA Density (PSA-Dichte/ PSAD).....	19
1.8.2. Dynamische Konzepte	20
1.8.2.1. PSA-Geschwindigkeit und PSA-Verdopplungszeit	20
1.9. Freies PSA.....	21
1.9.1. PSA-Quotient	22
1.10. Problemstellung.....	22
1.10.1. Wert der PSA-Bestimmung.....	22
1.10.2. PSA-Cut off.....	23
2. Zielsetzung	25
3. Materialien und Methode	26
3.1. Patientenrekrutierung	26
3.2. Digitorektale Palpation.....	26
3.3. Sonographie.....	27
3.4. Prostatastanzbiopsie	27
3.5. Anamnese	28
3.6. Transrektaler Ultraschall.....	28
3.7. Prostatavolumen.....	31
3.8. Ultraschallgesteuerte Prostata-Stanz-Biopsie.....	32
3.9. PSA-Bestimmung.....	34
3.10. Statistische Auswertung	37
3.10.1. Ermittlung der Testgüten mittels Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven	37
3.10.2. Statistischer Vergleich der Flächen unter Receiver Operating Characteristic (ROC)- Kurven.....	38
4. Ergebnisse	40
4.1. Durchschnittsalter aller Patienten.....	42
4.2. Ausgeschlossene Patienten.....	42
4.3. Histopathologische Ergebnisse	42
4.3.1. Prostatastanzbiopsien	42
4.3.2. Prostatagewebe aus Operationen.....	43
4.3.3. Patienten ohne histopathologische Untersuchungen	44
4.4. Diagnosen und Durchschnittsalter	44
4.5. Prostatagewicht	46
4.6. PSA-Werte, Minimal- und Maximalwerte, Mittelwerte und Mediane.....	48
4.6.1. Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit von der oberen Normgrenze	49

4.7. PSA-Density.....	52
4.7.1. Sensitivität , Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert der PSA-Density	53
4.8. Rektale Untersuchung	58
4.8.1 Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert der rektalen Palpation	58
4.9. TRUS	58
4.9.1. Sensitivität und Spezifität des transrektalen Ultraschalls der Prostata.....	59
4.10. PSA-Quotient.....	59
4.11. ROC-Analysen	65
4.11.1. ROC-Analysen über den gesamten PSA-Wertebereich	65
4.11.1.1. Signifikanztestung für ROC-Analysen über den gesamten PSA-Wertebereich.....	67
4.11.2. ROC-Analysen über den PSA-Wertebereich 4- 10 ng/ml.....	68
4.11.2.1. Signifikanztestung für ROC-Analysen über den PSA-Wertebereich 4- 10 ng/ml ...	70
5. Diskussion	71
5.1. Diskussion der Methode.....	71
5.1.1. Klinisch-chemische Untersuchungsverfahren	72
5.1.2. PSA-Testverfahren verschiedener Anbieter.....	72
5.1.3. Studienschema.....	74
5.1.3.1. Patientenkollektiv	74
5.1.3.2. Patientenzahl/Fallzahlschätzung	75
5.1.4. Drop out / lost for follow up-Patienten	75
5.1.5. Weitere Untersuchungen im Rahmen des Studienprotokolls.....	76
5.1.5.1. TRUS (transrectal ultrasonography, transrektaler Ultraschall).....	76
5.1.5.2. PSA-Density.....	76
5.1.5.3. Prostatastanzbiopsie	77
5.1.5.4. Histologische Untersuchung von Operationspräparaten	78
5.1.6. Verwendete statistische Verfahren.....	79
5.1.6.1. Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert	79
5.1.6.2. Receiver Operating Characteristic-Kurven	79
5.2. Diskussion der Ergebnisse	81
5.2.1. Sensitivität und Spezifität.....	81
5.2.1.1. Digitorektale Palpation.....	81
5.2.1.2. Transrektaler Ultraschall der Prostata (TRUS)	82
5.2.1.3. Prostatastanzbiopsie	83
5.2.1.4. PSA-Wert	84
5.2.1.5. PSA-Quotient	86
5.2.1.6. PSA-Density.....	87
5.2.2. PSA-Werte	89

5.2.3. Prostatakarzinom.....	90
5.2.3.1. Karzinomentdeckungsrate.....	90
5.2.3.2. Prostatakarzinom und PSA-Wert.....	91
5.2.3.3. Rektale Untersuchung, transrektale Sonographie und Prostatakarzinomdiagnostik ..	92
5.2.4. Positiver prädiktiver Wert (PPV).....	92
5.2.4.1. PPV für PSA.....	92
5.2.4.2. PPV der PSA-Density.....	94
5.2.4.3. PPV für DRE.....	94
5.2.4.4. PPV für TRUS.....	96
5.2.4.5. PPV für PSA Quotient.....	96
5.2.4.6. PPV für die Kombination PSA-Wert > 4 ng/ml und suspekter Tastbefund.....	97
5.2.4.7. PPV für die Kombination PSA-Wert > 4 ng/ml, suspekter Tastbefund und suspekter TRUS.....	98
5.2.5. Receiver-Operator-Characteristics (ROC).....	98
5.2.5.1. ROC des PSA, PSA-Quotienten und der PSA-Density für alle PSA-Werte.....	98
5.2.5.2. ROC des PSA, PSA-Quotienten und der PSA-Density für PSA-Werte zwischen 4 und 10 ng/ml (diagnostischer Graubereich).....	99
5.2.6. Unterschiedliche Testkits erschweren den direkten Vergleich.....	100
6. Zusammenfassung.....	102
7. Abbildungsverzeichnis.....	104
8. Literaturverzeichnis.....	105
9. Abkürzungsverzeichnis.....	117
10. Akademische Lehrer.....	118
11. Danksagung.....	119

1. Einleitung

1.1. Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor des Mannes. Dies geht aus der jüngsten Statistik über die Zahl der Neuerkrankungen hervor, die das Robert-Koch Institut im Juni 2001 herausgegeben hat. Danach wurden 1998 31.561 (=18,7%) Prostatakarzinome gegenüber 27.892 (=16,6%) Bronchialkarzinomen neu registriert [75].

Es ist außerdem die zweithäufigste malignombedingte Todesursache bei Männern. Für das Jahr 1996 wurde mit 317000 Neuerkrankungen und 41400 Todesfällen in den USA gerechnet [106]. Bei fehlenden nationalen Krebsregistern geht man in Deutschland derzeit von ca. 12000 Todesfällen durch die Folgen des Prostatakarzinom pro Jahr aus [72]. Damit hat die Mortalität des Prostatakarzinoms im Vergleich zum Jahr 1979 um 16 % zugenommen. In der selben Zeit ist die Mortalität in den USA um 92 % gestiegen [63]. Dabei ist jedoch zu beachten, daß nicht jeder an einem Prostatakarzinom erkrankte Mann auch an diesem versterben wird, nur etwa 1/3 der an einem Prostatakarzinom Erkrankten verstirbt tumorspezifisch.

Aus den Untersuchungen des National Cancer Institutes der USA geht des weiteren eine deutliche Zunahme der Inzidenz für das Prostatakarzinom hervor. In den Jahren 1984-1994 hat sich die Inzidenz fast verdreifacht [131].

Im Tumorzentrum München wird das Prostatakarzinom als die häufigste Todesursache bei urogenitalen Tumoren angeführt und zugleich als die häufigste tumorbedingte Todesursache ab dem 80. Lebensjahr überhaupt.

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose liegt nach Angaben des Tumorzentrums München bei 71,4 Jahren. Das mittlere Sterbealter beim Prostatakarzinom liegt bei 78 Jahren.

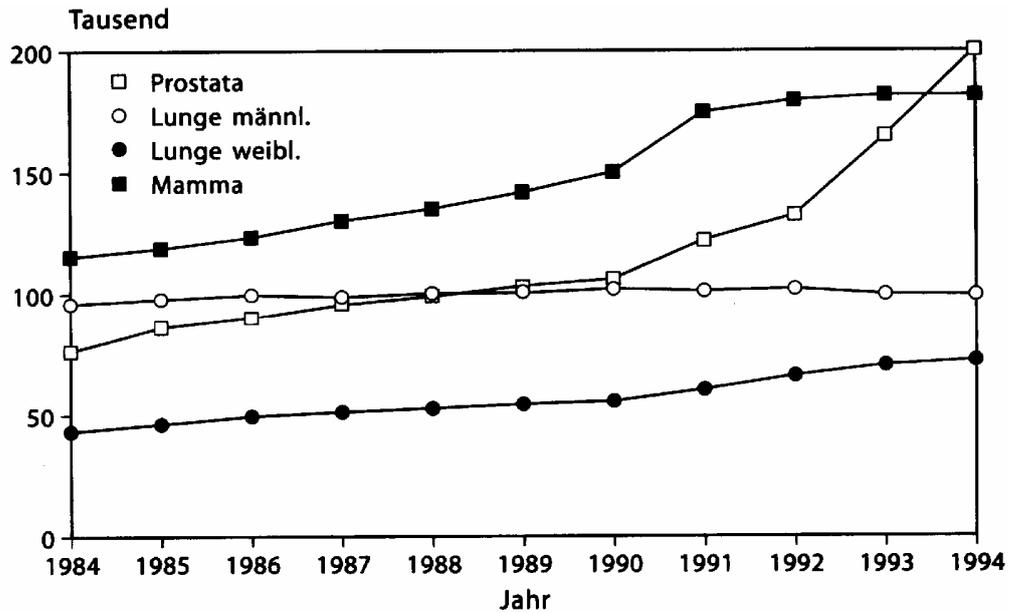


Abbildung 1: Entwicklung der jährlichen Neuerkrankungszahlen, USA 1984-1994. [63]

1.2. Inzidenz

Die jährliche Neuerkrankungsrate je 100000 Männer steigt mit dem Alter stark an, von etwa 50/100000 in der Gruppe der 60-jährigen bis auf mehr als 400/100000 bei einem Lebensalter zwischen 75-85 Jahren.

1.3. Prävalenz

Auffällig sind außerdem Autopsie-Zufallsbefunde in denen mit zunehmendem Alter gut differenzierte Prostatakarzinome vermehrt entdeckt werden: in 10% der Fälle bei 50-jährigen und in 70% der Fälle bei 80-jährigen Männern [129]. In einer anderen Untersuchung beträgt die Anzahl an latenten Prostatakarzinomen in der 5. Dekade sogar 34% [120].

1.4. Risikofaktoren

1.4.1. Ethnographische Faktoren

Aus verschiedenen Studien sowie den internationalen Krebsregistern kennen wir eine auffällige geographische und auch ethnische Verteilung der Prostatakarzinomhäufigkeit. Die am häufigsten betroffene Bevölkerungsgruppe sind Afro-Amerikaner, die Bevölkerung mit der niedrigsten Inzidenz sind asiatische Männer. In altersangepaßten Inzidenzraten aus Obduktionen schwarzer Amerikaner wird die Inzidenz mit bis zu 180,6 je 10000 mit einer Mortalität von 53,7 angegeben, im Vergleich dazu liegt die Mortalität in der Gruppe der Chinesischen Bevölkerung in den USA bei 6,6 und die der Japanischen Männer in den USA bei 11,7 [131].

Bemerkenswert ist ein Anstieg der Prostatakarzinominzidenz bei Japanern, die nach Amerika ausgewandert sind, weshalb auch von einer Beeinflussung der Karzinomhäufigkeit durch Umweltfaktoren ausgegangen wird .

1.4.2. Diät

In zahlreichen Studien wurde der Zusammenhang zwischen der Nahrungszusammensetzung und der Tumorentstehung untersucht [146]. Eine Ernährung mit fettreicher, faserarmer Nahrung geht mit einer erhöhten Inzidenz von Prostatakarzinomen einher. Im Gegensatz dazu scheinen diphenolische Verbindungen, pflanzliche Lignane und Isoflavinoide (Getreide, Gemüse Soja, u. a.) eher protektiv zu wirken. Der protektive Effekt wird durch den raschen Abbau durch die Darmbakterien und der damit verbundenen Konversion zu schwach-wirksamen Östrogenen erklärt.

Durch die unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten ließe sich somit auch die unterschiedliche Inzidenz, vor allem die wesentlich niedrigere Prostatakarzinominzidenz in den Ostasiatischen Staaten erklären [57].

Von den beeinflussbaren Risikofaktoren zur Entstehung des Prostatakarzinoms erscheinen diätetische am vielversprechendsten. Präventionsstudien müssten eine fettarme Kost-Einschränkung von rotem Fleisch und Milchfett- neben Retinoid- und Carotinoidzusätzen berücksichtigen [52].

1.4.3. Genetische Faktoren

Bereits seit 1960 weiß man um die signifikant höhere Prostatakarzinomrate bei Brüdern eines an einem Prostatakarzinom Erkrankten [148]. Je nach Erkrankungsalter ist das Risiko für Verwandte ersten Grades im Vergleich zur normalen Bevölkerung 3-4 mal höher.

Mittels zytogenetischer Untersuchungstechniken gelang der Nachweis von Defekten der Chromosomen 7, 10 und 16 [23;121]. Veränderungen auf dem Chromosom 1, und hier vor allem an Position 1q24-25, konnten gerade bei „Prostatakarzinom-Familien“ nachgewiesen werden [11;40;99;149;150].

1.4.4. Vasektomie

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit der Frage nach einem Zusammenhang zwischen der Vasektomie und dem Auftreten eines Prostatakarzinoms. In mehreren Untersuchungen konnte kein erhöhtes Risiko nach Vasektomie gefunden werden [39;74;132]. In einer anderen Studie fand sich ein Zusammenhang zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Vasoligatur und dem Prostatakarzinom-Risiko. So hatte die Gruppe der Männer die vor dem 35. Lebensjahre eine Vasektomie hatten durchführen lassen, ein signifikant höheres Risiko am Prostatakarzinom zu erkranken [61]. Wieder andere Untersucher entdeckten einen positiven Zusammenhang zwischen einer Vasektomie in der Vorgeschichte und einem Prostatakarzinom [86].

1.5. Prostatakarzinom –Früherkennungs Programm

Demgegenüber steht in Deutschland seit 1971 ein Prostatakarzinom-Früherkennungsangebot für alle Männer ab 45 Jahren. Von diesem machen allerdings laut Information der Deutschen Gesellschaft für Urologie noch nicht einmal 15% aller Männer in Deutschland Gebrauch.

In den USA konnte seit Einführung der Früherkennungsprogramme die Mortalität durch das Prostatakarzinom nachweislich um 17,6% gesenkt werden [56]. Andere Untersuchungen konnten nachweisen, daß es durch die Früherkennungsprogramme

zu einer Stadienverschiebung bei der Erstdiagnose des Prostatakarzinoms zu niedrigeren Stadien hin gekommen ist [6;10;41].

1.6. Diagnostik

Die Diagnostik eines Prostatakarzinoms umfasst die rektale digitale Palpation, die Bestimmung des PSA-Serumspiegels sowie die transrektale Prostatasonographie. Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms wird die transrektal-sonographisch gesteuerte Sextantenbiopsie zur Validierung des Verdachtes durchgeführt.

1.6.1. Rektale Palpation

Untersucht wird hierbei Form, Größe und Konsistenz der Prostata. Mit Hilfe der digitalen rektalen Palpation (DRE =digital rectal examination) können ca. 70% der Prostatakarzinome der peripheren Zone festgestellt werden. Prostatakarzinome der Transitionalzone werden nicht entdeckt. Zusätzlich wird die Treffsicherheit der Untersuchung durch die Erfahrung des Untersuchers beeinflusst. Bei einer als unauffällig befundenen DRE wurden in Abhängigkeit vom PSA-Wert in bis zu 8% Karzinome entdeckt [58]. Die Genauigkeit allein der DRE war auch in einer multizentrischen Studie [49] mit 23% nicht ertasteter Karzinome unbefriedigend; die Indikation zur Biopsie wurde hierbei ab einem PSA-Wert > 4 ng/ml gestellt.

Bei einem pathologischen Tastbefund ist die Treffsicherheit wesentlich höher (Huland 1995): bei einer tastbaren Induration der Prostata fand sich in 40% ein Karzinom, eine knotige Resistenz war in 72% durch ein Karzinom verursacht.

1.6.2. Transrektale Sonographie der Prostata (TRUS)

Sie wird mittels eines speziellen 7,5 MHz Schallkopfes transrektal durchgeführt. Sie erlaubt eine optimale Darstellung der Prostata mit sehr viel Detailinformation. Mit den modernen Schallköpfen kann dabei die Prostata sowohl im Längsschnitt als auch

im Querschnitt dargestellt werden. Mit Hilfe der TRUS können sowohl die Prostata als auch die Samenblasen beurteilt werden.

Der positive prädiktive Wert der TRUS ist erheblich von der Selektion des Patientengutes und der Erfahrung des Untersuchers abhängig. So konnte Terris [135] zeigen, daß bei radikal zystektomierten Patienten bei 7 von 51 Fällen (14%) ein Prostatakarzinom vorlag, ohne daß der Ultraschallbefund auffällig gewesen war. Acht der 51 Patienten hatten typische hypodense Areale, die sich als Prostatakarzinom herausstellten (16%), während 9 (18%) einen auffälligen Bezirk aufwiesen, ohne ein Karzinom zu haben.

Cooner [37] beschreibt einen positiven prädiktiven Wert der TRUS von 31% und eine Karzinomentdeckungsrate von 15%.

Insgesamt trägt die Durchführung einer TRUS nicht zu einer wesentlichen Steigerung der Prostatakarzinomerkenung bei, sie ist jedoch für die weitere Sicherung oder den sicheren Ausschluß eines Prostatakarzinoms wichtig.

1.6.3. PSA (Prostata Spezifisches Antigen)

1.6.3.1. Entdeckung des PSA und seiner Bedeutung

PSA wurde erstmals 1971 von Hara et al. [60] beschrieben, zwei Jahre später wurde dasselbe Protein von Li und Beling [85] ebenfalls aus menschlicher Samenflüssigkeit isoliert. Sie beschrieben ein Molekül mit relativ geringer Molekülmasse von 31000 Dalton. 1978 wurde erstmals eine relativ genaue Untersuchung dieses „semen-specific protein“ durch Sensabaugh [127] mittels Immunelektrophorese vorgenommen. Auf Grund seines Gewichts von 30000 Dalton wurde das Protein p 30 genannt. Graves [55] schlug wegen des ausschließlichen Vorkommens von p 30 in der menschlichen Samenflüssigkeit den rechtsmedizinischen Einsatz des Proteins zur Aufklärung von Vergewaltigungs-Delikten vor. 1979 gelang die Isolierung eines Antigens aus prostatistischem Gewebe durch Wang [143], er bewies die Spezifität dieses Proteins für die Prostata. Obwohl es möglich war, dieses Antigen sowohl in der normalen, gesunden Vorsteherdrüse, der benignen prostatistischen Hyperplasie, als auch dem Prostatakarzinom nachzuweisen, konnte es in keinem anderen menschlichen Gewebe in signifikanter, klinisch relevanter Konzentration gefunden

werden. Es konnte jedoch auch im Gewebe der Mamma [151;152], in Mammatumoren, im Endometrium [33] des Pankreas und in den periurethralen und den perianalen Drüsen [50;65;78], wenn auch nicht in signifikanter Menge, nachgewiesen werden. Es wurde daher prostataspezifisches Antigen genannt (PSA). In nachfolgenden Untersuchungen konnte Wang beweisen, daß es sich bei dem aus der Samenflüssigkeit isolierten Protein und dem aus dem Prostatagewebe gewonnenen PSA um immunologisch identische und biochemisch sehr ähnliche Eiweiße handelte. Papsidero [105] konnte 1980 aus menschlichem Serum PSA isolieren, er wies nach, daß dieses identisch zu dem aus der Prostata gewonnenen PSA war.

Mit den ersten Nachweismethoden, deren Nachweisgrenze bei 0,5 µg/ml lag, gelang es lediglich bei 17 von 219 Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom einen PSA-Wert im Serum zu bestimmen. Bei 175 Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren anderer Organe ließ sich kein PSA nachweisen. Sowohl bei 20 Gesunden als auch bei 20 Männern über 55 Jahren war mit diesen Methoden ein Nachweis von PSA im Serum nicht möglich.

Erst die Entwicklung eines „Enzyme-linked immunosorbant assays“-Verfahrens („ELISA“) ermöglichte den Nachweis des Serum-PSA ab einer Konzentration von 0,1 ng/ml.

Weitere Arbeiten bewiesen, daß die beiden häufigsten Erkrankungen der Prostata - die benigne prostatistische Hyperplasie und das Prostatakarzinom - zu einem signifikanten Anstieg des Serum-PSA führen [82;142;144].

Fibronektins, gelartiger Proteine, die als wesentliche Komponenten des Ejakulats die Beweglichkeit der Spermien blockieren [88;93]. Das PSA bewirkt durch eine Hydrolyse dieser Enzyme die Verflüssigung des Samenkoagels und bewirkt so eine Motilität der Spermien.

Die Strukturinformation des PSA ist auf einem 36 kb großen Gen auf dem Chromosom 19 festgelegt [115]. Dieses enthält ebenfalls die Baupläne für das Strukturverwandte glanduläre Kallikrein 1 und das renale/pankreatische Gewebeskallikrein.

1.6.3.3. Halbwertszeit

Durch Nachbeobachtungen von Patienten nach radikaler Prostatektomie erhielt man Werte zur Halbwertszeit des PSA. Stamey [130] und Oesterling [100] fanden unabhängig voneinander sehr ähnliche Ergebnisse: $2,2 \pm 0,8$ bzw. $3,2 \pm 0,1$ Tage.

Es konnte keine circadiane Rhythmik gefunden werden, d. h. die Tageszeit der Blutabnahme zur PSA-Bestimmung ist unerheblich für den PSA-Wert.

Es konnte jedoch in seriellen Untersuchungen unter anderem durch Schiffman [122] eine Schwankung des PSA-Wertes des selben Patienten an aufeinanderfolgenden Tagen um 6,2% nachgewiesen werden. In einer anderen Studie mit stündlichen PSA-Messungen an 16 Patienten über 24 Stunden [46] wurden PSA-Schwankungen von bis zu 9,9% beobachtet.

Mittlerweile haben weitere Untersuchungen ergeben, daß signifikante Mengen von PSA fast ausschließlich von den Epithelzellen der Prostata produziert werden, daß jedoch auch eine PSA-Sekretion aus periurethralen und perianalen Drüsen sowie aus der Mamma und im Endometrium stattfindet [44;45].

1.6.3.4. Synthese

Die Synthese des PSA steht unter der Kontrolle von Testosteron/Dihydrotestosteron, die über Androgenrezeptoren der epithelialen Prostatazellen ausgeübt wird. Mangel an Testosteron induziert einen programmierten Zelltod (Apoptose) dieser Zellen, nachfolgend auch die Einstellung der PSA-Produktion.

1.6.3.5. Normwert

Als Normalwert im Serum wird für die meisten PSA Testverfahren ≤ 4 ng/ml angegeben. PSA ist jedoch nicht prostatakarzinomspezifisch: eine PSA-Erhöhung zeigt nicht immer ein Prostatakarzinom an und ein PSA-Wert innerhalb des Referenzbereichs schließt das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms nicht aus. Einerseits haben 25% aller Männer mit benigner prostaticer Hyperplasie einen erhöhten PSA-Serumwert [100], auch Catalona et al. [26] konnte zeigen, daß bei Männern mit einer PSA Serumkonzentration ≥ 4 ng/ml, die einer 4-Quadranten-Biopsie unterzogen worden waren, in 68% histologisch eine benigne prostatice Hyperplasie vorlag. Andererseits weisen bis zu 48% der Patienten mit einem lokalisierten Prostatakarzinom einen PSA-Wert innerhalb des Referenzbereichs auf [100]. Wäre in diesen Fällen lediglich ein PSA-Screening durchgeführt worden, so wäre das Prostatakarzinom bei diesen Patienten nicht entdeckt worden.

1.6.3.6. Altersspezifische PSA-Werte

1993 berichtete Oesterling [101] über die Abhängigkeit des PSA-Serumwertes sowohl vom Alter des Patienten als auch vom Volumen seiner Prostata. Er fand heraus, daß der PSA-Wert direkt mit dem Alter des untersuchten Patienten korreliert. Dasselbe trifft auch für das Prostatavolumen zu. Er berechnete einen jährlichen Anstieg des PSA-Wertes um durchschnittlich 3,2%. Er forderte daher eine Anpassung der „Normalwerte“ des PSA an das Lebensalter.

Für das Prostatavolumen errechnete er eine durchschnittliche Größenzunahme von 1,6% pro Jahr.

Parameter	Altersgruppe (Jahre)			
	40-49	50-59	60-69	70-79
Serum PSA-Konzentration [ng/ml]	0,0-2,5	0,0-3,5	0,0-4,5	0,0-6,5
Prostatavolumen [ml]	13-51	15-60	17-70	20-82
PSA Density [ng/ml * ml ⁻¹]	0,0-0,08	0,0-0,10	0,0-0,11	0,0-0,13

Tabelle 1: Altersspezifische Referenzbereiche für Serum PSA-Konzentration, Prostatavolumen und PSA-Density. (Modifiziert nach Oesterling et al. [101])

1.6.3.7. Ursachen die zu einer PSA Erhöhung führen

1.6.3.7.1. PSA und benigne prostatiche Hyperplasie

Stamey [130] wies bereits 1987 darauf hin, daß es signifikante Unterschiede des Verhältnisses PSA-Konzentration/ml Prostatavolumen bei der benignen prostatichen Hyperplasie im Vergleich zum Prostatakarzinom gibt: Durchschnittlich läßt 1 g eines BPH-Gewebes die PSA-Konzentration im Serum um 0,2 ng/ml - 0,3 ng/ml ansteigen. Im Gegensatz dazu führt 1 g Gewebe eines Prostatakarzinoms zu einem Anstieg des PSA-Wertes von 3,5 ng/ml. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Veneziano [141]: mittels transrektaler Sonographie wurde eine durchschnittliche PSA-Density von 1,7 ng/ml pro cm³ für 33 Patienten mit Prostatakarzinomen (teilweise mit bereits fortgeschrittenen Tumorstadien), im Gegensatz zu einer PSA-Density von 0,09 ng/ml pro cm³ bei 63 Patienten mit benigner Prostata-Hyperplasie bestimmt.

1.6.3.7.2. Erkrankungen der Prostata

Von mehreren, die Prostata betreffenden Erkrankungen, ist mittlerweile bekannt, daß sie zu einer Erhöhung des Serum PSA-Wertes führen.

So konnte Brawer 1989 [18] nachweisen, daß ein intraepitheliale Neoplasie der Prostata zu einem Anstieg des PSA führt. In neueren Arbeiten konnte dies jedoch nicht bestätigt werden [17;95]. Ein PSA Anstieg ist bekannt bei der Prostatitis [98]. Auch verschiedene vaskuläre Störungen in der Prostata, vor allem Ischaemie-Areale oder Prostata-Infarkte, können einen Anstieg des PSA bewirken [53].

Wahrscheinlich ist der Anstieg der Serum-PSA-Werte Folge einer Störung der Gewebsschranke, d. h. die Basalmembran der Prostata Epithelzellen ist in ihrer Permeabilität gestört.

1.6.3.7.3. Digitale rektale Palpation der Prostata und Auswirkung auf den PSA-Wert

Die digitale rektale Untersuchung der Prostata führt zu keinen signifikanten Veränderungen des PSA-Wertes wenn die Blutabnahme innerhalb von 2 Stunden nach Untersuchung erfolgt, wie in mehreren Untersuchungen gezeigt werden konnte. So hat Brawer [22] bei 24 Männern PSA-Bestimmungen 40 bzw. 10 Minuten vor und 5 bzw. 30 Minuten nach der Prostata-Palpation durchgeführt und keinen signifikanten Anstieg des PSA finden können. Zu der selben Erkenntnis kommen Yuan [153] in einer Untersuchung der PSA Werte von 43 Patienten direkt vor sowie 5 und 90 Minuten nach rektaler Palpation der Prostata, auch sie konnten keinen Unterschied bzw. kein signifikantes Ansteigen der PSA Werte nachweisen.

Eine bei der rektalen Palpation vorgenommene Prostatamassage führt, anscheinend in Abhängigkeit von dem verwendeten Nachweisverfahren (monoclonal bzw. polyclonal), jedoch zu einer nachweisbaren Veränderung der PSA-Werte. Bei Untersuchungen, die mit einem polyclonalen Antikörper (Yang.Pros-Check) durchgeführt wurden, konnten nach einer Prostatamassage signifikante Anstiege des PSA bis auf das Zweifache des Ausgangswertes gefunden werden [130]. In Verlaufskontrollen, die mittels eines monoklonalen Antikörpers vorgenommen wurden, konnte zwar eine etwas stärkere Veränderung der PSA-Werte als nach rektaler Palpation gesehen werden, jedoch keine signifikanten Unterschiede bewiesen werden [153]. El Shirbiny [46] konnte bei 12 von 13 untersuchten Patienten keinerlei Veränderungen des PSA-Wertes nach Prostatamassage feststellen. Bei einem von 13 Patienten kam es jedoch zu einem Anstieg des Wertes auf das 5,5-fache des Ausgangswertes (1,7 ng/ml zu 9,3 ng/ml). Als zusätzliche Erklärung der unterschiedlichen Ergebnisse der Beobachtungen von PSA-Werten vor und nach Prostatamassage mag auch die doch sehr unterschiedliche individuelle Durchführung der Prostatamassage dienen [153].

Als Schlußfolgerung aus den aufgeführten unterschiedlichen Aussagen über die Beeinflussung des PSA-Wertes durch die rektale Palpation und die Prostatamassage sollte die Blutentnahme für die PSA-Untersuchung immer vor der digitorektalen Untersuchung erfolgen.

1.6.3.7.4. Transrektale Ultraschalluntersuchung der Prostata und Auswirkung auf den PSA-Wert

Der Effekt einer transrektalen Ultraschalluntersuchung auf den PSA-Wert scheint dem der Prostatamassage sehr ähnlich zu sein. In einer Studie an 64 Männern mit Prostatakarzinom und benigner prostaticer Hyperplasie konnte Hughes [71] keine signifikanten Unterschiede zwischen den direkt vor der transrektalen Ultraschall Untersuchung abgenommenen und den 30 Minuten später kontrollierten PSA-Werten feststellen. In der selben Studie konnte er jedoch einen, zwar nur geringen, aber signifikanten Anstieg des PSA um das 1,3-fache im Vergleich zum Ausgangswert vor transrektalem Ultraschall, bei Patienten mit einer manifesten Prostatitis demonstrieren. In einer anderen Beobachtung zu dieser Frage [153] wurde bei 4 von 36 Patienten ein Anstieg des PSA-Wertes nach der transrektalen Ultraschalluntersuchung manifest, bei den anderen 32 Patienten konnten keine Veränderungen protokolliert werden.

