

Morphometrische Untersuchungen zur Auswirkung der
Tumorlokalisierung des Prostatakarzinoms auf den Wert und
die Aussagekraft des PCA3-Urintests

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Eva Neumann

2016

Dekan:

Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. A. Stenzl

2. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. U. Vogel

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Prostatakarzinom	6
1.1.1. Epidemiologie	6
1.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren	7
1.1.3. Anatomie der Prostata	8
1.1.4. Klassifikation.....	9
1.1.4.1. <i>Grading</i>	11
1.1.5. Klinik	13
1.1.6. Früherkennung des Prostatakarzinoms.....	13
1.1.6.1. <i>Prostata-spezifisches Antigen</i>	15
1.1.6.2. <i>Prostatastanzi-biopsie</i>	16
1.1.6.3. <i>Erweiterte Diagnostik</i>	17
1.1.7. Staging.....	19
1.1.8. Therapie.....	20
1.1.8.1. <i>Radikale Prostatektomie</i>	20
1.1.8.2. <i>Active Surveillance</i>	21
1.1.8.3. <i>Wachful Waiting</i>	22
1.1.8.4. <i>Strahlentherapie</i>	23
1.1.8.5. <i>Hormonablativ-e Therapie</i>	23
1.1.8.6. <i>Therapieoptionen beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom</i>	24
1.1.9. Tumornachsorge.....	25
1.2. Prostate Cancer Gene 3	26
1.2.1. Entwicklung.....	26
1.2.2. Die klinische Eingliederung des PCA3-Tests in die bestehende Diagnostik des Prostatakarzinoms.....	28
1.2.3. PCA3 und Prostataarchitektur	31
1.3. Fragestellung	32

2. Material und Methoden	34
2.1. Patientenkollektiv	34
2.1.1. Einschlusskriterien.....	34
2.1.2. Ausschlusskriterien.....	34
2.2. Gewinnung und Verarbeitung der Proben.....	35
2.2.1. Gewinnung des Exprimaturins, Probenverarbeitung	35
2.2.2. PCA3-Analyse	36
2.2.3. Bestimmung des PSA-Wertes	37
2.2.4. Histologische Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates.....	37
2.3. 3D-Rekonstruktion der Prostatektomiepräparate.....	39
2.3.1. Konstruktion von definierten Volumina um Harnröhre und Colliculus seminalis.....	41
2.4. Statistische Analyse.....	42
2.5. Dokumentation der erhobenen Daten.....	42
2.6. Verwendete Software.....	43
2.7. Datenschutz.....	43
2.8. Ethikvotum	43
3. Ergebnisse	44
3.1. Beschreibung des Patientenkollektivs	44
3.1.1. Altersverteilung	44
3.1.2. Präoperativer PSA-Wert	44
3.1.3. PCA3-Scores	45
3.1.4. Gleason-Score.....	45
3.1.4.1. <i>Gleason-Score der Prostatastanzbiopsie</i>	<i>45</i>
3.1.4.2. <i>Gleason-Score des Prostatektomiepräparates.....</i>	<i>46</i>
3.1.5. Histopathologische Aufarbeitung in T- und N-Stadium sowie Tumoranzahl in der Prostata.....	46
3.1.6. Prostata- und Tumolvolumen sowie Tumordichte	47

3.2. Korrelation des PCA3-Score mit den klinischen Daten	48
3.2.1. Korrelation von PCA3- und Gleason-Score	48
3.2.2. Korrelation von PCA3-Score und PSA-Wert.....	55
3.2.3. Korrelation des PCA3-Scores mit der D`Amico Klassifikation	55
3.2.4. Korrelation des PCA3-Scores mit der Tumoranzahl.....	57
3.2.5. Korrelation des PCA3-Scores mit dem Prostata- und Tumolvolumen	60
3.3. Korrelation des PCA3-Scores mit dem Tumolvolumen und der Tumurlage in Bezug auf die Harnröhre und den <i>Colliculus seminalis</i>...	62
4. Diskussion	68
4.1. Zusammenhang des PCA3-Scores mit klinischen Parametern....	69
4.1.1. Korrelation des PCA3-Scores mit dem Gleason-Score	69
4.1.2. Korrelation des PCA3-Scores mit dem PSA-Wert, dem Prostata- und dem Tumolvolumen	71
4.1.3. Korrelation des PCA3-Scores mit der Tumoranzahl.....	73
4.2. Korrelation von PCA3-Score und Tumurlage.....	75
4.2.1. Schlussfolgerung	78
5. Zusammenfassung.....	79
6. Abbildungsverzeichnis	81
7. Tabellenverzeichnis	84
8. Literaturverzeichnis	86
9. Anhang	96
9.1. Erklärung zum Eigenanteil.....	96
9.2. Danksagung	98
9.3. Lebenslauf.....	99

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	= Abbildung
ANOVA	= One-Way Analysis of Variance
ASAP	= Atypical Small Acinar Proliferations
AUC	= Area under the curve
cDNA	= codierende Desoxyribonukleinsäure
cm	= Zentimeter
cm ³	= Kubikzentimeter
CT	= Computertomographie
DD3	= Differential display code 3
Dipl.-Biol.	= Diplom-Biologe
DM	= Durchmesser
Dr. med.	= Doktor der Medizin
DRU	= digital-rektale Untersuchung
EAU	= European Association of Urologists
ESUR	= European Society of Urogenital Radiology
et al.	= et alii (lateinisch für ‚und andere‘)
fPSA	= freies prostataspezifisches Antigen
GmbH	= Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GS	= Gleason-Score
HIFU	= Hochfokussierter Ultraschall
H.E.	= Hämatoxylin - Eosin
HPA	= Hybridization Protection Assay
ICD10	= Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Inc.	= Incorporated (Corporation, US-Unternehmensform)
JMP	= Statistikprogramm
KI	= Konfidenzintervall
LHRH	= Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
µm	= Mikrometer
ml	= Milliliter
mRNA	= messenger- Ribonukleinsäure

MRT	= Magnetresonanztomographie
n	= Anzahl
ng	= Nanogramm
mm	= Millimeter
MW	= Mittelwert
PCA3	= Prostate Cancer Gene 3
PET-CT	= Positronenemissionstomographie
PIN	= intraepitheliale Neoplasie
PI-RADS	= Prostate Imaging – Reporting and Data System
Prof.	= Professor
PSA	= Prostataspezifisches Antigen
p-Wert	= Überschreitungswahrscheinlichkeit
PZ	= periphere Zone
r^2	= Quadrat des multiplen Korrelationskoeffizienten
RECIST	= Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RT-PCR-A	= Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion Assay
SEM	= Standardfehler
Tab.	= Tabelle
TMA	= Transcription Mediated Amplification
TNM	= Tumorstadien-Einteilung
TRUS	= transrektaler Ultraschall
TZ	= Transitional-Zone
UICC	= Union Internationale Contre le Cancer
WHO	= World Health Organisation
3D	= dreidimensional

1. Einleitung

1.1. Prostatakarzinom

1.1.1. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (ICD10: C61) ist in Deutschland die häufigste Tumorerkrankung des Mannes. Von allen neudiagnostizierten malignen Erkrankungen sind 26,1% Prostatakarzinome, gefolgt von malignen Erkrankungen der Lunge mit 13,9% und des Darmes mit 13,4%. Im Jahr 2010 lag die Anzahl der Neuerkrankungen bei etwa 65.800 (Robert-Koch-Institut 2013). Die Inzidenz des Prostatakarzinoms steigt mit dem Alter zunehmend an (Baade et al. 2009). Das mittlere Erkrankungsalter der Männer in Deutschland liegt bei 70 Jahren (Robert-Koch-Institut 2013). Im europäischen Vergleich der Inzidenz des Prostatakarzinoms zeigt sich ein Nord-Süd-Gefälle. Beispielsweise liegt in Schweden die Inzidenz bei 90,9 Erkrankten/ 100.000 Männern. In Spanien liegt diese deutlich geringer bei 35,9 Erkrankten/ 100.000 Männern (Deutsche Krebsgesellschaft 2014). Im weltweiten Vergleich findet sich die höchste Inzidenz in den USA mit 124,8/ 100.000 (Haas et al. 2008; Deutsche Krebsgesellschaft 2014). Das Prostatakarzinom liegt in der Rangfolge der tödlich verlaufenden Tumorerkrankungen bei Männern mit 10,8% an der dritten Stelle. An erster und zweiter Stelle liegen maligne Lungen- und Darmerkrankungen. An den Folgen eines Prostatakarzinoms starben in Deutschland im Jahr 2010 nach offiziellen Zahlen des Robert-Koch-Institutes 12.767 Männer (Robert-Koch-Institut 2013). In der Bevölkerung wird aufgrund des demographischen Wandels der Anteil der über 60-jährigen Männer bis 2050 voraussichtlich um das Doppelte auf etwa 28 Millionen ansteigen. Es ist mit einer gleichartigen Zunahme der Prostatakarzinomerkrankung zu rechnen (Robert-Koch-Institut 2013; Deutsche Krebsgesellschaft 2014). Diese Schätzung verdeutlicht, dass das Prostatakarzinom durch die älter werdende

Gesellschaft gesundheitspolitisch, gesundheitsökonomisch und im Klinikalltag zunehmend weiter an Bedeutung gewinnen wird.

1.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Wichtigster Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms ist das Alter (Robert-Koch-Institut 2013; Deutsche Krebsgesellschaft 2014). Die Inzidenz des Prostatakarzinoms steigt mit dem Alter zunehmend an. Im weltweiten Vergleich lagen im Jahre 2002 die geschätzten Zahlen zu Neuerkrankungen pro 100.000 Männern bei 0.2 (15–44 Jahren), 10.6 (45–54 Jahre), 72.9 (55–64 Jahre) und 259.6 (65 Jahre und älter) (Baade et al. 2009).

Zudem spielt als Risikofaktor die familiäre Disposition eine wichtige Rolle. Für einen Mann, dessen Bruder oder Vater an einem Prostatakarzinom erkrankt ist, besteht ein zweifach erhöhtes Risiko selbst an einem Prostatakarzinom zu erkranken. (Steinberg et al. 1990; Deutsche Krebsgesellschaft 2014). Sind zwei, beziehungsweise drei Verwandte ersten Grades erkrankt, steigt das Risiko auf das 5- beziehungsweise 11-fache an (Steinberg et al. 1990).

Als potenzielle Risikofaktoren sind ebenfalls chronische Entzündungsreaktionen zu nennen. Männer mit einer chronischen Prostatitis haben ein 1,6-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Prostatakarzinoms. Männer, mit einer sexuell übertragbaren Erkrankung in der Anamnese, haben ein 1,48-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Prostatakarzinoms. (Dennis et al. 2002a; Dennis et al. 2002b).

Des Weiteren sind ernährungsbedingte und sozioökonomische Risikofaktoren zu diskutieren. Zu den begünstigenden Faktoren für die Entstehung eines Prostatakarzinoms gehören eine fettreiche Ernährung und ein erhöhter Fleischkonsum (Kolonel 2001). Innerhalb Europas zeigt sich ein Nord-Süd-Gefälle mit niedrigeren Inzidenzraten in den südeuropäischen Ländern. Im weltweiten Vergleich zeigt sich ein Nord-Ost-Gefälle mit niedrigeren Inzidenzraten in den asiatischen Ländern. Dies wird mit verschiedenen

Ernährungsgewohnheiten und sozioökonomischen Faktoren in Verbindung gebracht (Deutsche Krebsgesellschaft 2014). In Studien zeigte sich unter anderem eine mögliche protektive Wirkung von phytoöstrogenreicher Ernährung. Phytoöstrogene sind vor allem in Soja enthalten (Ozasa et al. 2004).

Ein Zusammenhang des Prostatakarzinoms mit dem männlichen Sexualhormon Testosteron wird durch die Tatsache verdeutlicht, dass Eunuchen kein Prostatakarzinom entwickeln. Zudem liegt eine erhöhte Inzidenz bei Personen, die Testosteron als Muskelaufbaumittel verwendeten vor (Taplin et al. 2001).

