

Aus der
Universitätsklinik für Urologie Tübingen

**Altersabhängigkeit des PCA3-Scores
in der Diagnostik des Prostatakarzinoms**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Alperowitz, Simon Michael

2023

Dekan: Prof. Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Prof. Dr. T. Todenhöfer
2. Berichterstatter: Prof. Dr. S. Kommoss

Tag der Disputation: 05.04.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
1 Einleitung.....	7
1.1 Das Prostatakarzinom.....	7
1.1.1 Epidemiologie	7
1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren.....	8
1.1.3 Klinik des PCa.....	10
1.1.4 Primärdiagnostik und Screening	10
1.1.5 Staging.....	15
1.1.6 Therapieprinzipien	17
1.2 PCA3.....	18
1.2.1 Allgemeines	18
1.2.2 Testverfahren.....	19
1.2.3 Interpretation der Testergebnisse	19
1.2.4 Nomogramme	21
2 Zielstellung der Arbeit	22
3 Material und Methoden	23
3.1 Patientenkollektiv	23
3.2 Erhebung und Festlegung des Datensatzes	23
3.3 Einschlusskriterien	24
3.4 Ausschlusskriterien	24
3.5 Gewinnung und Verarbeitung der Proben.....	25
3.5.1 Gewinnung des Exprimaturins und Probenverarbeitung.....	25
3.5.2 Bestimmung des PCA3-Scores.....	25
3.5.3 Histopathologische Begutachtung des Prostatamaterials	26
3.6 Berechnungen und statistische Analyse	26
3.7 Datenschutz	28
3.8 Ethikvotum	29
4 Ergebnisse.....	30
4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs.....	30
4.2 Patientenalter und Einteilung in Altersgruppen	31
4.3 PCA3-Score	33
4.4 Korrelation von PCA3 mit dem histopathologischen Ergebnis	34

4.5	Lineare Regressionsanalyse von PCA3-Score gegenüber dem Patientenalter	35
4.6	Korrelation von PCA3 mit dem Patientenalter	38
4.7	Korrelation von PCA3 und Patientenalter-Gruppen nach histopathologischem Ergebnis	40
4.8	Kontingenzanalyse des PCA3-Scores gegenüber der Malignität.....	43
4.9	Bestimmung der cut-off Werte für jede Altersgruppe	45
4.10	Vergleich der Testgütekriterien der neuen cut-off Werte mit den alten für die Altersgruppen.....	49
5	Diskussion	50
5.1	Wesen der Arbeit und Synopsis	50
5.2	Vergleich mit relevanten Vorarbeiten (Klatte et al 2012, Haese et al 2008).....	52
5.3	Nomogramme	54
5.4	Gründe altersabhängiger Variationen des PCA3-Scores	55
5.5	Weitere Einflussparameter auf die Höhe des PCA3-Scores	56
5.6	Diskrepanz zwischen hohem PCA3-Score und fehlendem Malignitätsnachweis	56
5.7	Abweichungen von der statistischen Korrelation in den Altersgruppen...57	
5.8	Wertigkeit des PCA3-Scores in der aktuellen Diagnostik.....	58
5.9	Limitation der vorliegenden Arbeit.....	59
5.10	Schlussfolgerung und Ausblick	60
6	Zusammenfassung	62
7	Literaturverzeichnis	64
8	Danksagung.....	73
9	Erklärung	74

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, ICD-10 C61, Deutschland 1999 – 2010, je 100.000 (Europastandard) (Robert Koch Institut (RKI), 2016)	8
Abbildung 2: Deskriptive Darstellung der Verteilung des Patientenalters des Gesamtkollektivs.....	31
Abbildung 3: Deskriptive Darstellung der Häufigkeitsverteilung des PCA3-Scores im Gesamtkollektiv	33
Abbildung 4: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit des histopathologischen Ergebnisses	34
Abbildung 5: Bivariate Anpassung von PCA3-Score gegenüber dem Patientenalter mittels linearer Regressionsanalyse im Gesamtkollektiv ($p < 0,0001$)	35
Abbildung 6: Bivariate Anpassung von PCA3-Score gegenüber dem Patientenalter mittels linearer Regressionsanalyse nach Malignitätsausschluss (Gruppe 0) ($p < 0,0001$)	37
Abbildung 7: Bivariate Anpassung von PCA3-Score gegenüber dem Patientenalter mittels linearer Regressionsanalyse nach Malignitätsnachweis (Gruppe 1) ($p < 0,0001$)	37
Abbildung 8: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit der Altersgruppen	38
Abbildung 9: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit der Altersgruppen bei Malignitätsausschluss.....	40
Abbildung 10: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit der Altersgruppen bei Malignitätsnachweis	42
Abbildung 11: ROC-Kurve für die Altersgruppe 0 (AUC = 0,70).....	45
Abbildung 12: ROC-Kurve für die Altersgruppe 1 (AUC = 0,67).....	46
Abbildung 13: ROC-Kurve für die Altersgruppe 2 (AUC = 0,68).....	47
Abbildung 14: ROC-Kurve für die Altersgruppe 3 (AUC = 0,56).....	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung des Patientenalters und Zuordnung zu den Altersgruppen	32
Tabelle 2: Übersicht der Verteilung der PCA3-Werte nach histopathologischem Ergebnis.....	34
Tabelle 3: Übersicht der bivariaten linearen Regressionsanalyse des Patientenalters im Gesamtkollektiv zur Vorhersage des PCA3-Scores ..	35
Tabelle 4: Übersicht der bivariaten linearen Regressionsanalyse des Patientenalters in den Gruppen 0 und 1 zur Vorhersage des PCA3-Scores	36
Tabelle 5: Übersicht der Verteilung der PCA3-Werte innerhalb der Altersgruppen	39
Tabelle 6: Nichtparametrischer paarweiser Vergleich der Altersgruppen in Bezug auf den PCA3-Score (Wilcoxon-Kruskall-Wallis-Test)	39
Tabelle 7: Übersicht der Verteilung der PCA3-Werte innerhalb der Altersgruppen bei Malignitätsausschluss.....	41
Tabelle 8: Nichtparametrischer paarweiser Vergleich der Altersgruppen bei Malignitätsausschluss in Bezug auf den PCA3-Score (Wilcoxon-Kruskall-Wallis-Test).....	41
Tabelle 9: Übersicht der Verteilung der PCA3-Werte innerhalb der Altersgruppen bei Malignitätsnachweis	42
Tabelle 10: Nichtparametrischer paarweiser Vergleich der Altersgruppen bei Malignitätsnachweis in Bezug auf den PCA3-Score (Wilcoxon-Kruskall-Wallis-Test).....	42
Tabelle 11: Übersicht der statistischen Gütekriterien in den einzelnen Altersgruppen für cut-off 35.	43
Tabelle 12: Kontingenzanalyse durch Pearson Chi-Quadrat-Test in den Altersgruppen für cut-off 35	44
Tabelle 13: Kontingenzanalyse durch Fisher´s Exact Test in allen Altersgruppen für cut-off 35	44
Tabelle 14a: Übersicht der statistischen Gütekriterien in den einzelnen Altersgruppen nach Anwendung der neu bestimmten cut-off Werte (a) und bei belassenem cut-off von 35 (b).	49
Tabelle 15: Übersicht der Kohorten der verglichenen Studien (TUR-P = transurethrale Prostatektomie; PTx = radikale Prostatektomie), (ProgenSA assay (Gen-Probe Inc., San Diego, USA)).....	54

1 Einleitung

1.1 Das Prostatakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) ist die häufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern in Europa und Nordamerika (Siegel et al., 2013, Boyle and Ferlay, 2005). In der aktuellen Statistik bezüglich der Mortalität durch Krebserkrankungen in Deutschland steht das PCa an dritter Stelle. Das PCa macht 25,4% aller diagnostizierten Krebserkrankungen des Mannes aus. Die Inzidenz steigt seit Jahren stetig an und lag im Jahr 2010 bei 65.830 (Robert Koch Institut (RKI), 2016). Die höchste Inzidenz weltweit zeigen Daten aus den USA mit 124,8/100.000 Einwohnern, insbesondere bei afroamerikanischen Männern (185,4/100.000) (Haas et al., 2008). Da das Auftreten eines PCa mit dem Alter korreliert, steigt die Inzidenz ebenfalls aufgrund der zunehmend höheren Lebenserwartung an. Vor dem 50. Lebensjahr ist die Erkrankung an einem PCa selten. So liegt das Risiko für das Auftreten eines PCa innerhalb der kommenden 10 Jahren etwa bei einem 35-jährigen Mann bei unter 0,1%, während gleichzeitig das Risiko bei einem 75-Jährigen bei 6% zu beziffern ist (Robert Koch Institut (RKI), 2016). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 69 Jahren. Nach heutigem Stand sterben in Deutschland etwa 12.000 Patienten jährlich an den Folgen eines PCa.

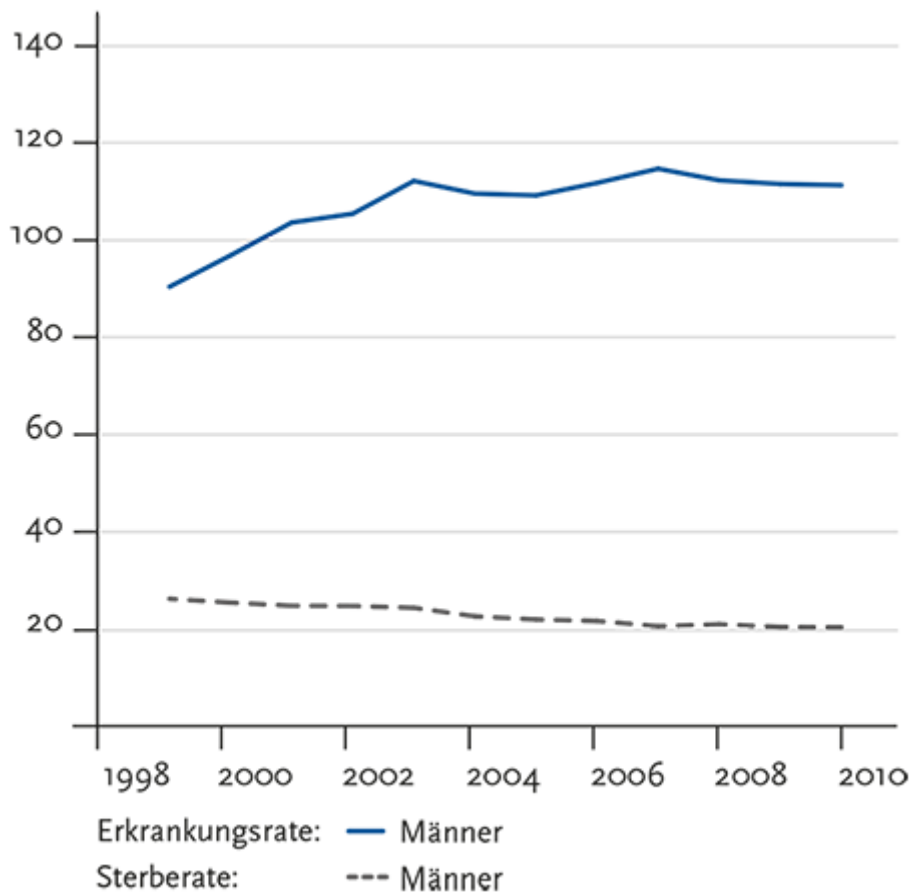


Abbildung 1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, ICD-10 C61, Deutschland 1999 – 2010, je 100.000 (Europastandard) (Robert Koch Institut (RKI), 2016)

Auf prognostische Sicht wird der Anteil der über 60jährigen in Deutschland im Jahre 2050 bei etwa 37%, also ca. 28 Millionen Männern liegen. Ein entsprechender Anstieg der diagnostizierten Fälle eines PCa ist zu erwarten (Beske, 2007, Robert Koch Institut (RKI), 2016). Diesen demographischen Wandel gilt es hinsichtlich der Früherkennung des PCa zu bedenken.

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die genaue Ätiologie des PCa ist bislang unzureichend geklärt. Einige Faktoren wurden hinsichtlich deren Einfluss auf das Entstehen eines PCa untersucht. Der wichtigste Risikofaktor für die Erkrankung an einem PCa ist das Alter. Wie unter 1.1.1. bereits erwähnt wurde, steigt die Inzidenz des PCa mit dem Alter deutlich an. Während das Erkrankungsrisiko bei Männern im Alter von 40 Jahren bei

1:900 liegt, erkrankt bereits einer von 83 Männern im Alter von 50 Jahren bis hin zu einer von 15 Männern im Alter von 70 Jahren an einem PCa. Aus den gesammelten Daten des Robert-Koch-Instituts ergibt sich hieraus ein Lebenszeitrisiko von etwa 13% (Robert Koch Institut (RKI), 2016).

Weiterhin ist eine genetische Disposition für das Auftreten eines PCa nachgewiesen. Männer, bei deren Brüdern oder Vätern ein PCa diagnostiziert wurde, haben ein erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens an einem PCa zu erkranken. Bei erstgradig Verwandten liegt dabei das relative Risiko bei 2,5-4,3% (Zeegers et al., 2003, Johns and Houlston, 2003). Liegt eine hereditäre Ursache für die Tumorerkrankung vor, so ist das Erkrankungsalter in der Regel vor dem 55. Lebensjahr (Bratt, 2002).

Für das Tumorwachstum scheint eine androgene Stimulation notwendig zu sein. So ist nicht mit Sicherheit auszuschließen, dass beispielsweise bei Vorliegen eines PCa eine Substitution von Testosteron das Tumorwachstum beeinflusst (Calof et al., 2005). Hinsichtlich der Höhe der Testosteronkonzentration im Serum lässt sich allerdings kein Zusammenhang mit dem Vorliegen eines PCa erkennen. (Eaton et al., 1999, Gerstenbluth et al., 2002).

In Bezug auf die Ernährungsgewohnheiten zur Prävention des PCa lassen sich am ehesten allgemeingültige Aussagen treffen. In Anlehnung an die deutsche S3-Leitlinie zu Diagnostik und Therapie des PCa (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), 2019) und die Empfehlungen der amerikanischen Krebsgesellschaft (Kushi et al., 2006) lässt sich dies als Rat zur gesunden Lebensweise zusammenfassen. Einigen sogenannten sekundären Pflanzenstoffen, wie beispielsweise dem in Tomaten enthaltenen Lycopin, werden protektive Eigenschaften bezüglich des PCa zugeschrieben (Chen et al., 2013).

Eine medikamentöse Prävention des PCa wird den 5-alpha-Reduktase-Hemmern zugeschrieben. Nach der Einnahme wurde eine Reduktion des Nachweises von PCa und Präneoplasien (High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia; High-Grade PIN) festgestellt. Es zeigte sich allerdings weder ein Einfluss auf die Mortalität in Bezug auf das PCa noch auf die Gesamtmortalität. Die Einnahme von 5-alpha-Reduktase-Hemmern ist in Deutschland daher zur Prävention des PCa nicht zugelassen (Thompson et al., 2003, Thompson et al., 2007b).

1.1.3 Klinik des PCa

Patienten mit einem PCa im Frühstadium zeigen in den meisten Fällen keine klinische Symptomatik (Hautmann R., 2006). Der Karzinomnachweis in diesem Stadium ist oft ein Zufallsbefund. Im lokal fortgeschrittenen Stadium zeigen sich folgende Symptome: Obstruktive oder irritative Blasenentleerungsstörungen wie z.B. Dysurie, Abschwächung des Harnstrahls, Pollakisurie; Mikro- Makrohämaturie; Lymphödem der unteren Extremitäten und des äußeren Genitale bei Lymphabflussstörungen durch pelvine Lymphknotenmetastasen. Bei organüberschreitendem Wachstum kann es zur Harnstauungsniere bei Blasenbodeninfiltration kommen. Knochenmetastasen können je nach Lokalisation zu Schmerzen führen, vorrangig in Form lumbaler Rückenschmerzen, wohingegen gleichzeitig das primäre PCa asymptomatisch bleiben kann. Weiterhin muss eine karzinomverdächtige B-Symptomatik beachtet werden. Die geschilderten Symptome sind nicht eindeutig einem PCa zuzuweisen. Überschneidungen der Symptomkomplexe bestehen beispielsweise mit der benignen Prostatahyperplasie (BPH) in Bezug auf obstruktive Miktionsbeschwerden. Auf Grund der fehlenden oder oftmals erst späten Symptomatik zeigt sich die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Früherkennung und zum Screening des PCa in der Bevölkerung (Rübben, 2014, Hautmann R., 2006).

1.1.4 Primärdiagnostik und Screening

Ziel der Früherkennung des PCa ist es, aggressive Tumoren noch im organbegrenzten Stadium zu erkennen, um anschließend eine kurative Therapie anzustreben. Aktuelle Studien belegen, dass die Inanspruchnahme der Früherkennung die Wahrscheinlichkeit an einem PCa zu versterben von 3% auf etwa 1,8-2,4% verringert (Hugosson et al., 2010), die prostatakarzinomspezifische Mortalität aber nicht signifikant verändert wird (Andriole et al., 2009). Nach Empfehlung der S3-Leitlinie des PCa sollten Männer ab dem 40. Lebensjahr mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren über die Möglichkeit der Früherkennung aufgeklärt werden (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), 2019). Durch die Früherkennungsuntersuchungen werden allerdings auch Karzinome entdeckt, die bei alten oder multimorbiden Patienten keiner konsequenten Therapie bedürfen, was somit zur Überbehandlung führen kann (Hugosson and Carlsson, 2014).

Zur Basisdiagnostik gehört auch im Rahmen der Screening-Untersuchungen neben der digital rektalen Untersuchung (DRU) und dem transrektalen Ultraschall (TRUS) vor allem die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA). Bei auffälligen Ergebnissen aus diesen drei diagnostischen Maßnahmen zeigt sich eine PCa-Detektionsrate von 56-72%. Die Diagnose wird über das histopathologische Gutachten aus einer gewonnenen Prostatabiopsie gestellt.

1.1.4.1 Digital rektale Untersuchung (DRU)

Bis in die 1980er Jahre war die DRU die wichtigste und effektivste Untersuchungstechnik in der Diagnostik des PCa. Sie besitzt eine hohe Spezifität (ca. 94%), allerdings aber eine relativ geringe Sensitivität (59%) (Hoogendam et al., 1999). Eine unauffällige DRU spricht demnach für das Fehlen eines PCa. Falsch negative Befunde sind hierbei eine Seltenheit. Da das Verfahren abhängig von Untersucher ist, ist das Ergebnis begrenzt reproduzierbar (Smith and Catalona, 1995). Die DRU ist auch heute noch eine wichtige Stütze in der Früherkennung des PCa und wird nach S3-Leitlinie Männern ab dem 40. Lebensjahr zur jährlichen Kontrolle empfohlen. Bei der Untersuchung spielen vor allem die ertastete Größe, Form und mögliche Induration eine Rolle. Der größte Anteil an Tumoren befindet sich in der peripheren Zone der Prostata und kann ab einer Größe von etwa 0,2 ml mittels DRU erkannt werden. Eine alleinige DRU gilt allerdings als unzureichend. Eine Kombination aus DRU und Erhebung des PSA-Wertes wird daher empfohlen (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), 2019).

1.1.4.2 Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Als Ergänzung zur DRU wurde mit dem TRUS die Erkennungsrate an PCa um etwa 50% gesteigert (Mettlin et al., 1996). Der größte Anteil, also etwa 75% der PCa liegen in der peripheren Zone, ca. 15% in der Transitionalzone und ca. 10% zentral. Ein PCa lässt sich als echoarme Struktur darstellen. Zur Beurteilung des Prostatavolumens und der Samenblasen wird in erster Linie der TRUS mit Schallköpfen mit einer Frequenz von 7,5 MHz eingesetzt. Der Karzinomnachweis gelingt mit einem positiv prädiktiven Wert (PPV) von 80%, wobei folgende Kriterien beachtet werden sollen: Verstärkte Durchblutung, unregelmäßige Begrenzung, noduläre oder Cluster-Auffälligkeiten und Ausdehnung der Auffälligkeit an die Außenseite der peripheren Zone (Lee et al., 2009). Wie die DRU ist auch der TRUS untersucherabhängig und nur limitiert reproduzierbar

(Halpern and Strup, 2000). Ein auffälliger Befund aus dem TRUS bei gleichzeitig unauffälliger DRU und nicht erhöhtem PSA zeigt nur in 0,1-4% der Fälle ein tatsächlich vorliegendes PCa. Das Ergebnis aus dem TRUS sollte in Zusammenschau mit den anderen diagnostischen Maßnahmen eingeordnet werden.

1.1.4.3 Prostata spezifisches Antigen (PSA)

Die Entdeckung des PSA im Jahre 1979 (Wang et al., 1979) und die Einführung in die klinische Diagnostik des PCa Mitte der 1980er Jahre hat neue Möglichkeiten in der Früherkennung eröffnet. Etwa zwei Drittel der asymptomatischen Erkrankungen am PCa werden anhand des signifikant erhöhten PSA-Werts diagnostiziert (Ito et al., 2000). PSA, eine Kallikrein-ähnliche Serinprotease, wird in den Prostatadrüsenzellen gebildet und formal als humanes Kallikrein bezeichnet. Aus diesem Grund ist PSA als organspezifisch, nicht aber als tumorspezifisch einzuordnen. Die quantitative Bestimmung des PSA-Wertes ist fester Bestandteil im PCa-Screening und hat die Empfehlung aus den S3-Leitlinien. PSA-Werte ≥ 4 ng/ml ziehen nach eventuell notwendiger erneuter Kontrolle mangels Plausibilität der Erhöhung die Empfehlung zur weiteren Diagnostik und schließlich zu einer Prostatastanzbiopsie nach sich (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), 2019). Bei nicht signifikant erhöhtem PSA wird bei Männern zwischen dem 45. und dem 70. Lebensjahr und PSA < 1 ng/ml im Intervall von vier Jahren, bei PSA 1-2 ng/ml in zwei Jahren und bei PSA > 2 ng/ml in einem Jahr eine erneute Kontrolle empfohlen (Carter et al., 1997, Lilja et al., 2011). Die Intervalle können individuell angepasst werden. Ab dem 75. Lebensjahr sinkt die statistisch verbleibende Lebenserwartung unter zehn Jahre und somit auch die Wahrscheinlichkeit an den Folgen oder Komplikationen eines PCa zu versterben. Hier ist derzeit kein flächendeckendes Screening mehr angezeigt (Hanks and Scardino, 1996).