1.6.3.7.5. Prostata-Stanzbiopsie und Auswirkung auf den PSA-Wert

Anders verhält es sich mit der Prostata-Stanzbiopsie: in einer Untersuchung an 100 Männern nach Prostata-Stanzbiopsie wurden bei 92 Patienten deutliche PSA Anstiege gemessen [153]. Bei 29 der Patienten fiel der PSA-Wert nicht innerhalb von 2 Wochen wieder auf seinen Ausgangswert zurück, wie es bei einer PSA-Halbwertszeit von 2-3 Tagen zu erwarten gewesen wäre. Hierbei muß beachtet werden, daß wahrscheinlich durch die Prostata-Traumatisierung eine andauernde Freisetzung von PSA in das Prostatastroma und das Serum verursacht wird.

1.6.3.7.6. Ejakulation und Auswirkung auf den PSA-Wert

In einer weiteren Untersuchung von Herschmann [64] konnte ein Anstieg des PSA Wertes nach Ejakulation gezeigt werden. Der durchschnittliche Gesamt-PSA-Wert war sowohl in einer Blutuntersuchung nach einer Stunde als auch nach 6 und 24 Stunden erhöht.

Andere Untersucher konnten bei 100 Männern zwischen 25 und 35 Jahren weder 1 Stunde noch 24 Stunden nach Ejakulation eine signifikante Änderung des Serum PSA-Wertes nachweisen [62].

1.6.3.7.7. Transurethrale Prostatektomie und Auswirkung auf den PSA-Wert

Auch ist der Einfluß von transurethralen Manipulationen auf den PSA-Wert gut untersucht.

So führt eine transurethrale Prostatektomie zu einem sofortigen Anstieg des Serum PSA Wertes um das über 50-fache des Ausgangswertes [130].

1.6.3.7.8. Hospitalisierung und Auswirkung auf den PSA-Wert

Stamey [130] konnte außerdem zeigen, daß Hospitalisierung zu einem signifikanten PSA-Abfall innerhalb der ersten 24 Stunden um 18% führte, bei einigen Patienten kam es sogar zu einem Absinken des PSA-Wertes um 50%. Eine Ätiologie dieses Phänomens ist nicht sicher bekannt. Theoretisch könnte es mit dem Fehlen von Ejakulationen zu tun haben, außerdem wird ein Mangel an Bewegung als Ursache diskutiert.

1.6.3.7.9. Konsequenzen für die PSA-Bestimmung

Es kommt nach rektaler Palpation wie oben gezeigt zwar nicht zu einem signifikanten Anstieg des PSA-Ergebnisses, in der Untersuchung von Yuan [153] kam es jedoch bei 4 von 42 Männern zu einem Anstieg des PSA-Wertes, der ausgehend von grenzwertigen Ausgangsbefunden in die diagnostische Grauzone reichte.

Größere Probleme bringen jedoch die falsch positiven Ergebnisse nach Manipulationen an der Prostata mit sich. Daher ist zu fordern, daß idealerweise Blutabnahmen, die zur Bestimmung des PSA gedacht sind, vor einer eventuellen Manipulation an der Prostata durchgeführt werden sollten, oder ein Sicherheitsabstand von einer Woche nach Manipulationen wie rektaler Palpation,

Prostatamassage oder transrektalem Ultraschall eingehalten wird. Nach Prostata-Stanzbiopsie sollte vier Wochen gewartet werden, um wieder PSA-Werte zu erhalten, die den Ausgangswerten entsprechen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß der Zeitpunkt der Blutentnahme zur Bestimmung des PSA wichtig ist.

1.6.4. Transrektale Prostatastanzbiopsie

Ende der 60er/ Anfang der 70er Jahre wurde die perineale Stanz- oder Saugbiopsie der Prostata zur diagnostischen Routineuntersuchung. Mit der Einführung der transrektalen Sonographie war es dann möglich, nicht wie bisher blind in die Prostata zu biopsieren, sondern unter Ultraschallkontrolle gezielt suspektere Areale von perineal her zu erreichen. Hodge [66] berichtete 1989 erstmals über die direkte transrektale Prostatastanzbiopsie, wie sie heute üblicherweise durchgeführt wird.

Der Eingriff ist ambulant ohne vorherige Anästhesie durchführbar. Der Patient wird hierzu in Steinschnittlage gelagert. Mit Hilfe einer an dem 7,5 MHz Rektal-Schallkopf befestigten Zielvorrichtung können so gezielt Prostatabiopsien entnommen werden. Normalerweise werden hierzu systematische fächerförmige Sextantenstanzbiopsien entnommen, hierbei werden in der peripheren Zone die Prostatabasis, der Apexbereich, die beiden Seitenlappen und zusätzlich eventuell vorhandene suspektere Areale eingeschlossen. Die Geschwindigkeit des Nadelvorschubs ist bei der Probenentnahme so hoch, daß die Patienten meist keine signifikanten Schmerzen empfinden. Die Gewebeproben werden in einer Formalinlösung fixiert.

1.6.4.1. Komplikationen der transrektalen ultraschallgesteuerten Sextanten-Stanzbiopsie der Prostata

Diese diagnostische Maßnahme ist wegen der möglichen Komplikationen immer aufklärungsbedürftig. Mit den üblicherweise verwendeten 0,9 mm Punktionsnadeln und dem Biopsy-Gun System ergeben sich Komplikationshäufigkeiten von:

Komplikation	Häufigkeit (%)
Hämaturie	58
Blut im Stuhl	37
Hämatospermie	28
Darmprobleme	14
Obstruierte Miktion	7
Fieber	4
Nausea/ Erbrechen	4
Epididymitis	1

Tabelle 2: Komplikationen nach TRUS-geführter Biopty-Gun-Biopsie (16 G Nadel); >= 6 Stenzen (n=89 Patienten) [36].

1.6.4.2. Tumorzellverschleppung

In 2% der Fälle konnte eine Tumorzellverschleppung im Punktionskanal nachgewiesen werden [7], ob dieser Zellverschleppung eine klinische Bedeutung zukommt ist nicht bekannt.

Es gibt mehrere Untersuchungen die zeigen, daß die Methode der ultraschallgesteuerten Biopsie der digital geführten Probenentnahme überlegen ist. So führte Weaver [145] bei 51 Patienten mit suspektem Tastbefund Prostatabiopsien durch, sowohl sonographisch gesteuerte, als auch digital geführte rektale Prostatabiopsien. Mit Hilfe der ultraschallgesteuerten Probenentnahme konnten hierbei bei 23 der 51 Patienten ein Karzinom gesichert werden, durch die digital geführte Biopsie konnten nur 9 der Karzinome gefunden werden. Die Autoren wiesen in dieser Arbeit außerdem darauf hin, daß 90% aller Karzinome als hypodense Läsion im Ultraschall zu erkennen seien, daß jedoch nicht alle hypodensen Läsionen einem Karzinom entsprächen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch Hodge [67], der bei 78 Patienten mit einem auffälligen Tastbefund diesen in 45% mittels der digital geführten (perinealen) Biopsie als Karzinom verifizieren konnte, wohingegen durch die Ultraschall-gesteuerte Sextantenstanzbiopsie bei 72% der Patienten ein Karzinomnachweis geführt werden konnte.

Bei anhaltenden PSA Werten über 10 ng/ml wird allgemein auch bei einer negativen ersten Prostata-Biopsie die Durchführung einer zweiten Probenentnahme empfohlen. Dies gilt vor allem bei gleichzeitig auffälligem rektalen Tastbefund oder suspektem

TRUS-Befund. So konnten in einer Zweitbiopsie in 19% der Fälle Karzinome entdeckt werden, bei einer weiteren Drittbiopsie immerhin noch 8% [79].

Findet sich in der ersten Biopsie eine *intraepitheliale Neoplasie* (PIN) so läßt sich in einer Wiederholung der Biopsie in 46% der Fälle ein Karzinom nachweisen [110]. In einer anderen Untersuchung lag die Wahrscheinlichkeit für eine positive Zweitbiopsie bei Vorliegen einer PIN 1-3 in der ersten Untersuchung bei 100% [47].

Die Indikation zur Durchführung einer Prostatabiopsie besteht bei jedem Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms, wenn sich aus der histologischen Sicherung eine therapeutische Konsequenz ergibt.

1.7. Prostatakarzinom-Screening

In einer großen vergleichenden Untersuchung an 6630 Männern stellte Catalona [26] die beiden wichtigsten Screeningverfahren des Prostatakarzinoms gegenüber: die digitale rektale Palpation und die Bestimmung des PSA-Serumwertes. Hierbei wurden alle Männer digital rektal untersucht und bei allen Männern wurde der PSA-Wert bestimmt. Bei allen Männern mit PSA-Werten über 4 ng/ml wurde zusätzlich eine ultraschallgesteuerte transrektale Quadranten-Stanzbiopsie vorgenommen. Catalona kam zu folgenden Ergebnissen: 11% der Männer hatten PSA-Werte oberhalb von 4 ng/ml, bei gleichzeitig unauffälligem Tastbefund. Weitere 11% der Patienten hatte einen auffälligen Tastbefund aber einen normalen PSA-Wert. Zusätzlich hatten 4% der Männer sowohl einen erhöhten PSA-Wert als auch ein Suspizium in der rektalen Untersuchung. 68% der Patienten mit entweder erhöhtem PSA-Wert oder suspektem Palpationsbefund oder beidem ließen eine Biopsie durchführen (d.h. 1167 von den ursprünglich 6630 Männern die in dieser Studie untersucht wurden). Bei 264 Studienteilnehmern wurde ein Prostatakarzinom entdeckt. Dabei wurden deutlich mehr Tumoren durch die PSA-Bestimmung entdeckt (216 von 264 Tumoren, d. h. 82%) als durch die rektale Palpation (55%, das sind 146 von 264 $p < 0,001$). Von den Tumoren wären 45% durch die rektale Palpation nicht entdeckt worden, und somit nicht therapiert worden. Demgegenüber hatten 48 der Patienten mit einem diagnostizierten Prostatakarzinom einen PSA-Wert unter 4 ng/ml. Dies bedeutet, hätte man nur die PSA-Bestimmung als Diagnostikum genutzt

und hierbei einen cut off Point von 4 ng/ml, dann wären 18 % der Tumore übersehen worden.

Für diese Studie mit 6630 Teilnehmern und den oben genannten Kriterien errechnet sich eine Sensitivität für das PSA von 81,18% bei einer Spezifität von 19,35%. Für die digitale rektale Untersuchung läßt sich eine Sensitivität von 55,3% und eine Spezifität von 18,12% berechnen. In dieser Studie wurde aus ethischen Gründen darauf verzichtet, Männer ohne ein Suspizium einer Biopsie zu unterziehen. Andere Studien zu diesem Thema haben gezeigt, daß die Rate an Karzinomdiagnosen bei unauffälligem Tastbefund und niedrigem PSA Wert (<4 ng/ml) sehr niedrig ist. Zum Beispiel konnte Vallancien [137] bei keinem von 34 Männern mit unauffälliger rektaler Palpation und normalem PSA ein Karzinom nachweisen. Colberg [35] fand bei 8 von 111 Männern mit PSA-Werten zwischen 2,8 und 4 ng/ml und asuspektem Tastbefund ein Karzinom.

Andererseits wissen wir aus verschiedenen Untersuchungen, daß bis zu 39% der Männer mit einem organbegrenzten Prostatakarzinom einen PSA-Wert unterhalb von 4,0 ng/ml haben [10;128].

In anderen Untersuchungen wurden im PSA-Serum Bereich von 4-10 ng/ml Wahrscheinlichkeiten von 22% [28], bzw. 26,5% [21] für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms ermittelt. Die Erkennung eines Prostatakarzinoms bei Patienten mit Serum PSA-Werten unter 10 ng/ml ist jedoch besonders wichtig, da die hier erkannten Karzinome zu 75% lokal begrenzt (pT2) und damit heilbar sind [27]. Liegen die PSA-Werte über 10 ng/ml, so liegen in 55% bereits fortgeschrittene Tumore mit Kapselüberschreitung und/oder Lymphknotenmetastasen vor.

1.8. Verbesserung der Spezifität des Prostataspezifischen Antigen

Mehrere Konzepte wurden entwickelt, um die Spezifität des PSA zu erhöhen und damit unnötige Prostata-Biopsien zu vermeiden. Es kann dabei zwischen statischen und dynamischen Konzepten unterschieden werden.

Bei den statischen Verfahren ist die Anwendung zu einem bestimmten Untersuchungszeitpunkt möglich, während bei den dynamischen Verfahren mehrere PSA-Bestimmungen in Folge über einen bestimmten Zeitraum nötig sind.

1.8.1. Statische Konzepte

Das PSA besitzt eine hohe Spezifität für prostatishes Gewebe, jedoch nicht für das Prostatakarzinom, es ist daher nicht möglich, anhand des PSA-Wertes ein (eventuell noch organbegrenzt wachsendes) Prostatakarzinom von einer benignen prostatishes Hyperplasie zu unterscheiden. Nur PSA-Werte $>10\text{ng/ml}$ gestatten die Annahme, daß ein Prostatakarzinom vorliegt. Dieses ist dann jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits metastasiert [112].

1.8.1.1. PSA Density (PSA-Dichte/PSAD)

Aus der oben aufgeführten Erkenntnis heraus, daß die benigne prostatishes Hyperplasie das PSA pro ml Prostatavolumen geringer ansteigen läßt als das Prostatakarzinom, entwickelte sich der Ansatz von volumenkorrigierten PSA-Werten. Die PSAD ist definiert als Serum-PSA-Wert geteilt durch das Prostata-Volumen. Das Volumen der Prostata wird mittels transrektalem Ultraschall gemessen. Da Patienten mit Prostatakarzinomen eine höhere PSAD haben als Patienten mit einer benignen prostatishes Hyperplasie, ist die PSAD ein prinzipiell sehr zuverlässiger Parameter zur Verbesserung der Spezifität der alleinigen PSA-Bestimmung.

Das Prinzip der PSAD kommt jedoch in der Praxis selten zur Anwendung, da diese Methode eindeutige Schwachstellen hat: die Festlegung eines Prostatavolumens mit der transrektalen Sonographie unterliegt großen intra- aber auch interindividuellen Schwankungen [126]. Die PSAD ist außerdem vom Alter des Patienten abhängig [101]. Zusätzlich wird sie beeinflusst von dem Verhältnis Stroma zu Epithel. Unterschiedliche Autoren geben in Abhängigkeit von Patientenkollektiv und PSA-Bestimmungsmethoden unterschiedliche obere Normwerte für die PSAD an (zwischen 0,15 und 0,25). Es kommt noch hinzu, daß durch einen sogenannten „Verdünnungseffekt“ die PSAD von kleinen Karzinomen, die in einem großen Prostataadenom wachsen, tief bleibt [123].

Eine Weiterentwicklung der Idee der PSA-Dichte ist die **PSAD der Übergangszone (PSAD- ÜZ)** der Prostata [77]. Gerade bei Patienten mit PSA Werten unter 10 ng/ml ist die PSAD-ÜZ der PSAD überlegen [154], dieses wird erklärt durch die Tatsache, daß das PSA vor allem in der Übergangszone der Prostata gebildet wird, dem Gebiet der Drüse in dem auch die BPH fast ausschließlich entsteht. Zlotta [154] berechnete

bei seinen Untersuchungen bei einer PSAD-ÜZ von 0,35 eine Sensitivität und Spezifität von ca. 90 % bei PSA Werten von 0,25-10 ng/ml.

Die Probleme in der Anwendbarkeit der PSAD- ÜZ sind dieselben wie bei der PSAD. Zusätzlich kommt bei kleinen Adenomen noch eine große Ungenauigkeit bei der Ausmessung der Übergangszone dazu, außerdem bedeutet ein kleines Adenom auch einen geringen Wert für die Übergangszone und damit einen tendenziell höheren Wert für die PSAD-ÜZ, d. h. die Differenz zum Prostatakarzinom wird kleiner.

1.8.2. Dynamische Konzepte

1.8.2.1. PSA-Geschwindigkeit und PSA-Verdopplungszeit

Die beiden dynamischen Konzepte setzen mindestens zwei PSA-Bestimmungen im Abstand von wenigstens einem Jahr voraus, d. h. sie sind nicht für den sofortigen Gebrauch geeignet. Man bezeichnet die beiden Konzepte als PSA-Geschwindigkeit bzw. PSA-Verdopplungszeit. Beide Bestimmungsverfahren beruhen auf der Erkenntnis, daß die benigne prostatistische Hyperplasie zum einen 12 mal weniger PSA ins Serum sezerniert als das Prostatakarzinom, zum anderen ein wesentlich langsames Wachstum als das Prostatakarzinom hat: Die benigne prostatistische Hyperplasie verdoppelt ihr Volumen nur ca. alle 10 Jahre [12], das klinisch organbegrenzte Karzinom alle 3-4 Jahre [124].

PSA-Geschwindigkeit und PSA-Verdopplungszeit (PSAG und PSAVZ) sind zwei prinzipiell unterschiedliche Konzepte: die PSA-Geschwindigkeit ist definiert als absolute jährliche Zunahme des Serum-PSA [24]. Die PSA-Verdopplungszeit berücksichtigt demgegenüber die exponentielle Natur der PSA-Zunahme: die Berechnungsformel lautet:

$$PSAVZ = \frac{\log(2) \cdot t}{\log(\text{letztes PSA}) - \log(\text{initiales PSA})},$$

wobei t die Zeit zwischen den beiden PSA-Bestimmungen ist. Gegenüber der PSAG weist die PSAVZ zwei Vorteile auf: zum einen ist sie unabhängig von dem Ausgangs-PSA-Wert, zum anderen ist die PSAVZ unabhängig von der verwendeten

PSA-Bestimmungsmethode, es muß nur für beide PSA-Werte dieselbe Bestimmungsmethode benutzt werden.

Der Vorteil dieser dynamischen Bestimmungs-Konzepte wird deutlich, wenn man asymptomatische Patientenkollektive betrachtet. Bei diesen Untersuchungen liegt für 90% der Patienten der PSA-Wert im Normbereich, 8% weisen einen PSA-Wert in der sogenannten diagnostischen Grauzone auf, bei 2% liegt der Wert über 10,0 ng/ml. Bei den Patienten mit unauffälligen PSA-Werten und bei asuspektem rektalen Untersuchungsbefund kann man durch weitere PSA-Kontrollen die PSAG oder PSAVZ bestimmen und dann bei Bedarf eine gezielte weitere Diagnostik vornehmen.

1.9. Freies PSA

Das prostata-spezifische Antigen ist ein Glykoprotein mit der enzymatischen Aktivität

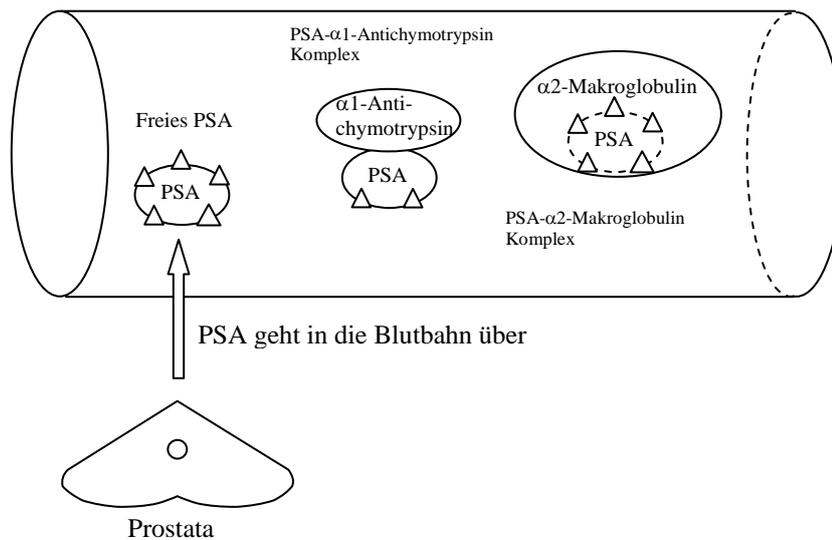


Abbildung 3: Molekulare Formen des Prostata Spezifischen Antigen (PSA). Modifiziert nach M. K. Brawer [20]

einer Serinprotease. Es liegt daher im Serum zum überwiegenden Teil an Proteinaseinhibitoren gebunden vor. 1991 gelang Lilja [87] und Stenman [133] unabhängig voneinander der Nachweis, daß PSA im Serum in unterschiedlichen molekularen Formen vorliegt. Durch die Anwendung eines monoklonalen Antikörpers gegen PSA und eines polyklonalen Antikörpers gegen α -1-Antichymotrypsin sowie deren gemeinsamen Einsatzes gelang es Lilja einen 80-90

kDa Komplex zwischen PSA und α -1-Antichymotrypsin als Hauptanteil der PSA-Immunreaktivität im Serum darzustellen. Stenman wies zur selben Zeit mittels Gel-Elektrophorese nach, daß der größte Anteil der im Serum nachgewiesenen PSA-Aktivität von Komplexen gebildet wurde, die größer waren als das PSA selber. Er konnte Verbindungen zwischen α -1-Antichymotrypsin, α -2-Makroglobulin und inter- α -Trypsin Inhibitor darstellen. Des Weiteren machte er die Beobachtung, daß es unterschiedliche Konzentrationen der Komplexe, vor allem des α -1-Antichymotrypsins bei Patienten mit einem Prostatakarzinom im Vergleich zu Patienten mit einer benignen prostaticen Hyperplasie gab.

Björk [14] konnte nachweisen, daß bereits in den Epithelzellen der Prostata eine signifikante Menge von α -1-Antichymotrypsin gebildet wird. Dies dient vermutlich zum Schutz der Zelle vor aktiviertem PSA.

PSA reagiert auch im Serum mit verschiedenen Serpinen sowie mit dem generellen Proteinaseinhibitor alpha 2-Makroglobulin, einem großen Molekül, das die Proteasen einschließt und sie dadurch nicht nur von einer Reaktion mit Proteinen, sondern auch vor einer immunologischen Reaktion mit Antikörpern abhält.

1.9.1. PSA-Quotient

In den folgenden Jahren konnten diese Beobachtungen durch eine Vielzahl an Untersuchungen unterstützt werden [29-31;90;108;111]. Es stellte sich heraus, daß bei Patienten mit einer benignen prostaticen Hyperplasie und Prostata-Gesunden Männern der Anteil an freiem PSA an der gesamt gemessenen PSA-Konzentration im Serum höher war als bei Patienten mit einem Prostatakarzinom.

1.10. Problemstellung

1.10.1. Wert der PSA-Bestimmung

Verschiedene Studien [26] haben gezeigt, daß man bei Reihenuntersuchungen nicht-urologischer Patienten bei 8-10% einen erhöhten PSA-Wert findet. Außerdem konnte gezeigt werden, daß bereits bei leicht erhöhten PSA-Werten (4-10 ng/ml,

Hybritechassay) bei jedem vierten untersuchten Mann ein Prostatakarzinom vorliegt. Bei deutlich erhöhten PSA-Werten >10 ng/ml wiesen 60% ein Prostatakarzinom auf. In mehreren Untersuchungen konnte zudem festgestellt werden, daß durch die Einbeziehung des PSA-Wertes zusätzlich zur digitalen rektalen Palpation die Malignom-Entdeckungs-Rate mindestens verdoppelt, eventuell sogar verdreifacht werden kann. Hinzu kommt, daß die durch den PSA-Wert aufgefallenen Prostatakarzinome zu $\frac{3}{4}$ der Fälle organbegrenzt waren. Bei den Tumoren, die durch die rektale Palpation entdeckt wurden sind knapp 40% organbegrenzt.

Das prostataspezifische Antigen wird jedoch sowohl von malignen als auch von normalen Prostatadrüsen gebildet [130]. Dadurch kommt es in einem bestimmten Bereich (diagnostischer Graubereich) zu einer Überlappung der PSA-Werte zwischen Männern mit einer gutartigen Prostatavergrößerung und Männern mit einem Prostatakarzinom [107]. Gerade die Patienten mit einem Prostatakarzinom mit einem PSA-Wert im diagnostischen Graubereich (4-10 ng/ml) haben oft ein organbegrenzt Tumorstadium, würden also von der rechtzeitigen Diagnose und Therapie profitieren. Aus Reihenuntersuchungen weiß man, daß jeder vierte Mann mit einem PSA-Wert zwischen 4 und 10 ng/ml ein Prostatakarzinom in sich trägt [26]. Um alle Karzinome sicher zu diagnostizieren, müsste man somit drei von vier Männern mit einem PSA-Wert in diesem Bereich unnötig mittels einer Prostatastanzbiopsie untersuchen. Zahlreiche Versuche wurden unternommen, die Spezifität des prostataspezifischen Antigens zu erhöhen. Mit der Entdeckung des ungebundenen prostataspezifischen Antigens im Serum und der Bildung des PSA-Quotienten konnte durch verschiedene Autoren eine Verbesserung der Spezifität des PSA in der Prostatakarzinom-Entdeckung nachgewiesen werden [29;31;90].

1.10.2. PSA-Cut off

Bei einem PSA-Wert von >10 ng/ml sind nur ca. ein Drittel der entdeckten Prostatakarzinome organbegrenzt [80], so daß dieser Grenzwert ebenfalls untauglich erscheint. Selbst bei einem Grenzwert von 4 ng/ml werden 29% der T2-Karzinome durch die PSA Bestimmung nicht erkannt. [147]. Wählt man den Cut off jedoch zu niedrig so werden zu viele „falsch positive“- Ergebnisse die Folge sein, d. h. es werden zu viele unnötige Prostatastanzbiopsien vorgenommen.

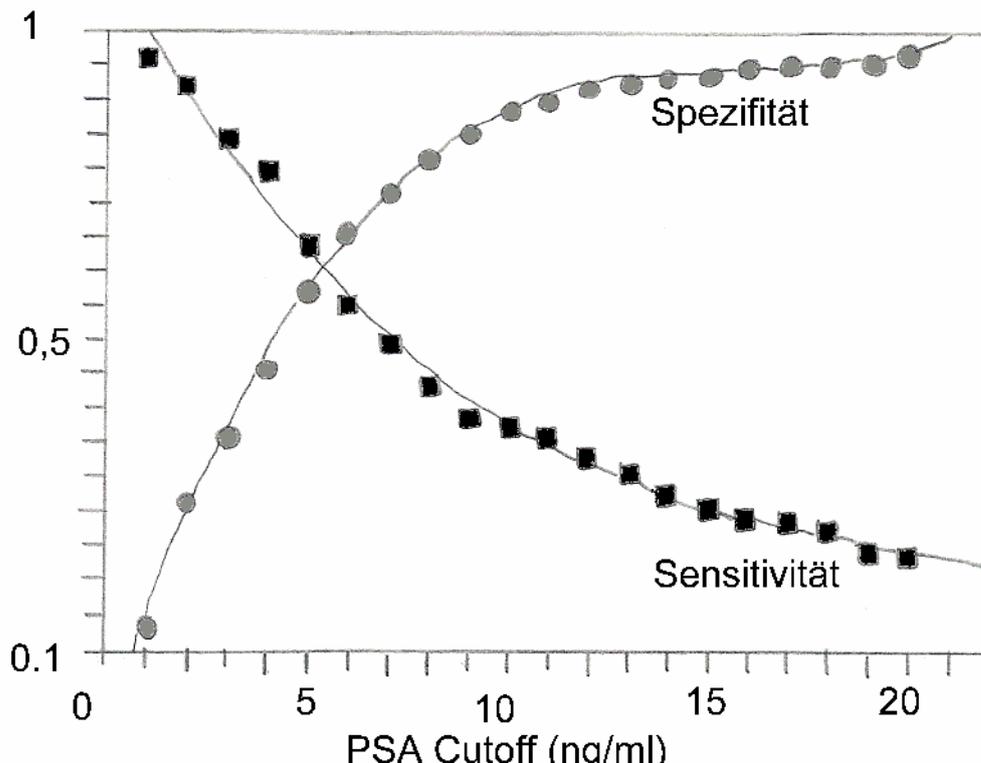


Abbildung 4: Gegenläufiges Verhältnis von Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom PSA-Cut off (in ng/ml), modifiziert nach Brawer [19])

Rechenbeispiel: Nimmt man eine Häufigkeit des Prostatakarzinoms von 100/100000 Einwohner an und geht von einer Sensitivität der PSA-Bestimmung von 95% aus (d.h.: 95% aller Karzinome werden von dem Test auch wirklich erkannt) so würden bei einer Spezifität der PSA-Bestimmung von 98% 1998 der 100000 untersuchten mit einem falsch positiven Ergebnis aus der Untersuchung hervorgehen. Das bedeutet 20 mal mehr Patienten als tatsächlich Erkrankte würden einer weitergehenden Diagnostik zugeführt werden müssen.

Ein weiteres Problem stellt die Vielzahl verschiedener in Deutschland verwendeter Testkits zur Bestimmung des PSA und des freien PSA dar [125]. Trotz der über 40 verschiedenen Testkits werden zumeist ungeprüft die etablierten PSA-Normwerte übernommen.

2. Zielsetzung

Wie oben bereits aufgezeigt ist das prostataspezifische Antigen (PSA) zu dem wichtigsten Marker des Prostatakarzinoms in der Früherkennung, Diagnostik und Nachsorge geworden [109].

Da das PSA jedoch nicht prostatakarzinomspezifisch sondern organspezifisch ist, ergeben sich Interpretationsprobleme. Durch die verschiedenen angewendeten Testkits, mit zum Teil ungeprüfter Übernahme der Referenzwerte, wird die Beurteilung zusätzlich erschwert.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist zum einen die Bestimmung eines Testkit-spezifischen Cut off points, mit dem eine größtmögliche Sensitivität und auch Spezifität für die Diagnose eines Prostatakarzinoms erreicht wird. Zum anderen die Überprüfung, ob die allgemein anerkannten PSA-Normwerte für die in unserer Untersuchung benutzten Testkits zur Bestimmung des PSA und des freien PSA an unserem Patientengut sinnvoll übernommen werden können.

Ein weiteres Ziel ist der Nachweis, ob mit Hilfe der in der klinischen Chemie der Universitätsklinik Marburg verwendeten spezifischen Testverfahren für PSA und freies PSA und der Berechnung und Anwendung des PSA-Quotienten die Sensitivität und Spezifität für die Diagnose eines Prostatakarzinoms im sogenannten diagnostischen Graubereich des PSA-Wertes verbessert werden kann.

Damit soll die Anzahl der falsch positiven Untersuchungsergebnisse und daraus folgend die Anzahl der unnötigen Prostatastanziopsien im so genannten „diagnostischen Graubereich“ gesenkt werden.

3. Materialien und Methode

3.1. Patientenrekrutierung

In der Zeit von Mai 1997 bis Mai 1998 wurde bei 454 Patienten der Klinik und Poliklinik für Urologie der Philipps-Universität Marburg zusätzlich zu der PSA-Bestimmung eine Bestimmung des freien PSA-Wertes und eine Berechnung des PSA-Quotienten durchgeführt.

Einziges Auswahlkriterium war das Geschlecht: es wurde nur bei Männern eine PSA-Bestimmung durchgeführt.

Die PSA-Untersuchung erfolgte unabhängig von der Diagnose als Routine Screening-Untersuchung.