1.1.3. Anatomie der Prostata

Die Prostata ist kastanienförmig und liegt kaudal der Harnblase. Ihre Basis ist blasenwärts gerichtet, der Apex zeigt zum Beckenboden. Sie ist ein drüsiges, fibromuskuläres Organ und wiegt beim Erwachsenen ca. 20g. Die Prostata besteht aus etwa 30-50 Drüsenlobuli mit 15-30 Ausführungsgängen. Diese münden im Bereich des *Colliculus seminalis* in den prostatichen Teil der Harnröhre. Die *Ductus ejaculatorii* perforieren die Prostata an der Hinterseite und münden am *Colliculus seminalis* in die Harnröhre. Die Samenbläschen liegen posterior an der Blasenbasis. Prostata und Samenbläschen sind durch die Denonvillier`sche Faszie vom Rektum getrennt. Die arterielle Blutversorgung der Prostata erfolgt aus den Ästen der *Arteriae Vesicalis inferior*, *pudendae interna* und *rectalis media*. Der venöse Abfluss erfolgt über den periprostatichen Plexus, auch Plexus Santorini genannt, in die *Venae iliacae internae*. Die nervale Innervation entstammt sympathischen und parasymphatischen Fasern aus dem *Plexus pelvicus* und *Plexus vesicalis*. Embryologisch ist die Prostata ein Derivat des Urethraepithels, welches sich zunächst nach dorsal ausstülpt und in der weiteren Entwicklung die Urethra umwächst (Jocham D. 2007; Hautmann 2010).

Die Prostata wird in mehrere Zonen eingeteilt. Man unterscheidet die periphere Zone, die zentrale Zone und die Transitional-Zone. Die periphere Zone ist zum Rektum gerichtet, hier entstehen etwa 90% aller Prostatakarzinome. Die zentrale Zone liegt um die *Ductus ejaculatorii* herum, in dieser Zone entstehen selten Karzinome. Die Transitional-Zone liegt um die proximale Harnröhre herum, hier ist vor allem die benigne Prostatahyperplasie lokalisiert. In diesem Bereich entwickeln sich etwa 10% aller Prostatakarzinome (Hautmann 2010).

Prostatakarzinome entstehen aus dem Drüsenepithel der Prostata und sind zu 98% als Adenokarzinome differenziert. In seltenen Fällen findet man von der Blasenschleimhaut ausgehende Übergangsepithelkarzinome oder Plattenepithelkarzinome.

1.1.4. Klassifikation

Die genaue Einteilung der Tumorausbreitung des Prostatakarzinoms erfolgt anhand von Stagingssystemen. Die Anwendung der TNM-Klassifikation (Tab. 1) der internationalen Union gegen den Krebs (UICC) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist international weit verbreitet. Das T-Stadium beschreibt die Tumorausbreitung, das N-Stadium beschreibt die lymphogene Metastasierung und das M-Stadium die Fernmetastasen. Wenn die Einteilung der TNM-Klassifikation anhand der klinischen Untersuchung erfolgt, wird dies durch ein vorangestelltes „c“ gekennzeichnet (cTNM, c=clinical). Bei der pathologischen Klassifikation wird ein „p“ vorangestellt.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach UICC (Wittekind 2010)**T – Primärtumor**

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in den bildgebenden Verfahren sichtbar ist
T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhtem PSA)
T2	Tumor auf die Prostata begrenzt
T2a	Tumor infiltriert die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor infiltriert mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor infiltriert beide Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (ein- oder beidseitig)
T3b	Tumor infiltriert Samenblase (n)
T4	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen (Blasenhals, Sphinkter externus, Rektum, Levator-Muskulatur, Beckenwand)

N – Regionäre Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

M – Fernmetastasen

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen

- M1 Fernmetastasen
 - M1a Nicht regionärer Lymphknotenbefall
 - M1b Knochenmetastasen
 - M1c andere Manifestation

1.1.4.1. *Grading*

Zusätzlich zur TNM-Klassifikation wird der Tumor nach seiner Aggressivität eingeteilt („Grading“). Für das Grading des Prostatakarzinoms hat sich international der Gleason-Score durchgesetzt. Dieser wurde 1966 von dem amerikanischen Pathologen Donald F. Gleason etabliert und später nach ihm benannt. Der Gleason-Score dient zur Beurteilung des Tumorwachstumsmusters von Prostatagewebe und korreliert mit der Malignität des Tumors. Das Score-System basiert somit ausschließlich auf der Beschreibung des architektonisch-histologischen Bildes und gibt die verschiedenen Schweregrade der Dedifferenzierung des Tumors bis zur Entdifferenzierung wieder (Abb. 1). Es werden je nach Abweichung vom normalen Gewebe Werte zwischen 1 (gut differenzierter Tumor) und 5 (am schlechtesten differenzierter Tumor) vergeben. Aufgrund der vielfachen Präsenz mehrerer Wachstumsmuster setzt sich der Gleason-Grad aus der Summe der beiden am häufigsten auftretenden Dedifferenzierungsgrade zusammen. Findet sich als häufigstes Wachstumsmuster ein Gleason-Grad 3 und als zweit häufigstes ein Gleason-Grad 5 wird dies als Gleason-Score $3 + 5 = 8$ notiert. Zeigt sich zudem in einem tertiären Wachstumsmuster eine high-grade Komponente (Gleason 4 oder 5), sollte dies explizit im Befund aufgeführt werden, da es mit einer deutlichen Prognoseverschlechterung einhergeht (Pan et al. 2000).

Auf einer internationalen Konsensus Konferenz wurde 2005 der Gleason-Grad aufgrund von Fortschritten in der Diagnostik modifiziert. Hier zeigte sich in nachfolgenden Studien zum modifizieren Gleason-Score eine deutlich geringere Diskrepanz zwischen den Ergebnissen des Gleason-Scores bei den Prostatabiopsien und den folgenden Prostatektomiepräparaten (Helpap et al.

2006; Billis et al. 2008). Es erfolgte eine zusätzliche Aufteilung des Gleason-Grad 7 in 7a (3+4) und 7b (4+3). Beim Auftreten eines Gleason-4-Musters zeigt sich ein signifikanter Sprung zu einer schlechteren Prognose. In einer Substratifizierung konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem Gleason 7b- Karzinom eine schlechtere Prognose haben (Han et al. 2001).

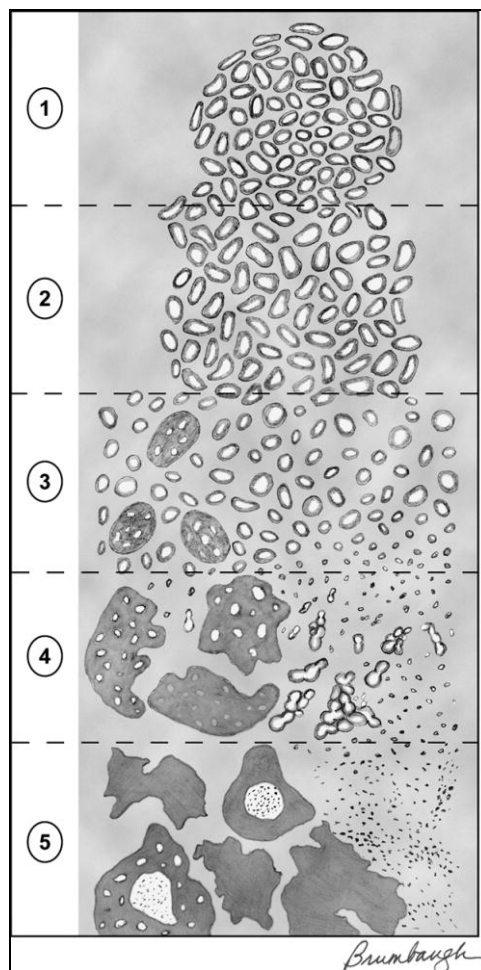


Abbildung 1: Schematische Darstellung der fünf Gleason- Wachstumsmuster. Modifizierte Version von 2005 (Epstein et al. 2005)

1.1.5. Klinik

Das klinische Erscheinungsbild des Prostatakarzinoms hängt vom vorliegenden Stadium der Erkrankung ab. Das Prostatakarzinom entsteht zu ca. 90% in der peripheren Zone der Prostata und ist somit rektal gut zu tasten. Es bereitet den Patienten jedoch keine Beschwerden. In einem frühen Erkrankungsstadium ist es daher meist asymptomatisch. Mit zunehmender Größe kann das Karzinom in die zentrale Zone, die Kapsel, die Samenbläschen, den Blasenboden und umliegende Strukturen infiltrieren. Beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom kann es zum Beispiel zu einer obstruktiven Miktions symptomatik, Harnstauungsniere n oder einer Hämaturie kommen. Die Metastasierung des Prostatakarzinoms erfolgt zunächst lymphogen und später hämatogen. Die lymphogene Metastasierung erfolgt über die lokoregionären Lymphknoten der *Fossa obturatoria* und der Iliakalgefäße. Daher wird meistens bei der radikalen Prostatovesikulektomie eine beidseitige pelvine Lymphadenektomie durchgeführt, um eventuelle (Mikro-)Metastasen zu detektieren. Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung folgt eine hämatogene Aussaat bevorzugt in das Skelettsystem. Daher geht das metastasierte Stadium häufig mit Beschwerden des Skelettsystems einher. Diese Beschwerden können auch ein erstes Symptom der Erkrankung sein und werden häufig als degenerative Erkrankung fehlgedeutet. Eine viszerale Metastasierung, zum Beispiel in Leber und Lunge, findet selten statt (Hautmann 2010).

1.1.6. Früherkennung des Prostatakarzinoms

Ziel der Früherkennung ist es, das Prostatakarzinom in einem frühen und klinisch asymptomatischen Stadium zu diagnostizieren. Je früher die Diagnose erfolgt, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dem Patienten eine kurative Therapie anbieten zu können. Aus diesem Grund wird die Prostata-Vorsorgeuntersuchung für Patienten ab dem 45. Lebensjahr angeboten. Bei Männern mit einem erhöhten Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, kann die Altersgrenze auf 40 Jahre gesenkt werden. Die an der Früherkennung interessierten Männer sollten vor Durchführung der Untersuchungen ausführlich

und ergebnisoffen über die Vor- und Nachteile des Screenings informiert werden (Deutsche Krebsgesellschaft 2014). Ebenso sollte vor Durchführung über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen informiert werden, insbesondere auch über möglicherweise folgende diagnostische Maßnahmen bei positiven Ergebnissen. Die Wahrscheinlichkeit in Deutschland an einem Prostatakarzinom zu versterben liegt bei 3%. Durch die Früherkennung, bei Annahme eines positiven Ergebnisses, kann das Risiko an dem Prostatakarzinom zu versterben auf 2,4-1,8% gesenkt werden. Es sollten der mögliche Nutzen und die Risiken einer Überdiagnose und Übertherapie besprochen werden (Deutsche Krebsgesellschaft 2014; Heidenreich et al. 2014a). Eine schwedische Studie zeigte, dass auf einen verhinderten Prostatakarzinom-Todesfall 12 Überbehandlungen kommen (Hugosson et al. 2010).