Die Anpassung der Empfehlung, Früherkennungsmaßnahmen ab dem 40. Lebensjahr, also zehn Jahre früher als bisher durchzuführen, geht darauf zurück, dass bei Patienten im Alter von 50 Jahren bereits 20% signifikant erhöhte PSA-Werte ≥ 4 ng/ml vorliegen. Durch früher erhobene Messwerte kann über den Verlauf der dauerhaften nicht pathologischen Erhöhung des PSA-Wertes eine Überbehandlung vermieden werden (Heidenreich A, 2011).

Der Grenzwert des PSA von 4 ng/ml, ab welchem weitere Diagnostik betrieben werden soll, wurde bereits 1994 als sinnvoll erachtet festgelegt und wird in Deutschland nach wie vor verwendet. Dieser Wert wurde aus der Normalbevölkerung im Rahmen der Früherkennungsmaßnahmen erhoben und kann somit allein durch die Anwendung auf bereits bekannt urologische Patienten limitiert sein (Catalona et al., 1994). Ein Grenzwert nach welchem ein deutlicher Anstieg der PCa-Häufigkeit zu sehen ist, existiert nicht. Es liegt vielmehr ein linearer Zusammenhang zwischen der PCa-Häufigkeit und der Höhe des PSA-Wertes vor. Somit können auch gerade im Wertebereich des PSA zwischen 2,5 ng/ml und 4 ng/ml eine relevante Anzahl an PCa nachgewiesen werden. Dieser Bereich ist demnach als Grauzone zu werten und zieht zumindest die Überlegung zur Empfehlung einer Stanzbiopsie nach sich, obwohl die Spezifität des PSA-Tests deutlich abnimmt. (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), 2019, Harris and Lohr, 2002).

Die relativ geringe Spezifität des PSA (67-73% (Mettlin et al., 1996, Schroder et al., 2000, Harris and Lohr, 2002)) rührt von zahlreichen Einflussfaktoren her. Variablen, die den PSA-Wert erhöhen, sind z.B. Harnverhalt, akute Prostatitis, Prostatavolumen oder Manipulation an der Prostata (DRU, Katheter etc.). Das Risiko für das Vorliegen eines PCa muss hierdurch nicht erhöht sein. Nach Studienlage bleibt eine Rate von 17,8% an mindestens einmalig falsch-positiven Ergebnissen des PSA-Tests in der PCa-Diagnostik (Kilpeläinen et al., 2011). Der Nachweis eines PCa gelingt bei einem PSA von 4-10 ng/ml mit einem PPV von 21% (18%-25%) und bei einem PSA >10 ng/ml mit einem PPV von 61% (58-64%) (Lin, 2005). Durch die Einführung der Screening Maßnahmen zur Früherkennung des PCa, die vor allem auf der Höhe des PSA-Wertes basieren und die Empfehlung zur Stanzbiopsie nach sich ziehen können, zeigt sich gerade im Bereich der PSA-Werte zwischen 4-10 ng/ml eine negative Biopsierate von 60-75% (Roddam et al., 2005).

1.1.4.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie als weiteres bildgebendes Verfahren spielt in der Diagnostik des PCa in den vergangenen Jahren eine zunehmend größere Rolle. Zwar wird die MRT weder kontrastmittelunterstützt noch diffusionsgewichtet im Staging des PCa eingesetzt, sollte aber nach einer negativen syste-

matischen Biopsie und weiterhin bestehendem Verdacht auf ein PCa in die Primärdiagnostik miteinbezogen werden. Ziel dabei ist es die Lokalisation eines PCa-verdächtigen Herdes auszumachen, um diesen in einer neuerlichen ggf. MRT-gestützten und/oder systematischen Biopsie zu berücksichtigen. Je nach Größe und möglicherweise atypischer Lokalisation kann die Biopsie ultraschall- oder MRT-gesteuert erfolgen. Auffällige Herdbefunde sollten systematisch nach der PIRADS-Klassifikation beurteilt werden (Rothke et al., 2013, Rosenkrantz et al., 2013, Kaufmann et al., 2014). Unter Einbeziehung der MRT konnte bei erneuten Biopsieentnahmen mit einer Sensitivität von 91,3% ein PCa nachgewiesen werden im Gegensatz zu einer Sensitivität von 45,8% bei systematischer Biopsie ohne zusätzliche MRT (Cheikh et al., 2009, Labanaris et al., 2010). Gleichzeitig kann eine unauffällige MRT weitere Biopsien ersparen. Auch vor Einschluss in die Aktive Überwachung sollte eine ergänzende Bildgebung mittels MRT durchgeführt werden.

1.1.4.5 Stanzbiopsie der Prostata

Im Rahmen der Früherkennung des PCa soll leitliniengerecht bei einem PSA-Wert ≥ 4 ng/ml bei erstmaliger Erhebung und unter Einbeziehung von relevanten Einflussfaktoren, einem auffälligen, karzinomverdächtigen Tastbefund in der DRU oder einem unerklärlichen PSA-Anstieg im Rahmen weiterer Kontrollen die Empfehlung für eine systematische Stanzbiopsie der Prostata gestellt werden (Harris and Lohr, 2002, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), 2019). In der möglichst transrektal-sonographisch gesteuerten Biopsie sollten zehn bis zwölf Gewebezylinder entnommen werden, bei kleinem Prostatavolumen zumindest sechs Zylinder ((NCCN), 2007, Renfer et al., 1995).

Eine Antibiotikaprophylaxe, welche 24 Stunden vor dem Eingriff begonnen und anschließend 48-72 Stunden fortgesetzt wird, führt zu einer sehr niedrigen Komplikationsrate. Durch die bessere Abgrenzbarkeit des Prostatagewebes, vor allem bei erhöhtem Prostatavolumen, kann so eine systematische Untersuchung der peripheren Zone der Prostata gewährleistet werden, gegebenenfalls unter Einbeziehung sonographisch suspekter Areale. Kontrollbiopsien nach negativem Befund sollten nach sechs bis zwölf Monaten bei weiterhin bestehendem Verdacht auf ein PCa durchgeführt werden. Mit der Anzahl der durchgeführten Biopsien steigt zudem die Detektionsrate an PCa.

1.1.4.6 Skelettszintigraphie

Bei histopathologisch gesichertem PCa und einem PSA-Wert > 10 ng/ml oder einem Gleason-Score ≥ 8 oder dem klinischen Verdacht auf kapsel- bzw. organüberschreitendes Wachstum wird die Empfehlung zur Skelettszintigraphie ausgesprochen. Sie dient der Detektion möglicher Knochenmetastasen. Eine weitere Indikation stellen nicht anderweitig erklärbare Knochenschmerzen oder ein unklarer Anstieg der alkalischen Phosphatase dar. (Abuzallouf et al., 2004, Ayyathurai et al., 2006).

1.1.5 Staging

1.1.5.1 Stadieneinteilung

Zur Prognoseabschätzung hat sich die TNM-Klassifikation etabliert. Die Stadieneinteilung des PCa richtet sich nach der Klassifikation der Union internationale contre la cancer (UICC) (Sobin LH, 2009).

Ein lokal begrenztes PCa liegt bei den Stadien T1-2 N0 M0 vor. Bei den Stadien T3-4 N0 M0 spricht man vom lokal fortgeschrittenen PCa. Als fortgeschrittenes oder metastasiertes PCa bezeichnet man alle Stadien N1 und/oder M1. Es wird zudem zwischen dem klinisch und dem postoperativ erhobenen Stadium unterschieden.

Die Festlegung der jeweiligen Therapieform richtet sich nach der Risikostratifikation nach D'Amico bezüglich des Mortalitäts- und des Rezidivrisikos und damit der biologischen Aggressivität des Tumors. Ein niedriges Risiko besteht bei einem PSA ≤ 10 ng/ml, Gleason-Score 6, klinischem T-Stadium $\leq 2a$ und $< 50\%$ positiver Stenzen oder zwar sonst intermediäres Risiko aber nur eine positive Stanze. Ein intermediäres Risiko besteht bei einem PSA 10 ng/ml – 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder T-Stadium 2b oder zwar sonst niedrigem Risiko aber $> 50\%$ positiver Stenzen oder zwar sonst hohem Risiko aber nur einer positiven Stanze. Ein hohes Risiko besteht bei PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score ≥ 8 und mehr als eine positive Stanze oder klinisches T-Stadium $\geq 2c$ oder zwar sonst intermediärem Risiko aber $> 50\%$ positiver Stenzen (Thompson et al., 2007a, D'Amico et al., 1998).

Je nach Risikostratifizierung erfolgt zum weiteren Staging des klinischen Tumorstadiums die Durchführung zusätzlicher bildgebender Verfahren wie die MRT oder die Skelettszintigraphie.

Bei Verdacht auf ein PCa können extern validierte Nomogramme zur Indikationsstellung für eine Biopsie sowie zur Stadieneinteilung bei bereits nachgewiesenem PCa verwendet werden. Als Beispiele seien hier die Nomogramme nach Chun et al. genannt zum Karzinomnachweis in der Biopsie bei Verdacht auf ein PCa (Chun et al., 2007) und von Hansen et al. als Biopsie spezifisches Nomogramm basierend auf dem PCA3-Score (Hansen et al., 2013).

1.1.5.2 Histopathologie, Grading

In der histopathologischen Untersuchung sind zum Nachweis eines PCa Architekturstörungen, Kernatypien und der Ausschluss einer benignen Läsion zu zeigen. Als immunhistochemische Marker sind p63, Basalzellkeratine, PSA, PSMA, Chromogranin, Synaptophysin, S100 und Aktin geeignet (Heidenreich A, 2011, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), 2019).

Für das Grading wird klassisch der Gleason-Score verwendet. Hierbei wird der Entdifferenzierungsgrad des PCa anhand des Wachstumsmusters der Tumorzellen bestimmt, wobei zwischen Grad 1 bis Grad 5 unterschieden wird.

Entsprechend der TNM-Klassifikation der UICC ergibt sich damit die Stadieneinteilung in Stadium I - IV (MK, 2017).

Durch die Gewinnung der Histopathologie aus Stanzbiopsien musste die Graduierung an die entsprechenden kleinen Gewebeproben angepasst werden. Im Jahr 2005 wurde von der Internationalen Gesellschaft für Uropathologie (ISUP) eine Anpassung der klassischen Graduierung nach Gleason vorgenommen. Kleinere kribriiforme Tumoranteile wurden so in das Gleason-Muster 3 eingefügt, größere kribriiforme Anteile dem Muster 4. Schlecht geformte, aber noch als Drüsen erkennbare Tumoranteile wurden vom Muster 3 auf 4 verschoben. Zudem wurde festgelegt, dass eine Festlegung der Kriterien 1 und 2 nicht sicher möglich sei. Daher hat der am besten differenzierbare und diagnostizierbare Tumor aus einer Stanzbiopsie einen Gleason-Score von $3+3=6$. Eine weitere Anpassung wurde bei Biopsien vorgenommen, in denen drei Muster hochgradig vorlagen. Beim Vorliegen dreier unterschiedlicher Muster sollte nun also

das führende und das aggressivste Muster kombiniert werden (Gordetsky and Epstein, 2016).

1.1.6 Therapieprinzipien

Grundsätzlich besteht beim lokal begrenzten und nicht-metastasierten PCa ein kurativer Therapieansatz. Hinsichtlich der Präferenz der Patienten beziehungsweise deren eingeschränkter Lebenserwartung und Komorbidität kommen auch das verzögerte Vorgehen (active surveillance) und eine palliative Therapie in Betracht.

Als kurativer Ansatz gelten vor allem die radikale Prostatektomie und die externe perkutane Strahlentherapie. Weitere Therapieformen umfassen die Brachytherapie oder die HIFU-Therapie.

Die radikale Prostatektomie wird vor allem angewandt, wenn eine vollständige Entfernung der Karzinomanteile entsprechend einer R0-Resektion erreicht werden kann. Neben der Resektion des PCa ist das Ziel dieser Therapieform, die Harnkontinenz und Erektionsfunktion zu erhalten (Swindle et al., 2005).

Bei allen Risikogruppen des lokalen, nicht-metastasierten PCa kann eine externe perkutane Strahlentherapie auf Basis eines erstellten dreidimensionalen Bestrahlungsplans als kurative Therapie durchgeführt werden. Durch den Bestrahlungsplan konnte die strahlentherapiebedingte Akut- und Spättoxizität vor allem hinsichtlich der gastrointestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen verringert werden. Hierbei wird mit einer Dosis von ca. 74-80 Gy in Standardfraktionierung von 1,8 – 2 Gy bestrahlt. Bei Patienten mit einer hohen Risikoklassifizierung wird zusätzlich eine (neo-) adjuvante hormonablative Therapie empfohlen (Nilsson et al., 2004).

Durch die Einführung der Vorsorgeuntersuchungen, in deren Rahmen bei erhöhtem PSA-Wert ein PCa nachgewiesen werden konnte, ist die Zahl der klinisch unbedeutenden Tumoren deutlich angestiegen. Um eine Übertherapie zu vermeiden kann bei klinisch unbedeutenden PCa mit niedrigem Risiko – im Gegensatz zu klinisch bedeutsamen - zur Active-Surveillance-Strategie geraten werden. Auch ohne direkten kurativen Therapieansatz zeigte sich bei diesen Tumoren eine gute Prognose, so dass die Behandlung verzögert erfolgen kann (Lu-Yao and Yao, 1997). Voraussetzung für die Active-Surveillance-Strategie

sind ein PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, Gleason-Score ≤ 6 , Tumorstadium cT1c oder cT2a, Tumornachweis in weniger als zwei Stanzbiopsaten und $\leq 50\%$ Tumor je Stanze (Klotz, 2005, Stamey et al., 1993). In der Folge soll ein möglicher Progress durch PSA-Bestimmungen und DRU kontrolliert werden. Bei stabilen Untersuchungsergebnissen kann die Strategie weiterverfolgt werden. Sind die Voraussetzungen bei den Kontrollen nicht mehr erfüllt, sollten die lokalen Therapieformen angewandt werden.

Im Gegensatz zur Active-Surveillance-Strategie zögert Watchful-Waiting palliative Maßnahmen bis zum symptomatischen Tumorprogress hinaus. Dieses Vorgehen ist beispielsweise bei einer mutmaßlichen Lebenserwartung < 10 Jahren mit beliebigem Tumorstadium und PSA-Wert vor allem auf Grund der Präferenz des Patienten trotz möglichem kurativen Therapieansatz angezeigt (Parker, 2005).

1.2 PCA3

1.2.1 Allgemeines

Das prostate cancer gene 3 (PCA3) – nach der Entdeckung zunächst als differential display clone 3 (DD3) bezeichnet - ist ein Gen, das spezifisch in Prostatagewebe von Epithelzellen exprimiert wird. Es ist eine nicht-codierende mRNA und befindet sich auf Chromosom 9q21-22. Liegt ein PCa vor, wird dieses Gen von den Prostatakarzinomzellen überexprimiert. PCA3 konnte in keinem anderen körpereigenen gesunden Gewebe nachgewiesen werden, darunter auch die Blase, der Hoden und die Samenblase. Auch in anderen Tumoren, wie zum Beispiel im Hodentumor, zeigte sich keine Expression (Bussemakers et al., 1999). In einem PCa kann eine im Median 66-fache Hochregulation des PCA3 nachgewiesen werden im Vergleich zu gesundem Prostatagewebe, wozu auch die BPH zu rechnen ist. Auch in Gewebe aus einer Prostatabiopsie mit einem geringen Anteil an Karzinomzellen ($<10\%$) zeigte sich eine 11-fache Hochregulation. (Hessels et al., 2003, de Kok et al., 2002). Mittels PCA3-Test lassen sich also auch sehr kleine Mengen an PCa-Zellen in einer Gewebeprobe mit hauptsächlich nicht-malignen Zellen feststellen. Die Auswirkung von Vorläuferstadien wie die High-Grade-Pin auf die Höhe des PCA3-Scores ist nicht eindeutig zu beurteilen. Es wird in Bezug auf den PCA3-Score beim Vorliegen einer High-

Grade-PIN uneinheitlich von einer Erhöhung (Klatte et al., 2012) beziehungsweise von keinem signifikantem Unterschied zu gesundem Prostatagewebe berichtet (De Luca et al., 2012).

1.2.2 Testverfahren

Nach einer Prostatamassage im Rahmen einer digital rektalen Untersuchung (DRU) wird Sekret aus der Prostata in die Harnröhre und somit bei der nachfolgenden Miktion Zellmaterial aus der Prostata in den Urin abgegeben. Man spricht hierbei von Exprimaturin, der die höchste Konzentration an Prostatasekret nach erfolgter Manipulation enthält (Iwakiri et al., 1993). Verglichen mit einer Urinprobe vor der DRU mit 74% an zur Untersuchung geeigneten Zellen und einer Probe aus Morgenurin mit 80% dieses Materials, lassen sich durch die gewählte Gewinnung der Urinprobe nach DRU über 95% der vorhandenen Zellen zur Analyse der PCA3 mRNA verwenden (Sokoll et al., 2008). Aus dieser gewonnenen Urinprobe kann sowohl der Anteil an PCA3-mRNA als auch der PSA-mRNA im Urin nachgewiesen werden und über den PROGENSA™ PCA3 assay (Gen Probe Inc., San Diego, CA, USA) der PCA3-Score errechnet werden. Da die Expression der PSA mRNA im gesunden als auch im malignen Prostatagewebe annähernd konstant bleibt, wird das Verhältnis von PCA3 mRNA zur PSA mRNA zur Diagnostik bezüglich des Vorliegens eines Karzinoms herangezogen und hieraus der PCA3-Score errechnet. Hierdurch kann das Testverfahren spezifisch für die vorliegenden Prostatazellen im Urin eingestellt werden. Durch diese vereinfachte Anpassung des Testverfahrens lassen sich Ergebnisse innerhalb von sechs Stunden erzielen (Groskopf et al., 2006).

Die Bestimmung des PCA3-Scores aus Ejakulat und Urin zeigt vergleichbare Ergebnisse, wobei letztere Variante auf Grund der höheren Akzeptanz durch die Patienten vorzuziehen ist (Hessels et al., 2003).

1.2.3 Interpretation der Testergebnisse

Patienten mit erhöhtem PSA-Wert und zumindest einem negativen Biopsieergebnis profitieren am meisten von der Miteinbeziehung des PCA3-Scores als diagnostisches Werkzeug. Ab einem PCA3-Score von 35 zeigte sich, dass eine erneute Biopsie sinnvoll ist, da hier eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen Karzinomnachweis vorliegt (Marks et al., 2007, Hessels et al., 2003,

Wu et al., 2012). Verglichen mit dem PSA, zeigt der PCA3-Score statistisch eine bessere Spezifität (66%-89%), PPV (48%-75%) und Genauigkeit (66%-84%), ist allerdings hinsichtlich der Sensitivität (54%-82%) unterlegen. Mit einer Rate an falsch-negativen Testergebnissen von 10%-26% ist bei negativem PCA3-Test das Vorliegen eines PCa unwahrscheinlich (Haese et al., 2008, Deras et al., 2008, Hessels et al., 2010, Vlaeminck-Guillem et al., 2010). Es konnte zudem gezeigt werden, dass die Höhe des PCA3-Scores eine direkte Korrelation zur Wahrscheinlichkeit eines histopathologischen Malignitätsnachweises aufweist (Haese et al., 2008, Aubin et al., 2010, Marks et al., 2007).

Die Testergebnisse sind unabhängig vom PSA-Wert, wodurch sich gerade in der Grauzone des PSA (4-10 ng/ml) eine Ergänzung in der Diagnostik durch Erhöhung der Spezifität unter Miteinbeziehung des PCA3-Scores bietet, da in diesem Bereich die Bestimmung des PSA allein nicht ausreichend ist. PCA3 stellt als unabhängige Variable in der Vorhersage einer positiven Folgebiopsie eine Alternative in dieser Subgruppe dar (Haese et al., 2008). Gerade in dieser Subgruppe zeigt sich auch die Bedeutung des PCA3 in der Entscheidung zur Erstbiopsie.

Verglichen mit %fPSA, das ebenfalls zur Abschätzung des Ergebnisses einer Prostatabiopsie genutzt wird und daher zur Entscheidung ob eine Biopsie sinnvoll ist, besitzt der PCA3-Score eine höhere Genauigkeit. In einer Studie von Haese et al. aus 2008 (Haese et al., 2008) lag die Sensitivität beim PCA3 bei 47% und die Spezifität bei 72% mit einem cut-off des Scores von 35, verglichen mit der Spezifität des %fPSA bei 23% mit einem cut-off von 25%. Zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit eines positiven Biopsieergebnisses bei einer erneuten Biopsie nach zuvor negativem Ergebnis ist der PCA3-Score dem PSA und dem %fPSA überlegen (Haese et al., 2008, Marks et al., 2007, Deras et al., 2008).

Es konnte zudem gezeigt werden, dass der PCA3-Score bei einem Gleason-Score unter 7 deutlich niedriger war im Vergleich zu einem Wert ab 7 (Haese et al., 2008).

Fraglich ist, ob der PCA3-Score zusätzlich genutzt werden kann, um zwischen klinisch bedeutsamen aggressiven und unbedeutenden PCa zu unterscheiden (Vlaeminck-Guillem et al., 2010, Schilling et al., 2010).