Da es sich bei den Patienten der urologischen Klinik und Poliklinik jedoch zum überwiegenden Teil um zugewiesene Patienten bzw. um urologische Notfallpatienten handelt, kann man das Patientengut in dieser Untersuchung als stark selektioniert betrachten. Es fand jedoch keine Selektionierung in Bezug auf die Diagnose statt. Alle urologischen Krankheitsbilder wurden mit einbezogen. Die Männer mit einer völlig unauffälligen Prostata-Untersuchung sowohl in der körperlichen Untersuchung, als auch bei der Serum-PSA-Bestimmung und unauffälliger Anamnese bezüglich einer Prostataerkrankung oder Miktionsstörungen wurden als „Patienten ohne Nachweis einer Prostataerkrankung“ betrachtet. Das bedeutet jedoch nicht, daß diese Patienten keinerlei andere urologischen (z.B.: Urolithiasis etc.) oder anderen Erkrankungen aufwiesen.

Alle Patienten wurden komplett körperlich untersucht einschließlich einer digitorektalen Palpation.

Durchgeführt wurden die Untersuchungen und Anamnesen von Oberärzten und Assistenten der Klinik für Urologie der Universität Marburg. Hierbei wurde sowohl die Größe der Prostata als auch ihre Oberflächenbeschaffenheit beurteilt.

3.2. Digitorektale Palpation

Die digital rektale Palpation wurde entweder in Seitenlage des Patienten mit stark angewinkelten Beinen oder am stehenden Patienten mit gebeugter Hüfte und auf die Untersuchungsfläche aufgestützten Ellbogen durchgeführt.

Die normale Prostata tastet sich etwa kastaniengroß, flach, angedeutet herzförmig und ist seitlich abgrenzbar. In der Mittellinie ist als Trennung der beiden Seitenlappen in Längsachse ein Sulcus palpabel. Die Konsistenz der Prostata kann als gummiartig beschrieben werden, und wird mit der Konsistenz des angespannten Thenarmuskels unterhalb des Daumengrundgelenkes verglichen.

Ein Druckschmerz in der Prostata bei Palpation weist auf einen entzündlichen Prozeß in der Prostata hin (Prostatitis oder Prostata-Abzeß).

Bei einer BPH tastet man eine prallelastische, nach lateral abgrenzbare Drüse, die je nach Ausmaß der Vergrößerung nach kranial nicht mehr umfahrbar sein kann. Der mediane Sulcus ist hierbei oft verstrichen.

Verhärtungen oder Knoten in der Prostata sind karzinomverdächtig. Als typischer Befund eines Prostatakarzinoms wird die holzharte Prostata angesehen. Fortgeschrittene Karzinome palpieren sich höckerig in einem oder beiden Seitenlappen. Die Prostata kann nach lateral nicht mehr abgrenzbar sein, die Verschieblichkeit der Rektumwand gegenüber der Prostata kann aufgehoben sein.

3.3. Sonographie

Zusätzlich und in Abhängigkeit von dem Untersuchungsergebnis der digitorektalen Palpation wurde entweder eine transvesikale und oder transrektale Ultraschall-Untersuchung der Prostata durchgeführt. Hierbei wurde zum einen die Prostatagröße bzw. das Prostatavolumen vermessen, zum anderen auf die Homogenität des untersuchten Organs geachtet.

3.4. Prostatastanzbiopsie

Bei auffälligem Palpationsbefund oder Ultraschallbefund sowie bei deutlich erhöhten PSA-Werten über 10 ng/ml wurde eine Prostatastanzbiopsie durchgeführt. Ebenso wurde bei Patienten mit PSA-Werten im diagnostischen Graubereich, d. h. 4-10 ng/ml in Abhängigkeit vom Palpationsbefund und des Ultraschallbefundes bei Vorliegen eines Suspiziums eine histologische Sicherung der Diagnose mittels Punktion herbeigeführt.

Bei Patienten mit erhöhten PSA-Werten und eindeutigen Symptomen einer akuten Prostatitis (dysurische und pollakisurische Beschwerden, perianale und perineale Schmerzen, Fieber und Schüttelfrost) wurde initial keine Stanzbiopsie vorgenommen. In dieser Patientengruppe wurde der PSA-Verlauf abgewartet. Fiel die PSA-Konzentration nach Abklingen der Symptome der akuten Prostatitis nicht innerhalb von vier Wochen wieder in den Normbereich ab, erfolgte eine Stanzbiopsie der Prostata.

3.5. Anamnese

Zusätzlich wurde bei allen Patienten eine ausgiebige Anamnese erhoben. Alle Männer wurden insbesondere nach folgenden Symptomen gefragt: Hämaturie, Hämatospermie, Dysurie, Miktionsfrequenz, Nykturie, Harnstrahlabschwächung und Knochenschmerzen.

Eine ausführliche Familienanamnese bezüglich Erkrankungen der Prostata, vor allem Prostatakarzinomen gehörte ebenfalls zum Erstgespräch.

Männer mit unauffälliger Anamnese bezüglich der Prostata, normalen Untersuchungsergebnissen der körperlichen Untersuchung und einem PSA-Wert im Normbereich wurden keinen weiteren Untersuchungen der Prostata zugeführt.

Bei Patienten mit einem Hinweis aus der Anamnese oder der körperlichen Untersuchung für das Vorliegen eines benignen prostatischen Syndroms ohne palpatorischen Anhalt für ein Suspizium der Prostata und PSA-Werten im Normbereich, sowie einem unauffälligen Ultraschallbefund wurde auf die Durchführung einer Prostata-Stanz-Biopsie verzichtet.

Das bedeutet, daß bei diesen Patienten kein histologischer Beweis der benignen Histologie geführt wurde.

3.6. Transrektaler Ultraschall

Der transrektale Ultraschall der Prostata (TRUS) wird mit einer speziellen Ultraschallsonde mit hohem Auflösungsvermögen und hoher Frequenz durchgeführt.

Die enge Nachbarschaft der urologischen Organe zum Rektum ermöglicht den Einsatz von Ultraschallfrequenzen von 7-8 MHz. Damit ist eine gute Nahauflösung der untersuchten Strukturen gegeben, ohne daß die geringe Eindringtiefe der Ultraschallwellen einen Nachteil darstellen. Bei unserer Untersuchung wurde als Indikation für die Durchführung einer TRUS der Prostata jeder auffällige Palpationsbefund, jede deutliche Erhöhung des PSA-Wertes sowie der Verdacht auf eine benigne Erkrankung der Prostata angesehen. Außerdem wurde bei jedem Patienten vor geplantem Eingriff an der Prostata eine TRUS zur Volumenbestimmung durchgeführt.

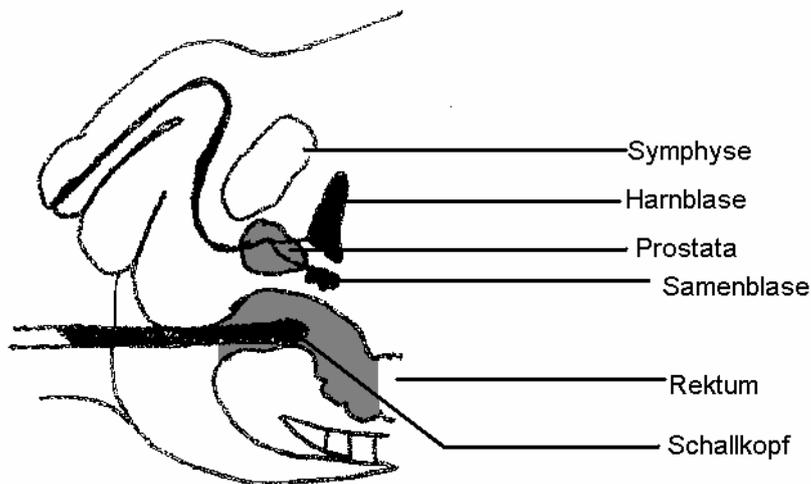


Abbildung 5: Schematische Darstellung der transrektalen Ultraschall-Untersuchung (TRUS).

Die transrektale Ultraschalluntersuchung wurde routinemäßig in Linksseitenlage mit angezogenen Knien durchgeführt. Wir benutzten hierfür eine biplanare, 7,5 MHz Schallsonde, die sowohl eine transversale als auch eine sagittale Abbildung ermöglicht. Für eine orientierende Untersuchung liefert das transversale Bild die beste Aussage. Hierbei befindet sich das Rektum auf der Bildunterseite und die Blase im oberen Bildabschnitt. Die Untersuchung wird typischerweise nah der Prostatabasis begonnen, hierbei werden die beiden Samenbläschen zuerst dargestellt. Bewegt man den Scanner weiter nach kaudal, so kommt die Prostatabasis zur Darstellung. Die Prostata sollte dann von kranial (Prostatabasis) nach kaudal (Prostataapex) durchgemustert werden. Hierbei wird auf die Homogenität des dargestellten

Gewebes, auf die gute Abgrenzbarkeit der einzelnen Zonen sowie auf die Intaktheit der Prostatakapsel geachtet.

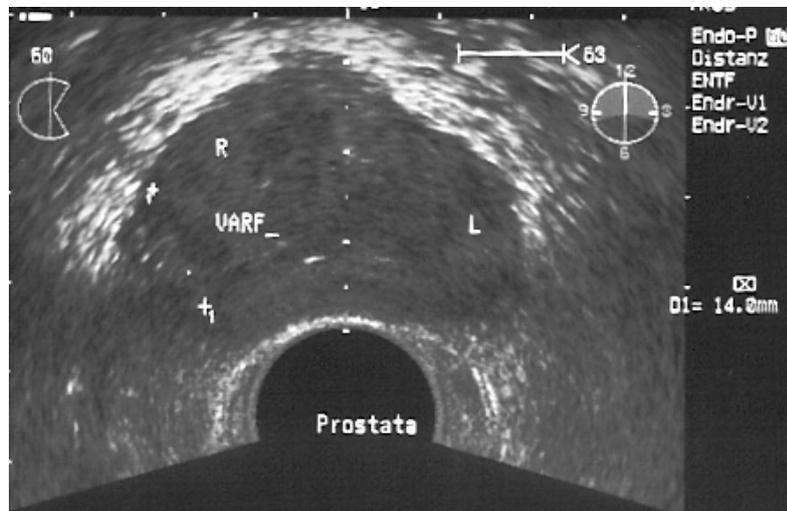


Abbildung 6: Suspizium in der transrektalen Ultraschall-Untersuchung im rechten Prostatalappen. (VARF=Verdacht auf Raumforderung)

Als suspekt gelten bei der transrektalen Ultraschall-Untersuchung typischerweise echoarme, oft unregelmäßig begrenzte Areale. Meistens sind diese Befunde in der peripheren Zone lokalisiert. Kann ein derartig auffälliges Areal sowohl in der transversalen, als auch in der longitudinalen Achse dargestellt werden, und gibt es keinen hierzu symmetrischen Befund, so spricht der Befund für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Weitere Malignitätskriterien sind im transrektalen Ultraschall das Übertreten der als hellen Saum gut nachweisbaren Prostatakapsel, sowie eine Ausdehnung des Befundes in den echoreichen Rektumwall. Finden sich hypoechogene Strukturen in der Übergangszone, die von dem umgebenden Gewebe gut abgrenzbar sind, kann auch hier ein Prostatakarzinom vorliegen, obwohl gerade die Übergangszone ohnehin eine strukturgemischte Echodichte aufweist. Ein weiteres Malignitätskriterium ist die Lappenasymmetrie, diese läßt sich am einfachsten in der Mittellinie im transversalen Schnittbild erkennen. Es gilt hierfür jedoch dasselbe wie für alle Auffälligkeiten im transrektalen Ultraschall: diese Befunde sind hinweisend auf ein Malignom, können dieses jedoch nicht beweisen.

In mehreren Studie kommen die jeweiligen Untersucher [13;37;43;84] zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen was, die Sensitivität und Spezifität des transrektalen

Ultraschalls angeht. Die Sensitivität wird mit bis zu 95% angegeben, die Ergebnisse für die Spezifität schwanken von 30-80%.

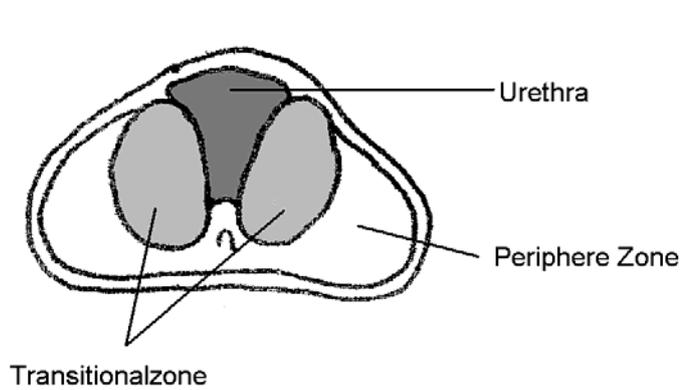


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Transitional- und peripheren Zone beim transversalen Bild der Transrektalen Ultraschalldarstellung der Prostata.

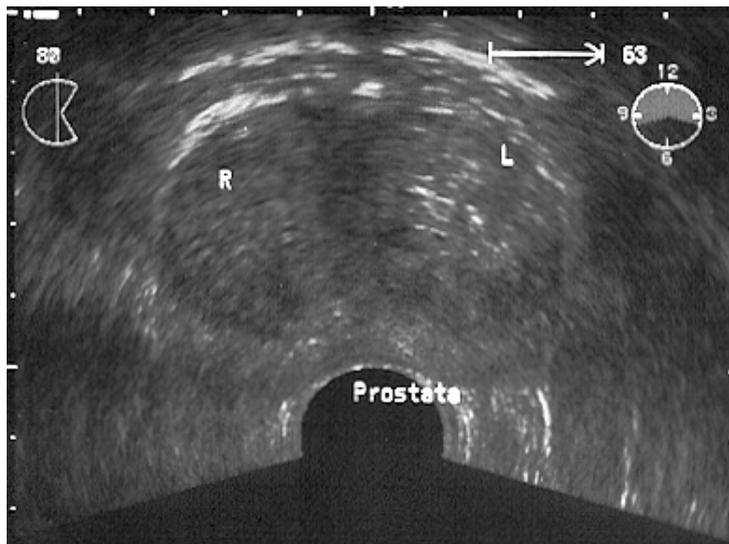


Abbildung 8: Sonographiebild einer Prostatahyperplasie, auf dem die zonale Gliederung gut erkennbar ist.

3.7. Prostatavolumen

Während der transrektalen Ultraschalluntersuchung wurde auch das Prostatavolumen bestimmt. Dies erfolgte nach der Formel:

$$V = \frac{\text{anteroposteriorer Durchmesser} \cdot \text{transvers. Durchmesser} \cdot \text{sagittaler Durchmesser}}{2}$$

Bei den Patienten, bei denen keine transrektale Ultraschall Untersuchung erfolgte, wurde das Prostatavolumen aus der digitorektalen Untersuchung entnommen. In mehreren Untersuchungen [118] konnte gezeigt werden, daß es eine enge Korrelation zwischen dem per digitorektaler Palpation ermittelten Prostata-Volumen und dem per transrektalem Ultraschall gemessenen Volumen gibt. Es ist jedoch auch bekannt, daß ab einer Größe von mehr als 40 ml das Prostata-Volumen bei der digitorektalen Palpation um bis zu 27% unterschätzt wird [116].

3.8. Ultraschallgesteuerte Prostata-Stanz-Biopsie

Ein wesentlicher Vorteil der transrektalen Ultraschalluntersuchung liegt in der Möglichkeit der sonographiegesteuerten Biopsie. Diese wurde angestrebt bei jedem Patienten mit einem suspekten Tastbefund, jedem Patienten mit PSA-Wert >10 ng/ml sowie allen Patienten, bei denen im transrektalen Ultraschall auffällige Areale gesehen worden waren.

Ausnahmen hierfür waren Patienten, die aus persönlichen Gründen eine Prostatastanzbiopsie ablehnten, sowie alle Patienten deren Lebenserwartung durch andere Erkrankungen deutlich verkürzt war oder deren schlechter Allgemeinzustand eine invasivere Untersuchung nicht zuließ.

Die Prostatastanzbiopsie kann sowohl in Linksseitenlage des Patienten als auch in Steinschnittlage durchgeführt werden. Sie erfolgte fast ausschließlich ultraschallgesteuert, mit Hilfe einer an der Ultraschallsonde zu befestigenden Biopsienadelführung. Um eine schmerzarme, sichere Biopsie zu ermöglichen wurden Springfederpistolen benutzt. Die Patienten wurden alle antibiotisch vorbehandelt, zum überwiegenden Teil mit einem oral verabreichten Gyrasehemmer. Dieser wurde ein Tag vor der Biopsie bis drei Tage nach der Biopsie verordnet. Durch die Kombination der Antibiotikaphylaxe mit den dünnen Biopsienadeln (18 G) und der Springfederpistole sind die früher häufigen Komplikationen wie Nachblutungen oder akute Prostatitiden mit septischen Komplikationen heutzutage sehr selten (<1%).

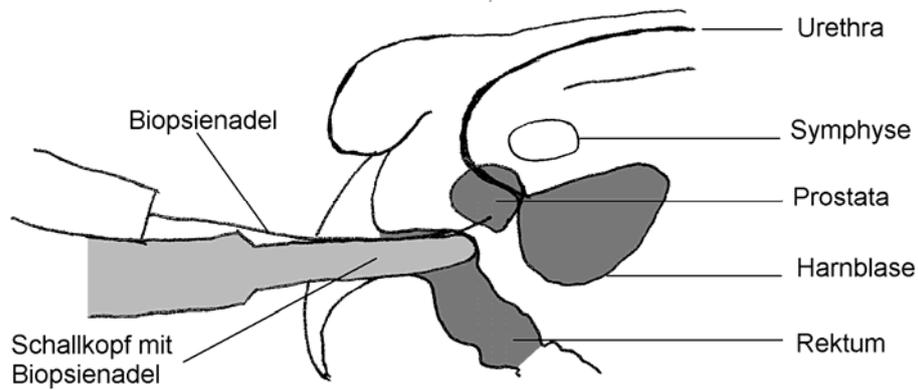


Abbildung 9: Schemazeichnung der sonographiegestützten Prostatastanzbiopsie.

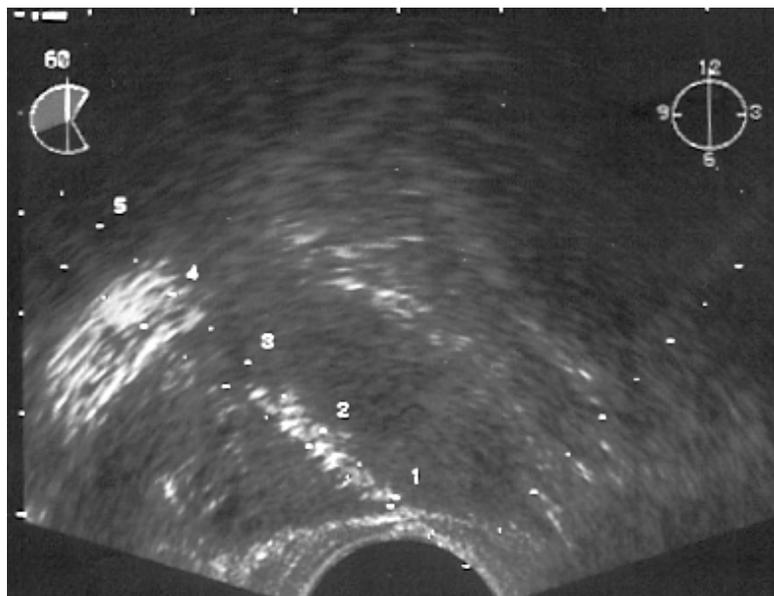


Abbildung 10: Biopsienadel im Ultraschallbild (nach links oben ziehender weißer Reflexstreifen).

Prinzipiell ist zu unterscheiden zwischen einer gezielten Prostatastanzbiopsie bei sonographisch suspekten Arealen und der systematischen Biopsie. Bei der gezielten Biopsie werden aus dem suspekten Areal Proben entnommen, bei der systematischen Biopsie wird die Prostata nach einem bestimmten Muster in mehreren Bereichen gezielt biopsiert. Hierzu wird zunächst im transversalen Schnittbild der Apex Prostatae eingestellt. Man sucht sich dann lateral die periphere Zone auf und schaltet in die sagittale Ebene um. Unter direkter Kontrolle der Nadel kann nun eine Probe

entnommen werden. Es folgt das erneute Umschalten in das transversale Bild und die Identifizierung des medialen Prostatabereiches. Auch hier erfolgt das Einstellen der lateralen peripheren Zone, Umstellen in die sagittale Bildebene und gezielte Probenentnahme. Dasselbe Vorgehen wird für die Biopsie der Prostatabasis und die Gegenseite gewählt. Es werden so 6 Biopsiezylinder aus der Prostata gewonnen, zusätzlich sollten sonographisch auffällige Bereiche, die außerhalb der aufgeführten Biopsie-Areale liegen, gesondert biopsiert werden.

Die randomisierte systematische Prostatabiopsie ermöglicht die Erfassung von nicht palpablen und sonographisch nicht darstellbaren Prostatakarzinomen [67].

3.9. PSA-Bestimmung

Die Blutentnahme erfolgte bei allen Patienten zu Beginn der Untersuchung, d.h. eine Verfälschung des PSA-Wertes durch die digitorektale Untersuchung oder eine instrumentelle Manipulation an der Prostata konnte damit vermieden werden.

Bei allen Männern wurde der PSA-Wert im Serum sowie der freie PSA-Wert bestimmt und ein PSA-Quotient berechnet nach folgender Formel:

$$\text{PSA - Quotient} = \frac{\text{Freies PSA}}{\text{Gesamt PSA}} \cdot 100$$

Die Bestimmung des PSA-Wertes erfolgte nach der Festphasen-Chemilumineszenz-Enzymimmunoassay Methode mit dem Testkit PSA-3. Generation-Immulite der Firma DPC Biermann.

Die analytische Sensitivität wird mit 0,003 ng/ml angegeben bei einem Meßbereich bis 20 ng/ml.

Die Bestimmung des freien PSA-Wertes erfolgte mit dem freies PSA-Immulite Testkit der Firma DPC Biermann. Es handelt sich auch hierbei um eine Festphasen Chemilumineszenz-Methode. Als Festphase wird eine mit spezifischen monoklonalen Antikörpern (Maus) gegen freies PSA beschichtete Polystyrolkugel verwendet.

Während der ersten 30 minütigen Inkubationszeit bei 37 Grad Celsius wird das unkomplexierte PSA aus der Patientenprobe gebunden.

Während der anschließenden 30 minütigen Inkubation bei 37 Grad Celsius bindet ein zweiter, mit alkalischer Phosphatase-markierter polyklonaler Antikörper von der Ziege an das bereits gebundene freie PSA. Es entsteht ein sogenannter Sandwichkomplex.

Ungebundene Komponenten werden anschließend mit einer speziellen Zentrifugal-Waschtechnik entfernt.

Zugegebenes Chemilumineszens-Substrat (PPD) wird vom gebundenen Enzym während der folgenden 10-minütigen Inkubation umgesetzt. Die dabei ausgelöste Lichtemission ist der freien PSA-Konzentration in den Proben direkt proportional.

Die untere Nachweisgrenze des freien PSA-Immulate Assays wird mit 0,002 ng/ml angegeben. Der Immulate freie PSA-Assay ist hochspezifisch für PSA mit vernachlässigbar niedriger Kreuzreaktivität zu anderen, im Serum vorkommenden natürlichen Substanzen.

Substanz	Zugesetzt	Kreuzreakt (%)
AFP	10.000 ng/ml	n.n.
CEA	100 ng/ml	n.n.
Ferritin	10.000 ng/ml	n.n.
HCG	100.000 mIU/ml	n.n.
Laktalbumin	10.000.000 ng/ml	n.n.
PAP	1.000 ng/ml	n.n.
Prolaktin	200 ng/ml	n.n.
n.n. = nicht nachweisbar		

Tabelle 3: Der IMMULITE® Freies PSA-Assay ist hochspezifisch für PSA mit vernachlässigbar niedriger Kreuzaktivität zu anderen, im Serum vorkommenden natürlichen Substanzen. Quelle: Freies PSA-IMMULITE® Produktinformation, DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim, April 1996.

In einer Studie des Herstellers wurden PSA-Referenzpräparationen der Stanford-Universität eingesetzt, die als internationale Standards für PSA vorgeschlagen sind. Diese Proben enthalten PSA- α 1-Antichymotrypsin-Komplexe (PSA-ACT) und freies PSA im Verhältnis 90:10.

Gesamt PSA Stanford 90:10 [ng/ml]	Freies PSA Gemessen [ng/ml]	Freies PSA Erwartet [ng/ml]	Verhältnis gem./erw. [%]
2	0,27	0,20	135
10	1,15	1,00	115
25	2,73	2,50	109
50	5,67	5,00	113
100	11,0	10,00	110
Mittelwert: 37	4,16	3,74	111

Tabelle 4: Verhältnis Messwerte/Erwartungswerte für freies PSA in einer Studie mit PSA-Referenzpräparationen der Stanford-Universität. Quelle: Freies PSA-IMMULITE® Produktinformation, DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim, April 1996.

Eine weitere Probe der Stanford-Universität, die ausschließlich PSA-ACT-Komplexe enthält, wurde mit dem Freies-PSA-Verdünnungsreagenz verdünnt und in den IMMULITE® Freies PSA-Assay eingesetzt.

PSA-ACT Stanford-Präparation [ng/ml]	Freies PSA Gemessen [ng/ml]	Wiederfindung [%]
0,20	n.n.	n.n.
0,39	n.n.	n.n.
0,78	n.n.	n.n.
1,56	n.n.	n.n.
3,13	n.n.	n.n.
6,25	n.n.	n.n.
12,5	0,081	0,6
25,0	0,154	0,6
50,0	0,309	0,6
100,0	0,598	0,6
n.n. = nicht nachweisbar		

Tabelle 5: Nachweis von PSA-ACT-Komplexen mit dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten Testkit auf Freies PSA. Quelle: Freies PSA-IMMULITE® Produktinformation, DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim, April 1996.

3.10. Statistische Auswertung

Für die digitorektale Palpation, den PSA-Wert, die PSA-Dichte, den transrektalen Ultraschall, sowie den PSA-Quotienten wurden im Rahmen der deskriptiven Statistik Mittelwert und Median, sowie Sensitivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert und negativer Vorhersagewert berechnet.

Für die Berechnung der Sensitivität und der Spezifität sowie der positiven und negativen Vorhersagewerte wurden nur Patienten mit vorhandener Prostata, gesicherter Diagnose und nicht anbehandeltem Prostata Karzinom berücksichtigt. Würde man auch die Männer ohne endgültige Diagnosesicherung, ohne Prostata oder mit bereits anbehandeltem Prostatakarzinom miteinbeziehen, so würde dies zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen.

3.10.1. Ermittlung der Testgüten mittels Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven

Um die Güte der einzelnen Testverfahren (PSA, PSA-Quotient, PSA-Density) zu untersuchen, wurden für alle Testverfahren und auch für Subanalysen der einzelnen Testverfahren (PSA-Werte zwischen 4 und 10, PSA-Quotient für den PSA-Bereich zwischen 4 und 10, PSA-Density für den PSA-Bereich zwischen 4 und 10 usw.) sogenannte Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven errechnet. Bei diesem Verfahren wird für jeweils unterschiedliche cut off-Punkte über die ganze Verteilung der Messwerte des Testverfahrens die Sensitivität und Spezifität errechnet und die Sensitivität auf der Ordinate gegen 100% minus Spezifität auf der Abszisse aufgetragen. Die Fläche unter der erhaltenen Kurve zeigt dabei die Güte des Tests an [59]; je größer die Fläche, desto größer ist die Sensitivität und Spezifität eines Testverfahrens. Hierbei ist der Maximalwert der Fläche unter der Kurve = 1.

Für die vorliegende Arbeit wurden die ROC-Kurve mittels der Software SPSS für Windows, Release 9.0.1 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) errechnet.

3.10.2. Statistischer Vergleich der Flächen unter Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven

Insbesondere bei bildgebenden Verfahren (Computertomographie, Magnet-Resonanz-Tomographie) wird die Testgüte bezüglich des Testsettings bereits seit langer Zeit durch statistische Vergleiche der Flächen unter ROC-Kurven untersucht. In dieser Arbeit wurde ein von J. A. Hanley und B. J. McNeil 1983 beschriebenes Verfahren verwendet, mit dem die Fläche unter solchen Kurven verglichen werden kann, wenn die Kurven aus einer Patienten- und Fallgruppe errechnet wurden [59].

Dem Verfahren zugrunde liegt der z-Signifikanztest für die Differenzierung von Stichprobenmittelwerten. Dieser Test nutzt die z-Normalverteilung (Gaußsche Normalverteilung mit einem Mittelwert von 0 und einer Standardabweichung von 1) und gibt als Ergebnis einen z-Wert, der anhand von sogenannten z-Wert-Tabellen in eine Irrtumswahrscheinlichkeit p umgesetzt werden kann.

Ein z-Wert (die in eine Normalverteilung überführte Prüfgröße nichtparametrischer statistischer Test) lässt sich dabei nach folgender Formel errechnen:

$$z = \frac{A_1 - A_2}{\sqrt{SE_1^2 + SE_2^2 - 2rSE_1 SE_2}} .$$

Dabei bedeuten: A_1 bzw. A_2 : Fläche unter den jeweiligen Kurven (erhalten aus der SPSS-Software), SE_1 und SE_2 den jeweiligen Standardfehler (erhalten aus der SPSS-Software) und r einen speziellen Korrelationskoeffizienten zwischen den Flächen unter den Kurven.

Um r zu erhalten, werden zunächst zwei weitere Korrelationskoeffizienten errechnet: Der erste ist r_N , der Korrelationskoeffizient zwischen den jeweiligen Testwerten bei Patienten ohne Prostatakarzinom, der zweite ist r_A , der Korrelationskoeffizient zwischen den jeweiligen Testwerten bei an Prostatakarzinom erkrankten Patienten. Nach den Empfehlungen von Hanley und McNeil [59] sollte für ordinal verteilte Werte die Kendall τ -Korrelation verwendet werden, für intervallskalierte Werte die Pearson Produkt-Moment-Korrelation. Da alle von uns untersuchten Meßparameter intervallskaliert sind, wurde ausschließlich die Pearson Produkt-Moment-Korrelation (erhalten mittels der SPSS-Software) verwendet.

Aus den nun erhalten beiden Korrelationskoeffizienten wird ein mittlerer Koeffizient \bar{r} nach der Formel $\bar{r} = \frac{r_N + r_A}{2}$ gebildet. Aus den beiden Flächen unter der Kurve der zwei zu untersuchenden ROC-Kurven wird die mittlere Fläche errechnet: $\bar{A} = \frac{A_1 + A_2}{2}$. Die mittlere Fläche \bar{A} und der mittlere Korrelationskoeffizient \bar{r} werden nun mittels einer von Hanley und McNeil veröffentlichten Tabelle [59] in eine Korrelation r übersetzt.