Die Früherkennungsuntersuchung sollte die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) und die digital rektale Untersuchung (DRU) beinhalten (Deutsche Krebsgesellschaft 2014). Zusammenfassend zeigten Mistry et al. in ihrer Metaanalyse eine Sensitivität, Spezifität und einen positiven prädiktiven Wert von 72,1% (Range 66,7%-100%), 93,2% (Range 63,1%-100%) und 25,1% (Range 17%-57%) für einen PSA-Wert über 4 ng/ml. Für die DRU lagen die Werte bei 53,2% (Range 43%-69,2%), 83,6% (Range 18%-99,5%) und 17,8% (Range 5%-31,1%) (Mistry et al. 2003). Die Kombination dieser beiden Untersuchungen erhöht die Spezifität der Prostatakarzinomfrüherkennung (Harris et al. 2002; Mistry et al. 2003). Die Karzinomentdeckungsrate alleinig durch den PSA-Wert lag in der Übersichtsarbeit von Harris et al. bei 4,6%. Diese kalkulierten mit einem PSA-Cut off von 4 ng/ml. In Kombination mit der DRU konnte die Karzinomentdeckungsrate auf 5,8% gesteigert werden (Harris et al. 2002; Deutsche Krebsgesellschaft 2014). Jedoch zeigen sich sowohl bei der DRU als auch beim PSA-Wert ein niedriger positiver prädiktiver Wert. Dementsprechend resultieren negative Biopsieergebnisse, gegebenenfalls gefolgt von unnötigen Wiederholungsbiopsien (Schilling et al. 2010). Da ein optimales Diagnostikum bisher nicht zur Verfügung steht, wird diskutiert, ob die Hinzunahme eines

weiteren molekularen Markers die Detektionsrate verbessern kann. Es soll so die Wahrscheinlichkeit einer positiven, somit karzinombefallenen Biopsie erhöht und die Anzahl unnötiger Biopsien verringert werden. In dieser Hinsicht hat der prostatakarzinomspezifische Biomarker Prostate Cancer Gene 3 (PCA3) in Studien auf sich aufmerksam gemacht.

1.1.6.1. Prostataspezifisches Antigen

Das prostataspezifische Antigen ist eine Serinprotease mit einem Molekulargewicht von 30.000 Dalton. Es wird ausschließlich im Prostatagewebe gebildet und dient der Verflüssigung des Samens nach stattgehabter Ejakulation (Hautmann 2010). Das PSA ist organspezifisch, aber nicht tumorspezifisch. Dementsprechend kann es auch bei nicht malignen Prozessen, zum Beispiel bei einer Prostatitis oder der benignen Prostatahyperplasie erhöht sein. Ebenso kann Manipulation (DRU, Katheterismus, Koloskopie) zu erhöhten PSA-Werten führen. Es sollte daher vor Abnahme eine entsprechende Anamnese durchgeführt werden, um mögliche Störfaktoren auszuschließen. In der Literatur wird kontrovers diskutiert, ob Radfahren und Ejakulation auf den PSA-Wert Auswirkungen haben (Deutsche Krebsgesellschaft 2014). Die genaue obere Grenze des normalen PSA-Wertes ist unbekannt, wird aber meist bei 4 ng/ml gesetzt. Studien konnten jedoch zeigen, dass auch bei niedrigeren Werten nicht selten ein Prostatakarzinom gefunden wird (Thompson et al. 2004). Um die Spezifität des PSA-Wertes zu steigern, kann der Quotient (% fPSA) aus freiem PSA und Gesamt-PSA gebildet werden. Bei Patienten mit einer benignen Prostatahyperplasie ist der Quotient häufig erhöht, bei Patienten mit einem Prostatakarzinom eher erniedrigt (Kuriyama et al. 1998). In einer multizentrischen prospektiven Studie wurde bei Patienten (PSA-Wert 2,1-10 ng/ml) mit einer %fPSA < 0,10 in 56% der durchgeführten Biopsien ein Prostatakarzinom gefunden. Bei Patienten mit einem %fPSA > 0,25 wurde nur bei 8% der Biopsien ein Prostatakarzinom nachgewiesen. Demnach sollte bei auffälligen PSA-Werten der Quotient aus freiem PSA und dem Gesamt-PSA mitbestimmt und berücksichtigt werden (Heidenreich et al. 2014a).

1.1.6.2. *Prostatastanzbiopsie*

Besteht nach der DRU und der Bestimmung des PSA-Wertes der Verdacht auf ein Prostatakarzinom, wird eine transrektale ultraschall-gesteuerte (TRUS) Biopsie empfohlen. Die Durchführung erfolgt unter Antibiotikaschutz in Lokalanästhesie (periprostatistischer Block). Bei der Stanzbiopsie sollten 10-12 Gewebeproben entnommen werden. Zusätzliche Biopsien können aus sonographisch auffälligen oder tastsuspekten Bereichen entnommen werden (Heidenreich et al. 2014a).

Die Prostatastanzbiopsie ist ein operativer Eingriff. Die schriftliche Zustimmung und Aufklärung des Patienten über Risiken und Komplikationen des Eingriffs ist erforderlich (Deutsche Krebsgesellschaft 2014). In einer europäischen Studie zeigte sich bei 53,8% der Männer nach Prostatastanzbiopsie eine Hämatospermie, bei 24,3% eine Makrohämaturie, bei 4,8% Schmerzen und bei 4,1% trat Fieber auf. Bei 0,7% der Patienten war zur Behandlung der Komplikationen nach Prostatastanzbiopsie ein stationärer Aufenthalt notwendig (van den Heuvel et al. 2013). Ergänzend hierzu zeigten Loeb et al. in ihrer Studie, dass bei einem stationären Aufenthalt nach Prostatastanzbiopsie 81% der Patienten aufgrund von Infektionen aufgenommen wurden (Loeb et al. 2012). In einer großen kanadischen Studie von Nam et al. zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Hospitalisierungsrate innerhalb von 30 Tagen nach Prostatastanzbiopsie in einem Zeitraum von 10 Jahren, 1996 lag diese bei 1% und 2005 bei 4,1%. Bei 72% der Patienten erfolgte die stationäre Aufnahme aufgrund von Infektionen. Die 30-Tages-Mortalitätsrate blieb während des Studienzeitraumes konstant bei 0,09% (Nam et al. 2010).

Bei der Prostatastanzbiopsie handelt es sich um ein Verfahren, mit dem eine klinische und laborchemische Verdachtsdiagnose abgesichert werden soll. Es sollte neben der Aufklärung über Risiken und Komplikationen auch über die Grenzen der Diagnostik und die Möglichkeit von falsch-negativen Ergebnissen hingewiesen werden (Deutsche Krebsgesellschaft 2014).

Bei bestimmten Befundkonstellationen wird eine erneute Biopsie notwendig. Dazu gehören unter Anderem steigende oder persistierend hohe PSA-Werte, Atypical Small Acinar Proliferations (ASAP) oder eine ausgedehnte high-grade prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN) in mindestens 4 Stanzzyllindern (Deutsche Krebsgesellschaft 2014; Heidenreich et al. 2014a).

Wurde durch die Biopsie ein Prostatakarzinom diagnostiziert erfolgt eine Therapieplanung. Neben der Tumorklassifikation (Stadieneinteilung nach UICC), dem Gleason Score und dem PSA-Wert bei Erstdiagnose, sollten das Alter und die Lebenserwartung des Patienten die Wahl des Therapieregimes beeinflussen. Bei manchen Befundkonstellationen sollten zudem vor Therapieplanung weitere Untersuchungen zur Ausbreitungsdiagnostik erfolgen.

1.1.6.3. Erweiterte Diagnostik

Ergibt der Befund einer Prostatastanzbiopsie keinen Hinweis für Malignität, bei jedoch weiterhin bestehendem klinischen Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms, sollte eine weiterführende Diagnostik erfolgen.

Die erweiterte Diagnostik kann mittels Magnetresonanztomographie (MRT) der Prostata und anschließender MRT- oder TRUS-gesteuerter Biopsieentnahme zielführend sein (Heidenreich et al. 2014a). Die MRT-Untersuchung sollte jedoch frühestens 4-8 Wochen nach einer Prostatastanzbiopsie erfolgen, da falsch positive Ergebnisse durch eine postoperative lokale Entzündung oder Blutung hervorgerufen werden können (de Rooij et al. 2014).

Lawrentschuk et al. zeigten in ihrem Review, dass die Sensitivität, positive Biopsieergebnisse vorhersagen zu können, mit der MRT oder der kombinierten MRT/MR Spektroskopie zwischen 57-100% lag. Die Spezifität lag bei 44-96% (Lawrentschuk et al. 2009). In der Metaanalyse von Rooij et al. wurde die diagnostische Genauigkeit der Prostatakarzinomdetektion mittels multiparametrischer MRT überprüft. Die zusammengefassten Daten zeigten eine Spezifität von 88% und eine Sensitivität von 74% mit einem negativen prädiktiven Wert zwischen 65 und 94% (de Rooij et al. 2014).

Im Jahr 2012 publizierte die European Society of Urogenital Radiology (ESUR) für die multiparametrische MRT der Prostata einen strukturierten Befundungs-Score unter dem Namen „Prostate Imaging – Reporting and Data System“ (PI-RADS). Dieser Score basiert auf einer Likert-Skala und kann Werte von 1 (das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist sehr unwahrscheinlich) bis 5 (das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist sehr wahrscheinlich) annehmen. In einem systematischen Review wurde die diagnostische Genauigkeit des PI-RAD-Systems zur Detektion eines Prostatakarzinoms evaluiert. Die Daten der 14 eingeschlossenen Studien (1785 Patienten), zeigten zusammengefasst eine Sensitivität von 0,78 (KI 95%, 0,70-0,84) und eine Spezifität von 0,79 (KI 95%, 0,86-0,86) zur Detektion eines Prostatakarzinoms bei einem negativen prädiktiven Wert zwischen 0,58 und 0,95. In der Zusammenfassung der Studienergebnisse scheint das PI-RAD-System eine gute diagnostische Genauigkeit gewährleisten zu können, so dass bei Patienten mit dem Verdacht auf ein Prostatakarzinom dieses auch detektiert wird. Eine Empfehlung zur Festlegung des besten Grenzwertes zur Karzinomerkennung kann in diesem Review aufgrund der Heterogenität der Studienergebnisse jedoch noch nicht gegeben werden (Hamoen et al. 2015).

1.1.6.3.1. Prostate Cancer Gene 3

Mittlerweile hat auch der molekulare Parameter PCA3 Einzug in die erweiterte Diagnostik erhalten. In einer aktuellen Studie wurde die prognostische Wertigkeit des prostatakarzinomspezifischen Biomarkers PCA3 zusammen mit dem PI-RADS- Score evaluiert. In der Studienkohorte zeigte sich, dass die diagnostische Unsicherheit des PI-RADS-Score 3 durch das Hinzuziehen des PCA3-Scores (Cut-off 35) zur Vermeidung von unnötigen Prostatastanzbiopsien führen kann (Kaufmann et al. 2015).

Der PCA3-Score hat auch als alleiniger prognostischer Marker bei Patienten mit dem klinischen Verdacht eines Prostatakarzinoms und Zustand nach negativer Prostatastanzbiopsie einen hohen Stellenwert. Bei der sich hieraus abzeichnenden Wichtigkeit und der herausragenden Bedeutung des PCA3-Scores für diese Arbeit, ist diesem ein separates Kapitel vorbehalten.

1.1.7. Staging

Als Staging oder Bestimmung des Tumorstadiums wird diejenige Diagnostik bezeichnet, die zur Feststellung des Ausbreitungsgrades des Tumors dient. Diagnostisch kommen vor allem die digital rektale Untersuchung, der PSA-Wert, die Histologie der Stanzbiopsie und bildgebende Verfahren zum Einsatz. Grundlage für die Stadieneinteilung ist die TNM-Klassifikation (Tab. 1) der UICC. Die Stadien T1-2 N0 M0 werden als lokal begrenztes Prostatakarzinom zusammengefasst. Zum lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom zählen die Stadien T3-4 N0 M0. Bei N1 und/ oder M1 liegt ein fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Stadium vor (Deutsche Krebsgesellschaft 2014). Es erfolgt eine weitere Unterteilung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms zur Risikostratifizierung bezüglich der Rezidivwahrscheinlichkeit. Die folgende Risikoklassifikation nach D'Amico liegt vielen Studien zu Grunde (Deutsche Krebsgesellschaft 2014):

Niedriges Risiko: PSA \leq 10ng/ml und ein Gleason-Score 6 und cT Kategorie cT1c, 2a.

Intermediäres Risiko: PSA > 10-20ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie cT2b.

Hohe Risiko: PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score \geq 8 oder cT-Kategorie cT2c.