1.2.4 Nomogramme

Nomogramme dienen bei der Abklärung des Vorliegens eines Prostatakarzinoms als etabliertes Werkzeug für den Kliniker bei der Einschätzung der Patienten hinsichtlich einer geplanten Biopsieentnahme. Als Beispiel sei hier ein von Chun et al. 2009 erstelltes Nomogramm erwähnt, das auf den Risikoparametern Alter, DRU, tPSA, Prostatavolumen, den zurückliegenden Biopsieentnahmen und dem PCA3-Score basierte und 2010 von Auپرich et al. validiert wurde (Chun et al., 2009, Auپرich et al., 2010). Die Kombination aus mehreren Faktoren in der Diagnostik des PCa zeigt sich einzelnen Markern überlegen. In einer weiteren Studie von Deras et al. 2008 wurde die Erstellung eines Nomogramms empfohlen. PCA3-Score, tPSA und die DRU zusammen erhöhen die Genauigkeit der Diagnostik mit einer AUC von 0,75 im Vergleich zu PCA3 allein mit einer AUC von 0,69 und PSA allein mit einer AUC von 0,55 (Deras et al., 2008). Erweitert werden kann diese Kombination mit Faktoren wie die Ergebnisse zurückliegender Biopsien, die Familiengeschichte erstgradig Verwandter hinsichtlich des PCa, die Ethnizität und das Alter.

Gemäß dem Testverfahren zur Erstellung des PCA3-Scores ist dieser von der PSA-mRNA-Expression abhängig, da gilt: $\text{PCA3-Score} = \text{PCA3-mRNA} / \text{PSA-mRNA} \times 1000$. Der PSA-Wert wird zudem vom Alter beeinflusst (Oesterling et al., 1993). Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Prostatakarzinoms mit dem Alter steigt (Robert Koch Institut (RKI), 2016). Aus diesem Grund sollte untersucht werden, ob diese Altersabhängigkeit gleichermaßen für den PCA3-Score gilt.

2 Zielstellung der Arbeit

Das Prostatakarzinom zählt zu den häufigsten Krebserkrankungen des Mannes und die Inzidenz des Prostatakarzinoms steigt mit dem Alter an. Ein diagnostisches Problem stellen weiterhin die Fälle eines persistierenden erhöhten Serum tPSA-Wertes bei fehlendem histologischem Nachweis eines Prostatakarzinoms dar.

Der PCA3-Score ist hierbei ein inzwischen etabliertes Hilfsmittel in der Entscheidungsfindung zu einer Prostata-Biopsie bei dem Verdacht auf ein Prostatakarzinom. Die Erhebung des PCA3-Scores ist abhängig von der Expression der PSA-mRNA und beim PSA-Wert konnte bereits eine Altersabhängigkeit gezeigt werden.

Deshalb sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob diese Altersabhängigkeit ebenso für den PCA3-Score gilt und der PCA3-Score unabhängig vom Vorliegen eines Prostatakarzinoms mit dem Alter ansteigt.

Es sollte zudem geprüft werden, ob ein potentieller Einfluss unabhängig vom histopathologischen Untersuchungsergebnis ist, also sowohl beim Vorliegen als auch beim Ausschluss eines Prostatakarzinoms bewiesen werden kann.

Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob eine etwaige Altersabhängigkeit einen Einfluss auf die Bewertung des PCA3-Scores hat und ob daher ein altersangepasster PCA3 Referenzwert („cut-off“) die Aussagekraft in der Vorhersage des Resultats einer erneuten Prostatabiopsie verbessern kann. Die Hypothese bestand darin, dass altersangepasste cut-off Werte die Genauigkeit des PCA3-Scores verbessern können. Es sollten also altersangepasste cut-off Werte nach Einteilung der Patienten in Altersgruppen jeweils dem gängigen cut-off des PCA3-Scores von 35 gegenübergestellt werden.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste 713 Patienten, die im Zeitraum von Oktober 2007 bis Februar 2014 in der ambulanten und stationären Versorgung des Universitätsklinikums Tübingen betreut wurden. Bei den Patienten wurde entweder eine Prostatastanzbiopsie ≥ 10 Proben auf Grund eines auffälligen Tastbefunds in der digital rektalen Untersuchung (DRU) oder eines PSA-Werts ≥ 4 ng/ml, eine transurethrale Resektion der Prostata oder eine Prostatektomie durchgeführt. Der Wertebereich des PSA war zwischen 0,1 – 210,0 ng/ml, der Wertebereich des PCA3-Scores zwischen 1 – 685. Es wurden zur Bestimmung des PSA-Wertes zwei unterschiedliche Assays verwendet: Immulite 2000® (Siemens, München, Deutschland) und Bayer Centaur® PSA-Test (Siemens, München, Deutschland). Aus dem parallel gewonnenen Prostatagewebe wurde eine histopathologische Untersuchung im Hinblick auf das Vorhandensein oder Fehlen maligner Anteile vorgenommen. Bei allen Patienten wurde zudem der PCA3-Score nach standardisiertem Vorgehen und mittels PROGENSA™ PCA3 assay (Gen Probe Inc., San Diego, CA, USA) erhoben.

3.2 Erhebung und Festlegung des Datensatzes

Bezugsquelle für die Erhebung des Datensatzes waren die digitalen Patientenakten und –unterlagen, wie Anamnesebögen, Briefe aus ambulanten und klinischen Aufenthalten, Untersuchungsprotokolle, histopathologische und laborchemische Untersuchungsergebnisse. Die Daten wurden retrospektiv mit dem klinikeigenen Programm zur Patientenverwaltung („IS-H-MED“, SAP, Walldorf) über das Archiv des Universitätsklinikums Tübingen erhoben.

Aus den digitalen Patientenakten wurden die demographischen Daten entnommen, die Alter, Altersverteilung der einzelnen Gruppen sowie die jeweilige Patientenzahl zeigen. Die Erfassung des Alters der Patienten erfolgte am Tag der Bestimmung des PCA3-Scores. Bei diesen Patienten wurde im Zuge des ambulanten oder stationären Aufenthalts der tPSA-Wert, das Prostatavolumen mittels transrektalem Ultraschall sowie der PCA3-Score bestimmt. Weiterhin

wurde die Anzahl der bereits zurückliegenden Prostatastanzbiopsien erhoben, die bei den Patienten bereits durchgeführt wurden.

Nach dem Ergebnis der im zeitlichen Bezug zum erhobenen PCA3-Score stehenden histopathologischen Untersuchungsergebnisse wurde die Einteilung in die Gruppen nach vorhandenem oder fehlendem Malignitätsnachweis vorgenommen. Aus dem histopathologischen Untersuchungsergebnis wurde zudem der Gleason-Score bestimmt.

Das Patientenkollektiv wurde nach Abschluss der Datenerhebung terminal anonymisiert.

3.3 Einschlusskriterien

In das Gesamtkollektiv wurden diejenigen Patienten eingeschlossen, bei denen

- im vorliegenden Zeitraum eine Prostatastanzbiopsie, eine transurethrale Resektion der Prostata oder eine radikale Prostatektomie mit anschließender histopathologischer Untersuchung des gewonnenen Prostatamaterials durchgeführt wurde.
- Bei der histopathologischen Untersuchung die Diagnose eines Prostatakarzinoms oder der Ausschluss dessen erfolgte.
- vor der durchgeführten Intervention oder Operation über die Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Tübingen die Bestimmung des PCA3-Scores durchgeführt wurde.

3.4 Ausschlusskriterien

Aus der Studie wurden Patienten ausgeschlossen:

- Bei fehlender Auswertbarkeit des im zeitlichen Zusammenhang mit der Intervention / Operation stehenden PCA3-assays
- Bei Unvollständigkeit der klinischen Parameter

3.5 Gewinnung und Verarbeitung der Proben

3.5.1 Gewinnung des Exprimaturins und Probenverarbeitung

Nach einer Prostatamassage im Rahmen einer standardisiert durchgeführten digital rektalen Untersuchung (DRU) wird Sekret aus der Prostata in die Harnröhre und somit bei der nachfolgenden Miktion Zellmaterial aus der Prostata in den Urin abgegeben.

Man spricht hierbei von Exprimaturin, der die höchste Konzentration an Prostatasekret nach erfolgter Manipulation enthält.

Die Urinprobe wurde direkt nach der Gewinnung in einem dafür vorgesehenen Röhrchen mit enthaltener Stabilisationsflüssigkeit gesichert, wie es das Protokoll gemäß PROGENSA™ PCA3 assay (Gen Probe Inc., San Diego, CA, USA) vorsieht. Die Proben wurden nach Vorgaben des Herstellers innerhalb maximal fünf Tagen im Uro-Onkologischen Labor der Universitätsklinik für Urologie Tübingen weiterverarbeitet.

3.5.2 Bestimmung des PCA3-Scores

Zur Bestimmung des PCA3-Scores wurde das PROGENSA™ PCA3 assay (Gen Probe Inc., San Diego, CA, USA) verwendet. Durch die gewählte Gewinnung der Urinprobe nach DRU lassen sich über 95% der vorhandenen Zellen zur Analyse der PCA3 mRNA verwenden (Sokoll et al., 2008). Aus dieser gewonnenen Urinprobe kann sowohl der Anteil an PCA3-mRNA als auch der PSA-mRNA im Urin nachgewiesen werden und somit der PCA3-Score errechnet werden. Da die Expression der PSA mRNA im gesunden als auch im malignen Prostatagewebe annähernd konstant bleibt, wird das Verhältnis von PCA3 mRNA zur PSA mRNA herangezogen und hieraus der PCA3-Score errechnet. Die Bestimmung des PCA3-Scores erfolgt über die Formel $(\text{PCA3 mRNA}) / (\text{PSA mRNA}) \times 1000$. Hierdurch kann das Testverfahren spezifisch für die vorliegenden Prostatazellen im Urin eingestellt werden. Eine Überprüfung der standardisierten Korrektheit der Probegewinnung ist über die nachgewiesene Menge der PSA mRNA mit dem entsprechenden Rückschluss auf die in der Probe vorhandene Zellzahl möglich. Eine Abweichung hat somit die Notwendigkeit zur Verdünnung der Probe respektive zur Wiederholung zur Folge.

Das verwendete Assay beruht auf einem in vitro Nukleinsäure-Amplifikationstest zur Detektion von RNA des PCA3. Die Technologien „Target Capture“, transkriptionsvermittelte Amplifikation (Transcription Mediated Amplification, „TMA“) sowie ein Hybridisierungsschutzassay (Hybridization Protection Assay, „HPA“) werden hierbei miteinander verknüpft. Mittels der Target Capture Technologie können bestimmte Zielmoleküle aus einer Probe mit mittels komplementären magnetischen Partikeln bestückten Nukleinsäuresonden getrennt werden. Mittels transkriptionsvermittelter Amplifikation können neben DNA- auch RNA-Proben vervielfältigt werden. Die gewonnenen RNA-Proben können dann durch den Hybridisierungsschutzassay (HPA) mit einem Farbstoff markiert und in einer Lösung mittels Luminiszenzdetektor quantifiziert werden.

Das verwendete Assay wurde gemäß Herstellerangaben standardisiert im Uro-Onkologischen Labor der Universitätsklinik für Urologie Tübingen durchgeführt.

3.5.3 Histopathologische Begutachtung des Prostatamaterials

Das histopathologische Biopsieergebnis wurde – wie im Patientenkollektiv beschrieben – aus Prostatastanzbiopsien, Präparaten aus TRUS-gesteuerter Prostataresektion und radikaler Prostatektomie erhoben. Die Begutachtung erfolgte von mehreren verschiedenen Pathologen, die jedoch allesamt zugehörig zum Uniklinikum Tübingen waren.

3.6 Berechnungen und statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden in Microsoft Excel 2010 (Microsoft Germany, Unterschleißheim) zusammengetragen. Die statistische Auswertung erfolgte mit JMP 11 (SAS Inc, Cary, NC (USA)).

Zunächst wurde das Patientenkollektiv betrachtet und die Ein- bzw. Ausschlusskriterien auf das Gesamtkollektiv angewandt um die endgültig zur Auswertung stehende Patientenzahl ermitteln zu können. Zur näheren Beschreibung des Studienkollektivs wurde das Alter der Patienten aufgetragen und zunächst der Median berechnet. Hierauf folgte die Einteilung in vier Altersgruppen, die im Folgenden neben dem Gesamtkollektiv separat betrachtet wurden.

Ebenso wurde für das Gesamtkollektiv der PCA3-Score betrachtet und zunächst zur Übersicht deskriptiv dargestellt, der Median berechnet und der etab-

lierte cut-off des PCA3-Scores von 35 angewandt um somit den Anteil an positiven und negativen Testergebnissen zu ermitteln.

Zum Vergleich der stetigen Variable PCA3 in nominalen und ordinalen Klassen wurde die einfaktorielle Varianzanalyse, entsprechend die One-Way Analysis of Variance (ANOVA) verwendet. Bei nichtparametrischer Verteilung wurde der Wilcoxon-Kruskall-Wallis-Test angewendet.

Das Gesamtkollektiv wurde anhand des histopathologischen Ergebnisses in zwei Gruppen eingeteilt: Eine Gruppe mit Patienten mit histopathologisch nachgewiesenem Prostatakarzinom und eine Gruppe ohne Malignitätsnachweis. Diese beiden Gruppen wurden zunächst dem PCA3-Score gegenübergestellt. Mittels einfaktorieller Varianzanalyse wurde der statistische Zusammenhang zwischen der Höhe des PCA3-Scores und dem histopathologischen Malignitätsnachweis untersucht. Der Unterschied in beiden Gruppen wurde mittels Kruskal-Wallis-Test gezeigt.

Es wurden Patientenmerkmale mit nominaler und ordinaler Ausprägung untersucht. Zur Differenzierung, ob statistische Unterschiede vorliegen, wurden verschiedene Signifikanztests angewendet. Eine entsprechende Signifikanz liegt vor, wenn der p-Wert kleiner als das angenommene Signifikanzniveau ist. Ein Parameter wird in der vorliegenden Arbeit als signifikant unterschiedlich angesehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% liegt ($p < 0,05$).

Im Folgenden wurde die Korrelation des PCA3-Scores mit dem Patientenalter anhand der zuvor eingeteilten Altersgruppen gezeigt und deskriptiv dargestellt. Der nichtparametrische paarweise Vergleich der Altersgruppen untereinander in Bezug auf den PCA3-Score wurde ebenso mit dem Wilcoxon-Kruskall-Wallis-Test durchgeführt und das oben beschriebene Signifikanzniveau angenommen.

Hierauf konnte mittels linearer Regressionsanalyse (bivariate Anpassung) der Zusammenhang zwischen PCA3-Score und Patientenalter im Gesamtkollektiv gezeigt werden. Die statistische Signifikanz des Regressionsmodells wurde mittels F-Test auf gleichem Signifikanzniveau bewiesen. Ebenso wurde die lineare Regressionsanalyse von PCA3-Score gegenüber dem Patientenalter nach Unterteilung des Kollektivs hinsichtlich histopathologischem Ergebnis angewandt und ebenso mittels F-Test auf entsprechende Signifikanz überprüft.

Daraufhin konnte zunächst die Kontingenzanalyse des PCA3-Scores im Gesamtkollektiv mittels Pearson Chi-Quadrat-Test bzw. Fischer's Exact Test durchgeführt werden um somit die Validität des cut-offs von 35 zu überprüfen. Dies ließ die nachfolgende Einteilung in die Altersgruppen zu mit den jeweiligen statistischen Gütekriterien. Die Kontingenzanalyse wurde hierauf auch auf die einzelnen Altersgruppen mittels Pearson Chi-Quadrat-Test bzw. Fischer's Exact Test angewandt, um auch nach der Unterteilung den gängigen cut-off von 35 überprüfen zu können.

Die Bestimmung der möglichen neuen cut-off Werte für die einzelnen Altersgruppen erfolgte durch die Receiver-Operationscharakteristik (ROC) anhand deren AUC-Werten. Aus den neu berechneten cut-off Werten für die einzelnen Altersgruppen konnten schließlich die statistischen Gütekriterien (Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV, Accuracy) bestimmt werden. Diese wurden zum Schluss mit den jeweiligen Gütekriterien der einzelnen Altersgruppen beim Anwenden des herkömmlichen cut-offs von 35 verglichen, um zu zeigen, welchen Einfluss eine altersangepasste Veränderung des cut-off Wertes des PCA3-Scores hat.

3.7 Datenschutz

Bei der Erfassung der Daten im Zuge der Erstellung des Gesamtkollektivs wurde auf den vertraulichen Umgang mit allen personenbezogenen Daten unter Berücksichtigung der Auflagen des Datenschutzes und der ärztlichen Schweigepflicht geachtet. Die nicht-anonymisierte Datenbank wurde zudem passwortgesichert. Nach vollständiger Erfassung aller relevanten demographischen und klinischen Daten wurde die Datenbank endgültig anonymisiert und folglich ausschließlich in der anonymisierten Version insbesondere zur Auswertung der Ergebnisse verwendet. Nach Erstellung fortlaufender Patientennummern und Entfernung aller personenbezogenen Daten wie Namen und das genaue Geburtsdatum war ein Rückschluss auf die nicht-anonymisierte Datenbank nicht mehr gegeben.

3.8 Ethikvotum

Im erstellten Prüfplan wurden die genauen Studienziele definiert und nach entsprechenden Vorgaben der wissenschaftliche Hintergrund dargelegt. Die weiteren Angaben umfassten die Studiendauer, die Studienpopulation, Ein- und Ausschlusskriterien, Untersuchungsmethoden, Patientenrekrutierung und die Finanzierung der Studie. Der Prüfplan wurde der Tübinger Ethikkommission zur Begutachtung vorgelegt und erhielt ein positives Votum unter der Projektnummer **538/2018BO2**.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 713 Patienten, wobei bei 426 Patienten (59,7%) histopathologisch ein Prostatakarzinom nachgewiesen und bei 287 Patienten (40,3%) kein Karzinomnachweis erfolgte. Die Histologie wurde bei 315 Patienten aus Prostatagewebe nach radikaler Prostatektomie, bei 78 Patienten nach transurethraler Resektion der Prostata und bei 319 Patienten nach Prostatastanzbiopsien erhoben (44,2%; 10,9%; 44,7%). Die vorliegenden Patientendaten umfassten jeweils das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Bestimmung des PCA3-Scores, den entsprechenden PCA3-Score und das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung der Prostatastanzbiopsie respektive des Prostataresektates und Prostatektomiepräparates. Weiterhin wurde der tPSA-Wert vor Biopsieentnahme / Operation, die Anzahl der erfolgten Biopsieentnahme inklusive der damaligen, das Prostatavolumen, der Gleason-Score und die Gleason-Score-Summe, das Verfahren der Histologiegewinnung sowie das T-Stadium des vorliegenden Prostatakarzinoms erhoben. Im Gesamtkollektiv war der PCA3-Score bei 288 Patienten (40,4%) kleiner als 35, bei 425 Patienten (59,6%) größer oder gleich 35.

4.2 Patientenalter und Einteilung in Altersgruppen

Das mittlere Alter des vorliegenden Patientenkollektivs betrug zum Zeitpunkt der Bestimmung des PCA3-Scores 65,0 Jahre mit einer Standardabweichung von 7,2 Jahren. Der Median lag bei 66 Jahren. Der jüngste in das Kollektiv eingeschlossene Patient war 40, der älteste 82 Jahre alt.

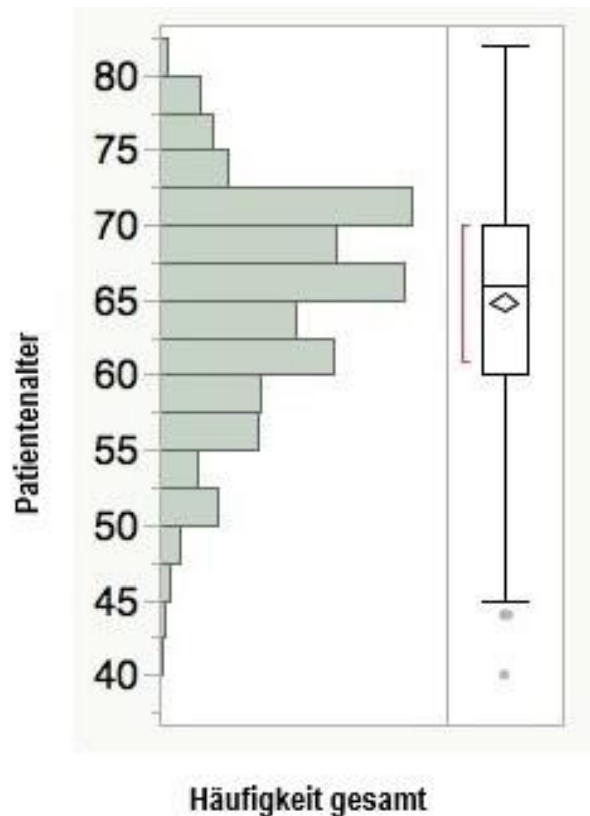


Abbildung 2: Deskriptive Darstellung der Verteilung des Patientenalters des Gesamtkollektivs.

Aus diesem Gesamtkollektiv wurden vier Gruppen gebildet, wobei folgendes Alter der Patienten den Gruppen zugeordnet wurde:

- Gruppe 0: < 60 (160 Patienten)
- Gruppe 1: 60 – 65 (190 Patienten)
- Gruppe 2: 66 – 70 (160 Patienten)
- Gruppe 3: > 70 (203 Patienten)

Altersgruppe	Häufigkeiten	Anteil
0	160	22,4%
1	190	26,6%
2	160	22,4%
3	203	28,6%
Summe	713	100%

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung des Patientenalters und Zuordnung zu den Altersgruppen

4.3 PCA3-Score

Der Mittelwert des PCA3-Scores lag bei 62,8 mit einer Standardabweichung von 62,9 und einem Standardfehler von 2,4. Der Median des PCA3-Scores war 44. Das Kollektiv umfasste PCA3-Werte zwischen 1 und 685.