Aus den so erhaltenen z-Werten wurde für alle ROC-Kurven-Vergleiche die einseitige Irrtumswahrscheinlichkeit p aus z-Wert-Tabellen entnommen [16].

Da der Test beim PSA-Quotienten im Gegensatz zum PSA und zur PSA-Density dann positiv wird, wenn ein Wert *unterhalb* des cut off liegt, wurde zur Errechnung der Pearson Produkt-Moment-Korrelation gegenüber dem PSA und der PSA-Density jeweils der Kehrwert des PSA-Quotienten verwendet.

4. Ergebnisse

Insgesamt wurden **454** Patienten untersucht.

Dabei sind von 115 Patienten, denen in dem Beobachtungszeitraum mehrfach Blut abgenommen wurde (zum Beispiel bei Patienten mit Verdacht auf Prostatitis oder im Behandlungsverlauf), 2 Blutproben mit in die Beobachtung eingegangen. In der weiteren Auswertung betrachtet wurde jedoch nur der erste ermittelte Serumwert für das PSA.

Bei **45** Patienten war zum Zeitpunkt der Studie keine Prostata mehr vorhanden, das bedeutet, daß sie in die weiteren Untersuchungen nicht mit einbezogen sind.

Für weitere **19** Männer war ein Prostatakarzinom vorbekannt und behandelt.

Tabelle 6: Übersicht Diagnosegruppen mit Serumprobenanzahl und Altersverteilung

Diagnose	Prostatakarzinom	Benignes Prostata Syndrom (BPS)	BPH plus chronische Prostatitis	Akute Prostatitis	Gesunde	Z.n. Prostat-ektomie oder Cystoprostat-ektomie	Behandeltes Prostatakarzinom
Anzahl der Patienten	39	230	36	10	64	45	19
Anzahl der Proben	50	276	48	14	74	71	25
Durchschnittsalter (von-bis)	65,1 (49-93)	67,0 (31-94)	65,7 (23-81)	60,3 (37-83)	45,2 (20-69)	64,7 (40-79)	75,2 (57-90)

4.1. Durchschnittsalter aller Patienten

Das durchschnittliche Alter der 454 untersuchten Patienten betrug 63,5 Jahre, mit einer Spanne von 20 bis 94 Jahren zum Zeitpunkt der Untersuchung.

4.2. Ausgeschlossene Patienten

Von den **390** Patienten deren Daten weiter analysiert wurden, konnte 5 Patienten keine eindeutige Diagnose zugeordnet werden, bei 6 weiteren Patienten war aus unterschiedlichen Gründen (zum Beispiel bei Z. n. Rektumamputation oder multimorbidem Patienten oder Ablehnung der Untersuchung durch den Patienten) keine rektale Untersuchung erfolgt.

Nach den oben beschriebenen Kriterien des festgelegten Studiendesigns fielen damit insgesamt **11** Patienten aus der weiteren Betrachtung heraus (Ausfallquote „Drop out-Quote“ $11/390 = 2,82\%$).

Das bedeutet, daß die Daten von 379 Männern analysiert wurden.

4.3. Histopathologische Ergebnisse

Für 123 der 379 Patienten gibt es eine histopathologische Untersuchung. Diese wurde zum Teil im Rahmen einer Prostatastanzbiopsie, zum Teil als Untersuchungsergebnis der Gewebeuntersuchung nach Prostataoperationen erlangt.

4.3.1. Prostatastanzbiopsien

Insgesamt wurde bei 70 Männern eine Prostatastanzbiopsie vorgenommen. Bei 17 Männern ergab die hierbei gewonnene histologische Untersuchung das Ergebnis eines Prostatakarzinoms und es wurde im weiteren Verlauf eine radikale Prostatektomie durchgeführt (noch während des Beobachtungszeitraums), so daß das

histopathologische Ergebnis der Operation mitaufgenommen wurde, und nicht das der Prostatapunktion.

Für die statistische Auswertung bleiben also 53 Patienten mit einer Prostatastanzbiopsie.

Histologie			
Prostatakarzinom	Benigne Prostatistische Hyperplasie (BPH)	BPH + chronische Prostatitis	Akute Prostatitis
24	21	24	1

Tabelle 7: Histopathologische Ergebnisse der Prostatabiopsien (n=70).

4.3.2. Prostatagewebe aus Operationen

Bei 80 Patienten liegen histopathologische Untersuchungsergebnisse aus Operationsmaterial vor. Es waren dies 9 Patienten mit einer Cystoprostatektomie, 28 Patienten mit einer radikalen Prostatektomie, 35 Patienten mit einer transurethralen Prostataresektion, 8 Patienten mit einer transvesikalen Prostata-Adenomenukleation. Bei der weiteren Auswertung der Patientenunterlagen fanden sich bei 21 Patienten mit einem benignen Prostatasyndrom Prostata-Operationen in der Vorgeschichte (1996 oder früher). Es waren dies 19 Männer mit einer transurethralen Prostataresektion und 2 Männer mit einer transvesikalen Prostata-Adenomenukleation. Da diese histopathologischen Untersuchungen vor Studienbeginn stattfanden, wurden sie nicht mit in die Auswertung einbezogen.

Prostata-PE	Radikale Prostatektomie	Cysto-prostatektomie	Transurethrale Prostataresektion (TURP)	Transvesikale Prostataadenomenukleation (TVP)
53 (70)	28	9	35	8

Tabelle 8: Gewebeansprung der histopathologischen Untersuchungen (n=123). Eine ausschließliche Prostata-PE wurde bei 53 Patienten durchgeführt, bei 17 Patienten wurde neben einer Prostata-PE eine radikale Prostatektomie durchgeführt (insgesamt also 70 Prostata-PE).

4.3.3. Patienten ohne histopathologische Untersuchungen

Bei 256 Männern erfolgte keine histopathologische Untersuchung der Prostata.

4.4. Diagnosen und Durchschnittsalter

Zu **50** Blutproben konnte die Diagnose **Prostatakarzinom** zugeordnet werden, das entspricht **39** Patienten. Diese Patienten waren zum Zeitpunkt der Blutentnahme zur PSA-Bestimmung noch in keiner Weise therapiert worden. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit einem Prostatakarzinom betrug 65,1 Jahre (49 bis 93 Jahre).

Bei **230** Patienten konnte ein **benignes Prostatasyndrom (BPS)** anhand von anamnestischen Angaben über typische Miktionsbeschwerden und der körperlichen Untersuchung diagnostiziert werden. In dieser Gruppe wurden **276** Blutproben entnommen. Das durchschnittliche Alter bei diesen Männern lag bei 67,0 Jahren (31 bis 94 Jahr).

Für **36** Patienten wurde histologisch (durch Stanzbiopsie oder transurethrale Resektion) eine benigne prostatiche Hyperplasie mit Anteilen **einer chronischen Prostatitis** gefunden. Bei den 36 Männern dieser Gruppe wurden **48** Blutproben entnommen. Die Altersspanne lag hier von 23 bis 81 Jahren. 65,7 Jahre war das durchschnittliche Alter für diese Patientengruppe.

In **10** Fällen wurde eine **akute Prostatitis** festgestellt und behandelt. In dieser Gruppe wurden **14** PSA-Werte bestimmt. Das durchschnittliche Alter war 60,3 (37 bis 83 Jahre).

64 Patienten hatten einen völlig unauffälligen Prostata-Tastbefund und keinerlei Anhalt für eine Erkrankung der Prostata. Die Männer in dieser Patientengruppe wurden wegen anderer urologischer Erkrankungen, die den PSA-Wert nicht beeinflussten, in unserer urologischen Poliklinik behandelt oder waren zum Ausschluß einer urologischen Erkrankung vorgestellt worden. In dieser Gruppe betrug das durchschnittliche Alter der Patienten 45,2 Jahre (20 bis 69 Jahre). Für die

Kontrollgruppe ohne Anhalt für eine Prostataerkrankung wurden **74** Blutproben untersucht.

Bei **45** Patienten bestand ein Zustand nach Prostatektomie oder Cystoprostatektomie, es war also **keine Prostata** mehr vorhanden. Das durchschnittliche Alter in dieser Patientengruppe lag bei 64,7 Jahren (40 bis 79 Jahre). Bei diesen Patienten sind insgesamt **71** Blutproben entnommen worden.

19 Patienten hatten ein bereits bekanntes, **anbehandeltes Prostatakarzinom**, jedoch war bei diesen Patienten eine Prostatektomie aus verschiedenen Gründen nicht durchgeführt worden. Therapieformen in dieser Patientengruppe waren: medikamentöser oder operativer Androgenentzug, Radiatio lokal der Prostata oder gezielte Radiatio betroffener Skelettregionen bei Skelettmetastasen. In dieser Patientengruppe sind **25** Blutproben untersucht worden. Das durchschnittliche Alter in dieser Patientengruppe betrug 75,2 Jahre mit einer Altersspanne von 57 bis 90 Jahren.

4.5. Prostatagewicht

Das Prostatagewicht wurde durch transrektalen Ultraschall in zwei Ebenen gemessen und berechnet oder anhand des Untersuchungsergebnisses der rektalen Palpation bestimmt.

Bei den 398 Patienten mit einer vorhandenen Prostata betrug das durchschnittliche Prostatagewicht 33,9 g, mit einem minimalen Wert von 10 g und einem maximalen Gewicht von 144g.

In der Gruppe der Patienten mit einem *Prostatakarzinom* vor Behandlung fanden sich Prostatagrößen von 19,5 - 100 g, mit einem Median von 33 g und einem Mittelwert von 36,9 g.

Für die Patienten mit einem *benignen Prostatasyndrom* ergaben sich Prostatagewichte von 10 g bis 144 g mit einem Mittelwert von 36,6 g und einem Median von 35 g.

Die Prostatagrößen für die Patienten mit der histologischen Sicherung einer *chronischen Prostatitis* lagen zwischen minimal 15 g und maximal 120 g mit einem Mittelwert von 44 g und einem Median von 35,5 g.

Für die Patienten mit einer *akuten Prostatitis* fanden sich Prostatagewichte von 28 g bis 95 g bei einem Mittelwert von 47,4 g und einem Median von 42,5 g.

In der *Gruppe der Männer ohne nachgewiesene Prostataerkrankung* wurden Prostatagewichte von 15 g bis 35 g gemessen mit einem Mittelwert von 18,1 g und einem Median von 15 g.

Bei den Patienten mit dem bereits *anbehandelten Prostatakarzinom* wurden Prostatagewichte von 10 g bis 75 g bei einem Median von 15 g und einem Mittelwert von 20,6 g gemessen.

Bei 45 Patienten war keine Prostata mehr vorhanden bei Z. n. radikaler Prostatektomie oder Cystoprostatektomie.

Tabelle 9: Übersicht Prostatagewicht mit minimal und maximal Wert, Mittelwert und Median nach Diagnosegruppen sortiert

Diagnose	Prostatakarzinom	Benignes Prostata Syndrom (BPS)	BPH plus chronische Prostatitis	Akute Prostatitis	Gesunde /unauffällige Prostata	Z.n. Prostatektomie oder Cystoprostatektomie	Behandeltes Prostatakarzinom
Anzahl der Patienten	39	230	36	10	64	45	19
Gewicht (g) von-bis	19,5-100	10-144	15-120	28-94	15-35	-	10-75
Mittelwert (g) (Median(g))	36,9 (33)	36,6 (35)	44 (35,5)	47,4 (42,5)	18,1 (15)	-	20,6 (15)

4.6. PSA-Werte, Minimal- und Maximalwerte, Mittelwerte und Mediane

Der Mittelwert der PSA-Werte *aller Patienten* lag bei 9,0 ng/ml mit einem Minimalwert von 0,0001 ng/ml und einem Maximalwert von 1960 ng/ml. Der Median errechnete sich mit 1,5 ng/ml.

PSA-Werte bei Patienten mit einem bisher *unbehandelten Prostatakarzinom*: der Minimalwert betrug 1,25 ng/ml, der Maximalwert 1960 ng/ml mit einem Mittelwert von 76,39 ng/ml und einem Median von 9,26 ng/ml.

Die PSA-Werte der 230 Patienten mit einer *benignen prostaticen Hyperplasie* lagen zwischen 0,069 ng/ml und 21,5 ng/ml mit einem Mittelwert von 2,64 ng/ml und einem Median von 1,67 ng/ml.

Bei den 36 Patienten mit einer histologisch nachgewiesenen *chronischen Prostatitis* fand sich ein Mittelwert für das PSA von 6,59 ng/ml mit einem Minimalwert von 0,11 ng/ml und einem Maximalwert von 20,6 ng/ml. Der Median lag bei 5,95 ng/ml.

Für die Patienten mit einer *akuten Prostatitis* ließ sich ein Mittelwert von 13,74 ng/ml bestimmen mit einem Minimalwert von 3,01 ng/ml und einem Maximalwert von 24,5 ng/ml, sowie einem Median von 16,35 ng/ml.

In der *Gruppe der Männer ohne Anhalt für eine Prostataerkrankung* lag der Minimale PSA-Wert bei 0,178 ng/ml, der Maximale PSA Wert bei 5,49 ng/ml, der Mittelwert ließ sich mit 1,06 ng/ml berechnen, der Median mit 0,86 ng/ml.

In der Gruppe der *Patienten ohne Prostata* bei Z. n. Prostatektomie oder Cystoprostatektomie bewegten sich die PSA-Werte zwischen minimal 0,0001 ng/ml und maximal 5,62 ng/ml (bei Prostatakarzinom-Rezidiv) mit einem Mittelwert von 0,4 ng/ml und einem Median von 0,01 ng/ml.

Bei den Patienten mit einem bekannten und bereits (nicht operativ) *therapierten Prostatakarzinom* fanden sich PSA-Werte von 0,006 bis 9,73 ng/ml mit einem Mittelwert von 1,45 ng/ml und einem Median von 0,689 ng/ml.

Der Mittelwert der PSA-Werte der 379 Männer mit gesicherter Diagnose, mit vorhandener Prostata und ohne die Patienten mit bereits anbehandeltem Prostatkarzinom lag bei 10,632 ng/ml mit einem Minimalwert von 0,069 ng/ml, einem Maximalwert von 1960 ng/ml und einem Median von 1,88 ng/ml.

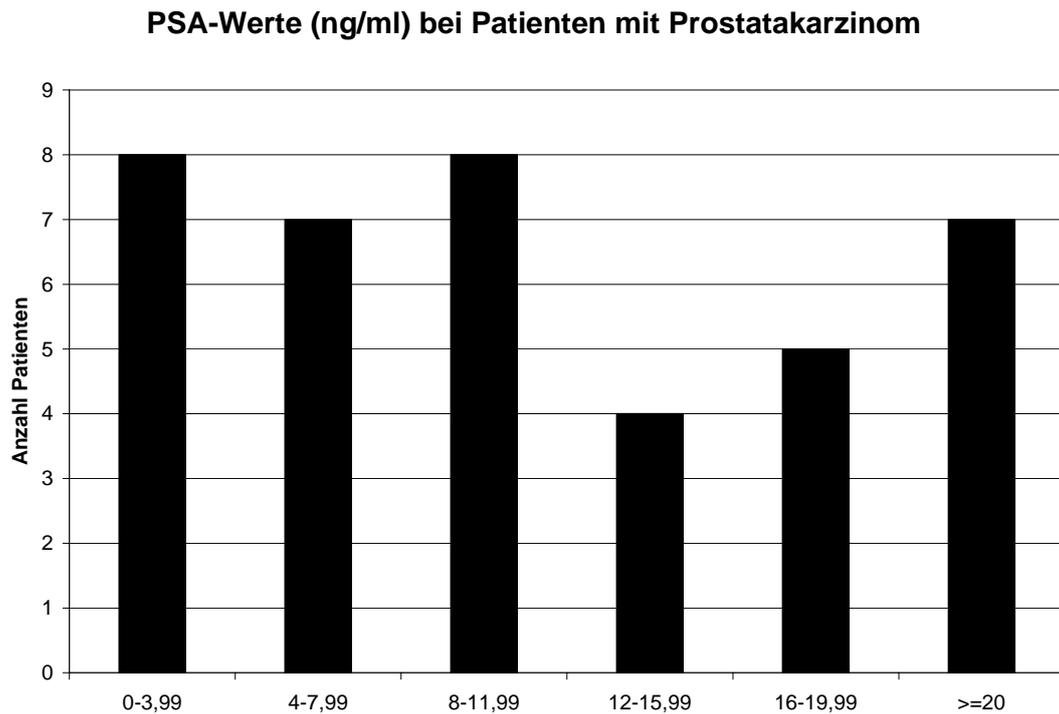


Abbildung 11: PSA-Werte (in ng/ml) bei Patienten mit Prostatakarzinom in Werteklassen.

4.6.1. Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit von der oberen Normgrenze

Für die Berechnung der Sensitivität und der Spezifität der PSA-Werte wurden nur die Patienten mit vorhandener Prostata berücksichtigt, mit gesicherter Diagnose (ohne Drop out) und ohne die Patienten mit anbehandeltem Prostatakarzinom. Das bedeutet, daß die Werte von 379 Patienten in die Berechnung mit eingegangen sind.

Von diesen 379 Patienten wurde bei 39 Männern ein Prostatakarzinom neu diagnostiziert.

Tabelle 10: Sensitivität und Spezifität des prostataspezifische Antigens für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms in Abhängigkeit von der oberen Normgrenze (alle Patienten mit gesicherter Diagnose, alle PSA Werte ohne Patienten mit Z. n. Prostatektomie oder Cystoprostatektomie)

n=379

Für PSA-Werte	> 10 ng/ml	> 4 ng/ml	>1 und <=10 ng/ml	>2 und <=10 ng/ml	>3 und <=10 ng/ml	>4 und <=10 ng/ml
Patientenzahl	37	109	229	141	104	72
Sensitivität	46,2 %	76,9 %	53,9 %	43,6 %	38,5 %	30,8 %
Spezifität	94,4 %	76,8 %	38,8 %	63,5 %	73,8 %	82,4 %
Positiver Vorhersagewert	48,7 %	27,5 %	9,2 %	12,1 %	14,4 %	16,7 %
Negativer Vorhersagewert	93,9 %	96,7 %	88,0 %	90,8 %	91,3 %	91,2 %
Patientenzahl mit Prostatakarzinom	17	29	21	17	15	12

Bei einer *weiteren Berechnung* der Sensitivität und Spezifität für die PSA Werte unterhalb von 10 ng/ml wurden *nur die Patienten mit einem PSA-Wert <= 10 ng/ml mit einbezogen*. n= 342, davon hatten 21 Patienten ein Prostatakarzinom.

Tabelle 11: Sensitivität und Spezifität für das prostataspezifische Antigen für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms in Abhängigkeit von der oberen Normgrenze, bei Patienten mit PSA-Werten ≤ 10 ng/ml (alle Patienten mit gesicherter Diagnose, PSA-Werte ≤ 10 ng/ml, ohne Patienten mit Z. n. Prostatektomie oder Cystoprostatektomie)

n=342

Für PSA-Werte	> 1 ng/ml	> 2 ng/ml	>3 ng/ml	> 4 ng/ml
Patientenzahl	229	141	104	72
Sensitivität	100 %	81 %	71,4 %	57,1 %
Spezifität	35,2 %	61,4 %	72,3 %	81,3 %
Positiver Vorhersagewert	9,2 %	12,1 %	14,4 %	16,7 %
Negativer Vorhersagewert	100 %	98 %	97,5 %	96,7 %
Patienten mit Prostatakarzinom (%)	21 (9,2%)	17 (12,1%)	15 (14,4%)	13 (18,1%)

4.7. PSA-Density

Unter der PSA-Dichte (PSA-Density) versteht man den Quotienten aus Gesamt-PSA und Prostatavolumen:

$$\text{PSA - Density} = \frac{\text{Gesamt - PSA}}{\text{Prostatavolumen}} .$$

Oberer Normwert ist 0,15 bis 0,25. Die PSA-Density wurde nur für Patienten mit einer noch vorhandenen Prostata und einer zuzuordnenden Diagnose (n=379) bestimmt.

Für die Gruppe der 230 Patienten mit der **benignen prostaticen Hyperplasie** ließen sich Werte von 0,00-0,56 für die PSA-Density errechnen, Mittelwert: 0,07.

Für die **Karzinompatienten** wurde eine PSA-Density von 0,03 bis 49,00 ermittelt, der Mittelwert der PSA-Density aller Karzinompatienten wurde mit 2,13 errechnet. Bei Betrachtung der Karzinompatienten mit einem *PSA-Wert von ≤ 10 ng/ml* (n=21) ergeben sich Werte für die PSA-Density von 0,03 bis 0,41, Mittelwert: 0,19. Berechnet man die PSA-Density nur für Patienten mit *PSA-Werten von 2-10 ng/ml* (n=17), so schwankt die berechnete PSA-Density von minimal 0,06 bis maximal 0,41, Mittelwert: 0,22.

Betrachtet man nur die 9 Patienten mit einem gesicherten Prostatakarzinom und einem *PSA-Wert von ≤ 4 ng/ml* („Normwert“) so findet man eine PSA-Density von 0,03 bis 0,16 , mit einem Mittelwert von 0,08 .

Bei den Patienten mit einer **unauffälligen Prostata** fand sich ein minimaler Wert für die PSA-Density von 0,012 und ein maximaler Wert von 0,275 mit einem Mittelwert von 0,060.

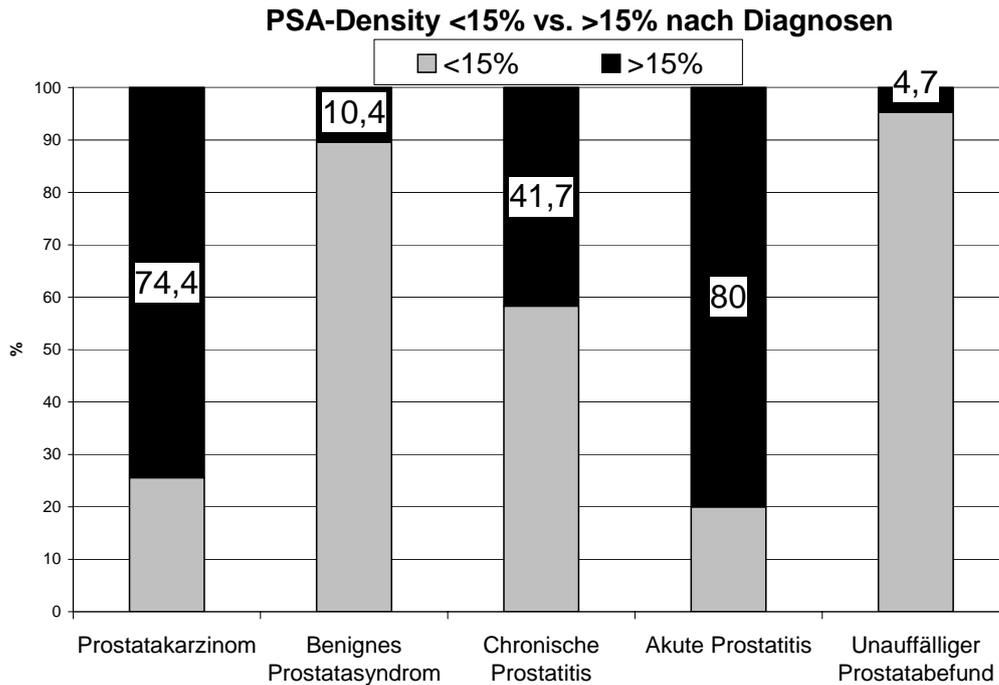


Abbildung 12: Übersicht über die PSA-Density nach Diagnosen aufgeteilt.

4.7.1. Sensitivität , Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert der PSA-Density

Berechnung der *Sensitivität und Spezifität für die PSA-Density* bei einer oberen Normgrenze von 0,25:

Es ergibt sich eine Sensitivität für die PSA-Density von 59,0%, eine Spezifität von 94,7%, ein positiver Vorhersagewert von 54,8% und ein negativer Vorhersagewert von 95,5%.

Berechnung der *Sensitivität und Spezifität für die PSA-Density* bei einer oberen Normgrenze von 0,15:

Sensitivität :74,4%, die Spezifität beträgt 86,0%, der positive Vorhersagewert 36,7% und der negative Vorhersagewert 96,9 %.

Tabelle 12: Altersspezifische Messwerte bezogen auf die altersspezifischen Referenzwerte für PSA

Alters- Klasse (Jahre)	Diagnose	Anzahl Pat.	PSA				
			Mittelwert [ng/ml]	Minimal [ng/ml]	Maximal [ng/ml]	Anteil Messwerte > altersspez. Grenze	Prozentanteil > altersspez. Grenze
40-49 alters- spezifische Grenze: 2,5 ng/ml	Prostatakarzinom	1	15,0	15,0	15,0	1 / 1	100,0 %
	BPS	14	1,08	0,33	3,12	2 / 14	14,3 %
	BPH mit chron. Prostatitis	4	1,41	0,26	4,09	1 / 4	25,0 %
	Akute Prostatitis	1	5,13	5,13	5,13	1 / 1	100,0 %
	Gesunde Kontrollgruppe	27	1,13	0,26	5,49	2 / 27	7,4 %
	Alle Diagnosen	47	1,52	0,26	15,0	7 / 47	14,9 %
50-59 alters- spezifische Grenze: 3,5 ng/ml	Prostatakarzinom	9	6,06	1,92	13,40	6 / 9	66,7 %
	BPS	33	1,85	0,13	7,69	3 / 33	10,0 %
	BPH mit chron. Prostatitis	1	7,09	7,09	7,09	1 / 1	100,0 %
	Akute Prostatitis	3	16,35	7,25	24,50	3 / 3	100,0 %
	Gesunde Kontrollgruppe	16	1,18	0,32	3,2	0 / 16	0 %
	Alle Diagnosen	62	3,07	0,13	24,50	13 / 62	21,0 %
60-69 alters- spezifische Grenze: 4,5 ng/ml	Prostatakarzinom	20	128,81	1,25	196,00	16 / 20	80,0 %
	BPS	84	2,64	0,12	16,30	14 / 84	16,7 %
	BPH mit chron. Prostatitis	12	6,86	0,64	17,10	7 / 12	58,3 %
	Akute Prostatitis	3	13,97	3,01	23,50	2 / 3	66,7 %
	Gesunde Kontrollgruppe	4	0,78	0,51	1,16	0 / 4	0 %
	Alle Diagnosen	123	23,78	0,12	196,00	39 / 123	31,7 %
70-79 alters- spezifische Grenze: 6,5 ng/ml	Prostatakarzinom	7	21,63	2,26	75,9	5 / 7	71,4 %
	BPS	75	3,20	0,07	21,5	8 / 75	10,7 %
	BPH mit chron. Prostatitis	16	7,93	0,11	20,6	9 / 16	56,3 %
	Akute Prostatitis	0	-	-	-	-	-
	Gesunde Kontrollgruppe	0	-	-	-	-	-
	Alle Diagnosen	98	5,29	0,07	75,9	22 / 98	22,5 %

Tabelle 13: Altersspezifische Messwerte bezogen auf die altersspezifischen Referenzwerte für Prostatavolumen

Alters- Klasse (Jahre)	Diagnose	Anzahl Pat.	Prostatavolumen				
			Mittelwert [ml]	Minimal [ml]	Maximal [ml]	Anteil Messwerte > Altersspez. Grenze	Prozentanteil > altersspez. Grenze
40-49 alters- spezifische Grenze: 51 ml	Prostatakarzinom	1	40,0	40,0	40,0	0 / 1	0 %
	BPS	14	29,29	20,0	40,0	0 / 14	0 %
	BPH mit chron. Prostatitis	4	21,25	15,0	30,0	0 / 4	0 %
	Akute Prostatitis	1	28,0	28,0	28,0	0 / 1	0 %
	Gesunde Kontrollgruppe	27	18,19	15,0	30,0	0 / 27	0 %
	Alle Diagnosen	47	22,43	15,0	40,0	0 / 47	0 %
50-59 alters- spezifische Grenze: 60 ml	Prostatakarzinom	9	31,17	19,50	50,0	0 / 9	0 %
	BPS	33	31,94	20,0	60,0	0 / 33	0 %
	BPH mit chron. Prostatitis	1	50,0	50,0	50,0	0 / 1	0 %
	Akute Prostatitis	3	58,33	35,0	95,0	1 / 3	33,3%
	Gesunde Kontrollgruppe	16	18,63	15,0	35,0	0 / 16	0 %
	Alle Diagnosen	62	29,96	15,0	95,0	1 / 62	1,6%
60-69 alters- spezifische Grenze: 70 ml	Prostatakarzinom	20	37,9	20,0	100,0	1/20	5%
	BPS	84	37,89	20,0	90,0	2/84	2,4%
	BPH mit chron. Prostatitis	12	41,92	20,0	90,0	1/12	8,3%
	Akute Prostatitis	3	48,33	30,0	70,0	0/3	0%
	Gesunde Kontrollgruppe	4	19,0	15,0	26,0	0/4	0%
	Alle Diagnosen	123	37,93	15,0	100,0	4/123	3,3%
70-79 alters- spezifische Grenze: 82 ml	Prostatakarzinom	7	38,71	20	87	1/7	14,3%
	BPS	75	40,44	10	144	4/75	5,3%
	BPH mit chron. Prostatitis	16	52,00	15	120	3/16	18,8%
	Akute Prostatitis	0	-	-	-	-	-
	Gesunde Kontrollgruppe	0	-	-	-	-	-
	Alle Diagnosen	98	42,20	10	144	8/98	8,2%

Tabelle 14: Altersspezifische Messwerte bezogen auf die altersspezifischen Referenzwerte für PSA-Density

Alters- Klasse (Jahre)	Diagnose	Anzahl Pat.	PSA-Density				
			Mittelwert [ng/ml/ml]	Minimal [ng/ml/ml]	Maximal [ng/ml/ml]	Anteil Messwerte > Altersspez. Grenze	Prozentanteil > altersspez. Grenze
40-49 alters- spezifische Grenze: 0,08 ng/ml/ml	Prostatakarzinom	1	0,38	0,38	0,38	1/1	100,0%
	BPS	14	0,04	0,01	0,10	2/14	14,3%
	BPH mit chron. Prostatitis	4	0,09	0,01	0,27	1/ 4	25%
	Akute Prostatitis	1	0,18	0,18	0,18	1/1	100,0%
	Gesunde Kontrollgruppe	27	0,06	0,01	0,27	4/27	14,8%
	Alle Diagnosen	47	0,07	0,01	0,38	9/47	19,2%
50-59 alters- spezifische Grenze: 0,1 ng/ml/ml	Prostatakarzinom	9	0,23	0,04	0,54	7/9	77,8%
	BPS	33	0,06	0,01	0,19	3/33	10,0%
	BPH mit chron. Prostatitis	1	0,14	0,14	0,14	1/1	100,0%
	Akute Prostatitis	3	0,31	0,18	0,54	3/3	100,0%
	Gesunde Kontrollgruppe	16	0,07	0,02	0,21	2/16	12,5%
	Alle Diagnosen	62	0,10	0,01	0,54	16/62	25,8%
60-69 alters- spezifische Grenze: 0,11 ng/ml/ml	Prostatakarzinom	20	3,51	0,03	49,0	16/20	8,0%
	BPS	84	0,07	0,00	0,32	13/84	15,5%
	BPH mit chron. Prostatitis	12	0,17	0,02	0,57	6/12	50,0%
	Akute Prostatitis	3	0,26	0,10	0,34	2/3	66,7%
	Gesunde Kontrollgruppe	4	0,04	0,03	0,08	0/4	0%
	Alle Diagnosen	123	0,64	0,00	49,0	37/123	30,1%
70-79 alters- spezifische Grenze: 0,13 ng/ml/ml	Prostatakarzinom	7	0,46	0,07	1,10	5/7	71,4%
	BPS	75	0,07	0,00	0,36	11/75	14,7%
	BPH mit chron. Prostatitis	16	0,17	0,00	0,39	9/16	56,3%
	Akute Prostatitis	0	-	-	-	-	-
	Gesunde Kontrollgruppe	0	-	-	-	-	-
	Alle Diagnosen	98	0,12	0,00	1,10	25/98	25,5%

Tabelle 15: PSA-Werte <10 ng/ml und Diagnosen-Verteilung

Diagnosen/ PSA-Werte	<10 (n=416)	1-10 (n=250)	2-10 (n=155)	4-10 (n=78)
Prostatakarzinom	21	21	17	13
Bekanntes+behandeltes Ca	19	6	5	1
BPS	225	158	97	40
BPH+chron.Prostatitis	28	21	19	16
Akute Prostatitis	4	4	4	3
Keine Prostata	44	5	3	2
Unauffällige Prostata	64	26	6	1
Drop out	11	9	4	2

4.8. Rektale Untersuchung

Bei 49 Patienten war der rektale Tastbefund positiv, das bedeutet, bei der rektalen Palpation wurden suspekte Areale festgestellt. Auf Grund des erhobenen suspekten Tastbefundes wurde allen Patienten eine sonographiegesteuerte Prostatastanzbiopsie zum Beweis oder zum Ausschluß eines Prostata Karzinoms empfohlen.