Die klinische T-Klassifikation sollte durch die digital rektale Untersuchung bestimmt werden. Bei Patienten mit einem klinischen T1-Stadium und niedrig-Risiko-Parametern ist keine Bildgebung zum Staging erforderlich. Für Patienten mit einem intermediären Risiko gibt es aufgrund der fehlenden Datenlage aktuell keine Empfehlung zu zusätzlichen Staging-Untersuchungen. Die Indikation zur Durchführung einer Schnittbildgebung bleibt daher den behandelnden Ärzten vorbehalten. Sie sollte aber nur durchgeführt werden, wenn das Ergebnis zu einer Änderung des Therapieverfahrens führen würde. Bei Patienten mit einem hohen Risiko oder einem klinischen Stadium T3/4 sollte vor Therapieentscheidung eine Bildgebung der Beckenorgane (CT oder MRT)

zur Ausbreitungsdiagnostik erfolgen (Abuzallouf et al. 2004; Deutsche Krebsgesellschaft 2014). Eine Knochenszintigraphie sollten Patienten mit einem klinischen Stadium T3/4 oder PSA-Wert ≥ 10 ng/ml oder einem Gleason-Score ≥ 8 oder bei Knochenschmerzen erhalten. Bei unklaren Befunden der Knochenszintigraphie kann eine weiterführende Diagnostik z.B. mittels Röntgen oder MRT erfolgen.

1.1.8. Therapie

Die verschiedenen Therapien richten sich nach dem jeweils vorliegenden Stadium des Prostatakarzinoms. Es sollten alle Therapieoptionen bezüglich ihrer Vor- und Nachteile unter Berücksichtigung der Progressionswahrscheinlichkeit des Tumors, der Lebenserwartung und unter Umständen vorhandener Komorbiditäten des Patienten sowie der Patientenwunsch in die Entscheidungsfindung einbezogen werden.

1.1.8.1. Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie (Syn.: radikale Prostatovesikulektomie) kann offen mit einem retropubischen oder perinealen Zugang sowie minimalinvasiv durchgeführt werden. Zu den minimalinvasiven Operationstechniken gehören das laparoskopische und das roboterassistierte Verfahren.

Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom aller Risikogruppen (Bill-Axelson et al. 2011). Patienten mit einem Tumorstadium T2 oder geringer und einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren profitieren im Vergleich zum Watchful Waiting von einer geringeren Mortalität sowie einem geringeren Risiko für eine Tumorprogression und Metastasierung (Bill-Axelson et al. 2011). Das Ziel der radikalen Prostatektomie ist die vollständige Tumorentfernung mit negativen Resektionsrändern (R0). Eine R1-Situationen ist mit erhöhten Raten eines Tumorrezidivs vergesellschaftet (Swindle et al. 2005). Zudem sollte möglichst Kontinenz und Potenz erhalten werden. Die funktionellen Ergebnisse nach der

Operation sind stark vom Operateur abhängig. Eine Studie zeigte, dass je nach Operateur das Wiedererlangen der Kontinenz zwischen 64% und 97% und auch die Raten einer guten erektilen Funktion zwischen 8% und 49% lagen (Vickers et al. 2011).

Wird eine radikale Prostatektomie geplant, stellt sich zudem die Frage, ob eine Lymphadenektomie durchgeführt werden soll, und wenn ja, in welchem Ausmaß. Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom wird aufgrund der aktuellen Studienlage laut der S3-Leitlinie keine generelle Indikation zur Lymphadenektomie gegeben. Demnach muss zwischen dem Morbiditätsrisiko durch die Lymphadenektomie und dem kurativen Vorteil für den Patienten abgewogen werden (Deutsche Krebsgesellschaft 2014). Wenn eine Lymphadenektomie durchgeführt wird, sollten mindestens 10 Lymphknoten entfernt werden. Je höher die Resektionszahl ist, desto genauer wird die Klassifizierung im Sinne der TNM-Klassifikation (Joslyn et al. 2006).

Für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom stellt die radikale Prostatektomie mit Lymphadenektomie ebenfalls eine Therapieoption dar. Sie sollten jedoch über das erhöhte Risiko positiver Schnittränder und unter Umständen einer folgenden adjuvanten Therapie (z.B. Strahlentherapie, hormonablativ Therapie) informiert werden (Ward et al. 2005). Zudem konnte bei dieser Patientengruppe laut der aktuellen Studienlage nicht geklärt werden, ob die Operation im Vergleich zum Watchful Waiting, Strahlen- oder Brachytherapie einen Überlebensvorteil bringt (Deutsche Krebsgesellschaft 2014).

1.1.8.2. Active Surveillance

Unter Active Surveillance versteht man die engmaschige Kontrolle des Patienten ohne sofortige Durchführung einer Behandlung. Sollte während der Kontrollen ein Fortschreiten der Erkrankung diagnostiziert werden, erfolgt eine Therapie. In einer großen Studie wurde aufgezeigt, dass es bei einer verzögerten Prostatektomie im Vergleich zu einer sofortigen Prostatektomie keinen Unterschied bezüglich der histologischen Ergebnisse sowie des

medianen Überlebens gibt (Holmstrom et al. 2010). Die Behandlungsoption Active Surveillance ist einem bestimmten Patientenklientel vorbehalten. Sie erfordert eine gute Compliance und eine intensive ärztliche Beratung und Betreuung. Patienten, bei denen folgende Parameter zutreffen, kommen für Active Surveillance in Frage:

- PSA \leq 10
- Gleason Score \leq 6
- T-Stadium: cT1 und cT2a
- Weniger als 3 positive Stanzeln, dabei darf der Tumoranteil maximal 50% betragen (Klotz 2005; Bastian et al. 2009).

Die regelmäßigen Kontrollen im Rahmen der Active Surveillance sollten mittels PSA-Wertbestimmung und DRU in den ersten 3 Jahren alle 3 Monate erfolgen. Zeigt sich der PSA-Wert stabil, kann anschließend das Intervall auf 6 Monate erweitert werden. Zudem sollten in regelmäßigen Abständen Re-Biopsien erfolgen. Ist eines der genannten Kriterien nicht mehr erfüllt, oder verkürzt sich die PSA-Verdopplungszeit auf weniger als 3 Jahre, sollte zu einer Beendigung der Active Surveillance geraten werden (Deutsche Krebsgesellschaft 2014). Ansonsten kann dieses Therapieregime weitergeführt werden.

1.1.8.3. *Watchful Waiting*

Im Gegensatz zur Active Surveillance ist das Watchful Waiting kein kurativer Therapieansatz. T-Kategorie und PSA-Wert sind für die Wahl des Watchful Waiting nicht entscheidend, der Gleason Score sollte jedoch \leq 7 sein (Deutsche Krebsgesellschaft 2014). Die Patienten werden nach Diagnosestellung langfristig beobachtet und erst beim Auftreten von Symptomen palliativ behandelt. Die krankheitsspezifische 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 74%. Diese Option sollte daher nur älteren Patienten mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung von unter 10 Jahren angeboten werden (Adolfsson et al. 1999; Deutsche Krebsgesellschaft 2014).

1.1.8.4. *Strahlentherapie*

Die Strahlentherapie ist eine primär kurative Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom aller Risikogruppen. Das Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach einer Strahlentherapie ist identisch mit dem der radikalen Prostatektomie (Kupelian et al. 2002). Die Bestrahlung kann perkutan als auch durch die Implantation radioaktiver Strahlungsquellen (Seeds) in die Prostata (Brachytherapie), sowie einer Kombination aus beidem erfolgen. Die perkutane Strahlentherapie sollte bei allen Risikogruppen mit einer Dosis von ca. 74 Gy bis < 80 Gy in Standardfraktionierung von 1,8-2,0 Gy erfolgen (Nilsson et al. 2004). Bei Patienten mit einem hohen Risikoprofil (PSA > 20 oder GS \geq 8 oder cT2c) zeigte sich zudem ein verbessertes Überleben wenn zusätzlich zur perkutanen Bestrahlung eine neoadjuvante (6 Monate) und/oder eine adjuvante hormonablativ Therapie erfolgt (D'Amico et al. 2008; Bolla et al. 2010).

1.1.8.5. *Hormonablativ Therapie*

Prostatazellen wachsen androgenabhängig, daher kann der Hormonentzug therapeutisch eingesetzt werden. Die Androgenproduktion erfolgt zu etwa 90% in den Leydigzellen der Hoden und zu ca. 10% in der Nebennierenrinde. Eine Steuerung der Androgenfreisetzung erfolgt über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse (Jocham D. 2007). Die hormonablativ Therapie zielt auf eine Senkung des Serumtestosteronspiegels auf Kastrationsniveau (< 0,5 ng/ml Serum-Testosteron) ab. Da nicht nur die Proliferation der gesunden Drüsenepithelzellen, sondern auch der größte Teil der malignen prostaticen Tumorzellen durch das männliche Sexualhormon gefördert wird, bewirkt man durch den Entzug einen antiproliferativen Effekt (Barbieri et al. 2014). Das Ansprechen der Tumorzellen auf die hormonablativ Therapie nimmt im Verlauf, z.B. aufgrund von Mutationen, ab (Gerlinger et al. 2010). Hierdurch kommt es früher oder später zu einem erneuten Tumorprogress, der zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom führt (Rini et al. 2002). Als kastrationsresistent wird ein Prostatakarzinom bezeichnet, wenn es zu einem stetigen PSA-Anstieg bei primären und sekundären hormonellen

Manipulationen kommt. Ein Androgen-Entzug muss für mindestens 4 Wochen stattgefunden haben (Scher et al. 2008). Ferner liegt ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom vor, wenn trotz eines Serum-Testosteronwertes auf Kastrationsniveau ein radiologischer Progress nach den RECIST-Kriterien nachgewiesen werden n (Mottet N. 2015).

Eine hormonablative Therapie kann an verschiedenen Punkten ansetzen. Es kann eine komplette Ausschaltung der testikulären Androgenproduktion durch eine beidseitige Orchiektomie erfolgen. Die pharmakologische Hormonablation kann durch die Hemmung der Testosteronproduktion oder eine Androgenrezeptorblockade erfolgen. Es stehen LHRH-Agonisten, LHRH-Antagonisten und Antiandrogene zur Verfügung. Bei Hormonentzug kommt es in den meisten Fällen zu Nebenwirkungen wie zum Beispiel Hitzewallungen, Libidoverlust, Osteoporose, Verlust von Muskelmasse und Leistungsfähigkeit (Jocham D. 2007).

Die hormonablative Therapie findet beim fortgeschrittenen und metastasierten Prostatakarzinom ihre Anwendung und erfolgt in palliativer Intention. Sie führt zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens ist bisher nicht ausreichend belegt (Deutsche Krebsgesellschaft 2014).

Zudem kommt die hormonablative Therapie als Ergänzung bei der Strahlentherapie und bei der Behandlung eines PSA-Rezidivs oder einer PSA-Progression in bestimmten Befundkonstellationen (PSA-Verdopplungszeit unter 3 Monaten, symptomatischer lokaler Progression oder nachgewiesener Fernmetastasierung) zum Einsatz (Deutsche Krebsgesellschaft 2014).

1.1.8.6. Therapieoptionen beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Viele Jahre stagnierte die Entwicklung der Behandlung des fortgeschrittenen, insbesondere des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. Das Prostatakarzinom galt lange Zeit als chemotherapieresistent, bevor die Ära von Mitoxantron und Docetaxel begann (Eisenberger et al. 1985).