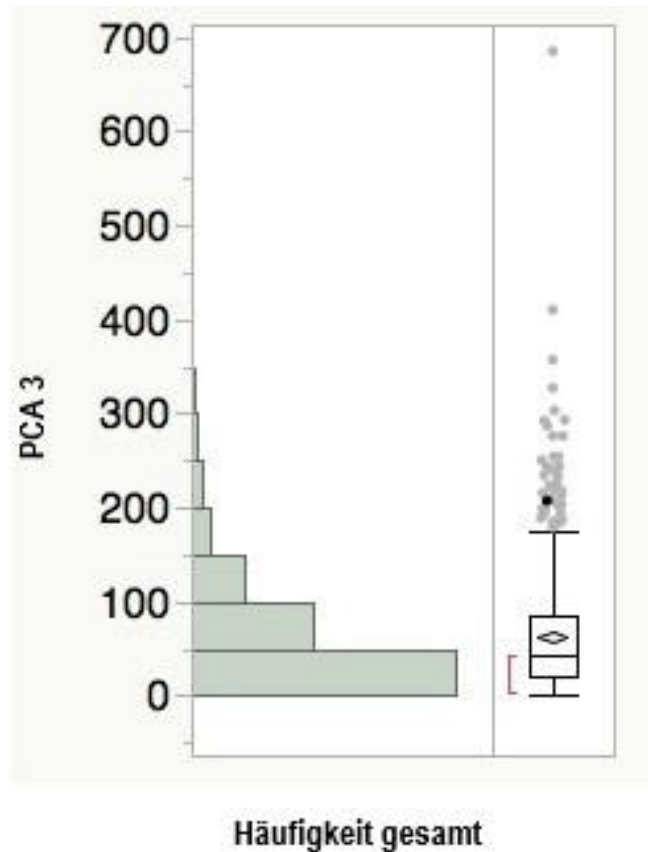


Abbildung 3: Deskriptive Darstellung der Häufigkeitsverteilung des PCA3-Scores im Gesamtkollektiv

Der Cut-Off-Wert für ein positives Testergebnis wurde gemäß Herstellervorgaben bei einem PCA3-Score >35 angenommen. Im Gesamtkollektiv von 713 Patienten hatten somit mit diesem Cut-Off-Wert 287 Patienten (40,2%) ein positives und 426 Patienten (59,8%) ein negatives Testergebnis.

4.4 Korrelation von PCA3 mit dem histopathologischen Ergebnis

Nach Verteilung des Gesamtkollektivs in zwei Gruppen nach histopathologischem Ergebnis ergab sich die in Abbildung 13 dargestellte Verteilung der PCA3-Werte. Gruppe 0 stellte dabei die Patienten mit histopathologischem Malignitätsausschluss dar (n= 287), Gruppe 1 diejenigen mit Malignitätsnachweis (n= 426). Eine Übersicht über die Verteilung der PCA3-Werte innerhalb dieser beiden Gruppen gibt Tabelle 4.

Die einfaktorielle Varianzanalyse zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des PCA3-Scores und dem histopathologischen Malignitätsnachweis. Im Wilcoxon-Kruskal-Wallis-Test zeigte sich ein Score-Mittelwert in Gruppe 0 von 33, gegenüber einem Mittelwert in Gruppe 1 von 52.

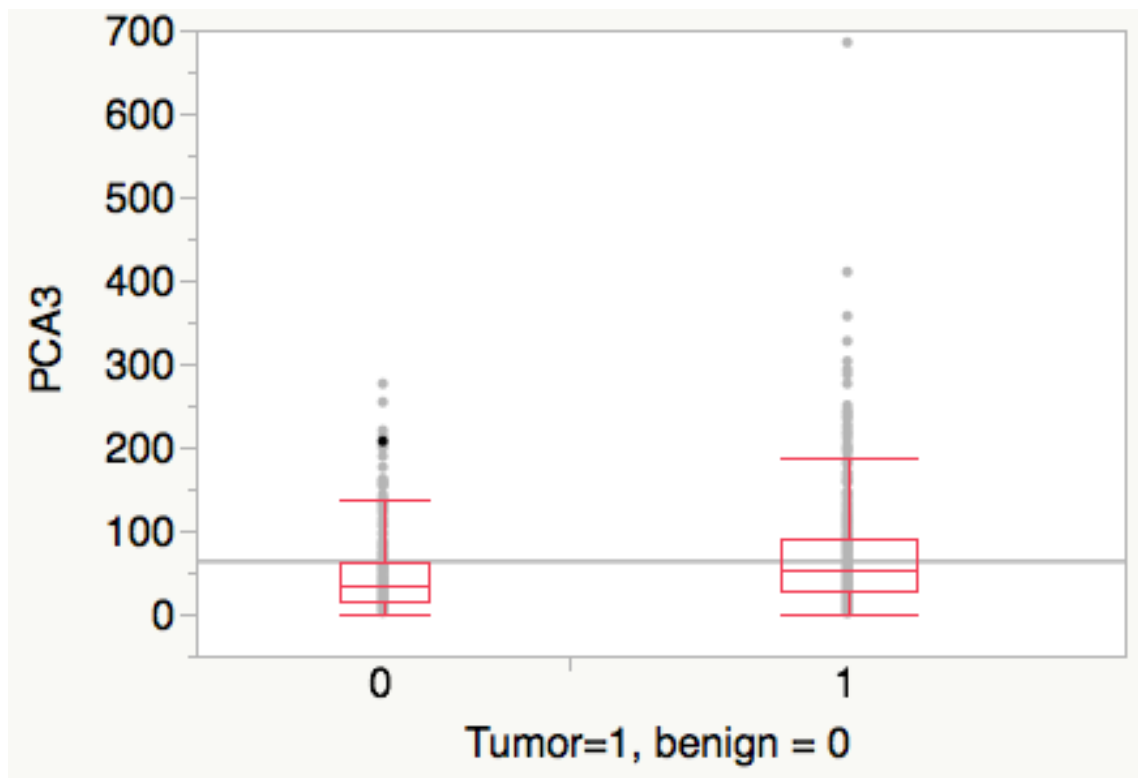


Abbildung 4: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit des histopathologischen Ergebnisses

Gruppe	Minimum	10 %	25 %	Median	75 %	90 %	Maximum
0	1	7	15	33	64	123	276
1	1	14	27	52	91	144	685

Tabelle 2: Übersicht der Verteilung der PCA3-Werte nach histopathologischem Ergebnis

4.5 Lineare Regressionsanalyse von PCA3-Score gegenüber dem Patientenalter

Die lineare Regressionsanalyse im Gesamtkollektiv zeigte einen Regressionskoeffizienten $k= 2,23$ (Standardfehler $SD= 0,3$, $p < 0,0001$) und eine Konstante von $-81,70$ (Standardfehler $SE= 20,53$) [siehe Tabelle 7]. Die statistische Signifikanz des Regressionsmodells konnte mittels F-Test gezeigt werden ($F= 50,15$; $p < 0.0001$). Die lineare Anpassung im Regressionsmodell wird in Abbildung 10 im Gesamtkollektiv demonstriert.

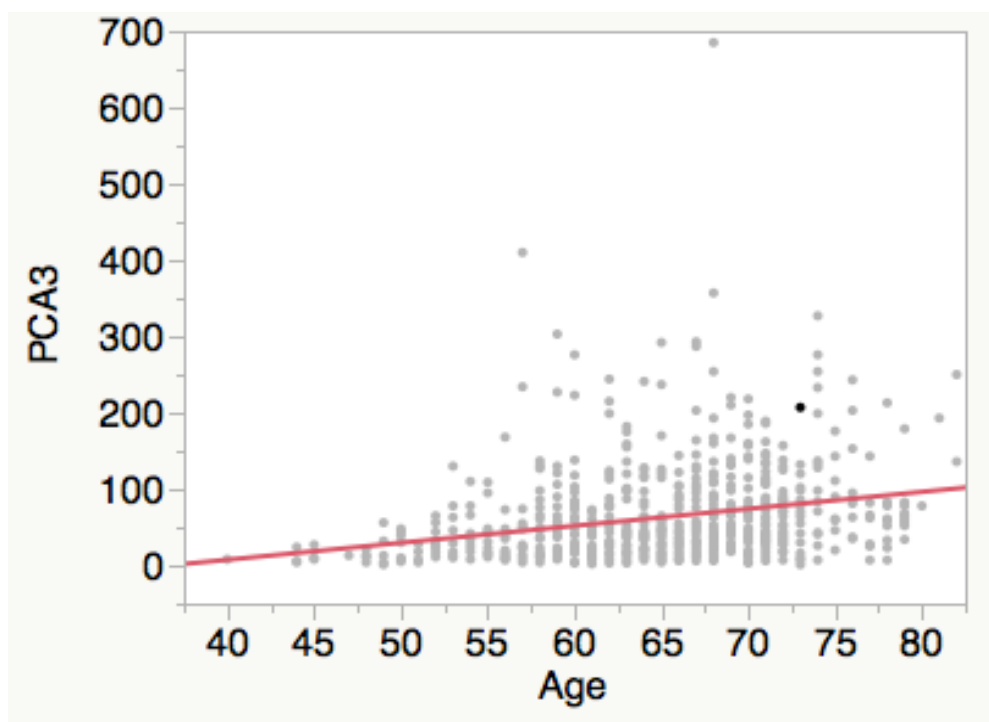


Abbildung 5: Bivariate Anpassung von PCA3-Score gegenüber dem Patientenalter mittels linearer Regressionsanalyse im Gesamtkollektiv ($p < 0,0001$)

	Koeffizient k	Standardfehler SD	Konstante	Standardfehler SE	T- Test	p-Wert
Gesamtkollektiv	2,23	0,31	- 81,70	20,53	7,08	< 0,0001

Tabelle 3: Übersicht der bivariaten linearen Regressionsanalyse des Patientenalters im Gesamtkollektiv zur Vorhersage des PCA3-Scores

Die lineare Regressionsanalyse des PCA3-Scores mit dem Patientenalter wurde ebenso nach Unterteilung des Kollektivs nach histopathologischem Ergebnis durchgeführt.

Die lineare Regressionsanalyse im Kollektiv mit histopathologischem Malignitätsausschluss (0) zeigte einen Regressionskoeffizienten $k= 2,46$ (Standardfehler $SD= 0,36$, $p < 0,0001$) und eine Konstante von $-110,95$ (Standardfehler $SE= 23,30$, $p < 0,0001$). Die statistische Signifikanz des Regressionsmodells konnte mittels F-Test gezeigt werden ($F= 47,76$; $p < 0,0001$).

Die lineare Regressionsanalyse im Kollektiv mit histopathologischem Malignitätsnachweis (1) zeigte einen Regressionskoeffizienten $k= 2,10$ (Standardfehler $SD= 0,47$, $p < 0,0001$) und eine Konstante von $-63,62$ (Standardfehler $SE= 30,62$, $p= 0,04$). Die statistische Signifikanz des Regressionsmodells konnte mittels F-Test gezeigt werden ($F= 19,85$; $p < 0,0001$).

Die lineare Anpassung im Regressionsmodell wird in Abbildung 11 und 12 in den Gruppen 0 und 1 demonstriert. Eine Übersicht über das Regressionsmodell liefert Tabelle 8.

	Koeffizient k	Standardfehler SD	Konstante	Standardfehler SE	T-Test	p-Wert
Gruppe 0	2,46	0,36	- 110,95	23,30	6,91	< 0,0001
Gruppe 1	2,10	0,47	- 63,62	30,62	4,46	< 0,0001

Tabelle 4: Übersicht der bivariaten linearen Regressionsanalyse des Patientenalters in den Gruppen 0 und 1 zur Vorhersage des PCA3-Scores

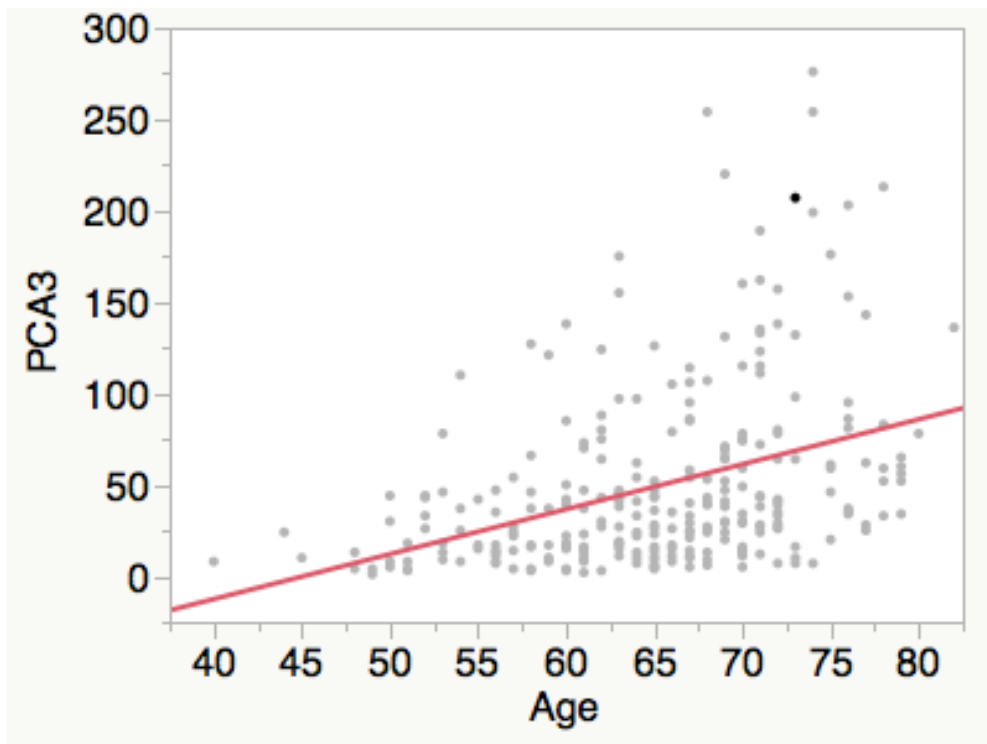


Abbildung 6: Bivariate Anpassung von PCA3-Score gegenüber dem Patientenalter mittels linearer Regressionsanalyse nach Malignitätsausschluss (Gruppe 0) ($p < 0,0001$)

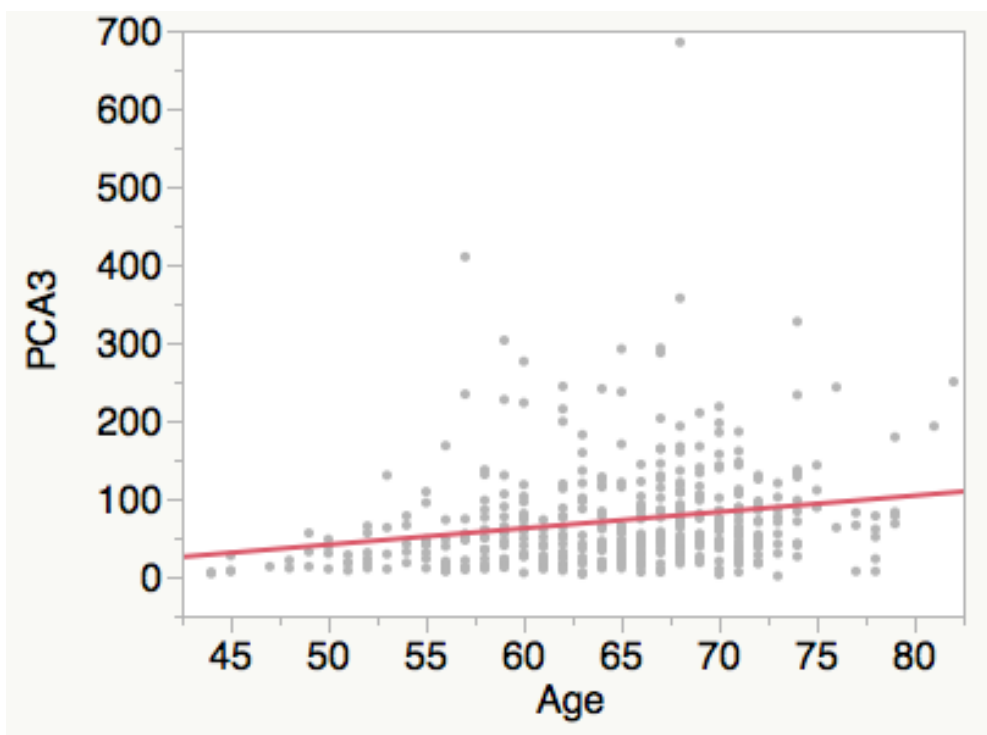


Abbildung 7: Bivariate Anpassung von PCA3-Score gegenüber dem Patientenalter mittels linearer Regressionsanalyse nach Malignitätsnachweis (Gruppe 1) ($p < 0,0001$)

4.6 Korrelation von PCA3 mit dem Patientenalter

Nach Anwendung der Einteilung der Patienten in die vier Altersgruppen ergab sich die in Abbildung 9 dargestellte Verteilung der PCA3-Werte. Eine Übersicht über die Verteilung der PCA3-Werte innerhalb der jeweiligen Altersgruppe gibt Tabelle 5. Der paarweise Vergleich der Altersgruppen untereinander zeigte mit einer Ausnahme eine signifikante Korrelation mit der Höhe des PCA3-Scores (jeweils $p < 0,05$). Der Vergleich der Gruppen 3 und 2 untereinander zeigte keine signifikante Korrelation ($p = 0,075$). Eine Übersicht der nichtparametrischen Vergleiche für jedes Paar zeigt Tabelle 6.

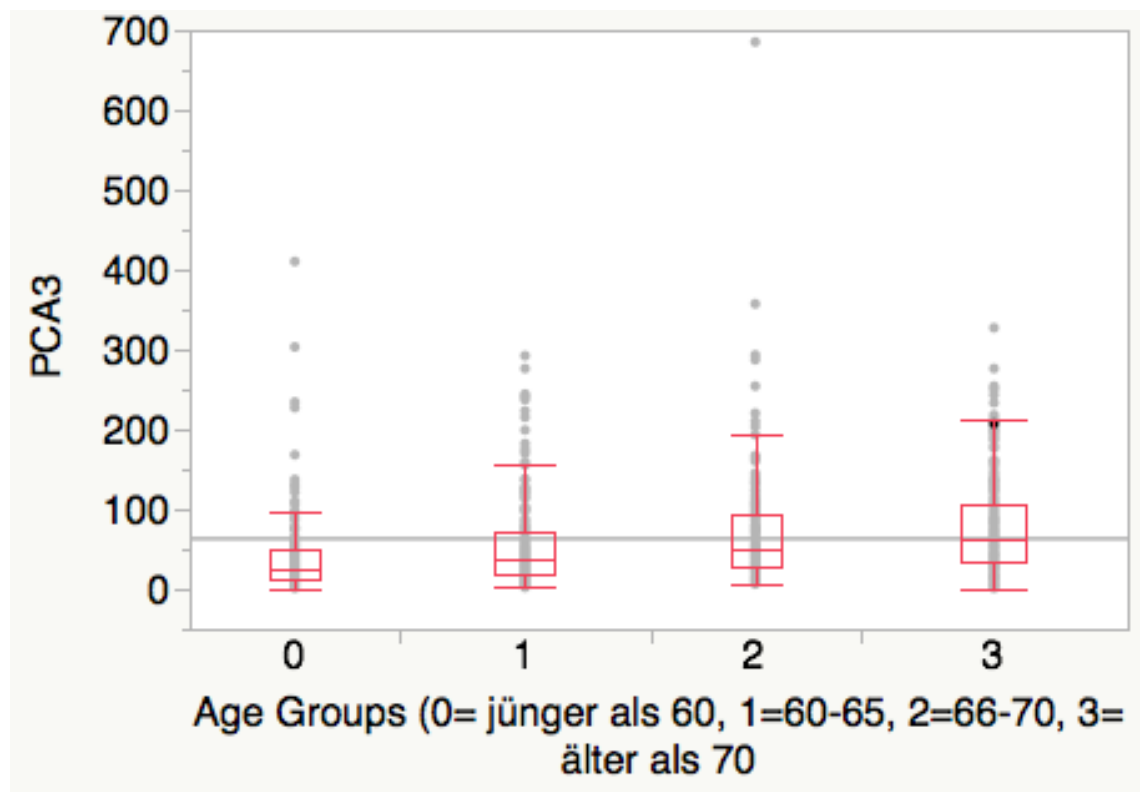


Abbildung 8: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit der Altersgruppen

Gruppe	Minimum	10 %	25 %	Median	75 %	90 %	Maximum
0	1	7	12	25	50	95	410
1	2	10	18	39	73	124	292
2	5	14	27	52	95	144	685
3	1	17	34	64	107	161	327

Tabelle 5: Übersicht der Verteilung der PCA3-Werte innerhalb der Altersgruppen

Altersgruppe	Altersgruppe	p-Wert
3	0	< 0.0001
2	0	< 0.0001
3	1	< 0.0001
1	0	0.0008
2	1	0.0029
3	2	0.0754

Tabelle 6: Nichtparametrischer paarweiser Vergleich der Altersgruppen in Bezug auf den PCA3-Score (Wilcoxon-Kruskall-Wallis-Test)

4.7 Korrelation von PCA3 und Patientenalter-Gruppen nach histopathologischem Ergebnis

Der paarweise Vergleich der Altersgruppen untereinander in Bezug auf die Höhe des PCA3-Scores wurde erneut in Abhängigkeit des Ergebnisses der histopathologischen Untersuchung des gewonnenen Prostatagewebes durchgeführt.