Bei 27 Patienten wurde ein Prostatakarzinom im Rahmen der weiteren Diagnostik festgestellt. Bei 10 Patienten konnte eine benigne prostatische Hyperplasie histologisch bestätigt werden. Bei 12 weiteren Patienten wurde in der histologischen Aufarbeitung neben der benignen prostatischen Hyperplasie zusätzlich eine chronische Prostatitis entdeckt.

Insgesamt konnte bei allen 49 Patienten eine Diagnosesicherung nach erhobenem suspekten Tastbefund durchgeführt werden.

4.8.1 Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert der rektalen Palpation

Anhand der erhobenen Befunde konnte eine Sensitivität der rektalen Palpation von 69,3%, eine Spezifität von 93,5%, ein positiver Vorhersagewert von 55,1% und ein negativer Vorhersagewert von 96,4% berechnet werden.

Von den 27 Patienten mit einem verifizierten Prostata Karzinom bei suspektem rektalen Tastbefund hatten 14 Männer einen PSA Wert von unter 10 µg/l. Bei vier Männern lag das PSA unter 4 µg/l (siehe Tabelle).

4.9. TRUS

Bei 206 Patienten wurde eine transrektale Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Davon war bei 48 Patienten ein suspekter Befund erhoben worden.

Berücksichtigt man auch hier die Patientengruppe nach kompletter Prostatektomie und nach begonnener Karzinomtherapie nicht, so bleiben noch 32 Patienten. Bei 24

der Männer konnte im weiteren Verlauf ein Prostatakarzinom diagnostiziert werden. Bei 3 Patienten fand sich eine benigne prostatiche Hyperplasie, bei 5 Patienten ergab die histologische Aufarbeitung ein benigne prostatiche Hyperplasie mit einer chronischen Prostatitis.

4.9.1. Sensitivität und Spezifität des transrektalen Ultraschalls der Prostata

Die Sensitivität betrug für die TRUS: 61,5%,
die Spezifität: 93,0%,
positiver Vorhersagewert: 75%,
negativer Vorhersagewert: 87,7%.

Patienten mit suspektem Befund der TRUS der Prostata und gesichertem Prostatakarzinom (n=24): 14 der 24 Patienten mit einem gesicherten Prostata Karzinom und einem suspekten Ultraschall Befund der Prostata hatten PSA-Werte unter 10 µg/l.

PSA-Wert	<4 ng/ml	4 - < 10 ng/ml	≥ 10 ng/ml
Patientenzahl	269	73	37
Prostatastanzbiopsie erfolgt bei	18	24	11
Digitale rektale Untersuchung pathologisch	12	21	16
Transrektaler Ultraschall (TRUS) pathologisch	6	15	11

Tabelle 16: Anzahl der durchgeführten Prostatastanzbiopsien, Anzahl der pathologischen digitalen rektalen Untersuchungen und transrektalen Ultraschalle aufgesplittet nach PSA-Werten.

4.10. PSA-Quotient

Alle erhobenen Daten sind im folgenden tabellarisch dargestellt.

Tabelle 17: PSA-Quotienten nach Diagnose-Gruppen unabhängig vom PSA-Wert

PSA-Quotienten nach Diagnose-Gruppen unabhängig vom PSA-Wert						
Diagnose	Prostata- karzinom	BPS	Akute Prostatitis	BPH und Chronische Prostatitis	Unauffällige/ Gesunde Prostata	Alle
Patienten	39	230	10	36	64	379
Mittelwert	12,9 %	33,4 %	25,4 %	22,7 %	35,4 %	30,4 %
Minimum	1,4 %	0,0 %	3,3 %	5,2 %	3,8 %	0 %
Maximum	37,0 %	574,3 %	142,1 %	81,8 %	103,5 %	574,3 %
Median	12,6 %	24,6 %	10,7 %	16,9 %	30,7 %	22,9 %

Cut off	15%	20%	25%
Sensitivität	66,7%	87,2%	94,9%
Spezifität	79,7%	60%	48,5%
Positiver Vorhersagewert	24,7%	20%	17,5%
Negativer vorhersagewert	95,4%	97,6%	98,8%

Tabelle 18: PSA-Quotienten nach Diagnose-Gruppen bei PSA-Werten unter 10 ng/ml.

PSA-Quotienten nach Diagnose-Gruppen bei PSA-Werten unter 10 ng/ml						
Diagnose	Prostata- karzinom	BPH	Akute Prostatitis	BPH und Chronische Prostatitis	Unauffällige/ Gesunde Prostata	Alle
Patienten	21	225	4	28	64	342
Mittelwert	15,2%	33,8%	47,7%	25%	35,4%	12,9 %
Minimum	4,4%	0%	7,8%	6,3%	3,8%	0 %
Maximum	37%	574,3%	142,1%	81,8%	103,5%	574,3 %
Median	14,3%	24,8%	20,8%	18,1%	30,7%	24,5 %

Cut off	15%	20%	25%
Sensitivität	57,1%	81%	90,5%
Spezifität	79,1%	62,9%	51,1%
Positiver Vorhersagewert	15,2%	12,5%	10,8%
Negativer vorhersagewert	96,6%	98,1%	98,8%

Tabelle 19: PSA-Quotienten nach Diagnose-Gruppen bei PSA-Werten zwischen 1 ng/ml und 10 ng/ml.

PSA-Quotienten nach Diagnose-Gruppen bei PSA-Werten zwischen 1 ng/ml und 10 ng/ml						
Diagnose	Prostata- karzinom	BPS	Akute Prostatitis	BPH und Chronische Prostatitis	Unauffällige/ Gesunde Prostata	Alle
Patienten	21	157	4	21	26	229
Mittelwert	15,2%	29,1%	47,7%	18,8%	29,8%	27,3 %
Minimum	4,4%	2,6%	7,8%	6,3%	3,8%	2,6 %
Maximum	37%	574,3%	142,1%	43,8%	103,5%	574,3 %
Median	14,3%	21,6%	20,8%	16,5%	19,6%	19,4 %

Cut off	15%	20%	25%
Sensitivität	57,1%	81%	90,5%
Spezifität	71,6%	51,4%	36,6%
Positiver Vorhersagewert	16,9%	14,1%	12,6%
Negativer vorhersagewert	94,3%	96,4%	97,4%

Tabelle 20: PSA-Quotienten nach Diagnose-Gruppen bei PSA-Werten zwischen 2 ng/ml und 10 ng/ml.

PSA-Quotienten nach Diagnose-Gruppen bei PSA-Werten zwischen 2 ng/ml und 10 ng/ml						
Diagnose	Prostata- karzinom	BPS	Akute Prostatitis	BPH und Chronische Prostatitis	Unauffällige/ Gesunde Prostata	Alle
Patienten	17	95	4	19	6	141
Mittelwert	14,9%	23,9%	47,7%	18%	33,2%	23,1 %
Minimum	5%	2,6%	7,8%	6,3%	3,8%	2,6 %
Maximum	37%	293%	142,1%	43,8%	93,8%	293,0 %
Median	14%	18,2%	20,8%	16,2%	22,2%	17,6 %

Cut off	15%	20%	25%
Sensitivität	64,7%	88,2%	88,2%
Spezifität	65,3%	42,7%	28,2%
Positiver Vorhersagewert	20,4%	17,4%	14,4%
Negativer vorhersagewert	93,1%	96,4%	94,6%

Tabelle 21: PSA-Quotienten nach Diagnose-Gruppen bei PSA-Werten zwischen 4 ng/ml und 10 ng/ml.

PSA-Quotienten nach Diagnose-Gruppen bei PSA-Werten zwischen 4 ng/ml und 10 ng/ml						
Diagnose	Prostata- karzinom	BPS	Akute Prostatitis	BPH und Chronische Prostatitis	Unauffällige/ Gesunde Prostata	Alle
Patienten	12	40	3	16	1	72
Mittelwert	14,2%	20,9%	60%	16,8%	3,8%	20,2 %
Minimum	5%	2,6%	7,8%	6,3%	3,8%	2,6 %
Maximum	37%	47,5%	142,1%	43,8%	3,8%	142,1 %
Median	14,2%	18,5%	29,1%	14,4%	3,8%	17,1 %

Cut off	15%	20%	25%
Sensitivität	66,7%	91,7%	91,7%
Spezifität	65%	40%	26,7%
Positiver Vorhersagewert	27,6%	23,4%	20%
Negativer vorhersagewert	90,7%	96%	94,1%

4.11. ROC-Analysen

4.11.1. ROC-Analysen über den gesamten PSA-Wertebereich

ROC-Kurven für PSA, PSA-Quotient und PSA-Density über den gesamten PSA-Wertebereich.

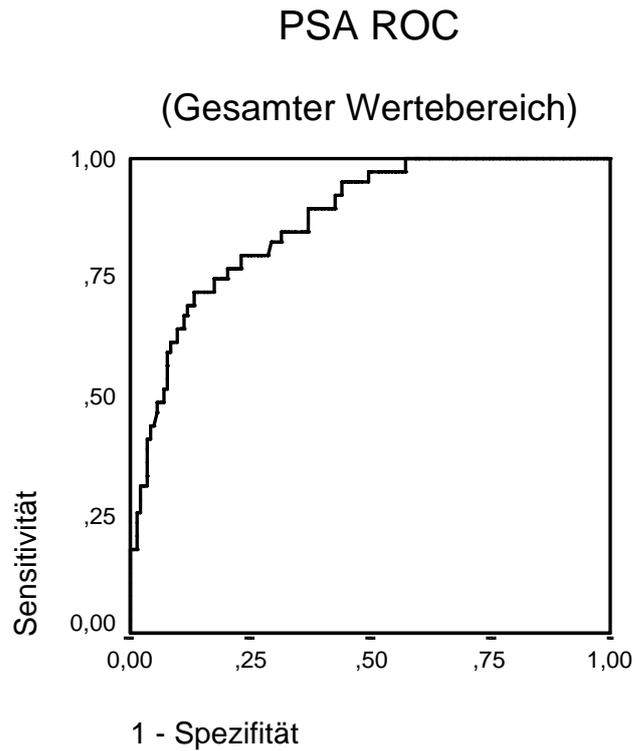


Abbildung 13: Receiver Operating Characteristic –Kurve für PSA über den gesamten PSA-Wertebereich.

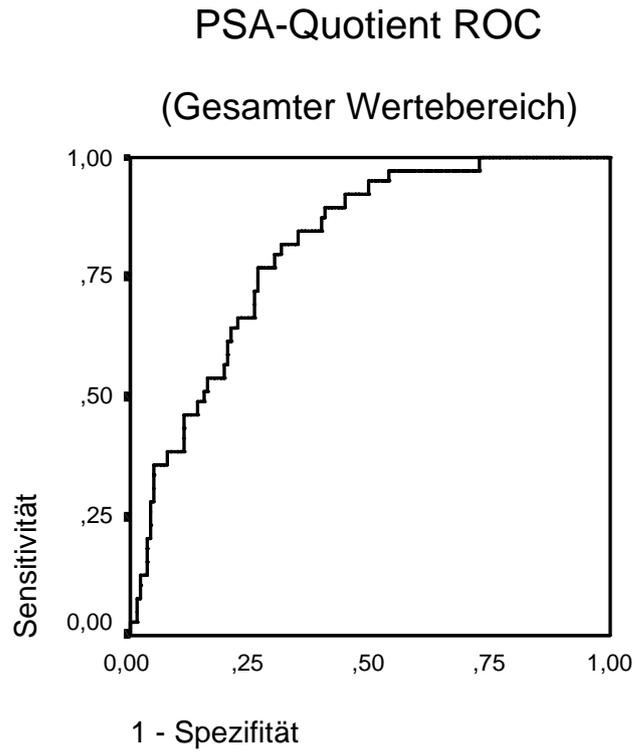


Abbildung 14: Receiver Operating Characteristic –Kurve für PSA-Quotient über den gesamten PSA-Wertebereich.

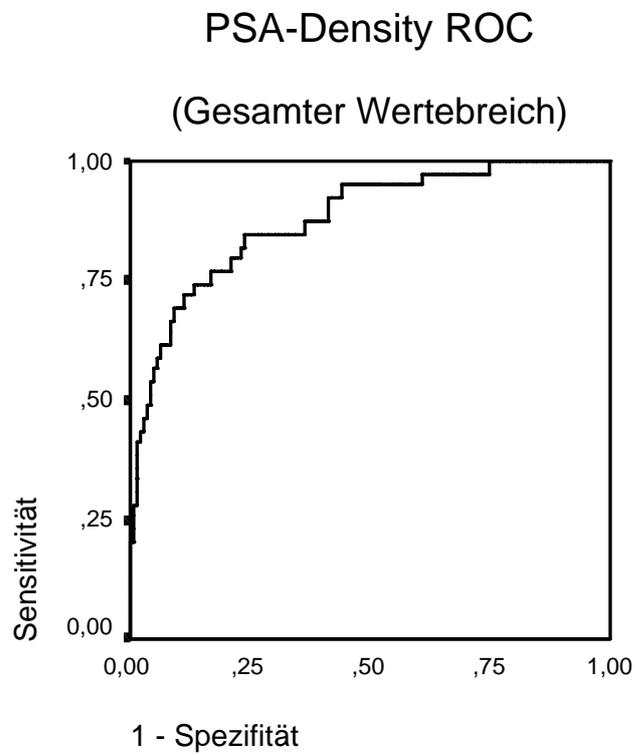


Abbildung 15: Receiver Operating Characteristic –Kurve für PSA-Density über den gesamten PSA-Wertebereich.

4.11.1.1. Signifikanztestung für ROC-Analysen über den gesamten PSA-Wertebereich

Tabelle 22: Signifikanztestung für ROC-Analysen über den gesamten PSA-Wertebereich.

	PSA vs. PSA-Quotient	PSA vs. PSA-Density	PSA-Quotient vs. PSA-Density
\bar{r}	0,217	0,913	0,262
\bar{A}	0,8395	0,8735	0,844
r	0,18	0,86	0,21
z	1,613	0,586	1,564
p	0,0537	0,2776	0,0594

4.11.2. ROC-Analysen über den PSA-Wertebereich 4-10 ng/ml.

ROC-Kurven für PSA, PSA-Quotient und PSA-Density über PSA-Wertebereich 4-10 ng/ml.

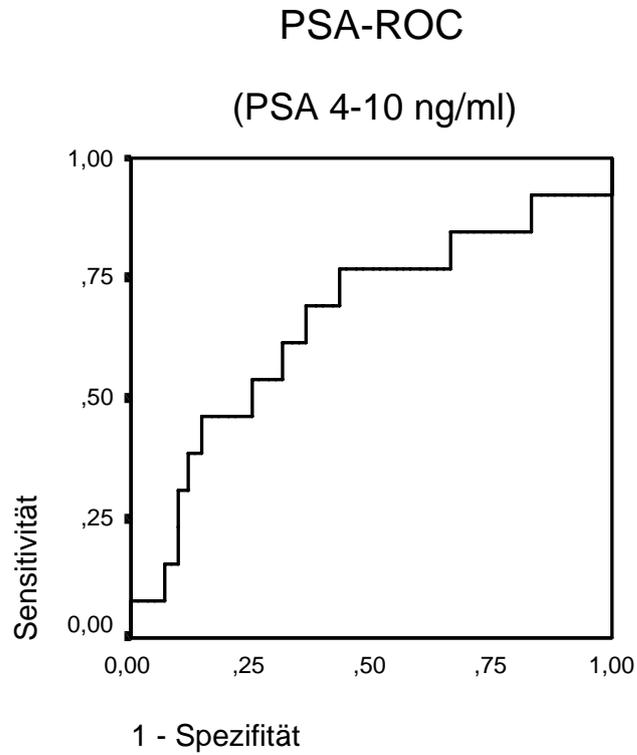


Abbildung 16: Receiver Operating Characteristic –Kurve für PSA über den PSA-Wertebereich 4-10 ng/ml.

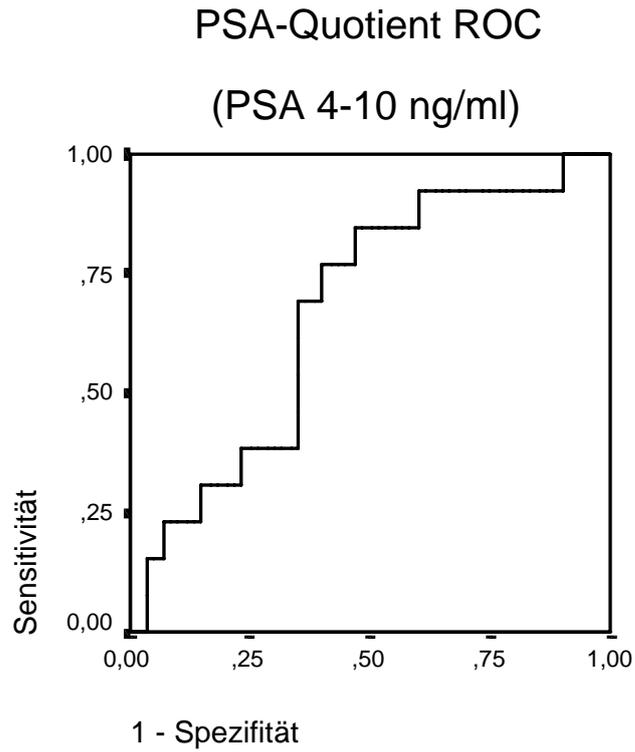


Abbildung 17: Receiver Operating Characteristic –Kurve für PSA-Quotient über den PSA-Wertebereich 4-10 ng/ml.

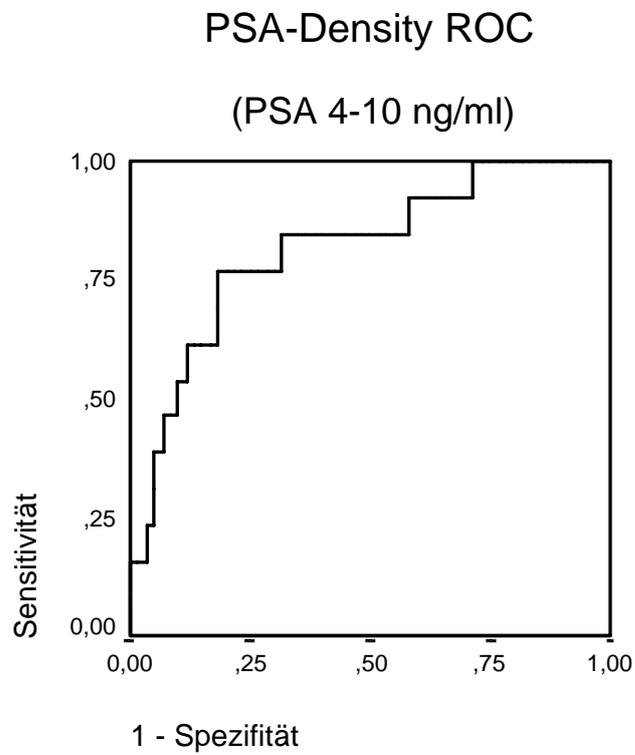


Abbildung 18: Receiver Operating Characteristic –Kurve für PSA-Density über den PSA-Wertebereich 4-10 ng/ml.

4.11.2.1. Signifikanztestung für ROC-Analysen über den PSA-Wertebereich 4-10 ng/ml

Tabelle 23: Signifikanztestung für ROC-Analysen über den PSA-Wertebereich 4-10 ng/ml

	PSA vs. PSA-Quotient	PSA vs. PSA-Density
\bar{r}	0,1065	0,3905
\bar{A}	0,665	0,7385
r	0,1	0,36
z	0,08	1,6917
p	0,5319	0,0455 *

* = *signifikant*

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Methode

Das Prostataspezifische Antigen (PSA) ist zu einem vielverwendeten Test bei Prostataanomalitäten geworden. Es kann anerkannterweise [6;28;41;90;100;100] als Screeningmethode eingesetzt werden und wird momentan nur aus Kostengründen nicht bei den Vorsorgeuntersuchungen für Männer ab dem 45. Lebensjahr routinemäßig bestimmt; eine größere Zahl von Patienten läßt jedoch den PSA-Wert inzwischen regelmäßig auf eigene Kosten ermitteln.

Bei Patienten, die in eine Urologische Klinik überwiesen werden, gehört die Bestimmung des PSA im Serum bei Männern ab dem 45. Lebensjahr zum Standard, ebenso wie eine digitorektale Palpation (digital rectal examination, DRE). Fällt bei dieser Untersuchung ein PSA-Wert über einer gewissen Grenze auf, so wird auch ohne Auffälligkeiten in der digitorektalen Untersuchung oder in der transrektalen Ultraschalluntersuchung (transrectal ultrasonography, TRUS) in der Regel eine Prostatabiopsie durchgeführt, um den erhöhten PSA-Wert weiter abzuklären.

Unglücklicherweise weist das PSA jedoch eine bekannt schlechte Spezifität auf, es ist wie der Name schon sagt prostataspezifisch, jedoch nicht karzinomspezifisch [130]: So hat sich herauskristallisiert, daß insbesondere bei Werten zwischen 4 und 10 ng/mL es praktisch keinen Zusammenhang zwischen der Höhe des PSA (in diesem engen Bereich) und dem Vorliegen eines Prostatakarzinoms gibt.

Um die Spezifität des PSA in diesem „Graubereich“ von 4 – 10 ng/mL zu erhöhen, wurden verschiedene Zusatzuntersuchungen erwogen und probiert. So zum Beispiel die sogenannte „PSA-Density“, die den Quotient zwischen PSA und Prostatavolumen bestimmt [9], oder die altersadaptierte Referenzwerte für das PSA [101]. Ein weiteres seit Anfang der 90er Jahre in einigen Studien untersuchtes Verfahren ist die Messung des freien PSA und die Ermittlung des sogenannten PSA-Quotienten (Quotient aus freiem PSA / PSA) [31;87;108;133].

5.1.1. Klinisch-chemische Untersuchungsverfahren

Ein Problem bei allen diesen Verfahren ist jedoch die Vielzahl der verwendeten Testverfahren zur Ermittlung des PSA-Wertes beziehungsweise des freien PSA. Grundsätzlich gibt es die folgenden verschiedenen Untersuchungsverfahren:

Untersuchungsverfahren: monoklonal-monoklonal Assay; monoklonal-polyklonal Assay; polyklonal-monoklonal Assay.

Assaytyp: Enzyme Immuno Assay (EIA); Enzyme Linked Immuno Solid Phase Assay (ELISA); Fluorescence Immuno Assay (FIA); Immuno Radiometric Assay (IRMA); Luminescence Immuno Assay (LIA); Magnetic Separation Assay (MSA); Radio Immuno Assay (RIA).

5.1.2. PSA-Testverfahren verschiedener Anbieter

1994 hatten in den USA nur vier Anbieter von PSA-Testverfahren eine FDA (Food and Drug Administration)-Zulassung; davon war nur *ein* Testverfahren zur Karzinomentdeckung (Screening) zugelassen, die anderen drei Testverfahren nur zu Verlaufskontrollen im Rahmen der Tumor-Nachsorge[125]. In Deutschland waren zur selben Zeit Tests von 40 verschiedenen Anbietern im Gebrauch [125].

Obwohl bekannt ist, daß nicht alle Messmethoden gleiche PSA-Konzentrationen ermitteln wird für fast alle Methoden der aus dem ersten relevant verbreiteten Test (Hybritech, Tandem-R) ermittelte Referenzbereich verwendet [125].

In diesem Zusammenhang wird der Nutzen zusätzlicher Verfahren wie PSA-Density und PSA-Quotient kontrovers diskutiert; je nach Autor und verwendeten PSA-Testverfahren bzw. untersuchter Patientengruppe zeigen sich sehr unterschiedliche Sensitivitäten/Spezifitäten bzw. ROC (receiver operating characteristic)-Analysen und demzufolge auch sehr unterschiedliche Schlußfolgerungen. Einige Autoren beschreiben eine deutliche Verbesserung der Spezifität im genannten „Graubereich“ des PSA von 4–10 ng/mL und empfehlen das freie PSA und die Errechnung des PSA-Quotienten um die Zahl invasiver Untersuchungen wie der Prostatastanzbiopsie zur

verringern [29;31;90]; andere Autoren finden keine signifikante Verbesserung und empfehlen die Beibehaltung der bisherigen Biopsiefrequenz [92;103;136].

Für die an der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universität Marburg verwendeten Kombination von Testkits für PSA und freies PSA (Immulite third Generation PSA und freies PSA Immulite der Firma DPC Biermann Bad Nauheim) stehen in der Literatur bislang keine Angaben zur Sensitivität und Spezifität zur Verfügung.

Mit dem Ziel, möglicherweise die Zahl der invasiven Untersuchungen wie Prostatastanzbiopsien reduzieren zu können, wurde die vorliegende Studie zur Ermittlung der Güte des PSA und freien PSA, bzw. PSA-Quotienten und PSA-Density an einem typischen in die Klinik überwiesenen Patientenkollektiv durchgeführt.

5.1.3. Studienschema

Die Studie wurde als prospektive Studie durchgeführt, in deren Rahmen für alle stationären und ambulanten männlichen Patienten in einem bestimmten Zeitraum bei Erstvorstellung bzw. Aufnahme PSA, PSA-Quotient und PSA-Density gemessen wurden. Eine digitale rektale Untersuchung erfolgte ebenfalls bei *allen* Patienten (bzw. wurden die 6 Patienten, bei denen sie entgegen dem Studienprotokoll nicht erfolgt war, aus der Studie ausgeschlossen). Dieses Vorgehen (prospektive Studie/konsequente Untersuchung aller Patienten in einem bestimmten Zeitraum) gewährleistet, daß das gewählte Untersuchungskollektiv nicht durch andere Faktoren selektioniert wird und bei entsprechend großer Patientenzahl valide statistische Aussagen zu diesem Patientengut möglich sind.

5.1.3.1. Patientenkollektiv

Als Untersuchungskollektiv wurden in die Klinik für Urologie und Kinderurologie der Philipps-Universität Marburg überwiesene männliche Patienten ausgewählt, da dies das Kollektiv ist, bei dem zur Klärung eines suspekten oder grenzwertig suspekten PSA-Wertes häufig für die Patienten unangenehme und belastende Prostatastanzbiopsien durchgeführt werden. In einigen anderen ähnlichen Studien wurden nur Patienten mit Prostatkarzinomen gegen Patienten mit benigner Prostatahyperplasie untersucht [29;36;90;91;138]; da zwar ein großer Teil der in der Urologie in Marburg vorgestellten Patienten aber bei weitem nicht alle unter einem benignen Prostatasyndrom (BPS) leiden, ist dies für unsere Klinik kein geeigneter Ansatz.

Da im Rahmen der prospektiven Studie jedem entsprechenden Patienten im Zeitraum vom 1.Mai 1997 bis zum 1.5.1998 eine Blutprobe zur Bestimmung des PSA-Wertes und freien-PSA-Wertes abgenommen wurde, wurden die entsprechenden Werte auch für 19 Patienten nach Prostatektomie oder Cystoprostatektomie und 45 Patienten mit anbehandeltem Prostatakarzinom bestimmt. 379 Patienten hatten jedoch sowohl eine vorhandene Prostata als auch beim Zeitpunkt der Blutentnahme kein gesichertes Karzinom (auch wenn einige unter dem entsprechenden Verdacht in die Klinik eingewiesen worden waren).

Aus der Gruppe dieser 379 Patienten erfolgten die weiteren statistischen Vergleichsberechnungen im Rahmen dieser Studie.

Diese Studie kann (und will) damit keine Aussagen über die Karzinomentdeckungsrate bzw. Güte des PSA-Quotienten und der PSA-Density gegenüber dem PSA-Wert in Bezug auf die männliche Normalbevölkerung oder das männliche Durchschnittskollektiv einer Allgemeinarztpraxis machen; dies ist angesichts der Nichtfinanzierung eines PSA-Screenings durch die gesetzlichen Krankenkassen bei den normalen Vorsorgeuntersuchungen auch nicht unbedingt sinnvoll.

Die Wahl des Patientenkollektivs ist jedoch ideal zur Abschätzung, ob zugewiesenen Patienten einer urologischen Klinik durch zusätzliche Laboruntersuchungen/ Ultraschalluntersuchungen in bestimmten Fällen eine Prostatastanzbiopsie (bei PSA-Werten im „Graubereich“) erspart werden kann.

5.1.3.2. Patientenzahl/Fallzahlschätzung

In Studien mit ähnlichen Patientengruppen, jedoch Testkits anderer Hersteller konnten bei Patientenzahlen zwischen 179 [32] 277 [91] und 413 [140] signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Untersuchungsverfahren gezeigt werden.

Im Rahmen einer Fallzahlschätzung wurde eine mindestens nötige Patientenzahl von 300 angenommen; sie konnte jedoch im Verlauf der Studie mit insgesamt 454 Patienten deutlich überschritten werden.