Laut der aktuellen S3-Leitlinie sollten bei der Wahl der Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms folgende Faktoren in die Entscheidungsfindung einbezogen werden: Symptomatik, Therapienebenwirkungen, Patientenpräferenz, Komorbiditäten und Lebenserwartung, Progressionsdynamik, Metastasenlokalisierung und generelle Tumorlast. Patienten mit einem kastrationsresistenten, asymptomatischen oder gering symptomatischen progredienten Prostatakarzinom ohne Metastasen kann ein abwartendes Verhalten angeboten werden. Liegen jedoch bereits Metastasen vor können dem Patienten Docetaxel, Abiraterone oder Sipuleucel-T (wenn keine viszerale Metastasen vorliegen) neben dem abwartenden Verhalten als Therapieoptionen angeboten werden. Für Patienten mit einem metastasierten, kastrationsresistenten, symptomatischen und progredienten Prostatakarzinom und gutem Allgemeinzustand stehen folgende Therapieoptionen als Erstlinientherapie zur Verfügung: Chemotherapie mit Docetaxel, Enzalutamid, Abiraterone und Radium-223 bei ösärer Metastasierung. Zudem sollte bei jedem ösär metastasierten Patienten eine Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab eingeleitet werden (Deutsche Krebsgesellschaft 2014). Die Zweitlinientherapie ist abhängig von der vorherigen Medikamentenexposition. Es stehen die Medikamente Docetaxel, Abiraterone, Enzalutamid und Carbocitaxel als weitere medikamentöse Therapie zur Verfügung, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie (Mottet N. 2015). Zudem kann überprüft werden, ob die Patienten in einem Zentrum in eine Studie eingeschlossen werden könnten.

1.1.9. Tumornachsorge

Nach kurativer Therapie spielt die Nachsorge eine entscheidende Rolle und ist integraler Bestandteil der ärztlichen Fürsorge. Der PSA-Wert hat für das Therapiemonitoring eine entscheidende Bedeutung. Etwa 6-12 Wochen nach kurativer Therapie sollte ein Basiswert (Nadir) erhoben werden.

Bei asymptomatischen Patienten sollten in den ersten 2 Jahren alle 3 Monate PSA-Kontrollen erfolgen. Im 3. und 4. Jahr alle 6 Monate und ab dem 5. Jahr einmal jährlich. Sollte sich hier kein adäquater Abfall des PSA-Wertes zeigen, kann dies unter anderem entscheidend für die Einleitung einer adjuvanten Therapie sein (Deutsche Krebsgesellschaft 2014; Heidenreich et al. 2014a). Die Diagnostik eines Prostatakarzinomsrezidivs erfolgt primär durch den Anstieg des PSA-Wertes. Die DRU hat im Rahmen der Nachsorge nach Strahlentherapie oder radikaler Prostatektomie keinen Stellenwert, da ein Rezidiv durch einen PSA-Anstieg deutlich früher und zuverlässiger angezeigt wird (Deutsche Krebsgesellschaft 2014). Bildgebende Verfahren werden in der Routinenachsorge nicht empfohlen.

Nach einer radikalen Prostatektomie sollte der PSA-Wert unter die Nachweisgrenze fallen. Erfolgt dies nicht, kann dies ein Hinweis auf residual vorhandenes Prostatagewebe sein. Bei erfolgter Operation und nachfolgendem PSA-Wert unterhalb der Nachweisgrenze zeigt ein PSA-Anstieg von $> 0,2$ ng/ml bereits ein Rezidiv an. Nach einer Strahlentherapie kommt es zu einem langsameren PSA-Abfall, der sich irgendwann auf einem bestimmten Wert einpendelt. Von einem Rezidiv wird hier bei einem Anstieg des PSA-Wertes von > 2 ng/ml über den Nadir gesprochen (Heidenreich et al. 2014b). Wurde ein biochemisches Rezidiv diagnostiziert, können verschiedene bildgebende Verfahren mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität zur Detektion eines Lokalrezidivs oder von Metastasen eingesetzt werden (Deutsche Krebsgesellschaft 2014).

1.2. Prostate Cancer Gene 3

1.2.1. Entwicklung

Prostate Cancer Gene 3 (PCA3) wurde zunächst als Differential display code 3 (DD3 oder DDC3(PCA3)) bezeichnet und erstmals im Jahr 1999 von Bussemakers et al. beschrieben. Auf der Suche nach neuen Biomarkern und

Therapiezielen für das Prostatakarzinom identifizierte die Forschergruppe diesen neuen Marker. Diese cDNA, DD3 genannt, zeigte eine deutliche Überexpression in Prostatakarzinomzellen gegenüber normalem Prostatagewebe. Im Vergleich dazu zeigte sich die PSA-Genexpression in malignem und benignem Prostatagewebe ungefähr gleich (Hessels et al. 2003). In weiterführenden Analysen konnte gezeigt werden, dass die Expression von DD3 prostataspezifisch ist. Es wurden eine große Anzahl von Zelllinien, humanen Gewebearten (gesundes Gewebe von Gehirn, Brust, Blase, Kolon, Duodenum, Herz, Leber, Lunge, Milz, Ovar, Pankreas, Plazenta, Samenblasen, Hoden, Muskel, Haut und Rückenmark) und Tumorentitäten auf das Vorhandensein von DD3 überprüft. Es konnte jedoch in keinem Gewebe außerhalb der Prostata nachgewiesen werden. Die DD3 mRNA enthält eine hohe Dichte an Stop-Codons und fungiert daher als nichtkodierende mRNA. Das Gen, welches DD3 verschlüsselt, liegt auf Chromosom 9q21-22 (Bussemakers et al. 1999).

Diese Ergebnisse führten zur Entwicklung eines spezifischen Tests zur quantitativen Bestimmung des molekularen Markers PCA3 in Prostatakarzinomzellen. De Kok et al. entwickelten einen zeitaufgelösten fluoreszenzbasierten quantitativen Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion-Assay (RT-PCR-A) zum Nachweis von PCA3 im Prostatagewebe. In malignem Prostatagewebe zeigte sich, im Vergleich zu gesundem Prostatagewebe in Ihrer Studie eine 34-fache Überexpression von PCA3 (de Kok et al. 2002; de la Taille 2007). Hessel et al. evaluierten die Anwendbarkeit des zeitaufgelösten fluoreszenzbasierten quantitativen Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion-Assay (RT-PCR-A) bei nicht-invasiver Probengewinnung. Es erfolgte die PCA3-RNA-Bestimmung aus dem Urinsediment von Männern nach vorheriger Prostatamassage. Die PCA3-Bestimmung gelang ebenfalls aus Exprimaturin und zeigte sogar eine 66-fache Überexpression bei Patienten mit einem Prostatakarzinom im Vergleich zu einem benignen Befund (Hessels et al. 2003).

Aus dem Urinsediment werden Prostatazellen gewonnen, aus denen die mRNA isoliert und quantitativ bestimmt wird. Das Ergebnis dieses Assays wird als Score wiedergegeben. Der PCA-Score berechnet sich wie folgt: $(\text{PCA3 mRNA})/(\text{PSA mRNA}) \times 1000$ (Schilling et al. 2010).

Seit Ende des Jahres 2007 ist der (PCA3)-Test ein CE-zertifizierter Urintest zur Prostatakarzinomdiagnostik. Ergänzend zu den herkömmlichen Früherkennungsuntersuchungen mittels digital-rektaler Palpation, Messung des PSA-Wertes und der transrektalen Ultraschalluntersuchung kann der PCA3-Score wichtige Informationen zur Entscheidung für oder gegen eine Prostatabiopsie liefern.

1.2.2. Die klinische Eingliederung des PCA3-Tests in die bestehende Diagnostik des Prostatakarzinoms

Trotz wesentlicher Verbesserung in der Früherkennung des Prostatakarzinoms mit Hilfe des PSA-Werts, führt seine geringe Spezifität zu einer hohen Anzahl von Prostatabiopsien ohne Malignitätsnachweis. Aufgrund dieser klinischen Rationale erfolgt die Anwendung des PCA3-Tests mit dem Ziel die Anzahl von unnötigen Biopsien zu verringern (Auprich et al. 2011a).

In Studien wurde überprüft, ob der PCA3-Test einen genaueren Vorhersagewert über das Biopsieergebnis verzeichnet als der PSA-Wert.

In einer 2007 veröffentlichten Studie von Marks et al. wurde bei 233 Männern mit einem erhöhten PSA-Wert ($>2,5$ ng/ml) und einer negativen Prostatastanzbiopsie der PCA3-Wert bestimmt. Nach einer erneuten Biopsie wurde die Aussagekraft des PCA3-Scores und des PSA-Wertes auf das Biopsieergebnis ausgewertet. Die Daten zeigten, dass der PCA3-Score eine höhere Aussagekraft als der PSA-Wert hat (AUC: 0.68 vs 0.52; $p = 0.008$). Zudem wurde die Sensitivität und Spezifität des PCA-Score Cut-Offs in dieser Studienpopulation angegeben. Bei einem Cutoff von 35 lag die Sensitivität bei 58% und die Spezifität bei 72%, Odds Ratio von 3,6 (Marks et al. 2007).

Im Jahr 2008 wurde eine große europäische multizentrische Studie durchgeführt. Es wurden insgesamt 463 Männer eingeschlossen. Bei diesen wurden bereits ein oder zwei Biopsien mit negativem Ergebnis durchgeführt, eine erneute Biopsie war geplant. In dieser Kohorte konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer positiven Wiederholungsbiopsie mit der Höhe des PCA3-Scores ansteigt. Die Daten zeigten zudem, dass der PCA3-Score eine höhere Aussagekraft als das Gesamt-PSA und der prozentuale Anteil des freien PSA hat. Daraus wurde geschlossen, dass der PCA3-Score für den Fall einer negativen vorangegangenen Biopsie eine wichtige Entscheidungshilfe darstellt. Zudem wurde die Sensitivität und Spezifität des PCA3-Score Cut-Offs in dieser Studienpopulation angegeben. Bei einem Cut-Off von 35 lag die Sensitivität bei 47% und die Spezifität bei 72%. Bei einem Cut-Off von 20 lag die Sensitivität bei 73% und die Spezifität bei 51% (Haese et al. 2008). Eine Folgestudie zeigte, dass bei Patienten nach negativer Zweitbiopsie, ein initial erhöhter PCA3-Wert, statistisch signifikant, eine nun positive dritte Biopsie vorhersagte (Remzi et al. 2010).

In einer weiteren Studie wurde die Aussagekraft des PCA3-Tests vor einer primären Biopsie evaluiert. Deras et al. schlossen 570 Männer vor einer primären Prostatabiopsie in ihre Studie ein. Es zeigte sich, dass der PCA3-Test auch vor einer primären Biopsie eine wichtige zusätzliche Entscheidungshilfe neben dem PSA und der rektalen Untersuchung sein kann. Die Autoren der Studie empfahlen, den PCA3-Test in ein Nomogramm zur Vorhersage der Biopsieergebnisse einzugliedern, da sich in einer logistischen Regressionsanalyse eine weitere Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit abzeichnete (Deras et al. 2008). Chun et al. entwickelten anhand der Daten von 809 Männern ein solch PCA3-basiertes Nomogramm (Chun et al. 2009). In einer europäischen multizentrischen Validierungsstudie wurde dieses Nomogramm an 621 Männern überprüft. Die hohe Genauigkeit und Leistungsfähigkeit dieses Nomogramms zur Vorhersage einer positiven Prostatabiopsie konnte bestätigt werden (Auprich et al. 2010).