Die Verteilung der PCA3-Scores innerhalb der Altersgruppen nach Malignitätsausschluss stellt Abbildung 13 dar. Eine Übersicht über die Verteilung der PCA3-Werte innerhalb der jeweiligen Altersgruppe nach Malignitätsausschluss gibt Tabelle 9. Der paarweise Vergleich der Altersgruppen untereinander nach Malignitätsausschluss zeigte mit einer Ausnahme eine signifikante Korrelation mit der Höhe des PCA3-Scores ($p < 0,05$). Keine Korrelation konnte beim paarweisen Vergleich der Altersgruppen 2 und 1 gezeigt werden ($p = 0,12$). Eine Übersicht der nichtparametrischen Vergleiche für jedes Paar zeigt Tabelle 10.

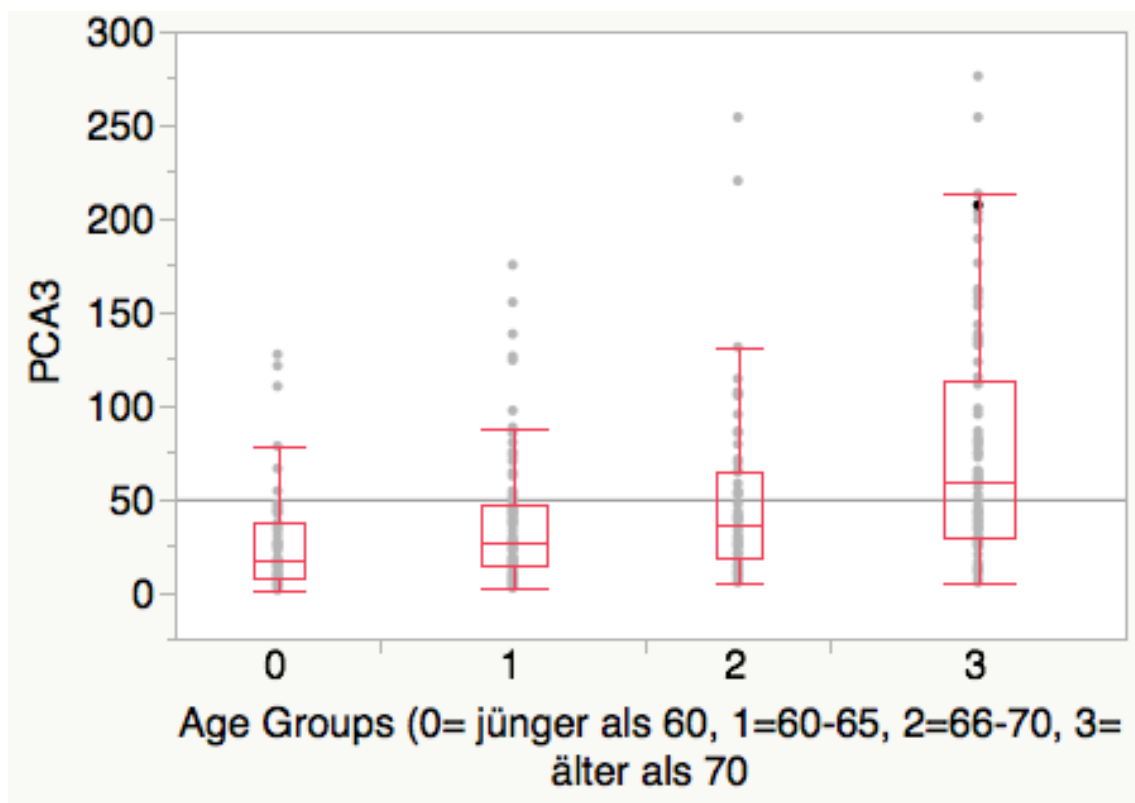


Abbildung 9: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit der Altersgruppen bei Malignitätsausschluss.

Gruppe	Minimum	10 %	25 %	Median	75 %	90 %	Maximum
0	1	4	8	17	37	52	127
1	2	6	14	27	47	88	175
2	5	10	18	37	65	106	254
3	5	13	29	59	113	162	276

Tabelle 7: Übersicht der Verteilung der PCA3-Werte innerhalb der Altersgruppen bei Malignitätsausschluss.

Altersgruppe	Altersgruppe	p-Wert
3	0	< 0.0001
3	1	< 0.0001
2	0	0.0001
3	2	0.0064
1	0	0.0096
2	1	0.1216

Tabelle 8: Nichtparametrischer paarweiser Vergleich der Altersgruppen bei Malignitätsausschluss in Bezug auf den PCA3-Score (Wilcoxon-Kruskal-Wallis-Test)

Die Verteilung der PCA3-Scores innerhalb der Altersgruppen nach Malignitätsnachweis stellt Abbildung 14 dar. Eine Übersicht über die Verteilung der PCA3-Werte innerhalb der jeweiligen Altersgruppe nach Malignitätsnachweis gibt Tabelle 11. Der paarweise Vergleich der Altersgruppen untereinander nach Malignitätsnachweis zeigte mit einer Ausnahme eine signifikante Korrelation mit der Höhe des PCA3-Scores ($p < 0,05$). Keine Korrelation konnte beim paarweisen Vergleich der Altersgruppen 3 und 2 gezeigt werden ($p = 0,67$). Eine Übersicht der nichtparametrischen Vergleiche für jedes Paar zeigt Tabelle 12.

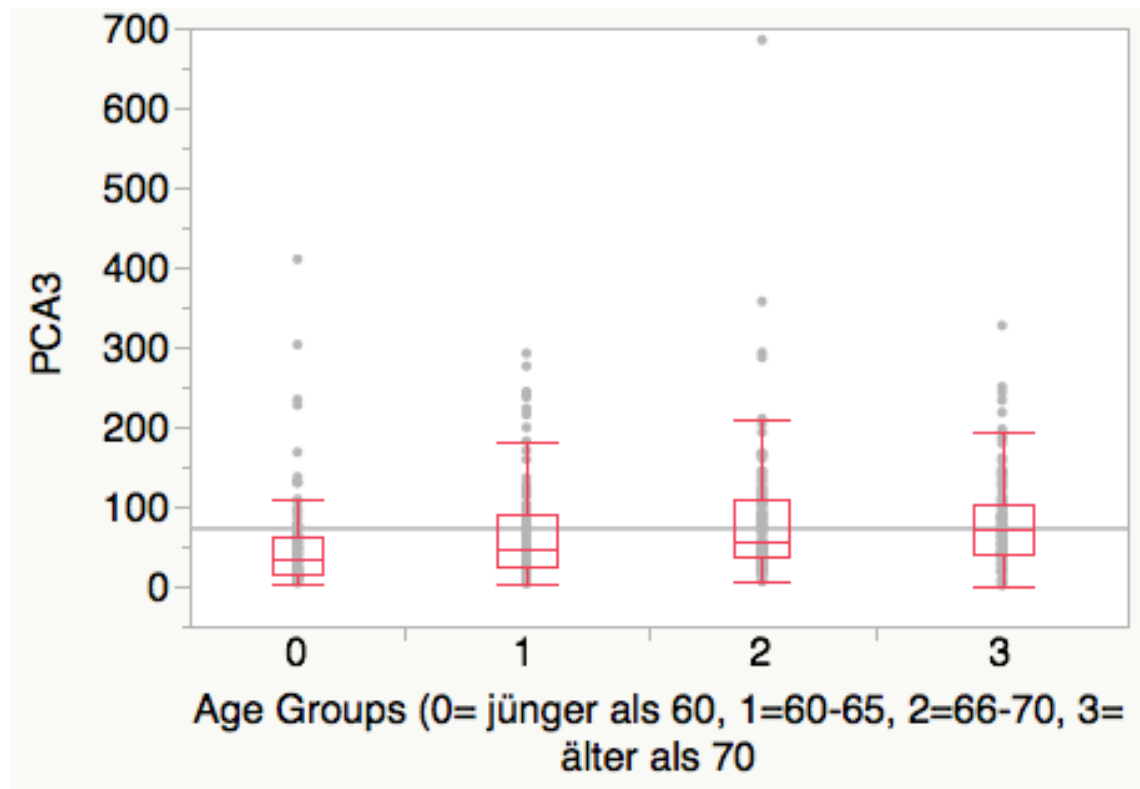


Abbildung 10: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit der Altersgruppen bei Malignitätsnachweis

Gruppe	Minimum	10 %	25 %	Median	75 %	90 %	Maximum
0	4	10	16	35	62	111	410
1	3	14	26	47	90	157	292
2	6	21	37	57	108	164	685
3	1	20	41	71	103	159	327

Tabelle 9: Übersicht der Verteilung der PCA3-Werte innerhalb der Altersgruppen bei Malignitätsnachweis

Altersgruppe	Altersgruppe	p-Wert
3	0	< 0.0001
2	0	< 0.0001
3	1	0.0080
1	0	0.0078
2	1	0.0354
3	2	0.6688

Tabelle 10: Nichtparametrischer paarweiser Vergleich der Altersgruppen bei Malignitätsnachweis in Bezug auf den PCA3-Score (Wilcoxon-Kruskall-Wallis-Test)

4.8 Kontingenzanalyse des PCA3-Scores gegenüber der Malignität

Die Kontingenzanalyse mit Hilfe des Pearson Chi-Quadrat-Tests zeigte im Gesamtkollektiv einen Zusammenhang zwischen einem PCA3-Score größer oder gleich 35 und einem histopathologischen Malignitätsnachweis ($n= 713$, $df= 1$, $\alpha = 0,05$; $\chi^2= 29,795$, $p < 0,0001$).

Im Fisher´s Exact Test zeigte sich eine positive Abhängigkeit des PCA3-Scores größer oder gleich 35 mit einem Malignitätsnachweis ($p < 0,0001$). Bei einem PCA3-Score größer oder gleich 35 konnte ein Unterschied hinsichtlich eines Malignitätsausschlusses und eines Malignitätsnachweises gezeigt werden (zweiseitiger Test, $p < 0,0001$). Hierauf erfolgte die Einteilung in die vier Altersgruppen nach dem bekannten cut-off von 35.

Nach Einteilung in die Altersgruppen ergaben sich die in Tabelle 13 gezeigten Werte für Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und Likelihood Ratio (LR).

Altersgruppe	Sensitivität %	Spezifität %	PPV	NPV
0	50	73	0,74	0,48
1	66	56	0,67	0,54
2	77	48	0,73	0,53
3	82	34	0,61	0,59

Tabelle 11: Übersicht der statistischen Gütekriterien in den einzelnen Altersgruppen für cut-off 35.

In der Kontingenzanalyse der aus dem Gesamtkollektiv gebildeten Altersgruppen 0-3 mit Hilfe des Pearson Chi-Quadrat-Tests zeigte sich weiterhin in allen Gruppen ein Zusammenhang zwischen einem PCA3-Score größer oder gleich 35 und einem histopathologischen Malignitätsnachweis.

Altersgruppe	Anzahl n	χ^2	Wahrscheinlichkeit p
0	160	7,807	0,0052
1	190	8,121	0,0044
2	160	11,075	0,0009
3	203	7,102	0,0077

Tabelle 12: Kontingenzanalyse durch Pearson Chi-Quadrat-Test in den Altersgruppen für cut-off 35

Im Fisher's Exact Test zeigte sich in allen Altersgruppen eine positive Abhängigkeit des PCA3-Scores größer oder gleich 35 mit einem Malignitätsnachweis. Bei einem PCA3-Score größer oder gleich 35 konnte ein Unterschied hinsichtlich eines Malignitätsausschlusses und eines Malignitätsnachweises gezeigt werden (zweiseitiger Test).

Altersgruppe	Anzahl n	Rechtsseitige Wahrscheinlichkeit	Zweiseitiger Test
0	160	0,0039	0,0076
1	190	0,0034	0,0051
2	160	0,0009	0,0014
3	203	0,0062	0,0102

Tabelle 13: Kontingenzanalyse durch Fisher's Exact Test in allen Altersgruppen für cut-off 35

4.9 Bestimmung der cut-off Werte für jede Altersgruppe

Um die diagnostische Aussagekraft eines neu zu bestimmenden cut-off Wertes zu zeigen, wurde eine Receiver-Operationscharakteristik Kurve (ROC) verwendet. Anhand der Receiver-Operationscharakteristik zeigte sich für die Patienten jünger als 60 Jahre aus dem Gesamtkollektiv (Gruppe 0) ein optimaler cut-off Wert des PCA3 von 19, in Gruppe 1 (60-65 Jahre) von 24, in Gruppe 2 (66-70 Jahre) von 42 und in Gruppe 3 (älter als 70 Jahre) von 37.

Die Abbildungen 15-18 zeigen die ROC-Kurven.

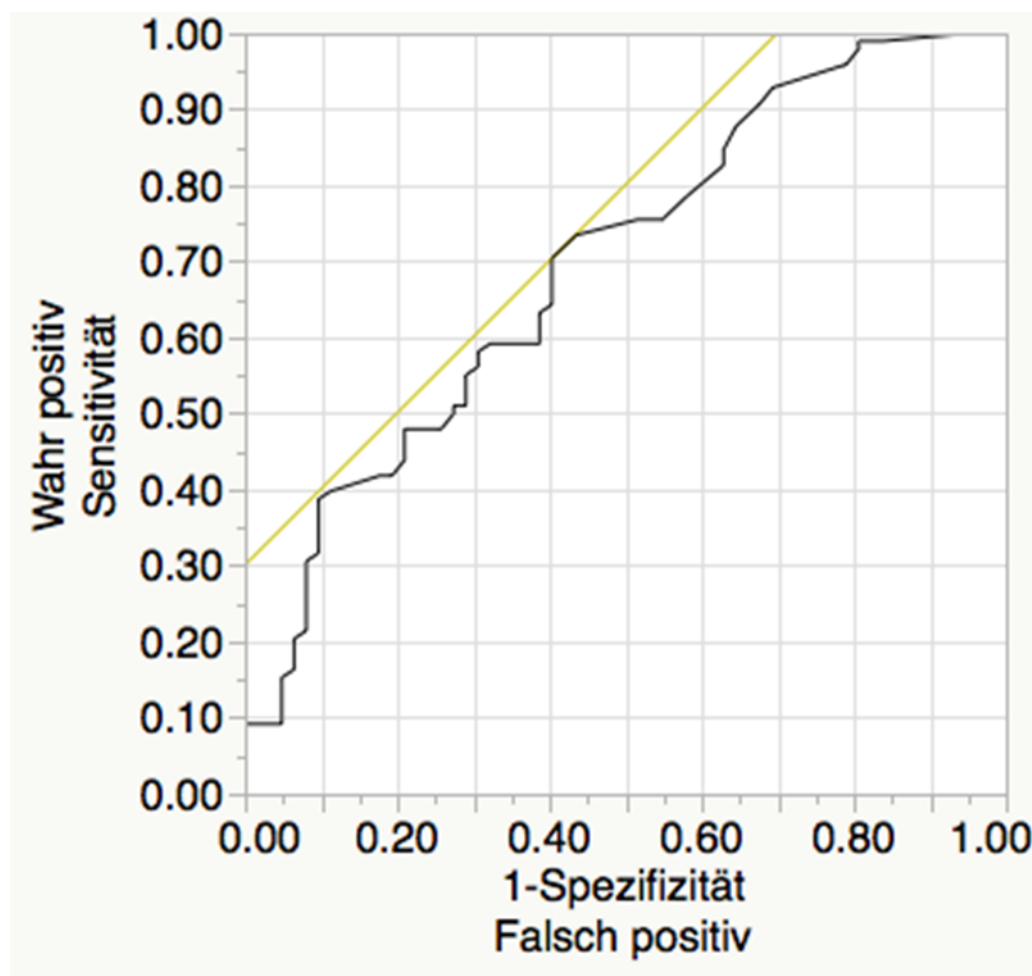


Abbildung 11: ROC-Kurve für die Altersgruppe 0 (AUC = 0,70)

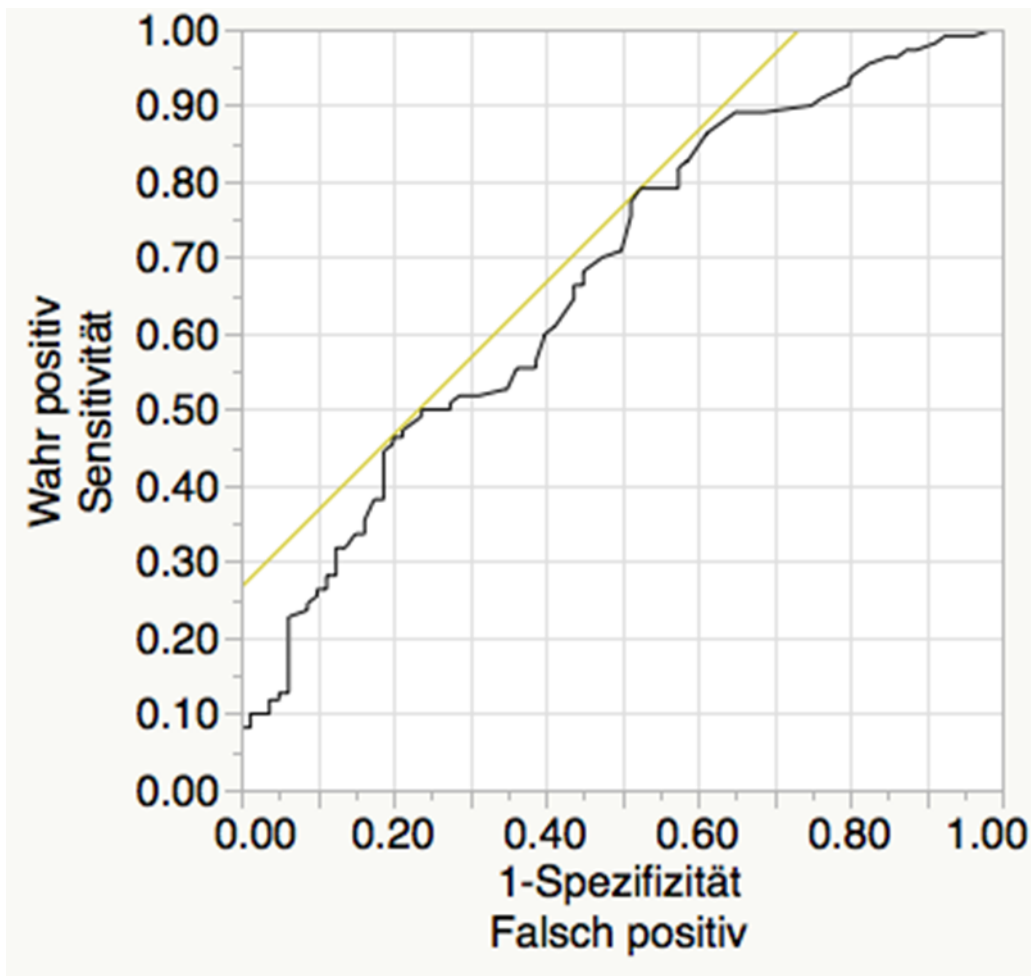


Abbildung 12: ROC-Kurve für die Altersgruppe 1 (AUC = 0,67)

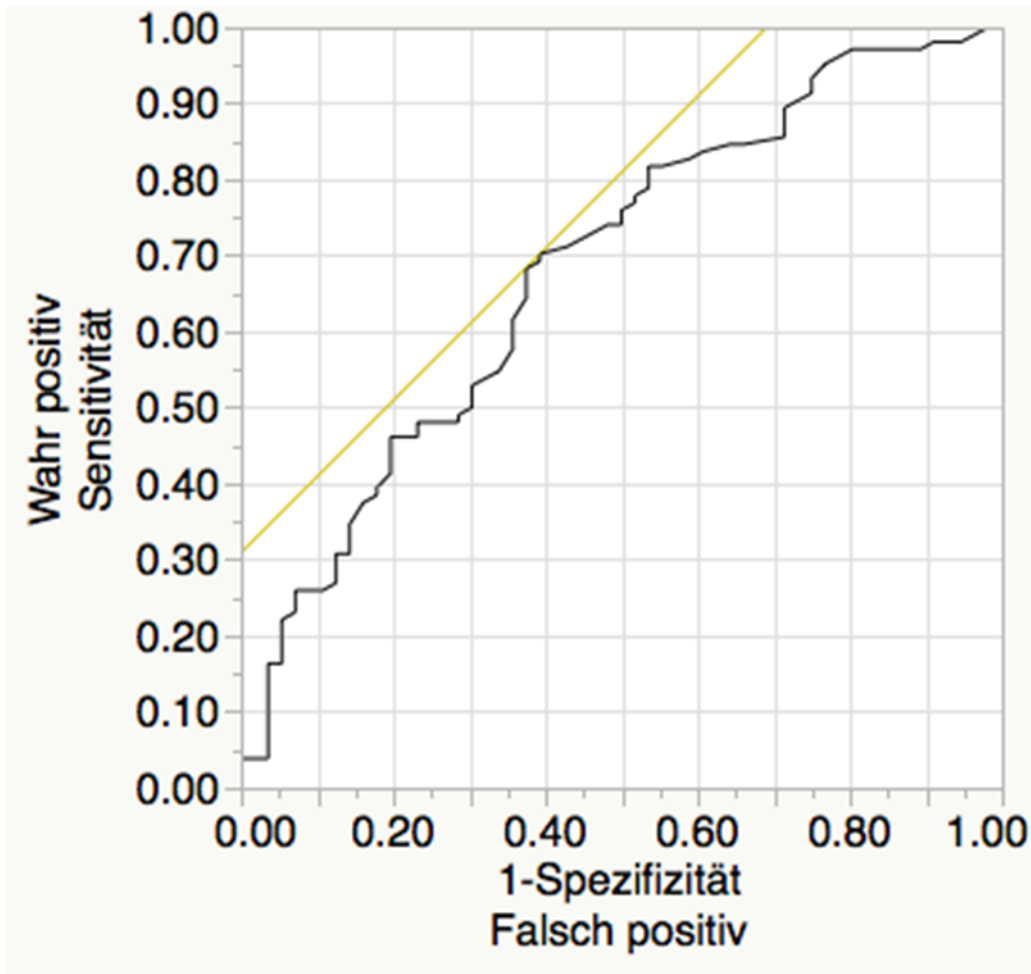


Abbildung 13: ROC-Kurve für die Altersgruppe 2 (AUC = 0,68)