5.1.4. Drop out / lost for follow up-Patienten

Zur Erzielung möglichst valider Daten wurden alle Patienten ausgeschlossen, bei denen keine endgültigen/eindeutigen Diagnosen erstellt werden konnten (Patienten, die eine Stanzbiopsie der Prostata abgelehnt hatten oder bei denen eine nicht eindeutige histologische Untersuchung nicht wiederholt werden konnte, bzw. Patienten bei denen eine so schwerwiegende, limitierende Grunderkrankung vorlag, daß auch bei begründetem Verdacht auf ein Prostatakarzinom keine definitive

Diagnosesicherung erfolgte. Aus diesen Gründen wurden 5 Patienten aus der Studie ausgeschlossen.

Bei 6 Patienten war entgegen dem Studienprotokoll keine digitale rektale Palpation erfolgt, so daß auch diese Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden mussten. Die Gesamtzahl ausgeschlossener Patienten ist mit 11 von 390 (entsprechend 2,82%) für eine derartige Studie niedrig

5.1.5. Weitere Untersuchungen im Rahmen des Studienprotokolls

5.1.5.1. TRUS (transrectal ultrasonography, transrektaler Ultraschall)

Entgegen der digitalen rektalen Untersuchung, die bei allen Patienten durchgeführt wurde, wurde eine transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) bei Patienten mit nicht suspektem Tastbefund und einem PSA-Wert im Normbereich nur dann durchgeführt, wenn es Auswirkungen auf die weitere Therapie bei einer benignen prostaticen Hyperplasie (BPH) gehabt hätte (Indikation zu einer Operation, Indikation zum transurethralen bzw. offenen Vorgehen).

Dies entspricht dem routinemäßigen klinischen Vorgehen und den Empfehlungen von Cooner [37], auf unnötige transrektale Ultraschalluntersuchungen zu verzichten, da sich bei unauffälliger digitorektaler Palpation und unauffälligen PSA-Werten Karzinom-Entdeckungsraten von nur 0,2% fanden.

Bei 154 (entsprechend 40,6%) der 379 Patienten mit noch vorhandener Prostata ohne anbehandeltes Prostatakarzinom wurde eine TRUS durchgeführt, zusätzlich bei 52 Patienten (entsprechend 69,3%) aus der verbleibenden Gruppe.

5.1.5.2. PSA-Density

Die PSA-Density stellt den Quotient PSA-Wert/Prostatavolumen dar. Für die Messung des Prostatavolumen zur Ermittlung der PSA-Density wird üblicherweise eine transrektale Ultraschalluntersuchung durchgeführt [9]. Da diese aus oben genannten Gründen bei vielen Patienten in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt

wurde, wurde das Volumen zur Ermittlung der PSA-Density ersatzweise per transabdominellen Ultraschall (40 Patienten) oder aus der digitalen rektalen Untersuchung eines erfahrenen Untersuchers (einem der Ärzte der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universität Marburg) abgeschätzt.

Durch dieses Vorgehen lässt sich für jeden Studienpatienten eine PSA-Density auch ohne die aufwändige transrektale Ultraschalluntersuchung ermitteln und mit PSA bzw. PSA-Quotient statistisch vergleichen; dies ist insofern wichtig, da schon aus ökonomischen Gründen eine transrektale Ultraschalluntersuchung nicht bei jedem Patienten durchgeführt werden kann und die Güte der ersatzweise verwendeten Verfahren gegenüber dem etablierten Verfahren PSA-Wert bzw. des Verfahren PSA-Quotient getestet werden sollte.

5.1.5.3. Prostatastanzbiopsie

Bei jedem Verdacht auf ein Prostatakarzinom besteht die Indikation zur ultraschallgesteuerten Prostatastanzbiopsie.

Ein Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms besteht, wenn der Tastbefund der digitalen rektalen Palpation auffällig ist oder der PSA-Wert erhöht ist. Über den absoluten PSA-Wert, ab dem eine Prostatastanzbiopsie dem Patienten dringend empfohlen werden sollte, gibt es unterschiedliche Auffassungen. In vergleichbaren Studien [8;138] wurde ebenfalls eine Prostatastanzbiopsie ab einem PSA Wert von 10 ng/ml oder bei auffälligem Tastbefund durchgeführt. Hammerer und Huland [58] empfehlen in ihrer Arbeit ein ebensolches Vorgehen, weisen aber auch auf die Gefahr der so übersehenen Prostatakarzinome hin. Auch Jocham und Miller empfehlen in ihrem Lehrbuch: Praxis der Urologie [73] einen PSA-Cut off von 10 ng/ml um unnötige Prostatastanzbiopsie zu vermeiden.

Auf Grund der Erkenntnisse, die aus anderen Untersuchungen gewonnen wurden [25;26;29;37;119], daß unabhängig vom Palpationsbefund im PSA-Bereich 4-10 ng/ml jeder 4.-5. Mann ein Prostatakarzinom hat, gibt es mittlerweile die Empfehlung, bereits ab einem PSA-Wert >4 ng/ml dem Patienten eine Prostatastanzbiopsie anzuraten.

Obwohl dies zum Zeitpunkt unserer Untersuchung nicht der allgemeinen Empfehlung entsprach, konnte trotzdem für 74,5% der Patienten mit einem PSA-Wert > 4 ng/ml eine histologische Diagnose durch Biopsie oder Operation erreicht werden.

Aus ethischen Gründen ist es nicht zu verantworten, bei Patienten mit unauffälligen Untersuchungsergebnissen sowohl in der körperlichen Untersuchung als auch der Ultraschall-Untersuchung und des PSA-Wertes eine Prostatastanzbiopsie vorzunehmen, da es hierzu bereits zahlreiche Arbeiten mit Krebsentdeckungsraten zwischen 0-7% gibt. Die Untersuchung ist zwar nicht sehr schmerzhaft, birgt jedoch ein wenn auch geringes Risiko der Entwicklung einer Prostatitis mit allen Komplikationen und wird von den Patienten als unangenehm empfunden.

Insgesamt ist die Krebsentdeckungsrate bei Patienten mit unauffälligem Tastbefund und nicht erhöhtem PSA-Wert sehr gering. In der Literatur werden Raten zwischen 0% und 7% genannt [137,35].

Eine zwingende Indikation zur Prostatastanzbiopsie ist bei dringendem Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms gegeben. Das bedeutet, daß allen Patienten mit einem suspekten Tastbefund oder suspektem Ultraschallbefund die Prostatastanzbiopsie empfohlen werden muß, außerdem bei Patienten mit PSA-Werten im Bereich ≥ 10 ng/ml.

Nach genau diesen Kriterien wurden in der vorliegenden Arbeit Prostatabiopsien als Sextantenstanzbiopsie bei 70 Patienten durchgeführt. Die Untersuchungen wurden als Sextantenstanzbiopsie durchgeführt, da bei diesem Vorgehen die Rate an unklaren Ergebnissen (z. B.: Prostatistische intraepitheliale Neoplasien (PIN) oder sogenannten „borderline“ Läsionen) bei 3,1 % liegt. Bei einer gezielten Nachkontrolle dieser Patienten wird dann noch in etwa ein Drittel der Fälle ein Prostatakarzinom entdeckt [68].

5.1.5.4. Histologische Untersuchung von Operationspräparaten

Histologische Sicherungen wurden von Prostatagewebe von 123 Patienten gewonnen (davon bei 70 Patienten per Sextantenstanzbiopsie, von denen nur 53 in der Zahl von 123 wiedergegeben sind, da die weiteren 17 Patienten später eine Radikale Prostatektomie erhielten und die endgültige Histologie als histologische Sicherung

aufgenommen wurde). Die Gewinnung des Untersuchungsmaterials erfolgte oft auch im Rahmen von Operationen bei benigner Operationsindikation. Bei einem PSA-Wert über 4 ng/ml wurde so bei 82 von 110 Männern (entsprechend 74,5%) eine histologische Untersuchung durchgeführt; dies ist insbesondere deshalb eine sehr gute Quote, weil in Studien, in der für alle Patienten eine Histologiegewinnung vorgesehen war, 32% [26] bis 44% der Patienten [21] eine solche ablehnten. Mit der in der vorliegenden Studie hohen Quote an histologischen Sicherungen bei PSA-Werten im „Graubereich“ können die erhobenen Werte in vielen Fällen gegen den „Goldstandard“ gesetzt werden, was die Validität der statistischen Aussagen sehr steigert.

5.1.6. Verwendete statistische Verfahren

5.1.6.1. Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert

Neben einer deskriptiven Statistik wurden, wie in vergleichbaren Studien auch, für in der Literatur anerkannte Cut off-Werte für die einzelnen untersuchten Testverfahren Spezifität, Sensitivität und positiver prädiktiver Wert (positiver Vorhersagewert, PPV) errechnet, um eine Vergleichsmöglichkeit mit Literaturangaben und anderen Studien zu erzielen.

5.1.6.2. Receiver Operating Characteristic-Kurven

Die Receiver Operating Characteristic-Kurve erhält man, wenn man für alle möglichen cut off-Punkte die Sensitivität und Spezifität errechnet und die Sensitivität auf der Ordinate gegen 1 minus Spezifität auf der Abszisse aufträgt.

Die Fläche unter der Kurve (die theoretisch einen maximalen Wert von 1 annehmen kann) ist ein Maß für die Güte eines Testverfahrens; je größer die Fläche, desto besser das Testverfahren [59]. Die Wahrheitsfläche liegt genau bei 0,5. Es gibt verschiedene Möglichkeiten die Fläche unter ROC-Kurven (AUC, area under curve) statistisch zu vergleichen. *Kein* adäquates Vergleichsverfahren ist ein Vergleich der Flächen per t-test [59], auch wenn dies vereinzelt in Studien so durchgeführt worden ist [140].

Nicht zuletzt aus ökonomischen Gründen wurde für die vorliegende Studie ein von J. A. Hanley und B. J. McNeil 1983 beschriebenes Verfahren verwendet, daß insbesondere in der Radiologie zum Vergleich von bildgebenden Verfahren genutzt wird und gut etabliert ist [59]. Dieses Verfahren benötigt zwar mehrere manuelle Zwischenschritte pro Vergleichsberechnung, kann aber mit der in der Universität Marburg gebräuchlichen Statistiksoftware SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt werden.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1. Sensitivität und Spezifität

Die Verlässlichkeit eines Untersuchungsverfahrens wird durch seine Sensitivität und seine Spezifität determiniert. Im folgenden wird die Sensitivität und die Spezifität der einzelnen Untersuchungsmethoden unserer Studie diskutiert.

5.2.1.1. Digitorektale Palpation

Die digitorektale Palpation (digital rectal examination=DRE) ist die einfachste, schonendste und billigste Untersuchungsmethode zur Prostatakarzinom-Entdeckung. Sensitivität und Spezifität sind gerade bei der digitorektalen Untersuchung stark abhängig von der Erfahrung des Untersuchers. Die Angaben zur Sensitivität und Spezifität schwanken in den Literaturquellen stark. Hölzel berichtet über eine Sensitivität von 50% bei einer Spezifität von 94% [69], Catalona [26] errechnete ähnliche Ergebnisse mit einer Sensitivität von 55% und einer Spezifität von 91,1%; Richie [114] dagegen wies eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 69% für die DRE nach in einer Untersuchung an 644 Männern nach.

In unserer Studie wurden für die digitorektale Palpation eine Sensitivität von 69,3% bei einer Spezifität von 93,6% ermittelt. In Zahlen bedeutet dies, daß bei 49 Männern ein suspekter Tastbefund erhoben wurde, bei allen konnte eine weitere Diagnostik mittels ultraschallgestützter Stanzbiopsie durchgeführt werden. Bei 27 Männern wurde ein Prostatakarzinom verifiziert, für 10 Männer konnte eine benigne prostatistische Hyperplasie mit Anteilen einer chronischen Prostatitis nachgewiesen werden, bei 12 Männern fand sich lediglich eine isolierte benigne prostatistische Hyperplasie.

Das bedeutet jedoch auch, daß bei immerhin 12 der 379 Männer (mit gesicherter Diagnose, mit noch vorhandener Prostata und ohne bereits vorbehandeltes Prostatakarzinom) die Diagnose Prostatakarzinom nicht durch die rektale Palpation gestellt werden konnte. Oder anders ausgedrückt, bei negativem Tastbefund waren 93,6% der als unauffällig befundenen Prostaten auch tatsächlich frei von einem Prostatakarzinom.

Von den 27 Männern, die einen positiven Tastbefund aufwiesen, und bei denen ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde, hatten 5 Männer einen PSA-Wert von 4 ng/ml oder darunter. Das bedeutet, daß diese Malignome vor allem durch die Palpation entdeckt wurden, bei einem von diesen 5 Patienten war auch die Ultraschalluntersuchung als unauffällig befundet worden.

5.2.1.2. Transrektaler Ultraschall der Prostata (TRUS)

Insgesamt wurde bei 206 der 454 Männern eine Ultraschalluntersuchung vom Rektum aus durchgeführt.

Bei 154 unserer Patienten mit gesicherter Diagnose, noch vorhandener Prostata und noch nicht anbehandeltem Prostatakarzinom wurde eine transrektale Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Es waren dies Patienten mit suspektem Tastbefund der Prostata oder Patienten mit erhöhtem PSA-Wert zum Ausschluß oder Nachweis eines suspekten Areals in der Prostata, Patienten mit Verdacht auf eine akute Prostatitis zum Ausschluß eines Prostata-Abszesses oder Männer mit einer benignen prostaticen Hyperplasie zur Therapieplanung. Bei Männern mit palpatorisch unauffälliger Prostata und normwertigem PSA wurde kein routinemäßiger Ultraschall der Prostata durchgeführt.

Als suspekt wurden in unserer Untersuchung jegliche Unregelmäßigkeit im Echomuster der Prostata betrachtet, die nicht durch andere Faktoren wie zum Beispiel anatomische Strukturen, Gefäßreflexe, Zysten oder Artefakte zu erklären waren. Auch wenn in vielen anderen Untersuchungen [37] nur die hypoechoischen Areale als suspekt angesehen wurden, so gibt es auch Untersuchungen die zeigen, daß man 25% der Karzinome übersehen würde, wenn man nur die hypoechoischen Areale biopsieren würde [47].

Bei 32 von 154 unserer Patienten mit gesicherter Diagnose, vorhandener Prostata und ohne vorbehandeltes Prostatakarzinom war die transrektale Ultraschalluntersuchung pathologisch. Bei 24 dieser Patienten konnte im weiteren Verlauf ein Prostatakarzinom gesichert werden. Bei 3 Männern ergab die Stanzbiopsie eine benigne prostatice Hyperplasie, bei 5 Männern fand sich zusätzlich zur BPH noch eine chronische Prostatitis in der histologischen Aufarbeitung des Gewebes.

Die Sensitivität der transrektalen Ultraschalluntersuchung beträgt 61,5% die Spezifität 93,0%.

Von 24 Männern mit einem gesicherten Prostatakarzinom und einer suspekten Ultraschalluntersuchung hatten 14 Männer (das entspricht 58,3%) einen PSA-Wert unter 10 ng/ml.

In anderen Untersuchungen ergab sich für die Sensitivität 63%, bei einer Spezifität von 73% [81]. Eine Untersuchung postmortal fand sogar nur eine Sensitivität von 32% bei einer Spezifität von 64% [34].

5.2.1.3. Prostatastanzbiopsie

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde nur bei Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms, wie bereits oben erläutert, eine Prostatagewebeprobe den Patienten empfohlen.

Das bedeutet, daß wir keine histologische Sicherung der benignen Diagnosen vorgenommen haben, das heißt, wir können über falsch negative Ergebnisse keine Daten erheben.

Es gibt diesbezüglich verschiedene Untersuchungen, die alle zum Schluß kommen, daß die Krebsentdeckungsrate in einem Patientengut mit unauffälligem Tastbefund und nicht erhöhtem PSA-Wert sehr gering ist. So konnte Vallancien 1991 [137] in einer Untersuchung an 34 Patienten mit unauffälligem Tastbefund und normalem PSA-Wert bei keinem Patienten ein Prostatakarzinom entdecken. In einer ähnlichen Studie von Colberg [35] wurde bei 111 Patienten mit unauffälligem digitorektalen Tastbefund und PSA-Werten von 2,8-4,0 mg/dl eine Prostata-Stanzbiopsie durchgeführt. Hier wurde in 8 Fällen ein Karzinom gefunden.

In einer Untersuchung von Luderer [90] an insgesamt 181 Patienten mit einer ähnlichen Fragestellung wurden ebenfalls bei Patienten mit unauffälligem Tastbefund und PSA Werten im Normbereich keine histologischen Sicherungen der Diagnose gefordert.

Eine Prostata-Stanzbiopsie zum Ausschluß oder Nachweis eines Prostatakarzinoms wird routinemäßig gefordert bei Patienten mit einem suspekten Tastbefund oder einem PSA-Wert über 10 ng/ml. Bei diesen Patienten bringt die zusätzliche

Bestimmung des PSA-Quotienten keinen weiteren Vorteil, da dieser die Entscheidung zur Biopsie nicht beeinflussen würde.

Es gibt in der Literatur jedoch auch eine kontrovers geführte Debatte um den PSA-Wert ab dem eine routinemäßige Prostata-Stanzbiopsie durchgeführt werden sollte. Hier merkt man auch den Einfluß der unterschiedlicher Krebsentdeckungsraten in dem untersuchten Patientengut. Während einige Autoren im PSA-Bereich von 4 bis 10 ng/ml bereits eine Prostata-Gewebeentnahme durchführen wegen ihrer hohen Krebsentdeckungsraten von 19% [119] oder 18 % [26], so berichten andere Autoren in dieser Patientengruppe über Krebsentdeckungsraten von nur 5,5% [37] und weisen auf die hohe Anzahl von unnötigen Prostata-Stanzbiopsien hin.

Auch in unserer vorliegenden Arbeit wurden Prostata-Gewebeentnahmen nur durchgeführt bei begründetem Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Es waren dies Patienten mit suspektem Tastbefund, suspektem Ultraschall-Befund oder Patienten mit einem PSA-Wert über 10 ng/ml.

Insgesamt wurde bei 70 Patienten eine Prostata-Stanzbiopsie durchgeführt, hierbei konnte bei 24 Patienten ein Prostatakarzinom diagnostiziert werden. Bei 21 Männern fand sich eine benigne prostatiche Hyperplasie, bei 24 Männern ließ sich eine benigne prostatiche Hyperplasie mit Anteilen einer chronischen Prostatitis nachweisen, einmal wurde eine akute Prostatitis nachgewiesen bei einem Patienten mit einem PSA-Wert von 25,3 ng/ml.

5.2.1.4. PSA-Wert

Die Sensitivität und Spezifität des prostataspezifischen Antigens für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms ist abhängig von dem definierten Normbereich. Daher wird über die obere Grenze des Normalwertes für das PSA in der internationalen Literatur ausführlich und zum Teil kontrovers diskutiert.

In mehrere Studien konnte gezeigt werden, daß auch im sogenannten diagnostischen Graubereich von 4-10 ng/ml ein großer Prozentsatz der Patienten bereits an einem Prostatakarzinom erkrankt sind.

In einer der größten Untersuchungen zum Prostatakarzinom, einer Multicenterstudie von Catalona an 6630 Männern [26] wurden auch alle Männer mit nur diskret erhöhtem PSA-Wert (>4 ng/ml und <10 ng/ml) und unauffälligem Tastbefund der

Prostata mittels Quadranten-Stanzbiopsie untersucht. In dieser Gruppe fand sich bei 21% der Männer in der Histologie ein Tumornachweis.

Labrie et al. [83] schlugen einen Cutpoint von 3,0 ng/ml vor, unterhalb dem die Gefahr ein Karzinom zu übersehen nur 1,4% betrug. Partin et al. [107] wiesen nach, daß mit einem oberen Normwert von 2,8 ng/ml mehr Organbegrenzte Karzinome entdeckt werden konnten. Oesterling [36;101] empfiehlt die Anwendung von altersspezifischen Referenzwerten, so zum Beispiel einen Grenzwert von 2,5 ng/ml für Männer von 40 bis 49 Jahren und einen Grenzwert von 3,5 ng/ml für Patienten von 50 bis 59 Jahren. In der Arbeit von Vashi [36;140] aus der Arbeitsgruppe von Oesterling wurde dann ein Cutpoint von 3 ng/ml für alle Altersgruppen benutzt.

Nimmt man als oberen Grenzwert einen PSA-Wert von 4 ng/ml an, so errechnet sich für unsere Untersuchung eine Sensitivität von 76,9% bei einer Spezifität von 76,8%. Das bedeutet, daß man ausgehend von dem PSA-Wert immerhin 23,1% der Prostatakarzinome übersehen hätte. Würde man jedoch jedem Patienten mit einem PSA-Wert oberhalb von 4 ng/ml eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluß eines Prostatakarzinoms empfehlen, so würden 79 von 109 Männern (das entspricht 72,5% der Patienten mit einem PSA-Wert größer als 4 ng/ml) unnötig untersucht werden.

Andere Studien zeigten bei einem „cut off“ von 4 ng/ml eine Sensitivität von 71,9% bei einer Spezifität von 90,0% [94], hierbei wurden 2999 Männer über 5 Jahre mittels DRE, TRUS und PSA-Wert untersucht. In einer Untersuchung von Roehrborn [117] wurden für drei verschiedene Assays Sensitivität und Spezifität bestimmt. Für die Sensitivität ergab sich bei einem „cut off“ von 4 ng/ml für alle drei Testverfahren ein Wert von 68,6%. Die Spezifität der Testverfahren unterschied sich nur gering (nicht signifikant) und schwankte von 54,3% bis 62,9%. In dieser Studie wurden die Seren von 86 Patienten, die sich einer Prostataoperation unterziehen mußten (41% benigne, 59% maligne Indikation) am Morgen der Operation gewonnen und bei -80 °C aufbewahrt vor ihrer Analyse. Durch dieses Vorgehen existiert für jeden Patienten eine verlässliche histologische Aufarbeitung des Prostatagewebes, die es in dieser Form, wie oben bereits diskutiert, in unserer Untersuchung nicht gibt. Dies mag die etwas geringere Sensitivität in der Studie im Vergleich zu unseren Daten miterklären. Allerdings weist der Autor selber daraufhin, daß es durch die Patientenselektion

seiner Arbeit schwierig sein mag, die Ergebnisse mit einer Screeningstudie oder gar einer Untersuchung an der Normalbevölkerung zu vergleichen, da es dort zu einer anderen Verteilung der Diagnosen kommt und auch einen großen Anteil an gesunden Männern geben wird.

5.2.1.5. PSA-Quotient

Der PSA-Quotient wird nach der Formel:

$$\text{PSA - Quotient} = \frac{\text{Freies PSA}}{\text{Gesamt PSA}} \cdot 100.$$

Der PSA-Quotient ist in seiner Sensitivität und Spezifität nicht nur von dem PSA-Werte-Bereich aus dem die Daten der Patienten eingeflossen sind abhängig, sondern auch von dem oberen Normwert für den PSA-Quotient („cut off“).

In der Literatur schwanken die Angaben zu einem oberen Grenzwert des PSA-Quotienten zwischen 15 % und 25 %.

In einer Untersuchung von Catalona [29;36] an 113 Männern über 50 Jahren mit PSA-Werten zwischen 4,1 – 10,0 ng/ml wurde ein PSA-Quotient von 20,3% ermittelt, unterhalb dessen 90% aller Karzinome entdeckt wurden (Sensitivität = 90%).

Für diesen „cut off“ ermittelte Catalona eine Spezifität von 38,1%. In dieser Untersuchung wurden Männer mit Prostatakarzinom oder einer Prostatitis ausgeschlossen.

Dem entsprechen unserer Ergebnisse fast genau. In unserer Untersuchung ergaben sich für die Patientengruppe mit PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/ml ähnliche Ergebnisse: eine Sensitivität von 91,7% und eine Spezifität von 40% bei einem „cut off“ von 20%. Bei einem oberen Normalwert des PSA-Quotienten von 25 % änderte sich die Sensitivität nicht, sondern blieb bei 91,7 %, die Spezifität fiel auf 26,7 % gegenüber dem niedrigeren „cut off“ von 20% ab. In Zahlen bedeutet dies, daß von den 72 Patienten mit einem PSA-Wert > 4 und <= 10 ng/ml, von denen 12 Männer ein Prostatakarzinom haben, bei einem Mann das Prostatakarzinom nicht durch den PSA-Quotienten entdeckt worden wäre. Von den 60 Männern ohne Prostatakarzinom wären bei einem „cut off“ von 20 % noch 36 Männer unnötig biopsiert worden, bei

einem „cut off“ von 25 % sogar 44 Männer, wenn man den PSA-Quotienten als Indikation zur Biopsie ansieht.

In den meisten Untersuchungen zum Thema: Verbesserung der Spezifität des PSA durch den PSA-Quotienten wird andersherum argumentiert: Es wird aufgezeigt, wievielen der Männer durch die Einführung des PSA-Quotienten eine unnötige Prostata-Biopsie erspart werden konnte. Bangma [4] errechnete in seiner Untersuchung an 1726 Männern für den PSA-Quotienten von 20 % bei einem PSA-Wert von über 4 ng/ml eine Einsparung von Prostata-Biopsien um 37%, hierbei wären jedoch 11% der Prostatakarzinome übersehen worden.

In einer Arbeit aus England [92], in der nur Patienten mit einem suspekten Tastbefund oder erhöhtem PSA-Wert betrachtet wurden, wurde für einen „cut off“ von 15% im diagnostischen Graubereich des Gesamt-PSA-Wertes von 4 – 10 ng/ml sogar nur eine Sensitivität von 33% errechnet. Das bedeutet, daß unter Zuhilfenahme des PSA-Quotienten 2/3 der Prostatakarzinome übersehen worden wären.

In unserer Untersuchung wurde für einen „cut off“ des PSA-Quotienten von 15% bei Patienten mit PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/ml eine Sensitivität von 66,7% erreicht bei einer Spezifität von 65%.

In der Arbeit von Christensson [31] konnte bei einem „cut off“ von 18% für den PSA-Quotienten die Spezifität bei einer vorgegebenen Sensitivität von 90% von 55% für das PSA auf 73% für den PSA-Quotienten angehoben werden. Hier handelte es sich auch um ein selektioniertes Patientengut mit 135 Patienten mit BPH und 66 Patienten mit unbehandeltem Prostatakarzinom. Hierbei lag der „cut off“ für das Gesamt-PSA bei 5 µg/l für eine Sensitivität von 90 %. Auch hieran erkennt man wie selektioniert das untersuchte Patientengut im Vergleich zu unserer Untersuchung ist, die Sensitivität des Gesamt-PSA-Wertes unserer Untersuchung beträgt bei einem „cut off“ von 4 ng/ml lediglich 76,9 %.

Der „cut off“ des Gesamt-PSA-Wertes für die Bestimmung des PSA-Quotienten wurde in der Arbeit von Christensson auch mit 10 µg/l angegeben. In derselben Arbeit wurde für die Patienten mit PSA-Werten von 4-20 µg/l eine Spezifität von 95% erreicht bei einer Sensitivität von 71% für den PSA-Quotienten von 18%.

5.2.1.6. PSA-Density

Die PSA-Dichte (PSA-Density oder PSAD) läßt sich aus dem PSA-Wert geteilt durch das Prostata-Volumen errechnen. Die PSA-Dichte wird in ng/ml/cm^3 angegeben. Bei Patienten mit einem Prostatakarzinom ist der PSA-Wert im Verhältnis zum Gesamtvolumen meistens höher als bei Männern ohne ein Prostatakarzinom, das bedeutet, die PSA-Density ist bei Karzinom-Patienten höher als bei Männern ohne ein Prostata-Malignom [9].

Sensitivität und Spezifität der PSA-Dichte hängen von ihrem oberen Normwert ab. Bei einem oberen Normwert für die PSAD von 0,25 ergibt sich in unserer Untersuchung eine Sensitivität von 59% bei einer Spezifität von 94,7%.

Wählt man als oberen Normwert 0,15 so erhält man für die Sensitivität 74,4% und für die Spezifität 86%.

In einer Arbeit von Semjonow [126] an 229 Patienten, die nachfolgend an der Prostata bei benigner (180 Männer) oder maligner (49 Männer) Indikation operiert wurden, fand er für einen „cut off“ von 0,15 eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 56%. Bei einem „cut off“ von 0,25 errechnete er eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 82%.

In der Multicenterstudie von Mettlin [94] wurde bei einem oberen Grenzwert von 0,1 für die PSA-Density eine Sensitivität von 74,7% und eine Spezifität von 85,3% erreicht. In dieser Untersuchung waren 2999 Männer ohne vorbekannte Prostata-Erkrankungen über 5 Jahre hinweg untersucht worden. Es wurden außerdem mehrere unterschiedliche PSA-Testkits benutzt, wobei die monoklonalen direkt gleichgesetzt wurden, die polyklonalen um ein Drittel reduziert wurden für den direkten Vergleich. Eine Untersuchung von Arai [1] wies für 60 Patienten mit unauffälligem Tastbefund und PSA-Werten zwischen 4,1 und 10,0 ng/ml eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 87% bei einem „cut off“ von 0,19 nach. In dieser Untersuchung wurde das IMx Assay der Fa. Abbott verwendet. Die Ergebnisse unserer Arbeit für einen „cut off“ von 0,2 liegen mit einer Sensitivität von 66,7% und einer Spezifität von 91,8% in einem ähnlichen Bereich.

Eine Erklärung für die teilweise doch deutlichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen anderer Veröffentlichungen und unserer Untersuchung bietet sicher der unterschiedliche Studienaufbau, zwar sind in unserer Untersuchung keine Patientengruppen ausgeschlossen worden, jedoch ist mit dem Patientengut einer urologischen Klinik eine gewisse Selektion verbunden. Zum anderen ist in keiner

anderen uns bekannten Arbeit die PSA-Density mit dem von uns verwendeten Testkit bestimmt worden.

Die Nachteile der PSA-Density liegen vor allem in der Subjektivität der Volumenbestimmung der Prostata, die idealerweise per transrektalem Ultraschall erfolgen sollte. In unserer Arbeit konnte nicht bei allen Patienten eine Volumenbestimmung per Ultraschall erfolgen, es wurden auch die per DRE erhobenen Volumenangaben für die Dichtebestimmung herangezogen.

5.2.2. PSA-Werte

Der Mittelwert der PSA-Werte aller 443 Patienten (ohne „drop out“) beträgt 9,0 ng/ml. Dieser Wert scheint im Vergleich zu anderen Untersuchungen recht hoch zu sein. Aus einer Untersuchung an 2930 Männern [94] gibt es einen Mittelwert von 2,92 ng/ml mit einer Standardabweichung (SD) von 5,25 ng/ml. Zu erklären ist unser sehr hoher Mittelwert durch das Miteinbringen des maximal gemessenen PSA-Wertes von 1960 ng/ml eines Patienten mit einem metastasierten, neu diagnostizierten Prostatakarzinom. Drei weitere Patienten mit einem Prostatakarzinom weisen PSA-Werte weit über 100 ng/ml auf. Der minimal gemessene PSA-Wert aller Patienten lag bei 0,0001 ng/ml und ist ein Wert nach radikaler Prostatektomie. Der Median aller PSA-Werte ist angesichts der zum Teil extremen Meßwerte die geeignetere Bezugsgröße und liegt in unserer Untersuchung bei 1,5 ng/ml.