Des Weiteren erfolgten Studien, ob der PCA3-Score mit dem Tumolvolumen, dem Gleason-Score oder dem T-Stadium korreliert. In der Studienkohorte von Marks et al. zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem PCA-Score von Patienten mit einem Gleason-Score < 7 und ≥ 7 . Nakanishi et al. zeigten in ihrer Studie mit 142 Männern eine signifikante Korrelation von PCA-Score und Tumolvolumen ($p=0,008$). Zudem war ein höherer PCA3-Score mit einem höheren Gleason-Score assoziiert ($p= 0,005$). Aus diesen Ergebnissen folgern die Autoren, dass der PCA3-Score nicht nur als neuer Diagnosemarker für das Prostatakarzinom angesehen werden kann, sondern auch eine Anwendung in der Selektion von Patienten für eine Active Surveillance finden könnte (Nakanishi et al. 2008). In eine Studie von Aupich et al. wurden 304 Patienten mit einem bioptisch gesicherten Prostatakarzinom eingeschlossen. Alle Patienten unterzogen sich einer radikalen Prostatektomie. In dieser Studienkohorte konnte gezeigt werden, dass der PCA3-Score bei Patienten mit einem low-volume ($<0,5\text{ml}$ Tumor) und pathologisch unbedeutsamen Prostatakarzinom nach den Epstein-Kriterien signifikant niedriger ist. Die Autoren schlussfolgern, dass der PCA3-Score zusammen mit etablierten Risikofaktoren bei der genannten Tumorausprägung ein Prädiktor sein könnte. Sie glauben, dass unter Einbezug des PCA3-Score eine bessere Selektion von Patienten für die Therapiemodalitäten „Active Surveillance“ und „fokale Therapie“ erfolgen könnte (Auprich et al. 2011b). Van Gils et al. konnten in ihrer Patientenkohorte keine signifikante Korrelation des PCA3-Scores mit dem Gleason-Score, dem pathologischen Tumorstadium oder dem Tumolvolumen zeigen (van Gils et al. 2008). In einer Studie von Hessels et al. wurde von 336 Männern der PCA3-Score mit dem klinischen Stadium, dem Gleason-Score bei Biopsie und nach radikaler Prostatektomie, dem pathologischen Tumorstadium und dem Tumolvolumen korreliert. Es zeigte sich keinerlei signifikanter Zusammenhang (Hessels et al. 2010).

Aufgrund dieser uneinheitlichen Studienergebnisse besteht laut den europäischen Leitlinien die Hauptindikation für den PCA3-Tests darin, bei Patienten mit negativer Prostatastanzbiopsie über eine erneute Biopsie zu entscheiden (Mottet N. 2015).

Schilling et al. haben in einem Review eine erweiterte Anwendung des PCA3-Tests empfohlen. Neben der oben beschriebenen Hauptindikation soll der Einsatz des PCA3-Scores auch bei Patienten mit einem normwertigen PSA-Wert, aber positiver Familienanamnese für ein Prostatakarzinom bei der Entscheidung über eine Prostatastanzbiopsie helfen. Auch bei Patienten mit einem erhöhten PSA-Wert (2,5-10 ng/ml) könnte die Höhe des PCA3-Scores bei der Entscheidungsfindung für oder gegen eine initiale Biopsie von Vorteil sein. Dies gilt auch für Patienten mit einem erhöhten PSA-Wert und Prostatabeschwerden (obstruktive Miktionsymptomatik, Prostatavergrößerung, Entzündung). Zudem könnte der PCA3-Score eine Entscheidungshilfe für oder gegen eine aktive Therapie beziehungsweise für eine „Active Surveillance“ bedingen (Schilling et al. 2010).

Aktuelle Studien beschränken sich nicht mehr auf die PCA3-Bestimmung aus Exprimaturin, sondern erforschen die Nützlichkeit der PCA3-Expression in anderen Materialarten wie z.B. Lymphknotenmetastasen. So konnte z.B. von Tsaur et al. gezeigt werden, daß die PCA3-Genexpression in Lymphknotenmetastasen von Prostatakarzinompatienten deutlich erhöht ist, mit der Tumorzell-dichte korreliert und möglicherweise ein Rückschluss auf die Tumorzelllast gezogen werden kann (Tsaur et al. 2015).

1.2.3. PCA3 und Prostataarchitektur

Die Gewinnung des Exprimaturins für die Bestimmung von PCA3 unterliegt physikalischen Aspekten: Der Nachweis einer erhöhten Menge an PCA3-mRNA im Vergleich zum Referenzgen erfordert den Transfer von Zellmaterial in den Urin. Deshalb sind für die Aussagekraft des Wertes neben den molekularen Aspekten auch physikalische Parameter zu diskutieren. Dabei sind Palpationsdruck und Loslösekraft für das Ausquetschen von Zellen aus dem Gewebsverbund als potenzielle Einflussfaktoren, ebenso wie die zu überwindende Distanz für die Zellen bis zur Harnröhre, zu nennen. Gerade die Lokalisation der Prostatakarzinomareale innerhalb des Prostataräumens im

Bezug zur Harnröhre könnte somit Auswirkungen auf den PCA3-Wert haben. Für diese Parameter liegen bisher nur sehr eingeschränkt Daten vor und PCA3 ist daher damit diesbezüglich unbekanntem Einflussfaktoren unterzogen.

1.3. Fragestellung

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland die häufigste Tumorerkrankung des Mannes (Robert-Koch-Institut 2013). Ergänzend zu den herkömmlichen Früherkennungsuntersuchungen mittels digital-rektaler Palpation, Messung des PSA-Wertes und der transrektalen Ultraschalluntersuchung kann der PCA3-Score wichtige Informationen zur Entscheidung für oder gegen eine Prostatabiopsie liefern. Seit Ende des Jahres 2007 ist der PCA3-Test ein CE-zertifizierter Urinest zur Prostatakarzinomdiagnostik. Der PCA3-Test basiert auf der Analyse von Tumorzell-mRNA im Exprimaturin. Hierzu wird vor Urinabgabe die Prostata digital-rektal von der Basis zum Apex dreimal pro Seitenlappen ausgestrichen. Prostata- und ggf. vorhandene Tumorzellen, werden so mobilisiert und in die prostatistische Harnröhre sezerniert und anschließend über den Urin ausgeschwemmt (Schilling et al. 2010). In Anbetracht dessen, dass die Tumorzellen zunächst in die Harnröhre sezerniert werden müssen, ist es naheliegend, dass die Tumorlokalisierung in der Prostata in Bezug auf die Harnröhre und den *Colliculus seminalis* einen Einfluss auf die Höhe des PCA3-Scores haben könnte. In der Theorie könnte auch die Zahl der sezernierten Tumorzellen direkt mit der Gesamtzahl der Tumorzellen korrelieren. Tumoren der Prostata befinden sich zudem an unterschiedlichen Lokalisationen der Prostata. Etwa 90% der Karzinome befinden sich in der zum Rektum gerichteten peripheren Zone. In der Transitional-Zone entwickeln sich etwa 10% der Prostatakarzinome. In der zentralen Zone kommt es selten zur Karzinomentwicklung (Hautmann 2010). Zudem haben die Patienten häufig nicht nur einen sondern mehrere Tumorareale in der Prostata.

Deshalb sollten in der vorliegenden Arbeit folgende Fragestellungen zu bearbeiten werden:

- Wird die Höhe des PCA3-Scores von der Lokalisation der Tumoren in der Prostata in Bezug auf die Urethra und den *Colliculus seminalis* beeinflusst? Zeigen Urethra-nahe Tumoren einen höheren PCA3-Score und führen periphere Tumoren überhaupt zu einer PCA3-Erhöhung?
- Hat der Gleason-Score einen Einfluss auf die Höhe des PCA3-Scores? Können Unterschiede in der Korrelation von der Höhe des PCA3-Scores zum Gleason-Score der Prostatastanzbiopsie im Vergleich zum Gleason-Score des Prostatektomiepräparates aufgezeigt werden?
- Haben Prostatavolumen, Tumolvolumen und Tumordichte einen Einfluss auf die Höhe des PCA3-Scores?
- Hat die Anzahl der Tumoren in der Prostata einen Einfluss auf den PCA3-Score?
- Korreliert die Höhe des PSA-Wertes mit der Höhe des PCA3-Score?

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Grundlage der vorliegenden Arbeit bildete ein Kollektiv von 55 Patienten mit histologisch nachgewiesenem Prostatakarzinom. Bei diesen Patienten wurden im Zeitraum von 04/2008 bis 07/2008 an der Universitätsklinik für Urologie Tübingen ein PCA3-Test und eine PSA-Wertbestimmung vor einer radikalen retropubischen Prostatovesikulektomie durchgeführt. Von den Patienten sind zudem folgende Daten bekannt: Alter zum Operationszeitpunkt, Gleason-Score der Prostatastanzbiopsie und des Prostatektomiepräparates, TNM-Stadium, Lymphknotenbefall, Prostatavolumen, Tumolvolumen, Anzahl der Tumore und die errechnete Tumordichte.

2.1.1. Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einem stanzbioptisch gesicherten Prostatakarzinom, bei denen vor radikaler Prostatovesikulektomie, ein PCA-3 Test und eine PSA-Wertbestimmung durchgeführt wurde. Weiterhin musste die Aufarbeitung des entsprechenden Prostatektomiepräparates in whole mount - Großflächenschnitten erfolgt sein. Jeder Patient wurde über die Studie ausführlich informiert. Eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme liegt von jedem Patienten vor.

2.1.2. Ausschlusskriterien

Wenn aufgrund der vorliegenden histologischen Großschnittpräparate eine computeranimierte dreidimensionale Rekonstruktion der Prostata nicht möglich war, erfolgte der Ausschluss.

Wenn das PCA3-Assay des Patienten aufgrund einer geringen Zellzahl nicht auswertbar war, wurde der Patienten ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen.

Von ursprünglich 60 ausgewählten Patienten schieden 5 aufgrund dieser Ausschlusskriterien aus dieser Studie aus. Bei 3 Patienten war eine computeranimierte Rekonstruktion der Prostata nicht möglich und bei 2 Patienten war das PCA3-Assay nicht auswertbar.

2.2. Gewinnung und Verarbeitung der Proben

2.2.1. Gewinnung des Exprimaturins, Probenverarbeitung

Vor der Gewinnung des Exprimaturins wurde bei jedem Patienten eine digital-rektale Untersuchung der Prostata durchgeführt. Diese erfolgte nach genau definiertem Protokoll. Die Prostata wurde digital-rektal dreimal pro Seitenlappen von der Basis zum Apex von lateral nach medial ausgestrichen (Abb. 2). Anschließend wurden 20 – 30ml Erststrahlurin von dem Patienten in einem Urinbecher gesammelt. Die Urinprobe wurde unmittelbar danach in ein extra dafür vorgesehenes Röhrchen mit Stabilisationsflüssigkeit überführt (Abb. 2, Progensa™ Urine Specimen Kit, Gen-Probe Inc, San Diego, Kalifornien, USA) (Schilling et al. 2010). Diese Stabilisationsflüssigkeit lysiert die vorhandenen Zellen und stabilisiert die mRNA. Die Proben wurden in dieser Form streng nach Protokoll des Herstellers gelagert und innerhalb von 5 Tagen im Uro-Onkologischen Labor der Universitätsklinik für Urologie Tübingen analysiert.

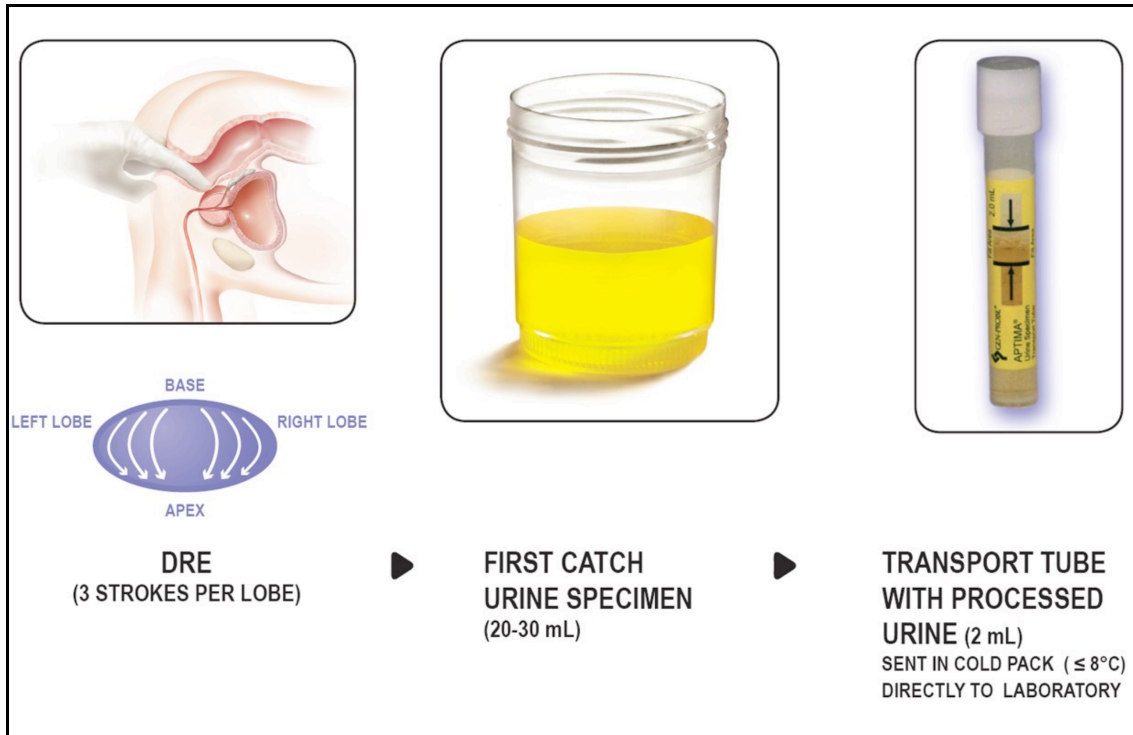


Abbildung 2: Ablauf der Gewinnung von Exprimaturin und Probenvorbereitung für die PCA3-Wertbestimmung, mit freundlicher Genehmigung von Progensa™ über www.pca3.org.