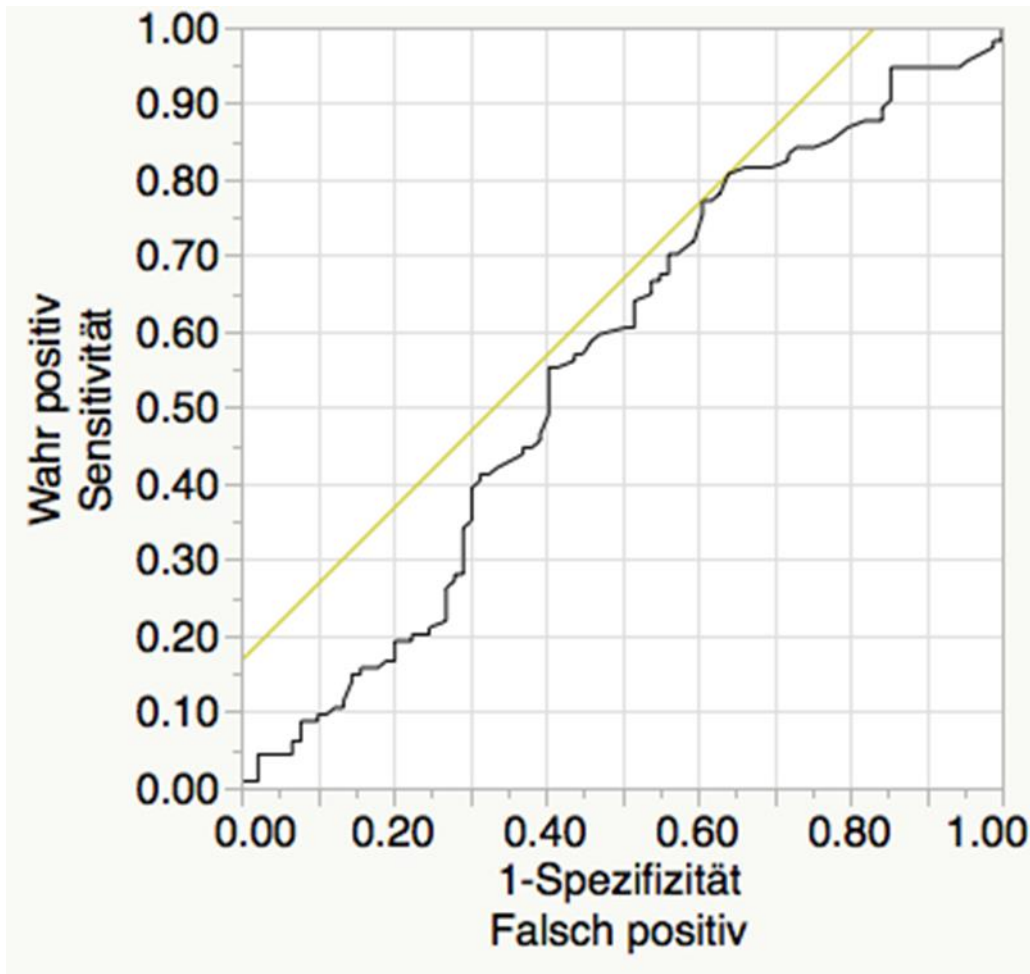


Abbildung 14: ROC-Kurve für die Altersgruppe 3 (AUC = 0,56)

Die AUC-ROC für die Gruppe 0 betrug 0,70, für die Gruppe 1 0,67, für die Gruppe 2 0,68 und für die Gruppe 3 0,56.

4.10 Vergleich der Testgütekriterien der neuen cut-off Werte mit den alten für die Altersgruppen

Tabelle 16 liefert einen Überblick über die Verteilung der Sensitivität, Spezifität und der positiven und negativen Vorhersagewerte nach Anwendung der neu bestimmten cut-off Werte für jede Altersgruppe.

Tabelle 17 zeigt den Vergleich dieser Werte beim Verbleib des cut-off Werts des PCA3 bei 35.

Altersgruppe (cut-off)	Sensitivität %	Spezifität %	PPV	NPV	Accuracy
0 (19)	71	62	0,76	0,56	0,68
1 (24)	79	48	0,67	0,62	0,66
2 (42)	70	62	0,78	0,52	0,68
3 (37)	79	38	0,62	0,59	0,61

Tabelle 14a: Übersicht der statistischen Gütekriterien in den einzelnen Altersgruppen nach Anwendung der neu bestimmten cut-off Werte (a) und bei belassenem cut-off von 35 (b).

Altersgruppe (cut-off)	Sensitivität %	Spezifität %	PPV	NPV	Accuracy
0 (35)	50	73	0,74	0,48	0,59
1 (35)	66	56	0,67	0,54	0,62
2 (35)	77	48	0,73	0,53	0,67
3 (35)	82	34	0,61	0,59	0,61

Tabelle 16b: Übersicht der statistischen Gütekriterien in den einzelnen Altersgruppen nach Anwendung der neu bestimmten cut-off Werte (a) und bei belassenem cut-off von 35 (b).

5 Diskussion

5.1 Wesen der Arbeit und Synopsis

Insbesondere durch die inzwischen verbreiteten Screeningmaßnahmen in Bezug auf das Prostatakarzinom kam es in der Folge von erhöhtem Serum tPSA-Wert zu einer erhöhten Anzahl an stanzbiptischen Probeentnahmen. Bei zunächst negativem Ergebnis der Erstbiopsie und einer persistierenden Erhöhung des Serum tPSA-Wertes kann die Einbeziehung des PCA3-Scores in der Entscheidungsfindung einer Wiederholungsbiopsie die Wahrscheinlichkeit eines positiven Biopsieergebnisses erhöhen und gleichzeitig die Anzahl der unnötigen Biopsien verringern. Gleichwohl muss angemerkt werden, dass der MRT in dieser Indikation inzwischen eine entscheidende Bedeutung zugekommen ist. Gezeigt wurde bereits, dass die Höhe des PCA3-Scores eine direkte Korrelation zur Wahrscheinlichkeit eines histopathologischen Malignitätsnachweises aufweist (Haese et al., 2008, Aubin et al., 2010, Marks et al., 2007). Im Gesamtkollektiv der vorliegenden Studie war in der Subgruppe mit nachgewiesenem Prostatakarzinom der mediane PCA3-Score um 19 Punkte höher gegenüber der Subgruppe mit Malignitätsausschluss (PCA3-Score 52 vs. 33). Die Erhebung des PCA3-Scores ist abhängig von der Expression der PSA mRNA und beim PSA-Wert konnte eine Altersabhängigkeit gezeigt werden (Oesterling et al., 1993). Hieraus ergab sich die Hypothese, dass auch beim PCA3-Score eine Altersabhängigkeit vorliegt. Diese Altersabhängigkeit wurde in den bisher angefertigten Studien kontrovers diskutiert.

In der vorliegenden Studie konnte die Hypothese bestätigt werden, dass der PCA3-Score unabhängig vom Vorliegen eines Prostatakarzinoms mit dem Alter ansteigt. Eine Annäherung zeigen die Regressionsgeraden in der hier angewandten linearen Regressionsanalyse. Dennoch zeigt die Analyse ebenso, dass die erhobenen PCA3-Werte unabhängig vom histologischen Ergebnis einer großen Varianz unterliegen.

Trotz des an sich kontinuierlichen Anstiegs des PCA3-Scores mit dem Alter vereinfacht die Verwendung eines cut-off Wertes den klinischen Alltag bei der Festlegung der weiterführenden Maßnahmen. Im Kollektiv der vorliegenden Studie wurde zunächst die statistische Signifikanz des etablierten cut-off Wertes

des PCA3-Scores von 35 bestätigt - analog zu den vorliegenden Arbeiten zur Evaluation eines geeigneten cut-off-Wertes (z.B. Hessels et al. 2003). (Marks et al., 2007, Hessels et al., 2003, Wu et al., 2012). Die errechneten cut-off Werte für die einzelnen Altersgruppen als Subgruppen des Gesamtkollektivs sollten erneut die Altersabhängigkeit des PCA3-Scores demonstrieren. Entsprechend sollte bei der Interpretation der Testergebnisse, das Patientenalter in Bezug auf die Höhe des PCA3-Scores berücksichtigt werden. Erwartungsgemäß erhält man eine höhere Spezifität je höher der cut-off Wert gewählt wird jedoch auf Kosten der folglich geringeren Sensitivität. Hinsichtlich des Patientenalters konnte in der Studie beobachtet werden, dass sich die Spezifität des cut-offs bei steigendem Patientenalter verringert, dagegen sich die Sensitivität in den jüngeren Subgruppen verringert. In Anlehnung an die errechneten altersangepassten cut-off Werte legt die Studie nahe, dass ein PCA3-Score von z.B. 36 bei einem Patienten der Altersgruppe 3 nicht gleichzusetzen ist mit einem analogen Wert bei einem Patienten der Altersgruppe 0 (cut-off Wert der Altersgruppe 3 = 37, cut-off Wert der Altersgruppe 0 = 19). Die Genauigkeit eines PCA3-Score cut-off von 35 lag in der Altersgruppe 2 mit 67% am höchsten, wohingegen bei den jüngeren und auch bei den älteren Patienten eine geringere Genauigkeit (Accuracy) mit belassenem cut-off von 35 beobachtet werden konnte. So zeigte sich bei den jüngeren Patienten in der Altersgruppe 0 eine Genauigkeit von 59% und in der Altersgruppe 1 eine Genauigkeit von 62%, in der älteren Gruppe 3 eine Genauigkeit von 61%.

Über die Errechnung von cut-off Werten für die vier eingeteilten Altersgruppen konnte im vorliegenden Kollektiv demonstriert werden, dass die Genauigkeit (AUC) des PCA3-Scores verbessert werden kann, wenn bei jüngeren Patienten (Altersgruppe 0 und $1 \leq 65$ Jahre) der cut-off des PCA3-Scores von den etablierten 35 gesenkt wird. Ebenso konnte bei älteren Patienten (Altersgruppe 2 und 3 > 65 Jahre) gezeigt werden, dass die Genauigkeit des PCA3-Scores bei einer Erhöhung des cut-off Wertes verbessert werden kann. Dies würde demnach auch das Ziel verfolgen, unnötige Re-Biopsien zu vermeiden. Problematisch zeigt sich jedoch sowohl bei Anwendung des cut-offs von 35 als auch nach Anwendung der neu errechneten cut-off Werte im Kollektiv in einzelnen Altersgruppen nur eine geringe Spezifität $< 60\%$ zu beobachten war. So konnte etwa in der Altersgruppe 0 die Spezifität nach Senkung des cut-offs von 35 auf 19

über 60% belassen werden (zuvor 73%), in der Altersgruppe 2 sogar von zuvor 48% bei einem cut-off von 35 auf 62% bei einem cut-off von 42 verbessert werden. In den Altersgruppen 1 und 3 allerdings zeigte sich sowohl mit einem cut-off von 35 als auch mit den jeweils neu berechneten cut-off Werten von 24 in der Altersgruppe 1 und von 37 in der Altersgruppe 3 eine Spezifität <60%. Eine ausreichend hohe Spezifität etwa > 60% sollte entsprechend in die Berechnung der altersadaptierten cut-off Werte einbezogen werden, um das eigentliche Ziel der Senkung der Rate der erneuten Biopsieentnahmen verfolgen zu können.

5.2 Vergleich mit relevanten Vorarbeiten (Klatte et al 2012, Haese et al 2008)

In der Literatur wird die Altersabhängigkeit des PCA3-Scores allerdings kontrovers diskutiert. In einer Vergleichsarbeit von Klatte et al. 2012 wurde bereits die Altersabhängigkeit gezeigt (Klatte et al., 2012). Das dort beschriebene Patientenkollektiv kann hinsichtlich der Datenerhebung mit dem in der vorliegenden Studie vorhandenen Kollektiv verglichen werden: Bei beiden Arbeiten handelt es sich um eine single-center-Studie, in der im Gesamtkollektiv einerseits 434 Patienten (Klatte et. al.) andererseits 713 Patienten retrospektiv untersucht wurden. Das mittlere Alter lag in beiden Arbeiten auf ähnlichem Niveau (65,8 Jahre, Klatte et al.; 65 Jahre, vorliegende Arbeit). Auch die Verteilung der PCA3-Scores zeigt ein vergleichbares Ergebnis, wobei sich im Gesamtkollektiv bei Klatte et al. ein Median von 49,5 gegenüber einem Median von 44 in der vorliegenden Arbeit ergibt. Auch die Gewichtung nach Unterteilung hinsichtlich des histopathologischen Ergebnisses zeigt ein ähnliches Bild (Tumorauschluss: PCA3-Score 39,1 (Klatte et al.) gegenüber 31 bzw. Tumornachweis PCA3-Score 67 (Klatte et al.) gegenüber 52). Die Voraussetzungen, die zur Erhebung des PCA3-Scores geführt hat, umfassten ebenso zumindest eine negative Biopsieentnahme bei signifikant erhöhtem PSA und auffälliger DRU. In beiden Kollektiven wurde der PCA3-Score einheitlich mit dem standardisierten Progenesa assay (Gen-Probe Inc., San Diego, USA) erhoben (Sokoll et al., 2008, Groskopf et al., 2006, Gen-Probe, 2007). Die Bestimmung des PSA-Wertes erfolgte bei Klatte et al. mit dem hausintern etablierten Assay für alle Patienten des Kollektivs, in der vorliegenden Arbeit wurden im Kollektiv zur Be-

stimmung des PSA-Wertes zwei unterschiedliche Assays verwendet: Immulite 2000® (Siemens, München, Deutschland) und Bayer Centaur® PSA-Test (Siemens, München, Deutschland). Die DRU, die Biopsieentnahme sowie die histopathologische Begutachtung erfolgte dabei jeweils nicht einheitlich von einem einzigen ärztlichen Kollegen, da die Daten aus dem klinischen Routineablauf erhoben wurden. In der Studie von Klätte et al. handelte es sich um PCA3-Score Bestimmungen unmittelbar vor der transrektal ultraschallgesteuerten (TRUS) Erstbiopsie. In der vorliegenden Studie wurde im Gegensatz hierzu keine Vorauswahl getroffen, so dass einerseits Patienten vor der TRUS gesteuerten Erstbiopsie und vor Wiederholungsbiopsien eingeschlossen wurden und andererseits Patienten eingeschlossen wurden, deren histopathologisches Biopsieergebnis aus Präparaten nach transurethraler Prostataresektion oder radikaler Prostatektomie stammten. In beiden Gesamtkollektiven wurde die Korrelation des PCA3-Scores mit dem Alter über eine lineare Regressionsanalyse gezeigt. Der jeweilige Regressionskoeffizient (1,90 [Klätte] gegenüber 2,23) und die aus dem Kollektiv errechnete Konstante (-72,97 +/- 24,07 [Klätte] gegenüber -81,70 +/- 20,53) waren vergleichbar. In der hier vorliegenden Studie wurde die Altersabhängigkeit darüber hinaus in vier Altersgruppen gezeigt. Im Absatz 5.1. werden diese näher beleuchtet. Die Verbesserung der Genauigkeit des PCA3-Scores konnte im Kollektiv von Klätte et al. im Gesamtkollektiv gezeigt werden, in der vorliegenden Studie zusätzlich in den eingeteilten vier Altersgruppen, wie oben näher ausgeführt.

In einer prospektiven Studie von Haese et al aus 2008 wurde keine Korrelation des PCA3-Scores mit dem Alter gezeigt (Haese et al., 2008). In diesem Fall war die AUC-ROC bei Patienten < 65 Jahren und ≥ 65 Jahren annähernd gleich (0,634 gegenüber 0,639). Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie und der Studie von Klätte et al. handelt es sich hierbei um eine multizentrische, multinationale Studie. Es wurde keine Aussage getroffen, ob der tPSA-Wert in allen teilhabenden Studienzentren über den gleichen Assay bestimmt wurde. Übereinstimmend wurde in allen drei Studien der PCA3-Score mit dem standardisierten ProgenSA assay (Gen-Probe Inc., San Diego, USA) erhoben. Im Gegensatz zu Klätte et al. und – wie oben näher ausgeführt – im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurde bei Haese et al. der PCA3-Score unmittelbar vor einer TRUS-gesteuerten Wiederholungsbiopsie erhoben. Es wurden Patienten auf-

genommen, die zuvor eine oder zwei negative Biopsieergebnisse hatten. Im Unterschied zur vorliegenden Studie und zur Studie von Klatte et al. wurden also diejenigen Patienten, die vor der Erstbiopsie standen, nicht untersucht („selection bias“). Eine Übersicht der Kohorten der verglichenen Studien zeigt Tabelle 18.

Studie	Studiendesign	Histologie aus	tPSA Assay	DRE	PCA-3 Assay	Alterskorrelation
vorliegende Studie	Retrospektiv, single-center	Erstbiopsie, Re-Biopsie, TUR-P, PTx	Nicht einheitlich	Multiple Untersucher	Progensa (Gen-Probe Inc.)	Ja
Klatte et al. 2012	Retrospektiv, single-center	Erstbiopsie	Einheitlich	Multiple Untersucher	Progensa (Gen-Probe Inc.)	Ja
Haese et al. 2008	Prospektiv, multi-center	Re-Biopsie	Keine Aussage	Multiple Untersucher	Progensa (Gen-Probe Inc.)	Nein

Tabelle 15: Übersicht der Kohorten der verglichenen Studien (TUR-P = transurethrale Prostataresektion; PTx = radikale Prostatektomie), (Progensa assay (Gen-Probe Inc., San Diego, USA))

5.3 Nomogramme

Neben dem PCA3-Score und weiteren Variablen wurde in validierten Nomogrammen das Alter als Prädiktor für ein positives Biopsieergebnis aufgenommen. Nomogramme dienen hierbei als etabliertes Werkzeug für den Kliniker bei der Einschätzung der Patienten hinsichtlich einer geplanten Biopsieentnahme. Als Beispiel sei hier ein von Chun et al. 2009 erstelltes Nomogramm erwähnt, das auf den Risikoparametern Alter, DRU, tPSA, Prostatavolumen, den zurückliegenden Biopsieentnahmen und dem PCA3-Score basierte und 2010 von Au-prich et al. validiert wurde (Chun et al., 2009, Au-prich et al., 2010). Auch hier konnte eine signifikante Altersabhängigkeit des Alters mit dem PCA3-Score gezeigt werden.

5.4 Gründe altersabhängiger Variationen des PCA3-Scores

Die genauen Gründe des Anstiegs des PCA3-Scores bei steigendem Patientenalter sind weiterhin unklar. Analoge Rückschlüsse auf die veränderte Prostataphysiologie und auf den geänderten Hormonstatus im Alter könnten ebenso auf die Variation des PCA3 im Alter gezogen werden. Überlegungen gehen beispielsweise dahin, dass die Expression bzw. die Stabilität der PCA3 mRNA sowie die Expression der PSA mRNA einem Alterseinfluss unterliegen. Beide Variablen sind bekanntermaßen zur Berechnung der PCA3-Scores notwendig. Nachgewiesen ist bislang der Einfluss des Alters auf die Höhe des Serum tPSA (Oesterling et al., 1993).

Die Mechanismen der Entstehung einer Prostatavergrößerung und Einflussfaktoren auf deren Progredienz sind bislang nicht vollständig verstanden. Das Alter stellt jedenfalls den wichtigsten Risikofaktor dar. Nakanishi et al. konnten 2008 allerdings bereits zeigen, dass die Höhe des PCA3-Scores nicht vom Prostatavolumen abhängt, das tPSA allerdings parallel zum erhöhten Prostatavolumen ansteigt (Nakanishi et al., 2008, Oesterling et al., 1993).

Bei steigendem Alter kommt es beim Mann zu einer Reduktion des Testosteronspiegels mit einem gleichzeitigen Anstieg des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) mit entsprechendem Absinken des freien Testosteronspiegels. Dies hat eine Steigerung der peripheren Androgenkonversion mit einem erhöhten Östrogen Spiegel zur Folge. Diese Folgen sind auch im Prostatagewebe nachvollziehbar. Die Beeinflussbarkeit des Prostatakarzinoms durch eine Androgendeprivation ist anerkannt. Dieser Einfluss der Androgen- und Östrogen Spiegel auf die Prostataphysiologie und die Änderung im Alter könnte somit möglicherweise analog auf die Variation des PCA3-Scores übertragen werden. Die molekularen Mechanismen sind hier allerdings bislang nicht verstanden. Exemplarisch sei hier eine Studie von van Gils et al. genannt, in der Patienten mit BPH und einem lokal begrenzten PCa verglichen wurden unter Anwendung eines 5 α -reductase-inhibitors, wobei PSA, Testosteronkonzentration, Dihydrotestosteron (DHT) und der PCA3-Score initial, nach 1, 2 und 3 Monaten erhoben wurden. Es konnte gezeigt werden, dass die Therapie erwartungsgemäß die Konzentration von DHT und des Serum PSA reduzierte und auch eine Reduktion des Prostatavolumens herbeiführte. Die Testosteronkonzentration stieg

entsprechend an. Ein einheitlicher Effekt auf den PCA3-Score konnte dagegen allerdings nicht gezeigt werden. Unabhängig von der Gruppenzuordnung hinsichtlich BPH und PCa kam es zum Teil zum Anstieg und zum Teil zur Reduktion des PCA3-Scores.