Bei Betrachtung der PSA-Werte nur der Patienten mit einer gesicherten Diagnose, mit noch vorhandener Prostata und ohne die Gruppe der Männer mit einem bereits anbehandelten Prostatakarzinom finden sich ein Minimalwert von 0,069 ng/ml, ein Maximalwert von 1960 ng/ml ein Mittelwert von 10,632 ng/ml sowie ein Medianwert von 1,88 ng/ml.

In einer Multicenterstudie aus Deutschland [89] mit 11644 Männern zur Karzinom-Früherkennung ergab sich ein PSA-Median von 1,4 ng/ml, dabei lagen 82,8% der PSA-Werte unterhalb von 4 ng/ml, 12,8% der PSA-Werte lagen zwischen 4 und 10 ng/ml und nur 4,4% der Werte lagen oberhalb von 10 ng/ml.

Bei unserer Untersuchung hatten 340 von 454 Patienten (das entspricht 74,9%) einen PSA-Wert kleiner oder gleich 4 ng/ml, 77 Männer (=17%) hatten einen PSA-Wert

zwischen 4 und 10 ng/ml, und 37 Patienten hatten einen PSA-Wert oberhalb von 10 ng/ml (das entspricht 8,2%). Der etwas niedrigere Anteil an Patienten mit „Normalwerten“ für das PSA und höhere Anteil an Patienten mit erhöhtem PSA-Wert im Vergleich zu der zuvor zitierten Untersuchung ergibt sich mit aus der bereits oben erwähnten Selektion des Patientenguts in einer Urologischen Klinik: es werden Patienten mit Erkrankungen der Prostata oder dem Verdacht darauf zugewiesen, diese haben dann im Vergleich zur Normalbevölkerung höhere PSA-Werte.

Betrachtet man auch hier nur die Patienten mit gesicherter Diagnose, mit vorhandener Prostata und ohne ein anbehandeltes Prostatakarzinom so haben 270 von 379 Patienten (=71,2%) einen PSA-Wert von 4 ng/ml oder darunter. 72 Männer hatten einen PSA-Wert zwischen 4 und 10 ng/ml (=19%) und 37 Männer hatten einen PSA-Wert über 10 ng/ml (das entspricht 9,8%).

5.2.3. Prostatakarzinom

5.2.3.1. Karzinomentdeckungsrate

In unserem Patientengut von 454 Patienten fanden sich 39 Männer (das entspricht 8,6% der Patienten) mit einem noch in keiner Weise behandelten Prostatakarzinom. Betrachtet man nur die Patienten mit einer vorhandenen Prostata, mit einer gesicherten Diagnose (ohne Drop out) und ohne die Patienten mit einem anbehandelten Prostatakarzinom so bleiben 379 Männer von denen bei 39 Männern ein Prostatakarzinom entdeckt wurde. Das entspricht 10,3% aller untersuchten Männer.

In mehreren Untersuchungen, unter anderem einer Multicenterstudie mit 6630 Männern [26] wurden Karzinom-Entdeckungsraten von 4,0% bei unselektioniertem Patientengut beschrieben. In der Studie von Bangma [3] wurden bei 67 von 1726 Männern Prostatakarzinome entdeckt, es handelte sich auch hierbei um ein nicht selektioniertes Patientengut, lediglich das Alter der Patienten (von 55 bis 76 Jahren) diente zur Patientenauswahl. Bekannt ist, daß bei in eine urologische Diagnostik überwiesenen Patienten die Prävalenz deutlich steigt, da eine gewisse Selektion bezüglich der Erkrankungen stattgefunden hat. Daher verwundert dieser relativ hohe

Anteil an Patienten mit einem Prostatakarzinom in einem Patientengut einer urologischen Poliklinik nicht.

In einer Untersuchung an 1807 Männern aus einer Urologischen Klinik die dorthin zur Diagnostik überwiesen worden waren fand sich eine Krebsentdeckungsrate von 14,6% [37].

5.2.3.2. Prostatakarzinom und PSA-Wert

In der vorliegenden Arbeit hatten 21 der 39 Männer mit einem Prostatakarzinom (das entspricht 53,9%) einen PSA-Wert unterhalb von 10 ng/ml, wären also nach dem allgemein anerkannten oberen Normwert von 10 ng/ml im "gesunden" Bereich gewesen. Betrachtet man nun die Histologien dieser Patienten, so fällt auf, daß 8 Männer ein nicht mehr organbegrenzttes Prostatakarzinom hatten (\geq pT3a), ein Patient hatte zusätzlich bereits Lymphknoten Metastasen. Von den 13 Männern mit einem organbegrenzten Prostatakarzinom hatte ein weiterer Patient Lymphknotenmetastasen in der Fossa obturatoria.

Bei 7 Patienten aus der Gruppe mit Prostatakarzinom und einem PSA-Wert $<$ 10ng/ml war die digitorektale Untersuchung unauffällig.

Bei 8 Männern mit einem Prostatakarzinom war der PSA-Wert 4 ng/ml oder niedriger. Vier von diesen Patienten hatten sogar einen PSA-Wert unter 2 ng/ml.

Bei 3 Männern mit PSA-Werten unterhalb von 4 ng/ml konnte die Diagnose Prostatakarzinom erst inzidentell im Rahmen einer Prostata-Operation aus anderem Grund gestellt werden. Zweimal im Rahmen einer Prostataresektion bei Patienten mit obstruktiven Miktionsbeschwerden und dem Verdacht auf eine benigne prostatiche Hyperplasie, bei diesen Männern betrug die PSA-Werte 1,92 ng/ml bzw. 1,25 ng/ml. Sowohl die digitorektale Palpation als auch die transrektale Ultraschalluntersuchung präoperativ waren bei diesen beiden Männern unauffällig. Ein Prostatakarzinom wurde im Rahmen einer Zystoprostatektomie bei Blasenkarzinom entdeckt, bei diesem Mann lag das präoperativ bestimmte PSA bei 2,31 ng/ml, auch hier fanden sich in der rektalen Palpation und im Ultraschall keine Pathologika.

5.2.3.3. Rektale Untersuchung, transrektale Sonographie und Prostatakarzinomdiagnostik

Im „diagnostischen Graubereich“ der PSA Werte unter 10 ng/ml konnten durch die rektale Palpation und den transrektalen Ultraschall insgesamt 16 Patienten mit einem Prostatakarzinom diagnostiziert werden, davon 12 Patienten bei denen sowohl die rektale Palpation als auch der TRUS auffällig waren. Bei 2 Männern war nur der transrektale Ultraschall suspekt und die rektale Palpation als unauffällig beschrieben worden, bei einem der Patienten lag der PSA-Wert mit 3,02 ng/ml im sicher asuspekten Bereich und das Prostatakarzinom wäre ohne den suspekten Ultraschallbefund nicht entdeckt worden. Bei dem anderen Patienten betrug der PSA-Wert 7,54 ng/ml und lag damit über den altersspezifischen Referenzwerten (Patientenalter 58 Jahre). Da diese in unserem Labor jedoch nicht routinemäßig angegeben werden, hätte das Prostatakarzinom ohne die TRUS übersehen werden können.

Bei 2 Männern war zwar der Tastbefund malignomverdächtig, aber im transrektalen Ultraschall fand sich kein korrelierendes Suspizium.

5.2.4. Positiver prädiktiver Wert (PPV)

Der positive Vorhersagewert bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Erkrankung bei positivem Testergebnis auch wirklich vorliegt.

5.2.4.1. PPV für PSA

Der positive Vorhersagewert des Prostataspezifischen Antigens ist in der vorliegenden Untersuchung stark abhängig von dem gewählten Schwellenwert für die obere und untere Normgrenze („cut off level“). Er schwankt von minimal 9,2% bei einem PSA-Wert zwischen 1 ng/ml und 10 ng/ml bis maximal 48,7% bei PSA-Werten >10 ng/ml.

Nimmt man als obere Normgrenze für einen unauffälligen PSA-Wert 4ng/ml an, so liegt der PPV bei 27,5%.

In der Literatur finden sich hierzu unterschiedliche Angaben, in einer Multicenterstudie [89] aus dem Jahr 1997 wurde an 11644 Männern ein PPV von 17% bei einem oberen „cut off“ von 4 ng/ml bestimmt. Dieses sehr niedrige Ergebnis des positiven Vorhersagewertes auch im internationalen Vergleich wird durch die sehr unterschiedlichen Prostatabiopsie-Techniken erklärt. Der Autor selber weist daraufhin, daß nur bei 47 % der Patienten die einer Biopsie zugestimmt haben, auch eine Sextanten-Biopsie der Prostata durchgeführt wurde. Bei 46 % der Männer wurden weniger als 6 Stenzen entnommen. In mehreren Arbeiten zur Prostatastanzbiopsie [68] konnte gezeigt werden, daß die diagnostische Genauigkeit von der Anzahl der Prostata-Biopsien abhängig ist. Kritisch anzumerken bleibt außerdem, daß nur bei 47,7% der Patienten mit einem suspekten Tastbefund oder einem PSA-Wert oberhalb von 4 ng/ml die laut Studienprotokoll geforderte histologische Sicherung erfolgte.

In einer anderen Muticenterstudie aus Spanien [38] an der 18 Kliniken mit 2054 ambulanten Patienten über 50 Jahren teilnahmen, wurde ein positiver Vorhersagewert von 22,6% bei einem „cut off“ von 3 ng/ml und ein PPV von 24% bei einem „cut off“ von 4 ng/ml errechnet. In dieser Untersuchung fand sich bei einem „cut off“ von 10 ng/ml ein PPV von 46,2%.

In der schon mehrfach zitierten Arbeit von Catalona [26] aus dem Jahr 1994, in der im Rahmen einer Multicenterstudie 6630 Männer über 50 Jahre untersucht wurden, wird der positive Vorhersagewert bei einem Grenzwert von 4 ng/ml sogar mit 31,5% angegeben. Zu diesem Ergebnis bleibt kritisch anzumerken, daß nur 686 der 983 Männer (das sind 69,8%) mit PSA-Werten oberhalb von 4 ng/ml trotz anders lautendem Studiendesign, eine Prostata-Biopsie durchführen ließen.

In unserer Untersuchung wurde bei 82 von 110 Männern mit einem PSA-Wert über 4 ng/ml eine histologische Sicherung durchgeführt, das entspricht 74,5%. Diese histologischen Untersuchungen erfolgten oft auch im Rahmen von Operationen bei benigner Operationsindikation. Dies ist sicherlich als Vorteil unserer Daten zu sehen, eine Selektion unserer urologischen Patienten ist nicht erfolgt. Wir haben dadurch einen relativ hohen Anteil an Patienten mit PSA-Werten oberhalb von 4 ng/ml bei denen eine histologische Sicherung vorliegt, auch wenn diese nicht immer durch eine Sextanten-Biopsie erhoben wurde, sondern uns auch oft durch die Aufarbeitung des Operationsmaterials zur Verfügung steht. Auch in anderen als den oben aufgeführten

prospektiven Untersuchungen haben bis zu 43 % der Studienpatienten eine histologische Sicherung abgelehnt [21].

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der positive Vorhersagewert alleine des prostataspezifischen Antigens für einen „cut off“ von 4 ng/ml in allen Literaturangaben mit Zahlen von 20-31% doch eher gering ist, so daß mit der PSA-Bestimmung ohne Zusatzinformationen zuviele unnötige Prostatabiopsien initiiert werden und eine große Verunsicherung bei den Patienten geschaffen wird.

5.2.4.2. PPV der PSA-Density

Der positive Vorhersagewert der PSA-Density ist abhängig von der gewählten oberen Normgrenze der PSA-Density. Nimmt man als oberen Grenzwert 0,25, so erhält man für unsere Untersuchung einen PPV der PSA-Density von 54,76%. Bei einer oberen Grenze von 0,15 errechnet sich ein positiver Vorhersagewert von 36,71%.

In der retrospektiven Analyse von Ciatto [32] ergibt sich ein positiver Vorhersagewert für die PSA-Dichte bei einem „cut off“ von 0,15 von 42,0% für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms, bei einem „cut off“ von 0,2 berichten die Autoren über einen PPV von 59,2%. In einer Untersuchung von Arai [1] an 60 asymptomatischen Männern mit unauffälligem rektalen Untersuchungsbefund und PSA-Werten von 4,1 bis 10,0 ng/ml, die alle per ultraschallgesteuerter Sextanten-Stanzbiopsie untersucht wurden, wurde bei 8 Patienten ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Der positive prädiktive Wert der PSA-Density für einen Grenzwert von 0,19 lag in dieser Untersuchung bei 46%.

Für unsere Untersuchung ergab sich bei einem „cut off“ von 0,2 ein ähnlicher Vorhersagewert von 48,1%.

5.2.4.3. PPV für DRE

In unserer Untersuchung betrug der positive Vorhersagewert der digitorektalen Palpation 55,1%.

Hier gibt es eine auffallende Diskrepanz zu anderen Untersuchungen, in denen der positive Vorhersagewert der DRE alleine nicht höher als 16% war [89]. In

Kombination mit dem PSA-Wert fand sich ein positiver Vorhersagewert von 50%. Auf die Kritikpunkte der Arbeit wurde bereits im Kapitel „PPV des PSA“ hingewiesen. Zusätzlich sollte noch beachtet werden, daß es sich um Daten von 963 teilnehmenden Urologen handelt, also sicher eine sehr inhomogene Datenmenge vorliegt. Das sieht man unter anderem auch daran, daß bei 16,5% der Patienten die laut Studienprotokoll eine histologische Sicherung hätten erfahren müssen, diese von den behandelnden Urologen nicht durchgeführt wurde, da sie für unnötig gehalten wurde. Weitere 18,7% der Patienten mit suspekten Befunden konnten bei fehlenden Dokumentationen nicht weiter ausgewertet werden. Sicherlich liegt hierin ein Vorteil unserer Untersuchung, da es sich nur um ein beteiligtes Zentrum handelt, und der Informationsverlust durch „missing data“ dadurch sehr gering ist. (siehe auch „Drop out“)

In der oben bereits erwähnten Multicenterstudie aus Spanien [38] fand sich ein PPV der digitorektalen Palpation von 43,7% .

In der Untersuchung von Catalona fand sich ein positiver Vorhersagewert von 21% für die digitorektale Palpation alleine [26]. In dieser Untersuchung wurden Patienten mit einer typischen urologischen Vorgeschichte (z. B.: Prostatakarzinom, akute Prostatitis oder Harnwegsinfekte) ausgeschlossen.

Hier findet sich sicherlich eine Erklärung für den hohen positiven prädiktiven Wert unserer Untersuchung, da es sich bei unseren Patienten ausschließlich um zugewiesene urologische Patienten handelt, wenn auch nicht ausschließlich um Patienten mit Erkrankungen der Prostata.

Es gibt Studien mit einem ähnlich hohen positiven Vorhersagewert wie dem in unseren Ergebnissen. 46,3% in den Untersuchungen von Benson [9], und 51% in einer Patientenserienuntersuchung von Babaian [2]. In einer anderen Untersuchung aus Florenz in der die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden wie DRE, TRUS, PSA, PSA-Density und PSA-Quotient gegenübergestellt wurden ergab sich ein positiver Vorhersagewert von 82,9% für die rektale Palpation der Prostata [32].

Allgemein anerkannt ist die Tatsache, daß die Güte der digitorektalen Palpation stark Untersucher abhängig ist und hierbei sicher die Erfahrung eines Untersuchers eine große Rolle spielt. In der schon mehrfach zitierten Untersuchung von Catalona [26] weist der Autor selber auf die unterschiedlichen Ergebnisse der teilnehmenden Studienzentren hin: die Ergebnisse schwankten je nach Klinik zwischen 12 und 27 %.

5.2.4.4. PPV für TRUS

Bei der Auswertung unserer Untersuchungsergebnisse erhält man einen positiven Vorhersagewert für die transrektale Ultraschalluntersuchung von 75%.

In anderen Untersuchungen ist der positive Vorhersagewert der transrektalen Ultraschalluntersuchung deutlich niedriger. So wurde in einer Untersuchung aus Japan an 171 Männern mit obstruktiven Miktionsbeschwerden bei 78 Männern ein auffälliger (hypoechoischer) Ultraschallbefund erhoben, von diesen hatten 23 ein Prostatakarzinom, das entspricht einem positiven Vorhersagewert von 29,5% [54]. In der Untersuchung wurde bei allen Patienten ohne weitere Selektion eine TRUS der Prostata durchgeführt. Eine andere Arbeit bestätigt den sehr niedrigen positiven Vorhersagewert von 30,6 % [134]. In einer Untersuchung aus Italien wurde ein PPV von 56,3% für die TRUS errechnet [32].

Der deutlich höhere positive prädiktive Wert in unserer Untersuchung läßt sich sicher auch durch die sehr enge Selektion der Patienten zur transrektalen Ultraschalluntersuchung erklären. Nur bei einer Abwägung einer Therapie/Operations-Indikation oder einem nicht unauffälligen Untersuchungsbefund der rektalen Palpation und der PSA-Bestimmung wurde eine transrektale Ultraschalluntersuchung durchgeführt.

5.2.4.5. PPV für PSA-Quotient

Der positive Vorhersagewert des PSA-Quotienten ist abhängig sowohl vom angenommenen oberen Normwert des PSA-Quotienten, als auch vom PSA-Bereich in dem man das freie PSA bestimmt und den PSA-Quotienten berechnet.

Berechnet man den PPV vom PSA-Quotienten unabhängig von PSA-Grenzwerten, das heißt für alle bestimmten PSA-Werte, so bekommt man bei einem „Cut off“ für den PSA-Quotienten von 15% einen positiven Vorhersagewert von 24,7%. Nimmt man als oberen Grenzwert für den PSA-Quotienten 20% an, so reduziert sich der PPV auf 20%, bei einem oberen Normwert für den PSA-Quotienten von 25% errechnet sich ein positiver Vorhersagewert von 17,5%. In der Untersuchung von Ciatto [32] ergaben sich positive Vorhersagewerte von 34,9% bei einem PSA-Quotienten von 20% und für einen PSA-Quotienten von 15% errechnete sich ein positiver

Vorhersagewert von 40%. In dieser retrospektiven Studie wurden die Ergebnisse von 179 Biopsien untersucht. Patienten mit PSA Werten unterhalb von 2,5 ng/ml wurden nicht weiter untersucht (es wurde auch keine digitorektale Palpation vorgenommen), Biopsien wurden bei allen Patienten mit einem PSA Wert oberhalb von 4 ng/ml oder suspekten Untersuchungsergebnissen der DRE oder der TRUS vorgenommen. Dieser Studienaufbau mag die höheren positiven Vorhersagewerte unserer Studie gegenüber mit erklären.

Geht man jedoch davon aus, das man bei einem PSA-Wert oberhalb von 10 ng/ml keine weitere Entscheidungshilfe benötigt, um die Indikation zu einer Prostatastanzbiopsie zu stellen, ist die Bestimmung des freien PSA und die Berechnung eines Quotienten in diesen PSA-Bereichen nicht notwendig. Das bedeutet, daß man nur für den „diagnostischen Graubereich“ zwischen 4 ng/ml und 10 ng/ml eine Zusatzinformation benötigt. Dafür berechnet sich ein PPV von 27,6 % für den PSA-Quotienten von 15%, bei einem oberen Normwert von 20% von 23,4% und wenn man mit einem oberen Normwert von 25% für den PSA-Quotienten rechnet, so erhält man einen positiven Vorhersagewert von 20%.

5.2.4.6. PPV für die Kombination PSA-Wert > 4 ng/ml und suspekter Tastbefund

Bei einer Berechnung des positiven Vorhersagewertes für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms für die Kombination PSA-Wert über 4 ng/ml und positiver Tastbefund der digitorektalen Palpation ergab sich ein Wert von 61% in unserer Untersuchung. Der negative Vorhersagewert errechnete sich mit 89%.

In der Literatur finden sich positive Vorhersagewerte für die Kombination der beiden Untersuchungsparameter von 46,5% [54] bis 50% [89]. In der Multicenterstudie von Catalona [26] ergab sich ein positiver Vorhersagewert von 48,5% für die Kombination von suspektem Tastbefund und PSA-Wert > 4ng/ml.

5.2.4.7. PPV für die Kombination PSA-Wert > 4 ng/ml, suspekter Tastbefund und suspekter TRUS

Bei einer Kombination der drei Bedingungen PSA-Wert größer 4 ng/ml, suspekter Tastbefund und suspekter Ultraschallbefund findet sich ein positiver Vorhersagewert von 77,3% bei einem negativen Vorhersagewert von 85,1%.

In anderen Untersuchungen fand sich ein positiver Vorhersagewert bei Kombination der drei Parameter von 64,3% [54]. In der Multicenterstudie von Catalona wurde ein positiver Vorhersagewert von 54,7 % errechnet für die Kombination der drei Verfahren.

5.2.5. Receiver-Operator-Characteristics (ROC)

Um die Güte verschiedener Testverfahren miteinander zu vergleichen ist die Receiver-Operator-Characteristic Kurve mit der Flächenbestimmung unter der Kurve (Area under the curve = AUC) das geeignete Testverfahren. [59]. Hierbei weist das perfekte Testverfahren eine Fläche unter der Kurve (AUC) von 1 auf, während eine Fläche von 0,5 einen fehlenden diskriminatorischen Wert aufzeigt.

In unserer Untersuchung wurden Receiver-Operator-Characteristics-Kurven erstellt für die Testverfahren: PSA-Wert, PSA-Quotient und PSA-Density.

Die ROC-Kurven der PSA-Werte, PSA-Quotienten und der PSA-Density zeigen eine Abhängigkeit von dem ausgewählten PSA-Bereich innerhalb dessen die untersuchten Patienten miteingebracht werden sollen.

5.2.5.1. ROC des PSA, PSA-Quotienten und der PSA-Density für alle PSA-Werte

Für die ROC-Kurve des PSA-Wertes ließ sich eine Fläche unter der Kurve (Area under the curve = AUC) von 0,869 errechnen, für die ROC-Kurve des PSA-Quotienten ermittelten wir eine AUC von 0,810, für die ROC-Kurve der PSA-Density eine Fläche von 0,878. Im Vergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Testverfahren wenn man alle PSA-Werte betrachtet.

Damit ist in unserem Patientenkollektiv die PSA-Density das beste Verfahren, der PSA-Quotient das schlechteste, wenn der gesamte PSA-Wertebereich betrachtet wird.

Die Unterschiede sind jedoch gering und nicht signifikant: PSA gegen den PSA-Quotienten zeigt ein p von 0,0537, PSA-Wert gegen die PSA-Density hat einen p-Wert von 0,2776, der PSA-Quotient gegen die PSA-Density zeigt ein p von 0,0594. In einer Arbeit von Jung [76] wurde an 202 Patienten eine signifikant bessere AUC des PSA-Quotienten gegenüber dem Gesamt-PSA nachgewiesen. In dieser retrospektiven Arbeit wurden jedoch nur Patienten mit einem gesicherten Prostatakarzinom, Patienten mit einer histologisch gesicherten BPH und Patienten mit einer histologisch gesicherten, chronischen Prostatitis berücksichtigt. Diese Patienten wurden dann nach Diagnosegruppen getrennt betrachtet, ohne Einschränkung der PSA-Werte. Die AUC des Gesamt-PSA war mit 0,8072 kleiner, die AUC des PSA-Quotienten mit 0,8490 größer als die entsprechenden Flächen in unserer Arbeit. Interessant ist an dieser Arbeit, daß sie eine der wenigen Arbeiten ist, in denen ein ähnliches Testkit, wenn auch nicht genau das gleiche, wie in unserer Arbeit verwendet wurde (PSA Immulite DPC).

5.2.5.2. ROC des PSA, PSA-Quotienten und der PSA-Density für PSA-Werte zwischen 4 und 10 ng/ml (diagnostischer Graubereich)

Für die Receiver Operator Characteristic des PSA-Wertes ergab sich hier eine AUC von 0,662, für die ROC des PSA-Quotienten ermittelten wir eine AUC von 0,671 und für die ROC der PSA-Density ergab sich eine AUC von 0,815.

Für die Testverfahren PSA-Wert und PSA-Quotient ergab sich ein Unterschied weit entfernt von jeglicher Signifikanz ($p=0,5319$). Für die PSA-Density ließ sich dagegen gegenüber dem PSA-Wert ein signifikanter Unterschied mit einem p von 0,0455 zugunsten der PSA-Density nachweisen. Damit ist die PSA-Density das signifikant bessere Verfahren.

Das bedeutet, daß auch im sogenannten „diagnostischen Graubereich“, d. h. im PSA-Werte Bereich von 4-10 ng/ml der PSA-Quotient keine signifikante Verbesserung der Prostatakarzinom-Entdeckung bietet. Nur die PSA-Density, also der Quotient aus Prostatavolumen und PSA-Wert erbrachten hier einen signifikanten Vorteil gegenüber dem PSA-Wert alleine.

Im Gegensatz zu verschiedenen anderen Arbeiten konnte in unserer Arbeit kein signifikanter Vorteil mit dem PSA-Quotienten erzielt werden.

Betrachtet man jedoch Arbeiten in denen die AUC des PSA-Quotienten signifikant besser als die des Gesamt-PSA ist, so fällt zum Beispiel bei der Arbeit von Vashi [140] eine sehr kleine AUC des Gesamt-PSA von 0,52 auf, was bedeutet, daß es fast keinen Zusammenhang zwischen PSA und und Prostata-Carcinomen bei diesem Test und dieser Patientengruppe gibt. Dies ist möglicherweise ein Problem des verwendeten PSA-Testkits (AxSym PSA Assay) oder auch der selektionierten Patientengruppe. Daraus resultierend ergibt sich für dieses Testkit und diese Patientengruppe eine signifikante Differenz zur AUC des PSA-Quotienten (0,71). Die Signifikanzanalyse der AUC gegeneinander ist in dieser Studie zudem noch mit dem für ROC-Kurvenvergleiche nicht adäquaten t-Test durchgeführt worden [59], was die Aussage noch fragwürdiger macht.

In unserer Arbeit ist die AUC des Gesamt-PSA im selben PSA-Bereich (4,1-10,0 ng/ml) mit 0,662 deutlich höher als in der zuvor zitierten Arbeit, daß bedeutet, das in unserer Arbeit das Gesamt PSA besser zwischen einem Karzinom und einem Nicht-Karzinom unterscheiden konnte. In der Arbeit von Vashi waren nur Patienten mit BPH (54%) und Prostatakarzinom (46%) in die Betrachtung mitaufgenommen worden. Patienten mit einem PSA-Wert unterhalb von 2 ng/ml sind nicht betrachtet worden. Auch in einer Arbeit von Catalona [29] wurden nur Patienten mit einer histologisch gesicherten BPH (63/113) und Männer mit einem gesicherten Prostatakarzinom (50/113) mit eingebracht. Dieser Studienaufbau wäre für unserer Fragestellung nicht sinnvoll gewesen, da wir nicht zwischen BPH und Prostatakarzinom unterscheiden wollen, sondern Prostatakarzinome auch in einer heterogenen Patientengruppe erkennen wollen.

5.2.6. Unterschiedliche Testkits erschweren den direkten Vergleich

Unsere Labordaten wurden mit dem PSA Third Generation-Immulite Testkit beziehungsweise mit dem freies PSA –Immulite Testkit erhoben. Nur in wenigen Arbeiten wurde das 3rd Generation PSA Immulite Testkit verwandt, und dann zumeist bei einem stark selektionierten Patientengut (nur Prostatakarzinom und BPH).

In den meisten Arbeiten wurden die PSA-Werte mittels dem monoklonalen Tandem-R PSA Assay der Firma Hybritech Inc. erhoben. Die allgemein anerkannten Referenzwerte für das Gesamt PSA von 0-4 ng/ml als unauffällig, 4-10 ng/ml als

„Graubereich“ und größer 10 ng/ml als sicher suspekt, wurden ebenfalls für den Tandem-R-PSA Assay errechnet. Viele Anbieter von PSA-Testkits machen keine Angaben zu den Referenzbereichen ihrer Testkits, so auch die Firma DPC Biermann, die empfiehlt, eigene Referenzwerte zu ermitteln.

In manchen Arbeiten [94] wird empfohlen die Werte von monoklonalen Testkits direkt gleichzusetzen, da sie direkt vergleichbare Ergebnisse liefern würden. In einer Arbeit von Semjonow [125] hingegen wird gefordert, vor allem für die Diagnostik des Prostatakarzinoms für jedes Testkit laborspezifische Referenzwerte an genügend großen Probandenzahlen (gesunde Männer über 40 Jahre) zu ermitteln, da die Verwendung unterschiedlicher Testkits mit einheitlichem Referenzwert sonst zu Fehlinterpretationen führen könnte. Um die Obergrenze eines PSA-Meßverfahrens festzulegen, sollten 97% der gesunden Männer über 40 Jahren einen PSA-Wert darunter aufweisen.

Auf unsere vorliegende Arbeit angewendet würde das bedeuten, daß der obere Grenzwert bei 3,91 ng/ml liegt. Allerdings ist die Gruppe der Prostata-Gesunden Männer in unserer Arbeit mit 64 Patienten schon nicht groß, wenn man nun nur die Männer über 40 Jahre betrachtet bleiben noch 47 Männer. Die Aussage müßte daher an einem größeren Patientenkollektiv auf ihre Richtigkeit hin untersucht werden.

In der Arbeit von Catalona [26] auf die Semjonow sich in seinen Literaturangaben als Referenzarbeit für die Erhärtung des Normwertes bezieht, hatten allerdings nur 5647 der 6630 Männer (das entspricht 85,2%) einen PSA-Wert von 4,0 ng/ml oder darunter. Hierbei wurde nicht weiter nach Prostata-gesund oder -krank aufgeschlüsselt wurde. Zieht man die Anzahl der Patienten mit einem Prostatakarzinom bei einem PSA-Wert < 4 ng/ml ($n= 48$) davon ab, so bleiben noch 5599 „gesunde“ Männer mit einem PSA-Wert < 4 ng/ml von insgesamt 6366 Männern ohne Prostatakarzinom (das entspricht 88%).

Es gibt nur sehr wenige Arbeiten, die als Testkit das PSA-Immulate third Generation der Fa. DPC Biermann verwenden [5;15;51], in diesen wird jedoch ein anderer Studienaufbau benutzt und als Grenzwert für das Gesamt-PSA der etablierte Wert von 4 ng/ml und 10 ng/ml für ein sicher suspektes Testergebnis übernommen.

6. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung bei Männern in Deutschland [75]. Für eine kurative Therapie des Prostatakarzinoms ist die frühe Diagnose von entscheidender Bedeutung, hierbei spielt das 1971 erstmals beschriebene prostataspezifische Antigen (PSA) eine wichtige Rolle [109].