2.2.2. PCA3-Analyse

Für die Bestimmung des PCA3-Scores wurde das Progensa™ PCA3-Assay (Gen-Probe Inc, San Diego, Kalifornien, USA) verwendet. Wie bereits erläutert, wird PCA3 in Prostatakarzinomzellen im Vergleich zu gutartigem Prostatagewebe stark überexprimiert. Es liegt eine mediane 66-fache Überexpression vor. Im Vergleich dazu ist die PSA-Genexpression in malignem und benignem Prostatagewebe ungefähr gleich (Hessels et al. 2003; Hologic 2014). Dies ist die Grundlage dieses kommerziellen Tests. Durch das Progensa™ PCA3-Assay erfolgt die quantitative Messung von PCA3- und PSA-RNA. Die Bestimmung des PCA3-Score erfolgt über die Formel $(\text{PCA3 mRNA})/(\text{PSA mRNA}) \times 1000$. So wird die PCA3-mRNA in Relation zur PSA-mRNA gesetzt. Die Menge der PSA-mRNA lässt Rückschlüsse auf die Zellzahl zu, woraus sich auch die korrekte Durchführung der Probengewinnung ablesen

lässt. Das Assay ist ein *in vitro* Nukleinsäure-Amplifikationstest zum Nachweis von RNA des Prostate Cancer Gene 3. Es verbindet die Technologien Target Capture, transkriptionsvermittelte Amplifikation (Transcription Mediated Amplification, TMA) und Hybridisierungsschutzassay (Hybridization Protection Assay, HPA). Target Capture ist ein Verfahren zur Trennung von Zielmolekülen aus einem Lysat. Dies erfolgt über zum Zielmolekül komplementäre mit magnetischen Partikeln bestückte Nukleinsäuresonden. Die transkriptionsvermittelte Amplifikation ist ein Verfahren zur Vervielfältigung von DNA- und RNA-Proben. Anders als bei der Polymerase-Kettenreaktion können durch diese Amplifikation auch RNA-Proben vervielfältigt werden. Mit dem Hybridisierungsschutzassay werden die vervielfältigten RNAs mit einem Farbstoff markiert und können in Lösung mit einem Lumineszenzdetektor quantitativ bestimmt werden. Das Assay wurde für jede PCA3-Bestimmung streng nach dem Protokoll des Herstellers im Uro-Onkologischen Labor der Universitätsklinik für Urologie Tübingen durchgeführt (Hologic 2014).

Der Cut-Off-Wert für ein positives Testergebnis des PCA3-Tests wird vom Hersteller bei > 35 angegeben.

2.2.3. Bestimmung des PSA-Wertes

Für die Bestimmung des PSA-Wertes wurde das Immulite Immune Assay (Immulite® 2000; Siemens Healthcare Diagnostics, Bad Nauheim, Deutschland) verwendet.

2.2.4. Histologische Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates

Die Aufarbeitung des operativ entnommen Prostatektomiepräparates erfolgte nach dem Stanford-Protokoll (Stamey et al. 1988) im Institut für Pathologie der Universitätsklinik Tübingen. Die Prostata wurde zunächst über 24 Stunden in Formalin (SAV-Formaldehydlösung neutral gepuffert 4,5%, SAV-LP, Flintsbach)

fixiert. Anschließend wurde das Präparat mit einer Aufschnittmaschine (Bizerba V10, Bizerba, Balingen) in Abständen von 3 mm in horizontale Serienschnitte von der Basis bis zum Apex zerteilt (Abb. 3). Jeder zweite Gewebsschnitt wurde für die routinemäßige histopathologische Diagnostik verwendet. Die andere Serie dieser Gewebsschnitte wurde uns freundlicherweise vom Institut für Pathologie der Universitätsklinik Tübingen für die Studie zur Verfügung gestellt. Nach der Dehydrierung der Gewebeschnitte folgte das Einbetten in Paraffin mithilfe von speziellen Gewebe-Einbettkassetten (Makroflow, Mikrom, Walldorf). Pro Paraffinblock wurde jeweils ein etwa 5 µm dünner Großflächenschnitt angefertigt. Dieser wurde auf einen entsprechend großen Objektträger in Sondergröße (Langenbrinck, Teningen, Germany) aufgebracht. Anschließend erfolgte die Hämatoxylin-Eosin (H.E.)- Färbung. Die Gewebsschnitte wurden von dem Facharzt für Pathologie Herrn Dr. med. Claus Hann von Weyhern analysiert. Es erfolgte die histopathologische Untersuchung eines jeden Schnittes. Die Tumorareale wurden exakt farbig umrandet (Abb. 4). Zudem wurden das Lumen der Harnröhre und der Außenumriss der Prostata in einer jeweils anderen Farbe markiert.



Abbildung 3: Lamelliertes Prostata-Präparat gemäß Stanford-Protokoll (Stamey et al. 1988) nach Fixierung in Formalin.

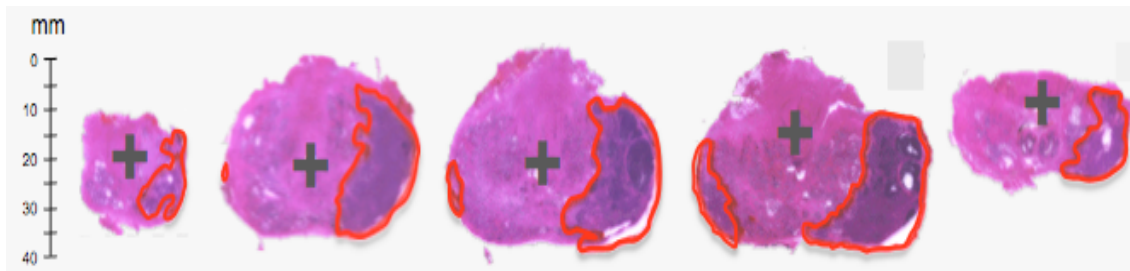


Abbildung 4: Histopathologisch befundete Großflächenschnitte einer Prostata mit markierten multifokalen Tumorarealen. Von apikal links nach basal rechts (Kreuz = Harnröhre).

2.3. 3D-Rekonstruktion der Prostatektomiepräparate

Die aufgearbeiteten Gewebsschnitte wurden in korrekter Reihenfolge positioniert und digitalisiert (MACKEVISION Media Design, Stuttgart, Germany). Es erfolgte für jedes einzelne Prostatektomiepräparat durch die Firma MACKEVISION Media Design eine exakte dreidimensionale Rekonstruktion einschließlich der Prostataoberfläche, der Tumorareale und der Harnröhre (Abb.5). Die mit Maßstab und entsprechenden topografischen Farbmarkierungen versehenen Schnittpräparate wurden mittels eines Scanners (Lexmark, cx510-de, Lexington, USA) eingescannt und dann in einen virtuellen dreidimensionalen Raum eingestellt, in dem die durch die histologische Aufarbeitung bekannten Abstände zueinander eingehalten wurden. Zur Ausrichtung im Rotationsfreiheitsgrad wurden histologische Landmarken herangezogen. Die Ausrichtung in Höhen- und Seitenfreiheitsgrad wurde mittels des Verlaufs der Harnröhre und weiteren anatomischen Landmarken durchgeführt (Abb. 6). Prostata-, Tumorumfang und die Tumordichte wurden im Rahmen der dreidimensionalen Rekonstruktion von der jeweiligen Prostata berechnet.

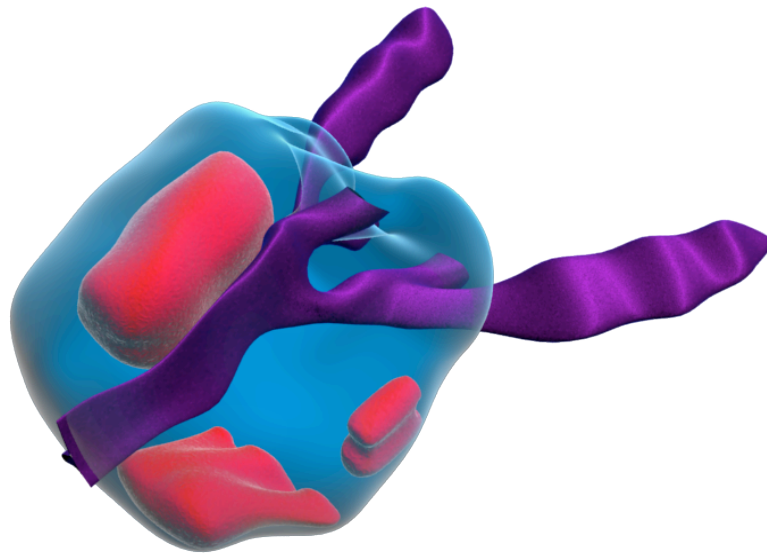


Abbildung 5: Computeranimierte dreidimensionale Rekonstruktion einer Prostata mitsamt den Tumorarealen und der Harnröhre, erstellt und mit freundlicher Genehmigung durch die Firma MACKEVISION Media Design GmbH.

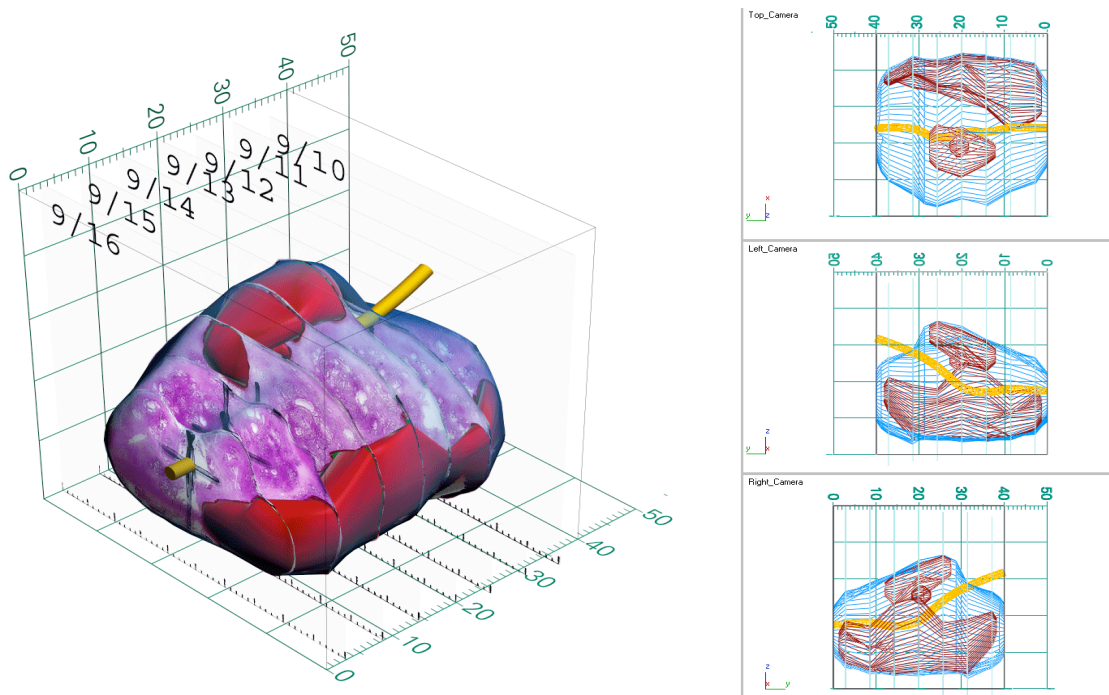


Abbildung 6: Darstellung der Tumorareale einer Prostata, Harnröhre und der Tumorareale in der dreidimensionalen Rekonstruktion in einem Achsenraum mit bekannter Dimension (Einteilung in mm). Die Rekonstruktion erfolgte anhand der histopathologisch befundeten Gewebsschnitte durch die Firma MACKEVISION Media Design GmbH.