5.5 Weitere Einflussparameter auf die Höhe des PCA3-Scores

In der aktuell vorliegenden Literatur werden weitere klinische Parameter wie beispielsweise die Höhe des PSA-Wertes, der Gleason-Score, das Prostatavolumen, das Tumolvolumen oder auch entzündliche Veränderungen kontrovers diskutiert. Haese et al. zeigte 2008, dass der PSA-Wert und auch das Prostatavolumen unabhängige Parameter vom PCA3-Score waren, der PSA-Wert allerdings abhängig vom Prostatavolumen war (Haese et al., 2008). Eine mögliche Erklärung für eine niedrigen PCA3-Score bei hohem Serum PSA könnte eine geringere Expression der PCA3 mRNA im high-grade PCa sein. Van Gils et al. zeigte, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des PCA3-Scores und einem größeren Tumolvolumen gab (van Gils et al., 2008). Diesen Zusammenhang konnten andererseits Nakanishi et al. in ihrem Patientenkollektiv nachweisen (Nakanishi et al., 2008). In einer Untersuchung von Schröder et al. aus 2014 (Schroder et al., 2014) wurden für die niedrige Nachweisrate des PCa und niedrigem PPV trotz $\text{PCA3} \geq 100$ und dessen hoher Spezifität ein falsch negatives Biopsieergebnis beziehungsweise die Expressierung von PCA3 in Vorläuferstadien des PCa als mögliche Einflussvariablen angegeben.

5.6 Diskrepanz zwischen hohem PCA3-Score und fehlendem Malignitätsnachweis

Auch im vorliegenden Gesamtkollektiv sind Patienten vorhanden, die trotz Malignitätsausschluss in der histopathologischen Untersuchung einen zum Teil deutlich erhöhten PCA3-Score aufweisen. Da nach Überschreiten des cut-off Wertes von 35 eine statistisch erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms vorliegt, besteht hier die Möglichkeit, dass trotz Vorliegen von malignen Tumorzellen diese in der Stanzbiopsie nicht entnommen

wurden. Eine erneute Biopsie, die bei einem PCA3-Score über 35 für sinnvoll erachtet wird, könnte hier den Karzinomnachweis erbringen.

Alternativ hierzu kommen die unter 5.2. aufgeführten nicht-malignen Umstände in Betracht, die zu einer Erhöhung des PCA3-Scores geführt haben könnten. Diese werden allerdings zum Teil kontrovers diskutiert.

5.7 Abweichungen von der statistischen Korrelation in den Altersgruppen

Im nichtparametrischen paarweisen Vergleich der Altersgruppen untereinander zeigte sich mit einer Ausnahme eine statistisch signifikante Korrelation einer höheren Altersgruppe mit einem höheren PCA3-Score ($p < 0,05$). Die Ausnahme im Vergleich der Altersgruppen 3 und 2 ($p = 0,075$) könnte auf der Annahme beruhen, dass in der Altersgruppe 2 im Gegensatz zur Altersgruppe 3 Patienten mit extremen PCA3-Scores bis maximal 685 enthalten waren und die Korrelation somit verfälscht wurde. Der mediane PCA3-Score lag in der Altersgruppe 2 bei 51,5.

Im paarweisen Vergleich der Altersgruppen untereinander nach Unterteilung in Malignitätsausschluss und Malignitätsnachweis zeigte sich jeweils mit einer Ausnahme eine signifikante Korrelation mit der Höhe des PCA3-Scores ($p < 0,05$). Im Kollektiv mit Malignitätsausschluss konnte keine Korrelation beim paarweisen Vergleich der Altersgruppen 2 und 1 gezeigt werden ($p = 0,12$), im Kollektiv mit Malignitätsnachweis konnte keine Korrelation im Vergleich der Altersgruppen 3 und 2 gezeigt werden ($p = 0,67$). Auch hier könnte der Einfluss der extremen Abweichungen vom Median eine Verfälschung der Korrelation verursachen.

Dieser vermutete Zusammenhang zeigte sich auch beim Betrachten der enormen Standardabweichung (62,9) im Gesamtkollektiv bei einem Mittelwert des PCA3 von 62,8.

Auf Grund dieser Abweichungen kann vermutet werden, dass in den Altersgruppen 2 und 3 in der Auswertung der Ergebnisse nach Altersanpassung über die errechneten cut-off Werte die Genauigkeit des PCA3-Scores (AUC-ROC) nur gering unterschiedlich bzw. gleich ist (Altersgruppe 2: cut-off PCA3-35

AUC-ROC = 0,67 gegenüber cut-off PCA3-42 AUC-ROC = 0,68; Altersgruppe 3: cut-off PCA3-35 AUC-ROC = 0,61 gegenüber cut-off PCA3-37 AUC-ROC = 0,61).

5.8 Wertigkeit des PCA3-Scores in der aktuellen Diagnostik

Der Einsatz des PCA3-Scores nach negativer systematischer Erstbiopsie zur Entscheidung, ob bei steigendem PSA eine erneute Biopsie durchgeführt werden soll, ist durch den Einzug der MRT Diagnostik in die Leitlinien weitgehend abgelöst worden. Empfohlen ist bei asymptomatischen Männern, bei denen die digitale rektale Untersuchung (DRU) negativ war aber einen PSA-Wert zwischen 2-10 ng/ml haben eine weitere Untersuchungsmethode einzusetzen, um zu entscheiden, ob eine Biopsie durchgeführt werden soll oder nicht. Durch den Einsatz der Prostata-MRT gelingt es nach den Resultaten einer randomisiert-kontrollierten Studie 27% aller Männer mit Verdacht auf PCa eine unnötige Biopsie zu vermeiden und die Rate der Erfassung klinisch nicht signifikanter Karzinome um 5% zu senken (Ahmed et al., 2017). Zugleich kann die Methode 10% mehr klinisch signifikante Tumoren aufspüren als eine alleinige TRUS gesteuerte Biopsie (Kasivisvanathan et al., 2018). Zu beachten ist jedoch, dass sowohl gezielte (ca. 20%) als auch systematische Biopsien (ca. 10%) allein regelmäßig Karzinome nicht detektieren (Wegelin et al., 2017).

Der PCA3-Test kann bei Patienten zur Evaluation einer erneuten Biopsie herangezogen werden, bei denen eine MRT Untersuchung nicht durchgeführt werden kann, sei es z.B. durch Platzangst, MRT inkompatible Implantate oder ähnliches. Zudem ist die Kapazität der MRT-Untersuchungen hinsichtlich Geräte und Personal bei einer Untersuchungsdauer von etwa 45 Minuten begrenzt, wenn man die hohe Anzahl an durchzuführenden Untersuchungen sowie die mit der Untersuchung verbundenen hohen Kosten bedenkt. Dies gilt darüber hinaus für MRT-gesteuerte Biopsien. Gegenstand der Forschung ist eine Kombination aus unterschiedlichen Markern wie auch den PCA3-Score mit Einbindung in die Riskokalkulation und die Entscheidung, ob eine MRT oder in einem anderen Setting eine MRT-gesteuerte Biopsie durchgeführt werden soll. Zudem wird untersucht, in welcher Form eine Kombination aus PCA3-Score und multiparametrischer MRT einen zusätzlichen Nutzen bringt. Okcelik et. al. konnten

beispielsweise zeigen, dass in einem Patientenkollektiv mit einem PSA im Graubereich zwischen 3-10 ng/ml eine Kombination aus PCA3-Score und multiparametrischer MRT die Genauigkeit hinsichtlich der Entscheidung für oder gegen eine Biopsie steigern kann. Bei einem PCA3-Score <35 war auf Grund des hohen NPV des PCA3-Scores keine zusätzliche MRT notwendig. Bei einem PCA3-Score >35 konnte die Genauigkeit der Detektion eines Prostatakarzinoms in einer folgenden Biopsie von 58% ohne ergänzendes MRT auf 91,6% mit der Kombination aus PCA3-Score und MRT gesteigert werden (Okcelik et al., 2016).

Ein Tumor mit einer Größe <5 mm kann modalitätsbedingt in der MRT oft nicht detektiert werden, so dass – sollte man der gleichen Untersuchungsstrategie folgen – bei weiter steigendem PSA-Wert und initial negativer MRT eine Verlaufskontrolle erfolgen müsste. Ein hoher Anteil der <5 mm messenden Tumore stellen indolente bzw. nicht aggressive Varianten dar. Aktuelle Studienergebnisse stellen in Aussicht, dass u.a. der PCA3-Test zur Detektion klinisch signifikanter Tumore eingesetzt werden kann (Kotova et al., 2020).

Gegenwärtig wird über weitere Studien geprüft, inwiefern Urin-basierte Biomarker wie etwa neben dem PCA3-Score auch der in der klinischen Routine eingesetzte SelectMDX-Test (Van Neste et al., 2016) und neuerdings der ExoDx Test (Margolis et al., 2021) in der Active-Surveillance-Strategie oder auch zum Monitoring im Follow-up eingesetzt werden können.

5.9 Limitation der vorliegenden Arbeit

Aus dem Gesamtkollektiv der Studie ($n=713$) konnten einerseits statistisch aussagekräftige Ergebnisse gewonnen werden, andererseits wäre eine weitere Studie mit einem größeren Patientenkollektiv zur Validierung wünschenswert, insbesondere nachdem die Einteilung in die Altersgruppen vorgenommen wurde.

Der Befund der digital-rektalen Untersuchung, der zusammen mit dem erhöhten PSA-Wert zur Durchführung der Prostatastanzbiopsien geführt hat, wurde nicht nur von einem einzigen Arzt erhoben. In den gesichteten Patientenakten wurde von verschiedenen Ärzten ein auffälliger Tastbefund vermerkt.

Diese Einschränkung gilt auch für die histopathologische Begutachtung des entnommenen Prostatagewebes. Diese wurde nicht nur von einem Pathologen durchgeführt, sondern von mehreren verschiedenen, jedoch allesamt zugehörig zum Uniklinikum Tübingen. Ob die Befundung durch nur einen Pathologen eine diagnostische Verbesserung darstellt, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. So ergibt sich exemplarisch laut Stackhouse et al. keine signifikante Verbesserung (Stackhouse et al., 2009). Dagegen stellten beispielsweise Lattouf und Saad fest, dass sich die Rate der Übereinstimmungen des prä- und postoperativen Gleason-Scores durch die Begutachtung durch einen Pathologen verbessert (Lattouf and Saad, 2002).

In der vorliegenden Studie wurde keine Vorauswahl getroffen, ob es um eine Erstbiopsie oder Wiederholungsbiopsie handelt. Zudem wurden diejenigen Patienten in das Kollektiv eingeschlossen, deren histopathologisches Biopsieergebnis aus Präparaten aus TRUS-gesteuerter Prostataresektion und radikaler Prostatektomie und somit nicht ausschließlich aus TRUS-gesteuerten Punktionen stammt. Hierbei gilt es mögliche Störfaktoren („confounder“), wie zum Beispiel ein Ereignis innerhalb oder der Zeitraum zwischen Erst- und Wiederholungsbiopsie zu berücksichtigen. Möglich wäre eine erneute Untersuchung der Ergebnisse bei Vorauswahl der Patienten, deren PCA3-Score ausschließlich vor einer Erstbiopsie erhoben wurde.

Schließlich ist auch von einer Stichprobenverzerrung auszugehen, da ausschließlich Patienten mit den entsprechenden Einschlusskriterien untersucht wurden, die schließlich zu einer Biopsieentnahme oder Prostataresektion geführt haben. Eine randomisierte Studie kann allerdings hier nicht in Betracht gezogen werden, da die notwendige Biopsieentnahme nicht in jedem Fall durchgeführt werden darf.

5.10 Schlussfolgerung und Ausblick

Der in der vorliegenden Arbeit gezeigte Einfluss des Alters auf den PCA3-Score und die Implementierung in die Diagnostik kann zur weiteren Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft verwendet werden. Somit könnte bei der Verwendung altersangepasster cut-offs des PCA3-Scores bzw. darüber hinaus alters-

abhängiger Nomogramme unter Berücksichtigung des PCA3-Scores die Anzahl an unnötigen Wiederholungsbiopsien reduziert werden.

Ein weiterer Nutzen könnte die Altersanpassung bei der Risikoklassifizierung der Patienten mit sich bringen. Es könnte untersucht werden, ob eine Altersanpassung der Risikostratifikation bezüglich des Mortalitäts- und des Rezidivrisikos insbesondere älteren, multimorbiden Patienten nutzen könnte, um das geeignete Therapieprinzip auswählen zu können. Insbesondere ist weiter Teil der Forschung, ob der PCA3-Score ein geeignetes Instrument zur Diagnostik klinisch relevanter Prostatakarzinome ist.

Die grundlegenden Mechanismen, die bei steigendem Alter zu einer Erhöhung des PCA3-Scores führen sind dennoch weiterhin unbekannt, woraus sich die Notwendigkeit weiterer Forschung ergibt.

Ebenso könnte die hier für den PCA3-Score aufgezeigte Altersabhängigkeit auch für weitere Biomarker zur Diagnostik des Prostatakarzinoms untersucht werden, wie etwa beim SelectMDX-Test oder beim Prostate Health Index (PHI) als Beispiele für weitere Urin- und Bluttests.

Auf Grund des zunehmenden Einsatzes der MRT in der Diagnostik des PCa könnten für den PCA3-Score auch weitere Einsatzgebiete in Frage kommen. Als Beispiele seien hier die Kombination aus MRT und PCA3-Score zur weiteren Reduktion der Anzahl der Biopsien oder auch die mögliche Einbindung des PCA3 in die Active-Surveillance-Strategie genannt.

6 Zusammenfassung

Der PCA3-Score ist seit seiner Einführung in der Diagnostik des Prostatakarzinoms etabliert und wird an einigen spezialisierten Zentren inzwischen außerhalb der klinischen Routine als zusätzliches Hilfsmittel eingesetzt. In bereits erfolgten Untersuchungen wurde eine Altersabhängigkeit des PCA3-Scores vermutet. Ziel der Studie war eine Re-Evaluation einer Altersabhängigkeit des PCA3-Scores und der Versuch, diese in die Interpretation des Testergebnisses einfließen zu lassen.

In der vorliegenden retrospektiven single-center Studie wurde ein Kollektiv von 713 Patienten untersucht, wobei bei 426 Patienten (59,7%) ein Prostatakarzinom nachgewiesen wurde gegenüber 287 Patienten (40,3%) ohne Karzinomnachweis. Die vorliegenden Patientendaten umfassten jeweils das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Bestimmung des PCA3-Scores, den PCA3-Score und das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung der Prostatastanziobiose, des Prostataresektates oder des Prostatektomiepräparates.

Zunächst wurde eine Alterskorrelation am Gesamtkollektiv untersucht. Anschließend erfolgte die Untersuchung nach Einteilung in Altersgruppen. Die eingeteilten Altersgruppen wurden schließlich hinsichtlich eines Karzinomnachweises und eines Ausschlusses separat betrachtet. Zuletzt wurde für jede Altersgruppe ein eigener bester cut-off Wert erhoben und dem gängigen cut-off des PCA3-Scores von 35 gegenübergestellt.

Es konnte gezeigt werden, dass der PCA3-Score unabhängig vom Vorliegen eines Prostatakarzinoms mit dem Alter ansteigt. Der empfohlene cut-off Wert des PCA3-Scores von 35 hatte die beste Genauigkeit bei den 60-69 Jährigen. Eine Erniedrigung des cut-offs bei jüngeren Patienten (<65 Jahre) und eine Erhöhung bei älteren Patienten (>65 Jahre) konnte die diagnostische Genauigkeit steigern. Dieses Ergebnis der vorliegenden Arbeit aus retrospektiv erhobenen Daten sollte in einer weiterführenden prospektiven Studie validiert werden.

Die grundlegenden Mechanismen, die bei steigendem Alter zu einer Erhöhung des PCA3-Scores führen sind unbekannt und bleiben weiterhin Teil der notwendigen Forschung. ist aktueller Teil der Forschung, inwiefern Biomarker wie auch PCA3 nach Implementierung der MRT in die Leitlinien des PCa in der Ri-

sikostratifizierung klinisch relevanter Karzinome zusätzlich eingesetzt werden können, um weitere Biopsien zu vermeiden.

7 Literaturverzeichnis

- (NCCN), N. C. C. N. 2007. Prostate Cancer Early Detection. Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Fort Washington: NCCN.*
- ABUZALLOUF, S., DAYES, I. & LUKKA, H. 2004. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*, 171, 2122-7.
- AHMED, H. U., EL-SHATER BOSAILY, A., BROWN, L. C., GABE, R., KAPLAN, R., PARMAR, M. K., COLLACO-MORAES, Y., WARD, K., HINDLEY, R. G., FREEMAN, A., KIRKHAM, A. P., OLDROYD, R., PARKER, C. & EMBERTON, M. 2017. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet*, 389, 815-822.
- ANDRIOLE, G. L., CRAWFORD, E. D., GRUBB, R. L., 3RD, BUYS, S. S., CHIA, D., CHURCH, T. R., FOUAD, M. N., GELMANN, E. P., KVALE, P. A., REDING, D. J., WEISSFELD, J. L., YOKOCHI, L. A., O'BRIEN, B., CLAPP, J. D., RATHMELL, J. M., RILEY, T. L., HAYES, R. B., KRAMER, B. S., IZMIRLIAN, G., MILLER, A. B., PINSKY, P. F., PROROK, P. C., GOHAGAN, J. K. & BERG, C. D. 2009. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*, 360, 1310-9.
- AUBIN, S. M., REID, J., SARNO, M. J., BLASE, A., AUSSIE, J., RITTENHOUSE, H., RITTMASER, R., ANDRIOLE, G. L. & GROSKOPF, J. 2010. PCA3 molecular urine test for predicting repeat prostate biopsy outcome in populations at risk: validation in the placebo arm of the dutasteride REDUCE trial. *J Urol*, 184, 1947-52.
- AUPRICH, M., HAESE, A., WALZ, J., PUMMER, K., DE LA TAILLE, A., GRAEFEN, M., DE REIJK, T., FISCH, M., KIL, P., GONTERO, P., IRANI, J. & CHUN, F. K. 2010. External validation of urinary PCA3-based nomograms to individually predict prostate biopsy outcome. *Eur Urol*, 58, 727-32.
- AYYATHURAI, R., MAHAPATRA, R., RAJASUNDARAM, R., SRINIVASAN, V., ARCHARD, N. P. & TOUSSI, H. 2006. A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. *Urol Int*, 76, 209-12.
- BESKE, F. B., E., KATALINIC, A. KRAUSS, C. PRITZKULEIT R. 2007. Gesundheitsversorgung 2050 - Prognose für Deutschland und Schleswig-Holstein. *IGSF.*
- BOYLE, P. & FERLAY, J. 2005. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol*, 16, 481-8.
- BRATT, O. 2002. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol*, 168, 906-13.
- BUSSEMAKERS, M. J., VAN BOKHOVEN, A., VERHAEGH, G. W., SMIT, F. P., KARTHAUS, H. F., SCHALKEN, J. A., DEBRUYNE, F. M., RU, N. & ISAACS, W. B. 1999. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res*, 59, 5975-9.
- CALOF, O. M., SINGH, A. B., LEE, M. L., KENNY, A. M., URBAN, R. J., TENOVER, J. L. & BHASIN, S. 2005. Adverse events associated with

- testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 60, 1451-7.
- CARTER, H. B., EPSTEIN, J. I., CHAN, D. W., FOZARD, J. L. & PEARSON, J. D. 1997. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *Jama*, 277, 1456-60.
- CATALONA, W. J., RICHIE, J. P., AHMANN, F. R., HUDSON, M. A., SCARDINO, P. T., FLANIGAN, R. C., DEKERNION, J. B., RATLIFF, T. L., KAVOUSSI, L. R., DALKIN, B. L. & ET AL. 1994. 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*, 151, 1283-90.
- CHEIKH, A. B., GIROUIN, N., COLOMBEL, M., MARECHAL, J. M., GELET, A., BISSERY, A., RABILLOUD, M., LYONNET, D. & ROUVIERE, O. 2009. Evaluation of T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in localizing prostate cancer before repeat biopsy. *Eur Radiol*, 19, 770-8.
- CHEN, J., SONG, Y. & ZHANG, L. 2013. Lycopene/tomato consumption and the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 59, 213-23.
- CHUN, F. K., BRIGANTI, A., GRAEFEN, M., MONTORSI, F., PORTER, C., SCATTONI, V., GALLINA, A., WALZ, J., HAESE, A., STEUBER, T., ERBERSDOBLER, A., SCHLOMM, T., AHYAI, S. A., CURRLIN, E., VALIQUETTE, L., HEINZER, H., RIGATTI, P., HULAND, H. & KARAKIEWICZ, P. I. 2007. Development and external validation of an extended 10-core biopsy nomogram. *Eur Urol*, 52, 436-44.
- CHUN, F. K., DE LA TAILLE, A., VAN POPPEL, H., MARBERGER, M., STENZL, A., MULDER, P. F., HULAND, H., ABBOU, C. C., STILLEBROER, A. B., VAN GILS, M. P., SCHALKEN, J. A., FRADET, Y., MARKS, L. S., ELLIS, W., PARTIN, A. W. & HAESE, A. 2009. Prostate cancer gene 3 (PCA3): development and internal validation of a novel biopsy nomogram. *Eur Urol*, 56, 659-67.
- D'AMICO, A. V., WHITTINGTON, R., MALKOWICZ, S. B., SCHULTZ, D., BLANK, K., BRODERICK, G. A., TOMASZEWSKI, J. E., RENSHAW, A. A., KAPLAN, I., BEARD, C. J. & WEIN, A. 1998. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*, 280, 969-74.
- DE KOK, J. B., VERHAEGH, G. W., ROELOFS, R. W., HESSELS, D., KIEMENEY, L. A., AALDERS, T. W., SWINKELS, D. W. & SCHALKEN, J. A. 2002. DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res*, 62, 2695-8.
- DE LUCA, S., PASSERA, R., MILILLO, A., CODA, R. & RANDONE, D. F. 2012. Histological chronic prostatitis and high-grade prostate intra-epithelial neoplasia do not influence urinary prostate cancer gene 3 score. *BJU Int*, 110, E778-82.
- DERAS, I. L., AUBIN, S. M., BLASE, A., DAY, J. R., KOO, S., PARTIN, A. W., ELLIS, W. J., MARKS, L. S., FRADET, Y., RITTENHOUSE, H. &

- GROSKOPF, J. 2008. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol*, 179, 1587-92.
- DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT (DKG), D. K., AWMF 2019. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms.
- EATON, N. E., REEVES, G. K., APPLEBY, P. N. & KEY, T. J. 1999. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a quantitative review of prospective studies. *Br J Cancer*, 80, 930-4.
- GEN-PROBE 2007. ProgenSA PCA3 Assay, In-vitro-Diagnostikum. *Gen-Probe* 501377DE Rev. 003.
- GERSTENBLUTH, R. E., MANIAM, P. N., CORTY, E. W. & SEFTEL, A. D. 2002. Prostate-specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement. *J Androl*, 23, 922-6.
- GORDETSKY, J. & EPSTEIN, J. 2016. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagn Pathol*, 11.
- GROSKOPF, J., AUBIN, S. M., DERAS, I. L., BLASE, A., BODRUG, S., CLARK, C., BRENTANO, S., MATHIS, J., PHAM, J., MEYER, T., CASS, M., HODGE, P., MACAIRAN, M. L., MARKS, L. S. & RITTENHOUSE, H. 2006. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem*, 52, 1089-95.
- HAAS, G. P., DELONGCHAMPS, N., BRAWLEY, O. W., WANG, C. Y. & DE LA ROZA, G. 2008. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*, 15, 3866-71.
- HAESE, A., DE LA TAILLE, A., VAN POPPEL, H., MARBERGER, M., STENZL, A., MULDER, P. F., HULAND, H., ABOU, C. C., REMZI, M., TINZL, M., FEYERABEND, S., STILLEBROER, A. B., VAN GILS, M. P. & SCHALKEN, J. A. 2008. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol*, 54, 1081-8.
- HALPERN, E. J. & STRUP, S. E. 2000. Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. *AJR Am J Roentgenol*, 174, 623-7.
- HANKS, G. E. & SCARDINO, P. T. 1996. Does screening for prostate cancer make sense? *Sci Am*, 275, 114-5.
- HANSEN, J., AUPRICH, M., AHYAI, S. A., DE LA TAILLE, A., VAN POPPEL, H., MARBERGER, M., STENZL, A., MULDER, P. F., HULAND, H., FISCH, M., ABOU, C. C., SCHALKEN, J. A., FRADET, Y., MARKS, L. S., ELLIS, W., PARTIN, A. W., PUMMER, K., GRAEFEN, M., HAESE, A., WALZ, J., BRIGANTI, A., SHARIAT, S. F. & CHUN, F. K. 2013. Initial prostate biopsy: development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. *Eur Urol*, 63, 201-9.
- HARRIS, R. & LOHR, K. N. 2002. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 137, 917-29.
- HAUTMANN R., H. H. 2006. Urologie 3. Auflage, Berlin, Heidelberg, New York. *Springer Verlage*, 234-240.