Der Nutzen des prostataspezifischen Antigens in der frühen Entdeckung des Prostatakarzinoms wird durch seine schlechte Sensitivität und Spezifität eingeschränkt. Das PSA ist zwar organspezifisch, nicht jedoch karzinomspezifisch. Es besteht eine große Überlappung der PSA-Werte von Patienten mit Prostatakarzinomen und Patienten mit einer gutartigen Prostataerkrankung [96]. Insbesondere im sogenannten „diagnostischen Graubereich“ von 4 – 10 ng/ml gibt es praktisch keinen Zusammenhang zwischen der Höhe des PSA-Wertes und der Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms [70]. Aus diesen Gründen wurden andere Untersuchungsverfahren entwickelt, wie zum Beispiel die PSA-Density (Quotient aus PSA-Wert und per transrektaler Sonographie ermitteltem Prostatavolumen [9]) um die Sensitivität und Spezifität zu steigern.

Nach der Entdeckung des freien PSA 1991 durch Lilja [87] und Stenman [133] wurde in zahlreichen Untersuchungen der Nachweis erbracht [29-31;42;48;91;97;102;111;113;139], daß der PSA-Quotient bei Prostatakarzinom-Patienten deutlich niedriger ist, als bei Patienten ohne Malignom der Prostata. Trotzdem herrscht Uneinigkeit über den „cut off“ für den PSA-Quotienten und über den Bereich des Gesamt-PSA, innerhalb dessen das freie PSA bestimmt werden soll. Zusätzlich sorgt die große Anzahl von unterschiedlichen Testverfahren verschiedener Anbieter mit zum Teil unterschiedlichen Meßmethoden für Verwirrung bei der Festlegung von PSA-Grenzwerten und Grenzwerten für den PSA-Quotienten.

Für die Patienten der Urologischen Klinik der Philipps-Universität Marburg verwendet die Abteilung für Klinische Chemie der Universitätsklinik die Testverfahren: „PSA Immulite third Generation“ und „freies PSA Immulite“ der Firma DPC Biermann Bad Nauheim. Für diese Testkits gibt es keine festgelegten Referenzwerte, die Herstellerfirma empfiehlt das Austesten und die Festlegung von Referenzwerten am eigenen Patientengut.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Ermittlung eines „cut off“-Wertes für den PSA-Quotienten für die an der Universitätsklinik Marburg verwendeten Testverfahren und die Überprüfung, ob die Bestimmung des PSA-Quotienten zu einer Verbesserung der Spezifität und Sensitivität für die Diagnose eines Prostatakarzinoms im diagnostischen Graubereich des PSA beim Patientengut der Urologischen Klinik führt.

Bei 454 männlichen Patienten der Klinik für Urologie wurde in der Zeit von Mai 1997 bis Mai 1998 die Bestimmung des PSA und freien PSA unabhängig von der Behandlungsdiagnose als Screeningmethode durchgeführt. Zusätzlich erfolgten eine digitorektale Palpation und wenn möglich eine Prostata-Sonografie. PSA-Density und PSA-Quotient wurden errechnet. Für 379 Patienten konnten die Daten ausgewertet werden. Davon hatten 39 Männer ein Prostatakarzinom, 230 Patienten hatten ein Benignes Prostata-Syndrom (BPS), 36 Männer hatten eine chronische Prostatitis, 10 eine akute Prostatitis und bei 64 Männern fand sich eine unauffällige Prostata.

Die größtmögliche Sensitivität und Spezifität (jeweils 76,9% bzw. 76,8%) für die Diagnose eines Prostatakarzinoms wurde bei alleiniger Betrachtung des Gesamt PSA-Wertes bei einem cut off point von 4 ng/ml erreicht.

Für den PSA-Quotienten im diagnostischen Graubereich des PSA (Gesamt-PSA 4-10 ng/ml) zeigte sich ein cut off-Punkt von 20% als optimal. Von den betreffenden 72 Patienten wäre nur bei einem Patienten das Prostatakarzinom nicht entdeckt worden (bei insgesamt 12 Karzinompatienten in dieser Untergruppe). Die Sensitivität lag bei 91,7%, die Spezifität bei 40%. Allerdings ergab sich im Vergleich der ROC (Receiver Operation Characteristic)-Kurven *kein* signifikanter Vorteil gegenüber dem Gesamt-PSA. Damit kann eine routinemäßige Bestimmung des freien PSA zur Verbesserung der Karzinomentdeckung bei unserem Patientengut nicht empfohlen werden.

Die Bestimmung des PSA-Density bot dagegen einen Vorteil im diagnostischen Graubereich im Vergleich zum Gesamt-PSA: Die Flächen unter den ROC-Kurven unterschieden sich signifikant ($p=0,0455$). Wegen der aufwendigen Volumenbestimmung ist die PSA-Density jedoch leider nicht routinemäßig als Screeningverfahren einsetzbar.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung der jährlichen Neuerkrankungszahlen, USA 1984-1994. ...2	
Abbildung 2: Molekül-Aufbau des PSA nach: Oesterling J.E.8	
Abbildung 3: Molekulare Formen des Prostata Spezifischen Antigen (PSA). Modifiziert nach M. K. Brawer.....21	
Abbildung 4: Gegenläufiges Verhältnis von Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom PSA-Cut off (in ng/ml), modifiziert nach Brawer24	
Abbildung 5: Schematische Darstellung der transrektalen Ultraschall-Untersuchung (TRUS).....29	
Abbildung 6: Suspizium in der transrektalen Ultraschall-Untersuchung im rechten Prostatalappen. (VARF= Verdacht auf Raumforderung)30	
Abbildung 7: Schematische Darstellung der Transitional- und peripheren Zone beim transversalen Bild der Transrektalen Ultraschalldarstellung der Prostata.31	
Abbildung 8: Sonographiebild einer Prostatahyperplasie, auf dem die zonale Gliederung gut erkennbar ist.....31	
Abbildung 9: Schemazeichnung der sonographiegestützten Prostatastanzbiopsie.33	
Abbildung 10: Biopsienadel im Ultraschallbild (nach links oben ziehender weißer Reflexstreifen).....33	
Abbildung 11: PSA-Werte (in ng/ml) bei Patienten mit Prostatakarzinom in Werteklassen.49	
Abbildung 12: Übersicht über die PSA-Density nach Diagnosen aufgeteilt.....53	
Abbildung 13: Receiver Operating Characteristic –Kurve für PSA über den gesamten PSA-Wertebereich.65	
Abbildung 14: Receiver Operating Characteristic –Kurve für PSA-Quotient über den gesamten PSA-Wertebereich.66	
Abbildung 15: Receiver Operating Characteristic –Kurve für PSA-Density über den gesamten PSA-Wertebereich.66	
Abbildung 16: Receiver Operating Characteristic –Kurve für PSA über den PSA- Wertebereich 4-10 ng/ml.68	
Abbildung 17: Receiver Operating Characteristic –Kurve für PSA-Quotient über den PSA-Wertebereich 4-10 ng/ml.....69	
Abbildung 18: Receiver Operating Characteristic –Kurve für PSA-Density über den PSA-Wertebereich 4-10 ng/ml.....69	

8. Literaturverzeichnis

1. Arai Y, Maeda H, Ishitoya S, Okubo K, Okada T, Aoki Y: Prospective evaluation of prostate specific antigen density and systematic biopsy for detecting prostate cancer in Japanese patients with normal rectal examinations and intermediate prostate specific antigen levels. *J Urol* 1997; 158: 861-864.
2. Babaian RJ, Dinney CP, Ramirez EI, Evans RB: Diagnostic testing for prostate cancer detection: less is best. *Urology* 1993; 41: 421-425.
3. Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG, Schroder FH: The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part II: Retrospective analysis of free/total prostate-specific analysis ratio, age-specific reference ranges, and PSA density. *Urology* 1995; 46: 779-784.
4. Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG, Schroder FH: Free and total prostate-specific antigen in a screened population. *Br J Urol* 1997; 79: 756-762.
5. Barak M, Cohen M, Mecz Y, et al: The additional value of free prostate specific antigen to the battery of age-dependent prostate-specific antigen, prostate-specific antigen density and velocity. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 475-481.
6. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al: Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001; 58: 417-424.
7. Bastacky SS, Walsh PC, Epstein JI: Needle biopsy associated tumor tracking of adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 145: 1003-1007.
8. Benson MC, McMahon DJ, Cooner WH, Olsson CA: An algorithm for prostate cancer detection in a patient population using prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density. *World J Urol* 1993; 11: 206-213.
9. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH: The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992; 147: 817-821.
10. Berger AP, Spranger R, Kofler K, Steiner H, Bartsch G, Horninger W: Early detection of prostate cancer with low PSA cut off values leads to significant stage migration in radical prostatectomy specimens. *Prostate* 2003; 57: 93-98.
11. Berry R, Schroeder JJ, French AJ, et al: Evidence for a prostate cancer-susceptibility locus on chromosome 20. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 82-91.
12. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132: 474-479.

13. Bertermann H: The European experience: use of transrectal ultrasound in the diagnosis and management of prostate cancer. *Prog Clin Biol Res* 1987; 237: 177-194.
14. Bjork T, Bjartell A, Lilja H: Occurrence of a alpha1-antichymotrypsin in the PSA-producing prostatic epithelium may be prerequisite for complex binding of PSA to alpha1- antichymotrypsin in blood. *J Urol* 1993; 149: 332A.
15. Blijenberg BG, Storm BN, Van Zelst BD, Kruger AE, Schroder FH: New developments in the standardization of total prostate-specific antigen. *Clin Biochem* 1999; 32: 627-634.
16. Bortz J: *Statistik für Sozialwissenschaftler*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1999.
17. Bostwick DG, Montironi R, Sesterhenn IA: Diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia: Prostate Working Group/consensus report. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000; 3-10.
18. Brawer MK: Prostatic intraepithelial neoplasia and prostate-specific antigen. *Urology* 1989; 34: 62-65.
19. Brawer MK: How to use prostate-specific antigen in the early detection or screening for prostatic carcinoma. *CA Cancer J Clin* 1995; 45: 148-164.
20. Brawer MK: Recent Advances in Prostate Cancer and BPH. 1996; 199-206.
21. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH: Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol* 1992; 147: 841-845.
22. Brawer MK, Schifman RB, Ahmann FR, Ahmann ME, Coulis KM: The effect of digital rectal examination on serum levels of prostatic-specific antigen. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 1110-1112.
23. Carter BS, Ewing CM, Ward WS, et al: Allelic loss of chromosomes 16q and 10q in human prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 8751-8755.
24. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267: 2215-2220.
25. Catalona WJ: Screening for prostate cancer [letter; comment]. *Lancet* 1994; 343: 1437
26. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283-1290.

27. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW: Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1993; 270: 948-954.
28. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1156-1161.
29. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, et al: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995; 274: 1214-1220.
30. Chen YT, Luderer AA, Thiel RP, Carlson G, Cuny CL, Soriano TF: Using proportions of free to total prostate-specific antigen, age, and total prostate-specific antigen to predict the probability of prostate cancer. *Urology* 1996; 47: 518-524.
31. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, et al: Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993; 150: 100-105.
32. Ciatto S, Bonardi R, Lombardi C, et al: Predicting prostate biopsy outcome by findings at digital rectal examination, transrectal ultrasonography, PSA, PSA density and free-to-total PSA ratio in a population-based screening setting. *Int J Biol Markers* 2001; 16: 179-182.
33. Clements J, Mukhtar A: Glandular kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1536-1539.
34. Coffield KS, Speights VO, Brawn PN, Riggs MW: Ultrasound detection of prostate cancer in postmortem specimens with histological correlation. *J Urol* 1992; 147: 822-826.
35. Colberg JW, Smith DS, Catalona WJ: Prevalence and pathological extent of prostate cancer in men with prostate specific antigen levels of 2.9 to 4.0 ng./ml. *J Urol* 1993; 149: 507-509.
36. Collins GN, Lloyd SN, Hehir M, McKelvie GB: Multiple transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies--true morbidity and patient acceptance. *Br J Urol* 1993; 71: 460-463.
37. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CLJ, et al: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990; 143: 1146-1152.
38. Cooperative Group for Diagnosis of Prostate Cancer: A multicenter study on the detection of prostate cancer by digital rectal examination and prostate-specific antigen in men with or without urinary symptoms. Cooperative Group for Diagnosis of Prostate Cancer. *Eur Urol* 1997; 32: 133-139.
39. Cox B, Sneyd MJ, Paul C, Delahunt B, Skegg DC: Vasectomy and risk of prostate cancer. *JAMA* 2002; 287: 3110-3115.

40. Damber JE: Hereditary prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1999; 203: 25-28.
41. de Koning HJ, Liem MK, Baan CA, Boer R, Schroder FH, Alexander FE: Prostate cancer mortality reduction by screening: power and time frame with complete enrollment in the European Randomised Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trial. *Int J Cancer* 2002; 98: 268-273.
42. Demura T, Shinohara N, Tanaka M, et al: The proportion of free to total prostate specific antigen: a method of detecting prostate carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1137-1143.
43. Devonec M, Fendler JP, Monsallier M, et al: The significance of the prostatic hypoechoic area: results in 226 ultrasonically guided prostatic biopsies. *J Urol* 1990; 143: 316-319.
44. Diamandis EP: New diagnostic applications and physiological functions of prostate specific antigen. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1995; 221: 105-112.
45. Diamandis EP, Yu H: Nonprostatic sources of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 275-282.
46. el-Shirbiny AM, Nilson T, Pawar HN: Serum prostate-specific antigen: hourly change/24 hours compared with prostatic acid phosphatase. *Urology* 1990; 35: 88-92.
47. Ellis WJ, Braver MK: The significance of isoechoic prostatic carcinoma. *J Urol* 1994; 152: 2304-2307.
48. Filella X, Alcover J, Molina R, et al: Clinical usefulness of free PSA fraction as an indicator of prostate cancer. *Int J Cancer* 1995; 63: 780-784.
49. Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP, et al: Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1506-1509.
50. Frazier HA, Humphrey PA, Burchette JL, Paulson DF: Immunoreactive prostatic specific antigen in male periurethral glands. *J Urol* 1992; 147: 246-248.
51. Gion M, Mione R, Barioli P, et al: Percent free prostate-specific antigen in assessing the probability of prostate cancer under optimal analytical conditions. *Clin Chem* 1998; 44: 2462-2470.
52. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC: Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1767-1776.
53. Glenski WJ, Malek RS, Myrtle JF, Oesterling JE: Sustained, substantially increased concentration of prostate-specific antigen in the absence of prostatic malignant disease: an unusual clinical scenario. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 249-252.

54. Gohji K, Okamoto M, Morisue K, Fujii A: Usefulness of digital rectal examination, serum prostate-specific antigen, transrectal ultrasonography and systematic prostate biopsy for the detection of organ-confined prostate cancer. *Int J Urol* 1995; 2: 116-120.
55. Graves HC, Sensabaugh GF, Blake ET: Postcoital detection of a male-specific semen protein. Application to the investigation of rape. *N Engl J Med* 1985; 312: 338-343.
56. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M: Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 15-36.
57. Griffiths K, Khoury S: Primer on molecular control of prostatic growth. Jersey: Scientific Communications International, 1994;
58. Hammerer P, Huland H: [Value of determining prostate-specific antigen for early detection or prostatic carcinoma]. *Urologe A* 1995; 34: 283-289.
59. Hanley JA, McNeil BJ: A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148: 839-843.
60. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T: [Some physico-chemical characteristics of " -seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII]. *Nippon Hoigaku Zasshi* 1971; 25: 322-324.
61. Hayes RB, Pottern LM, Greenberg R, et al: Vasectomy and prostate cancer in US blacks and whites. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 263-269.
62. Heidenreich A, Vorreuther R, Neubauer S, Westphal J, Engelmann UH, Moul JW: The influence of ejaculation on serum levels of prostate specific antigen. *J Urol* 1997; 157: 209-211.
63. Helpap B, Rübber H: Prostatakarzinom. Berlin, Heidelberg: Springer, 1998.
64. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ: Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology* 1997; 50: 239-243.
65. Hilz H: [Molecular forms of prostate-specific antigen and their clinical significance]. *Urologe A* 1995; 34: 275-282.
66. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA: Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol* 1989; 142: 66-70.
67. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142: 71-74.

68. Hoedemaeker RF, Kranse R, Rietbergen JB, Kruger AE, Schroder FH, van der Kwast TH: Evaluation of prostate needle biopsies in a population-based screening study: the impact of borderline lesions. *Cancer* 1999; 85: 145-152.
69. Hölzel D: Prostatakarzinom-Ist die Früherkennung in einer Sackgasse? *Deutsches Ärzteblatt* 1995; 25/25: 1183-1191.
70. Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ: Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* 1989; 142: 1011-1017.
71. Hughes HR, Penney MD, Ryan PG, Peeling WB: Serum prostatic specific antigen: in vitro stability and the effect of ultrasound rectal examination in vivo. *Ann Clin Biochem* 1987; 24: 206-206.
72. Huland H: Therapieoptionen für das frühe Prostatakarzinom. *Deutsches Ärzteblatt* 2000; 97: A2163-2168.
73. Jocham D, Miller K: *Praxis der Urologie*. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 1994.
74. John EM, Whittemore AS, Wu AH, et al: Vasectomy and prostate cancer: results from a multiethnic case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 662-669.
75. Jonitz, H. *Uro-Telegramm*. *Urologe A* 5(9), 413-413. 1-11-2001.
76. Jung K, Meyer A, Lein M, Rudolph B, Schnorr D, Loening SA: Ratio of free-to-total prostate specific antigen in serum cannot distinguish patients with prostate cancer from those with chronic inflammation of the prostate. *J Urol* 1998; 159: 1595-1598.
77. Kalish J, Cooner WH, Graham SDJ: Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994; 43: 601-606.
78. Kamoshida S, Tsutsumi Y: Extraprostatic localization of prostatic acid phosphatase and prostate-specific antigen: distribution in cloacogenic glandular epithelium and sex-dependent expression in human anal gland. *Hum Pathol* 1990; 21: 1108-1111.
79. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS: Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994; 151: 1571-1574.
80. Kleer E, Larson-Keller JJ, Zincke H, Oesterling JE: Ability of preoperative serum prostate-specific antigen value to predict pathologic stage and DNA ploidy. Influence of clinical stage and tumor grade. *Urology* 1993; 41: 207-216.

81. Kokeny GP, Cerri GG, de Oliveira C, de Barros N: Correlations among prostatic biopsy results, transrectal ultrasound findings and PSA levels in diagnosing prostate adenocarcinoma. *Eur J Ultrasound* 2000; 12: 103-113.
82. Kuriyama MKY: Proceedings of the 4th international Symposium on recent advances in urological cancer.scientific communication international, Jersey. 1994; 110-114.
83. Labrie F, Dupont A, Suburu R, et al: Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 846-851.
84. Lee F, Littrup PJ, Torp-Pedersen ST, et al: Prostate cancer: comparison of transrectal US and digital rectal examination for screening. *Radiology* 1988; 168: 389-394.
85. Li TS, Beling CG: Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma. *Fertil Steril* 1973; 24: 134-144.
86. Lightfoot N, Kreigr N, Sass-Kortsak A, Purdham J, Buchan G: Prostate cancer risk. Medical history, sexual, and hormonal factors. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 470.
87. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, et al: Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991; 37: 1618-1625.
88. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB: Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest* 1987; 80: 281-285.
89. Luboldt HJ, Bex A, Swoboda A, Husing J, Rubben H: Early detection of prostate cancer in Germany: a study using digital rectal examination and 4.0 ng/ml prostate-specific antigen as cut off. *Eur Urol* 2001; 39: 131-137.
90. Luderer AA, Chen YT, Soriano TF, et al: Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology* 1995; 46: 187-194.
91. Marley GM, Miller MC, Kattan MW, et al: Free and complexed prostate-specific antigen serum ratios to predict probability of primary prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996; 48: 16-22.
92. Masters JG, Keegan PE, Hildreth AJ, Greene DR: Free/total serum prostate-specific antigen ratio: how helpful is it in detecting prostate cancer? *Br J Urol* 1998; 81: 419-423.
93. McGee RS, Herr JC: Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate-specific antigen (or P-30). *Biol Reprod* 1988; 39: 499-510.

94. Mettlin C, Littrup PJ, Kane RA, et al: Relative sensitivity and specificity of serum prostate specific antigen (PSA) level compared with age-referenced PSA, PSA density, and PSA change. Data from the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1994; 74: 1615-1620.
95. Minardi D, Galosi AB, Dell'Atti L, Hanitzsch H, Mario P, Muzzonigro G: Production of serum-free and total prostate-specific antigen due to prostatic intraepithelial neoplasia. *Scand J Urol Nephrol* 1994; 36: 323-329.
96. Monda JM, Barry MJ, Oesterling JE: Prostate specific antigen cannot distinguish stage T1a (A1) prostate cancer from benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1994; 151: 1291-1295.
97. Morgan TO, McLeod DG, Leifer ES, Moul JW, Murphy GP: Prospective use of free PSA to avoid repeat prostate biopsies in men with elevated total PSA. *Prostate Suppl* 1996; 7: 58-63.
98. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL: Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995; 154: 407-413.
99. Narod S: Genetic epidemiology of prostate cancer. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1423: F1-13.
100. Oesterling JE: Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 145: 907-923.
101. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270: 860-864.
102. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee GG, et al: Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J Urol* 1995; 154: 1090-1095.
103. Pannek J, Subong EN, Jones KA, et al: The role of free/total prostate-specific antigen ratio in the prediction of final pathologic stage for men with clinically localized prostate cancer. *Urology* 1996; 48: 51-54.
104. Papsidero LD, Croghan GA, Wang MC, et al: Monoclonal antibody (F5) to human prostate antigen. *Hybridoma* 1983; 2: 139-147.
105. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM: A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1980; 40: 2428-2432.
106. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 1996; 46: 5-27.

107. Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al: Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990; 143: 747-752.
108. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW: Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology* 1996; 48: 55-61.
109. Partin AW, Oesterling JE: The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol* 1994; 152: 1358-1368.
110. Perachino M, di Ciolo L, Barbetti V, et al: Results of rebiopsy for suspected prostate cancer in symptomatic men with elevated PSA levels. *Eur Urol* 1997; 32: 155-159.
111. Prestigiacomo AF, Lilja H, Pettersson K, Wolfert RL, Stamey TA: A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates: the best case scenario. *J Urol* 1996; 156: 350-354.
112. Rana A, Karamanis K, Lucas MG, Chisholm GD: Identification of metastatic disease by T category, gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1992; 69: 277-281.
113. Reissigl A, Klocker H, Pointner J, et al: Usefulness of the ratio free/total prostate-specific antigen in addition to total PSA levels in prostate cancer screening. *Urology* 1996; 48: 62-66.
114. Richie JP, Kavoussi LR, Ho GT, et al: Prostate cancer screening: role of the digital rectal examination and prostate-specific antigen. *Ann Surg Oncol* 1994; 1: 117-120.
115. Riegman PH, Vlietstra RJ, Klaassen P, et al: The prostate-specific antigen gene and the human glandular kallikrein-1 gene are tandemly located on chromosome 19. *FEBS Lett* 1989; 247: 123-126.
116. Roehrborn CG, Girman CJ, Rhodes T, et al: Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound. *Urology* 1997; 49: 548-557.
117. Roehrborn CG, Gregory A, McConnell JD, Sagalowsky AI, Wians FHJ: Comparison of three assays for total serum prostate-specific antigen and percentage of free prostate-specific antigen in predicting prostate histology. *Urology* 1996; 48: 23-32.
118. Roehrborn CG, Sech S, Montoya J, Rhodes T, Girman CJ: Interexaminer reliability and validity of a three-dimensional model to assess prostate volume by digital rectal examination. *Urology* 2001; 57: 1087-1092.
119. Rommel FM, Augusta VE, Breslin JA, et al: The use of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer in a community based urology practice. *J Urol* 1994; 151: 88-93.

120. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD: The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993; 150: 379-385.
121. Sandberg AA: Cancer cytogenetics for clinicians. *CA Cancer J Clin* 1994; 44: 136-159.
122. Schifman RB, Ahmann FR, Elvick A, Ahmann M, Coulis K, Brawer MK: Analytical and physiological characteristics of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in serum compared. *Clin Chem* 1987; 33: 2086-2088.
123. Schmid H P: Verbesserung der Spezifität des prostataspezifischen Antigens. *Urologe B* 1998; 38: 46-48.
124. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA: Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993; 71: 2031-2040.
125. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Hertle L: [Different determination methods make interpretation of prostate-specific antigen more difficult]. *Urologe A* 1995; 34: 303-315.
126. Semjonow A, Hamm M, Rathert P, Hertle L: Prostate-specific antigen corrected for prostate volume improves differentiation of benign prostatic hyperplasia and organ-confined prostatic cancer. *Br J Urol* 1994; 73: 538-543.
127. Sensabaugh GF: Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. *J Forensic Sci* 1978; 23: 106-115.
128. Sershon PD, Barry MJ, Oesterling JE: Serum prostate-specific antigen discriminates weakly between men with benign prostatic hyperplasia and patients with organ-confined prostate cancer. *Eur Urol* 1994; 25: 281-287.
129. Sheldon CA, Williams RD, Fraley EE: Incidental carcinoma of the prostate: a review of the literature and critical reappraisal of classification. *J Urol* 1980; 124: 626-631.
130. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909-916.
131. Stanford, J. L., Stephenson RA, Coyle LM, Cerhan J, Correa R, Eley JW, Gililand F, Hankey B, Kolonel, L. N., Kosary C, Ross R, Severson R, and West D. prostate cancer trend 1973-1995. NIH Pub No.99-4543. 1999.

132. Stanford JL, Wicklund KG, McKnight B, Daling JR, Brawer MK: Vasectomy and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 881-886.
133. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O: A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 222-226.
134. Tan HH, Gan E, Rekhraj I, et al: Use of prostate specific antigen (PSA) and transrectal ultrasound (TRUS) in the diagnosis of prostate cancer--a local experience. *Ann Acad Med Singapore* 1995; 24: 550-556.
135. Terris MK, Freiha FS, McNeal JE, Stamey TA: Efficacy of transrectal ultrasound for identification of clinically undetected prostate cancer. *J Urol* 1991; 146: 78-83.
136. Trygg G, Pousette A, Ekengren J, Hahn RG: Free and total prostate-specific antigen serum concentrations do not help to detect prostate cancer in patients with urinary outlet obstruction. *Br J Urol* 1997; 80: 618-622.
137. Vallancien G, Prapotnich D, Veillon B, Brisset JM, Andre-Bougaran J: Systematic prostatic biopsies in 100 men with no suspicion of cancer on digital rectal examination. *J Urol* 1991; 146: 1308-1312.
138. Van Cangh PJ, De Nayer P, De Vischer L, et al: Free to total prostate-specific antigen (PSA) ratio improves the discrimination between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia (BPH) in the diagnostic gray zone of 1.8 to 10 ng/mL total PSA. *Urology* 1996; 48: 67-70.
139. Van Cangh PJ, De Nayer P, Sauvage P, et al: Free to total prostate-specific antigen (PSA) ratio is superior to total-PSA in differentiating benign prostate hypertrophy from prostate cancer. *Prostate Suppl* 1996; 7: 30-34.
140. Vashi AR, Wojno KJ, Henricks W, et al: Determination of the "reflex range" and appropriate cutpoints for percent free prostate-specific antigen in 413 men referred for prostatic evaluation using the AxSYM system. *Urology* 1997; 49: 19-27.
141. Veneziano S, Pavlica P, Querze R, Nanni G, Lalanne MG, Vecchi F: Correlation between prostate-specific antigen and prostate volume, evaluated by transrectal ultrasonography: usefulness in diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 1990; 18: 112-116.
142. Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM: Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate* 1981; 2: 89-96.
143. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159-163.

144. Wang TY, Kawaguchi TP: Preliminary evaluation of measurement of serum prostate-specific antigen level in detection of prostate cancer. *Ann Clin Lab Sci* 1986; 16: 461-466.
145. Weaver RP, Noble MJ, Weigel JW: Correlation of ultrasound guided and digitally directed transrectal biopsies of palpable prostatic abnormalities. *J Urol* 1991; 145: 516-518.
146. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, et al: Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 652-661.
147. Wirth MP, Grups J, Frohmüller H: Vergleichende Untersuchungen des prostataspezifischen Antigens und der prostataspezifischen sauren Phosphatase in der Diagnostik und Verlaufskontrolle des Prostata-Carcinoms. *Verh Deutsch Ges Urol* 1986; 4: 75-76.
148. Woolf CM. An investigation of the familiar aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer* (13), 739-743. 1960.
149. Xu J: Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24-25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 945-957.
150. Xu J, Zheng SL, Carpten JD, et al: Evaluation of linkage and association of HPC2/ELAC2 in patients with familial or sporadic prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 901-911.
151. Yu H, Diamandis EP, Levesque M, et al: Prostate specific antigen in breast cancer, benign breast disease and normal breast tissue. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 40: 171-178.
152. Yu H, Diamandis EP, Sutherland DJ: Immunoreactive prostate-specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. *Clin Biochem* 1994; 27: 75-79.
153. Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, et al: Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1992; 147: 810-814.
154. Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, Schulman CC: Prostate specific antigen density of the transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction. *J Urol* 1997; 157: 1315-1321.

9. Abkürzungsverzeichnis

AUC = Area under the curve

BPH = Benigne Prostata Hyperplasie

BPS = Benignes Prostata Syndrom

DER = digital rectal examination

ELISA = Enzyme-linked immunosorbent assay

PIN = Prostatistische intraepitheliale Neoplasie

PPE = Prostata-Probenentnahme

PPV = positiver prädiktiver Wert

PSA = Prostata Spezifisches Antigen

PSAD = Prostata Spezifisches Antigen Dichte

PSAD-ÜZ = Prostata Spezifische Antigen Dichte der Übergangszone

PSAG = Prostata Spezifisches Antigen Geschwindigkeit

PSAVZ = Prostata Spezifisches Antigen Verdopplungszeit

ROC = Receiver Operator Characteristic

TRUS = Transrektaler Ultraschall

TURP = Transurethrale Prostataresektion

TVP = Transvesikale Prostataadenomenukleation

Z.n. = Zustand nach

10. Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren Professoren:

Amon, Arnold, Aumüller, Basler, Bauer, Baum, Beato, Berndt, Doss, Engel, Eschenbach, Fruhstorfer, Fuhrmann, Ganz, Geus, Göke, Golenhofen, Gotzen, Gressner, Griss, Grzeschik, Habermehl, Happle, Havemann, Hofmann, Huffmann, Joseph, Kälble, Kaffarnik, Kern, Kleinsasser, Klenk, Klose, Koolmann, Kretschmer, Krieg, Kroll, Lange, Lennartz, Maisch, Mannheim, Massarat, Mennel, Moosdorf, Netter, Peter, Pfab, Pohlen, Prinz, Renschmidt, Riedmiller, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schmitz-Moormann, Schneider, Schüffel, Seitz, Schulz, Siegrist, Slenczka, Thomas, Unsicker, Voigt, v. Wichert, Zelder.

11. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. R. Hofmann und Herrn Professor Dr. A. Heidenreich für die Überlassung der vorliegenden Arbeit und ihre Unterstützung und Förderung.

Für die Hilfe bei der statistischen Berechnung danke ich außerdem Herrn Diplom-Psychologen T. Ploch.