- HEIDENREICH A, B. M., JONIAU S, MASON MD, MAEVEEV V, MOTTET N, SCHMID HP, VAN DER KWAST TH, WIEGEL T, ZATTON F 2011. EAU guidelines on prostate cancer. *European Association of Urology (EAU), Arnhem.*
- HENNENLOTTER, J., NEUMANN, T., ALPEROWITZ, S., WAGNER, V., HOHNEDER, A., BEDKE, J., STENZL, A., TODENHOFER, T. & RAUSCH, S. 2020. Age-Adapted Prostate Cancer Gene 3 Score Interpretation - Suggestions for Clinical Use. *Clin Lab*, 66.
- HESSELS, D., KLEIN GUNNEWIEK, J. M. T., VAN OORT, I., KARTHAUS, H. F. M., VAN LEENDERS, G. J. L., VAN BALKEN, B., KIEMENEY, L. A., WITJES, J. A. & SCHALKEN, J. A. 2003. DD3PCA3-based Molecular Urine Analysis for the Diagnosis of Prostate Cancer. *European Urology*, 44, 8-16.
- HESSELS, D., VAN GILS, M. P., VAN HOOIJ, O., JANNINK, S. A., WITJES, J. A., VERHAEGH, G. W. & SCHALKEN, J. A. 2010. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate*, 70, 10-6.
- HOOGENDAM, A., BUNTINX, F. & DE VET, H. C. 1999. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract*, 16, 621-6.
- HUGOSSON, J. & CARLSSON, S. 2014. Overdetection in screening for prostate cancer. *Curr Opin Urol*.
- HUGOSSON, J., CARLSSON, S., AUS, G., BERGDAHL, S., KHATAMI, A., LODDING, P., PIHL, C. G., STRANNE, J., HOLMBERG, E. & LILJA, H. 2010. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*, 11, 725-32.
- ITO, K., KUBOTA, Y., SUZUKI, K., SHIMIZU, N., FUKABORI, Y., KUROKAWA, K., IMAI, K. & YAMANAKA, H. 2000. Correlation of prostate-specific antigen before prostate cancer detection and clinicopathologic features: evaluation of mass screening populations. *Urology*, 55, 705-9.
- IWAKIRI, J., GRANBOIS, K., WEHNER, N., GRAVES, H. C. & STAMEY, T. 1993. An analysis of urinary prostate specific antigen before and after radical prostatectomy: evidence for secretion of prostate specific antigen by the periurethral glands. *J Urol*, 149, 783-6.
- JOHNS, L. E. & HOULSTON, R. S. 2003. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*, 91, 789-94.
- KASIVISVANATHAN, V., RANNIKKO, A. S., BORGHI, M., PANEBIANCO, V., MYNDERSE, L. A., VAARALA, M. H., BRIGANTI, A., BUDÄUS, L., HELLAWELL, G., HINDLEY, R. G., ROOBOL, M. J., EGGENER, S., GHEI, M., VILLERS, A., BLADOU, F., VILLEIRS, G. M., VIRDI, J., BOXLER, S., ROBERT, G., SINGH, P. B., VENDERINK, W., HADASCHIK, B. A., RUFFION, A., HU, J. C., MARGOLIS, D., CROUZET, S., KLOTZ, L., TANEJA, S. S., PINTO, P., GILL, I., ALLEN, C., GIGANTI, F., FREEMAN, A., MORRIS, S., PUNWANI, S., WILLIAMS, N. R., BREW-GRAVES, C., DEEKS, J., TAKWOINGI, Y., EMBERTON, M. & MOORE, C. M. 2018. MRI-Targeted or Standard

- Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *New England Journal of Medicine*, 378, 1767-1777.
- KAUFMANN, S., KRUCK, S., KRAMER, U., GATIDIS, S., STENZL, A., ROETHKE, M., SCHARPF, M. & SCHILLING, D. 2014. Direct Comparison of Targeted MRI-Guided Biopsy with Systematic Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy in Patients with Previous Negative Prostate Biopsies. *Urol Int*.
- KILPELÄINEN, T. P., TAMMELA, T. L. J., ROOBOL, M., HUGOSSON, J., CIATTO, S., NELEN, V., MOSS, S., MÄÄTTÄNEN, L. & AUVINEN, A. 2011. False-positive screening results in the European randomized study of screening for prostate cancer. *European Journal of Cancer*, 47, 2698-2705.
- KLATTE, T., WALDERT, M., DE MARTINO, M., SCHATZL, G., MANNHALTER, C. & REMZI, M. 2012. Age-specific PCA3 score reference values for diagnosis of prostate cancer. *World J Urol*, 30, 405-10.
- KLOTZ, L. 2005. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol*, 23, 8165-9.
- KOTOVA, E. S., SAVOCHKINA, Y. A., DOLUDIN, Y. V., VASILYEV, A. O., PRILEPSKAY, E. A., POTOLDYKOVA, N. V., BABALYAN, K. A., KANYGINA, A. V., MOROZOV, A. O., GOVOROV, A. V., ENIKEEV, D. V., KOSTRYUKOVA, E. S., ILINA, E. N., GOVORUN, V. M., PUSHKAR, D. Y. & SHAROVA, E. I. 2020. Identification of Clinically Significant Prostate Cancer by Combined PCA3 and AMACR mRNA Detection in Urine Samples. *Res Rep Urol*, 12, 403-413.
- KUSHI, L. H., BYERS, T., DOYLE, C., BANDERA, E. V., MCCULLOUGH, M., MCTIERNAN, A., GANSLER, T., ANDREWS, K. S. & THUN, M. J. 2006. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin*, 56, 254-81; quiz 313-4.
- LABANARIS, A. P., ENGELHARD, K., ZUGOR, V., NUTZEL, R. & KUHN, R. 2010. Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 13, 65-70.
- LATTOUF, J. B. & SAAD, F. 2002. Gleason score on biopsy: is it reliable for predicting the final grade on pathology? *BJU Int*, 90, 694-8; discussion 698-9.
- LEE, H. Y., LEE, H. J., BYUN, S. S., LEE, S. E., HONG, S. K. & KIM, S. H. 2009. Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer. *Korean J Radiol*, 10, 244-51.
- LILJA, H., CRONIN, A. M., DAHLIN, A., MANJER, J., NILSSON, P. M., EASTHAM, J. A., BJARTELL, A. S., SCARDINO, P. T., ULMERT, D. & VICKERS, A. J. 2011. Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. *Cancer*, 117, 1210-9.

- LIN, D. W. 2005. PSA for Screening, Diagnosis, and Management of Prostate Cancer: A Comprehensive Update. *CME/CMLE*.
- LU-YAO, G. L. & YAO, S. L. 1997. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet*, 349, 906-10.
- MARGOLIS, E., BROWN, G., PARTIN, A., CARTER, B., MCKIERNAN, J., TUTRONE, R., TORKLER, P., FISCHER, C., TADIGOTLA, V., NOERHOLM, M., DONOVAN, M. J. & SKOG, J. 2021. Predicting high-grade prostate cancer at initial biopsy: clinical performance of the ExoDx (EPI) Prostate Intelliscore test in three independent prospective studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*
- MARKS, L. S., FRADET, Y., DERAS, I. L., BLASE, A., MATHIS, J., AUBIN, S. M., CANCIO, A. T., DESAULNIERS, M., ELLIS, W. J., RITTENHOUSE, H. & GROSKOPF, J. 2007. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology*, 69, 532-5.
- METTLIN, C., MURPHY, G. P., BABAIAN, R. J., CHESLEY, A., KANE, R. A., LITTRUP, P. J., MOSTOFI, F. K., RAY, P. S., SHANBERG, A. M. & TOI, A. 1996. The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer*, 77, 150-9.
- MK, G. 2017. Urologische Tumoren: Prostata. In: Wittekind C, Meyer HJ, editors. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 8th ed. Weinheim.
- NAKANISHI, H., GROSKOPF, J., FRITSCHKE, H. A., BHADKAMKAR, V., BLASE, A., KUMAR, S. V., DAVIS, J. W., TRONCOSO, P., RITTENHOUSE, H. & BABAIAN, R. J. 2008. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol*, 179, 1804-9; discussion 1809-10.
- NILSSON, S., NORLEN, B. J. & WIDMARK, A. 2004. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol*, 43, 316-81.
- OESTERLING, J. E., JACOBSEN, S. J., CHUTE, C. G., GUESS, H. A., GIRMAN, C. J., PANSER, L. A. & LIEBER, M. M. 1993. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama*, 270, 860-4.
- OKCELIK, S., SOYDAN, H., ATES, F., BERBER, U., SAYGIN, H., SONMEZ, G. & KARADEMIR, K. 2016. Evaluation of PCA3 and multiparametric MRI's: collective benefits before deciding initial prostate biopsy for patients with PSA level between 3-10ng/mL.
- PARKER, C. 2005. The Scandinavian Prostate Cancer Group Study: the case for conservative management. *BJU Int*, 96, 952-3.
- RENFER, L. G., SCHOW, D., THOMPSON, I. M. & OPTENBERG, S. 1995. Is ultrasound guidance necessary for transrectal prostate biopsy? *J Urol*, 154, 1390-1.
- ROBERT KOCH INSTITUT (RKI), G. D. E. K. I. D. G. 2016. Krebs in Deutschland 2016, Häufigkeiten und Trends.

- RODDAM, A. W., DUFFY, M. J., HAMDY, F. C., WARD, A. M., PATNICK, J., PRICE, C. P., RIMMER, J., STURGEON, C., WHITE, P. & ALLEN, N. E. 2005. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 48, 386-99; discussion 398-9.
- ROSENKRANTZ, A. B., KIM, S., LIM, R. P., HINDMAN, N., DENG, F. M., BABB, J. S. & TANEJA, S. S. 2013. Prostate cancer localization using multiparametric MR imaging: comparison of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) and Likert scales. *Radiology*, 269, 482-92.
- ROTHKE, M., BLONDIN, D., SCHLEMMER, H. P. & FRANIEL, T. 2013. [PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate]. *Rofo*, 185, 253-61.
- RÜBBEN, H. 2014. Uroonkologie, 6. vollst. überarb. Aufl. 2014. 883.
- SCHILLING, D., DE REIJK, T., TOMBAL, B., DE LA TAILLE, A., HENNENLOTTER, J. & STENZL, A. 2010. The Prostate Cancer gene 3 assay: indications for use in clinical practice. *BJU Int*, 105, 452-5.
- SCHRODER, F. H., VAN DER CRUIJSEN-KOETER, I., DE KONING, H. J., VIS, A. N., HOEDEMAEKER, R. F. & KRANSE, R. 2000. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol*, 163, 806-12.
- SCHRODER, F. H., VENDERBOS, L. D., VAN DEN BERGH, R. C., HESSELS, D., VAN LEENDERS, G. J., VAN LEEUWEN, P. J., WOLTERS, T., BARENTSZ, J. O. & ROOBOL, M. J. 2014. Prostate cancer antigen 3: diagnostic outcomes in men presenting with urinary prostate cancer antigen 3 scores ≥ 100 . *Urology*, 83, 613-6.
- SIEGEL, R., NAISHADHAM, D. & JEMAL, A. 2013. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*, 63, 11-30.
- SMITH, D. S. & CATALONA, W. J. 1995. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology*, 45, 70-4.
- SOBIN LH, G. M., WITTEKIND C, (EDS.) 2009. TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. Hoboken: Willey-Blackwell.
- SOKOLL, L. J., ELLIS, W., LANGE, P., NOTEBOOM, J., ELLIOTT, D. J., DERAS, I. L., BLASE, A., KOO, S., SARNO, M., RITTENHOUSE, H., GROSKOPF, J. & VESSELLA, R. L. 2008. A multicenter evaluation of the PCA3 molecular urine test: pre-analytical effects, analytical performance, and diagnostic accuracy. *Clin Chim Acta*, 389, 1-6.
- STACKHOUSE, D. A., SUN, L., SCHROECK, F. R., JAYACHANDRAN, J., CAIRE, A. A., ACHOLO, C. O., ROBERTSON, C. N., ALBALA, D. M., POLASCIO, T. J., DONATUCCI, C. F., MALONEY, K. E. & MOUL, J. W. 2009. Factors predicting prostatic biopsy Gleason sum under grading. *J Urol*, 182, 118-22; discussion 123-4.
- STAMEY, T. A., FREIHA, F. S., MCNEAL, J. E., REDWINE, E. A., WHITTEMORE, A. S. & SCHMID, H. P. 1993. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer*, 71, 933-8.
- SWINDLE, P., EASTHAM, J. A., OHORI, M., KATTAN, M. W., WHEELER, T., MARU, N., SLAWIN, K. & SCARDINO, P. T. 2005. Do margins matter?

- The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol*, 174, 903-7.
- THOMPSON, I., THRASHER, J. B., AUS, G., BURNETT, A. L., CANBY-HAGINO, E. D., COOKSON, M. S., D'AMICO, A. V., DMOCHOWSKI, R. R., ETON, D. T., FORMAN, J. D., GOLDENBERG, S. L., HERNANDEZ, J., HIGANO, C. S., KRAUS, S. R., MOUL, J. W. & TANGEN, C. M. 2007a. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol*, 177, 2106-31.
- THOMPSON, I. M., GOODMAN, P. J., TANGEN, C. M., LUCIA, M. S., MILLER, G. J., FORD, L. G., LIEBER, M. M., CESPEDES, R. D., ATKINS, J. N., LIPPMAN, S. M., CARLIN, S. M., RYAN, A., SZCZEPANEK, C. M., CROWLEY, J. J. & COLTMAN, C. A., JR. 2003. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*, 349, 215-24.
- THOMPSON, I. M., LUCIA, M. S., REDMAN, M. W., DARKE, A., LA ROSA, F. G., PARNES, H. L., LIPPMAN, S. M. & COLTMAN, C. A. 2007b. Finasteride decreases the risk of prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol*, 178, 107-9; discussion 110.
- VAN GILS, M. P., HESSELS, D., HULSBERGEN-VAN DE KAA, C. A., WITJES, J. A., JANSEN, C. F., MULDER, P. F., RITTENHOUSE, H. G. & SCHALKEN, J. A. 2008. Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results. *Prostate*, 68, 1215-22.
- VAN NESTE, L., HENDRIKS, R. J., DIJKSTRA, S., TROOSKENS, G., CORNEL, E. B., JANNINK, S. A., DE JONG, H., HESSELS, D., SMIT, F. P., MELCHERS, W. J., LEYTEN, G. H., DE REIJKE, T. M., VERGUNST, H., KIL, P., KNIPSCHEER, B. C., HULSBERGEN-VAN DE KAA, C. A., MULDER, P. F., VAN OORT, I. M., VAN CRIEKINGE, W. & SCHALKEN, J. A. 2016. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol*, 70, 740-748.
- VLAEMINCK-GUILLEM, V., RUFFION, A., ANDRE, J., DEVONEC, M. & PAPAREL, P. 2010. Urinary prostate cancer 3 test: toward the age of reason? *Urology*, 75, 447-53.
- WANG, M. C., VALENZUELA, L. A., MURPHY, G. P. & CHU, T. M. 1979. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*, 17, 159-63.
- WEGELIN, O., VAN MELICK, H. H. E., HOOFT, L., BOSCH, J., REITSMA, H. B., BARENTSZ, J. O. & SOMFORD, D. M. 2017. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol*, 71, 517-531.
- WU, A. K., REESE, A. C., COOPERBERG, M. R., SADETSKY, N. & SHINOHARA, K. 2012. Utility of PCA3 in patients undergoing repeat biopsy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 15, 100-5.
- ZEEGERS, M. P., JELLEMA, A. & OSTRER, H. 2003. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*, 97, 1894-903.

8 Danksagung

Zunächst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. A. Stenzl für das Überlassen des Promotionsthemas an seiner Klinik.

Ganz besonders möchte ich Herrn Prof. Dr. med. T. Todenhöfer danken, der meine Dissertation stets in herausragender Weise unterstützt hat, als Betreuer immer ein offenes Ohr für mich hatte und mir bei der ein oder anderen Hürde immer hilfreich zur Seite stand und schließlich sich bereit erklärt hat, als Doktorvater zu fungieren.

Ein ebenso ganz besonderer Dank gilt Herrn Dipl.-Biol. J. Hennenlotter. Seine Hilfestellungen, Anregungen, Ideen und schließlich Korrekturen und konstruktive Kritiken haben in außerordentlicher Weise dazu beigetragen, die Dissertation beenden zu können. Allen folgenden Doktoranden kann ich nur wünschen, eine ebenso umfassende Betreuung erfahren zu können.

Einen herzlichen Dank möchte ich auch dem gesamten Personal des Uroonkologischen Labors aussprechen, ohne deren Vorarbeit die Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden auch für ihr Durchhaltevermögen und ihre Hartnäckigkeit bis zur Vollendung der Dissertation, für all die Unterstützung und für unzählige weitere Dinge, für die der Platz hier bei Weitem nicht ausreichen würde.

9 Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation – „Altersabhängigkeit des PCA3-Scores in der Diagnostik des Prostatakarzinoms“ - selbständig angefertigt habe. Es wurden nur die in der Arbeit ausdrücklich benannten Quellen und Hilfsmittel benutzt. Insbesondere wird aufgezeigt, dass neben selbst erhobenen Daten weitere Datensätze aus der vorangegangenen Dissertation von Frau Viktoria Wagner verwendet wurden. Wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut habe ich als solches kenntlich gemacht. Die vorliegende Dissertation ist Teil der Veröffentlichung „Hennenlotter, J., Neumann, T., Alperowitz, S., Wagner, V., Hohneder, A., Bedke, J., Stenzl, A., Todenhöfer, T., Rausch, S., *Age-Adapted Prostate Cancer Gene 3 Score Interpretation – Suggestions for Clinical Use* (Hennenlotter et al., 2020)“

Das Konzept der Überprüfung der Altersabhängigkeit des PCA3-Scores wurde insbesondere durch das Uro-Onkologische Labor der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Tübingen entwickelt. Hieran beteiligt waren vor allem Herr Prof. Dr. med. Arnulf Stenzl, Herr Prof. Dr. med. Tilman Todenhöfer und Herr Dipl.-Biol. Jörg Hennenlotter.

Die Aufarbeitung des Prostatamaterials zur histopathologischen Untersuchung wurde standardisiert am Institut für Pathologie der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Die Durchführung des PCA3-Tests erfolgte durch das Uro-Onkologische Labor der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Tübingen, stellvertretend und im Besonderen durch Herrn Dipl.-Biol. Jörg Hennenlotter.

Herr Prof. Dr. med. Tilman Todenhöfer und Herr Dipl.-Biol. Jörg Hennenlotter haben die vorliegende Dissertation betreut und inhaltliche Hilfestellungen insbesondere auch bei der statistischen Auswertung sowie Korrekturvorschläge eingebracht.

Ort, Datum

Unterschrift