2.3.1. Konstruktion von definierten Volumina um Harnröhre und Colliculus seminalis

In die dreidimensional rekonstruierte Prostata (Abb. 5) wurden virtuell 3 konzentrische Röhren um die Harnröhre gelegt. Die Röhren verfolgten den anatomischen Verlauf der Harnröhre und hatten einen Durchmesser von 8 mm, 16 mm und 32 mm. Zudem wurde virtuell ein Kugelvolumen mit einem Durchmesser von 8 mm, 16 mm und 32 mm um den rekonstruierten *Colliculus seminalis* gelegt. Der *Colliculus seminalis* wurde als Punkt zwischen dem apikalen und mittleren Drittel der Harnröhre definiert. Es wurde für jeden Durchmesser (8 mm, 16 mm und 32 mm) in die Röhre, respektive in die Kugel, ragendes Tumervolumen im dreidimensionalen Raum bestimmt. Die Festlegung des Durchmessers von 32 mm erfolgte anhand des Mittelwerts der maximalen Prostatalängen (n=55) und wurde dann jeweils für die Abstufung halbiert. Die Abbildung 7 soll beispielhaft die oben beschriebenen Röhren um die Harnröhre, beziehungsweise vereinfacht dargestellt, im zweidimensionalen Raum den Kreis um die Harnröhre (gelber, bzw. roter Kreis), mit hineinragendem Tumervolumen (gelbe bzw. rote Fläche) demonstrieren (Abb.8). Es ergaben sich damit für verschiedene Durchmesser um die Harnröhre oder den *Colliculus* die jeweiligen Schnittvolumina mit den Tumorarealen im Prostataraum.

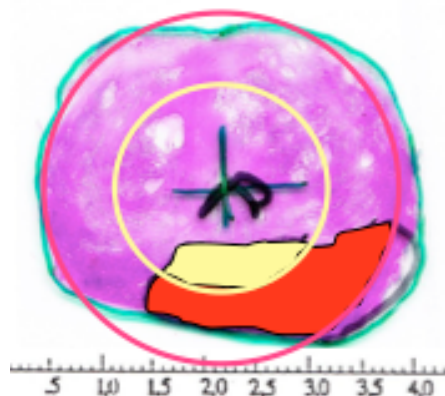


Abbildung 7: Exemplarische Darstellung eines Gewebsschnittes mit eingezeichnetem Kreis (Durchmesser 16mm und 32mm) um die Harnröhre und jeweils markiertem hineinragendem Tumoranteil.

2.4. Statistische Analyse

Die erfassten Daten wurden in Microsoft Excel 2011[®] (Microsoft Germany, Unterschleißheim) tabellarisch zusammengetragen. Die statistische Auswertung erfolgte mit JMP 11[®] (SAS Inc., Cary, NC, USA).

In dieser Arbeit wurden Merkmale mit ordinaler und nominaler Ausprägung untersucht. Um statistische Unterschiede aufzuzeigen, wurden verschiedene Signifikanztests angewendet. Eine Signifikanz liegt vor, wenn der p-Wert kleiner ist als das festgelegte Signifikanzniveau. In dieser statistischen Auswertung wurden die Parameter als signifikant unterschiedlich angesehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% ($p < 0,05$) lag.

In dieser Auswertung wurden folgende statistische Verfahren durchgeführt:

- Zum Vergleich der stetig dargestellten Variable PCA3 in ordinalen oder nominalen Klassen wurde die One-Way Analysis of Variance (ANOVA) verwendet. Im Falle einer nichtparametrischen Verteilung der Variablen kam der Wilcoxon-Kruskall-Wallis-Test zum Einsatz.
- Zum Vergleich eines jeden möglichen Paares bei mehr als zwei Klassen wurde für diese nachgeschalteten nichtparametrischen Vergleiche die Wilcoxon-Methode verwendet.
- Für die Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen zwei stetigen unabhängigen Variablen wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt.

2.5. Dokumentation der erhobenen Daten

Aus den elektronisch gespeicherten Patientenakten wurden retrospektiv personenbezogene Befunde und klinische Daten erfasst. In einer Datenbank wurden für jeden in die Studie eingeschlossenen Patienten die folgenden Daten

erfasst: Alter zum Operationszeitpunkt, präoperativer PSA- und PCA3-Score, Gleason-Score der Prostatastanzbiopsie und des Prostatektomiepräparates, TNM-Stadium, Lymphknotenbefall, Prostatavolumen, Tumolvolumen, Anzahl der Tumore und die errechnete Tumordichte. Nach Abschluss der Evaluation der Patientendaten wurden diese anonymisiert.

2.6. Verwendete Software

- Statistische Auswertung: JMP 11[®] (SAS Inc., Cary, NC, USA)
- Datenbankerstellung: Microsoft Excel 2011[®] MAC (Microsoft Germany, Unterschleißheim)
- Verfassung der Dissertation: Microsoft Word 2011[®] MAC (Microsoft Germany, Unterschleißheim)
- Literaturverwaltung: Endnote[®] X5 MAC (The Thomson Corporation, Toronto, Kanada)

2.7. Datenschutz

Die Patientendaten wurden unter strengen Datenschutzauflagen und unter Beachtung des Datenschutzgesetzes sowie der ärztlichen Schweigepflicht erfasst. Die Daten wurden nach Abschluss der Akten-Erhebung anonymisiert.

2.8. Ethikvotum

Zur Studiendurchführung erfolgte die Erstellung eines genauen Prüfplans. Die Studienziele wurden definiert und der Inhalt der Arbeit durch wissenschaftliche Hintergrundinformationen dargestellt. Zudem waren Informationen über die Studiendauer, Studienpopulation, Patientenrekrutierung, durchgeführte Untersuchungsmethoden, die Einhaltung des Datenschutzes und die Finanzierung des Projekts im Prüfplan enthalten. Der Prüfplan wurde der Tübinger Ethikkommission zur Begutachtung vorgelegt. Der Prüfplan erhielt unter der Projektnummer: 167/2008B01 ein positives Ethik-Votum.

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

Grundlage der vorliegenden Arbeit bildete ein Kollektiv von 55 Patienten mit histologisch nachgewiesenem Prostatakarzinom. Bei diesen Patienten wurde im Zeitraum von 04/2008 bis 07/2008 an der Universitätsklinik für Urologie Tübingen eine radikale Prostatektomie durchgeführt. Die vorliegenden Daten eines jeden Patienten umfassten folgende Parameter: Alter zum Operationszeitpunkt, präoperativer PSA-Wert, präoperativer PCA3-Score, Gleason-Score der Prostatastanzbiopsie und des Prostatektomiepräparates, TNM-Stadium, Lymphknotenbefall, Prostatavolumen, Tumolvolumen, Anzahl der Tumore und die errechnete Tumordichte.

3.1.1. Altersverteilung

Das mittlere Alter des Patientenkollektivs betrug zum Zeitpunkt der Operation 65 Jahre mit einer Standardabweichung von 6,1 Jahren. Der Median lag bei 66 Jahren. Der jüngste in die Studie eingeschlossene Patient war zum Operationszeitpunkt 49 Jahre und der älteste Patient 78 Jahre.

3.1.2. Präoperativer PSA-Wert

Der Mittelwert des präoperativ gemessenen PSA-Werts betrug in dem Patientenkollektiv 8,2 ng/ml (Median: 6,3 ng/ml) mit einer Standardabweichung von 5,6 ng/ml und bewegte sich im Bereich von 2-31 ng/ml.

3.1.3. PCA3-Scores

Der Median des PCA3-Scores lag bei 48. Der Mittelwert des PCA3-Scores betrug 62,7, der Standardfehler (SEM) 7,1 und die Standardabweichung 52,8. Die Werte des PCA3-Scores lagen zwischen 5 und 233. Drei Patienten zeigen einen Wert von > 200 und drei Patienten einen Wert < 10 . Der Cut-Off-Wert für ein positives Testergebnis des PCA3-Tests wird bei > 35 angegeben. Demnach haben in unserer Studienpopulation 61,8% (34) Patienten ein positives Testergebnis und 38,2% (21) Patienten ein negatives Testergebnis.

3.1.4. Gleason-Score

3.1.4.1. Gleason-Score der Prostatastanzbiopsie

Der Gleason-Score der Prostatastanzbiopsie bewegte sich in der Spanne von Gleason-Score 5 bis 8. Im Einzelnen stellte sich die Verteilung folgendermaßen dar (Tab. 2):

Tabelle 2: Detaillierte Darstellung des Gleason-Scores der Prostatastanzbiopsie

Gleason-Score	Anzahl
5	4
6	15
7a	20
7b	12
8	4
	n= 55

Dementsprechend lag bei 70,9% (39) der Patienten ein Gleason-Score $\leq 7a$ und bei 29,1% (16) der Patienten ein Gleason-Score $\geq 7b$ vor.

3.1.4.2. Gleason-Score des Prostatektomiepräparates

Der Gleason-Score des Prostatektomiepräparates bewegte sich in der Spanne von Gleason-Score 5 bis 9. Im Einzelnen stellte sich die Verteilung folgendermaßen dar (Tab. 3):

Tabelle 3: Detaillierte Darstellung des Gleason-Scores der Prostatektomiepräparate

Gleason-Score	Anzahl
5	2
6	16
7a	9
7b	18
8	6
9	4
	n= 55

Dementsprechend lag bei 49,1% (27) der Patienten ein Gleason-Score \leq 7a und bei 50,9% (28) der Patienten ein Gleason-Score \geq 7b vor.

3.1.5. Histopathologische Aufarbeitung in T- und N-Stadium sowie Tumoranzahl in der Prostata

Nach histopathologischer Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates lag das T-Stadium im Bereich zwischen T2a und T3b (Tab. 4). Ein Lymphknotenbefall (N1) wurde bei 2 Patienten verzeichnet.

Tabelle 4: Detaillierte Darstellung des T-Stadiums der Patienten

T- Stadium	Anzahl der Patienten
T2a	2
T2b	1
T2c	35
T3a	15
T3b	2
	n= 55

In der histopathologischen Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates zeigte sich die Tumoranzahl im Median bei 3. Es lagen minimal 1 und maximal 7 Tumorlokalisationen in den Präparaten vor.

3.1.6. Prostata- und Tumolvolumen sowie Tumordichte

Prostata-, Tumolvolumen und die Tumordichte (Tumolvolumen/Prostataavolumen) wurden im Rahmen der dreidimensionalen Rekonstruktion der Prostata berechnet.

In diesem Patientenkollektiv lag der Mittelwert des Prostataavolumens bei 31,6 cm³ mit einer SEM von 15,4 cm³. Das mediane Prostataavolumen lag bei 28,5 cm³, das Minimale bei 12,8 cm³ und das Maximale bei 95,4 cm³.

Neben dem Prostataavolumen wurde für jedes einzelne Prostatektomiepräparat das gesamte, in der jeweiligen Prostata vorhandene, Tumolvolumen berechnet. Dieses lag im Mittel bei 2 cm³ mit einer SEM von 2,2 cm³. Das mediane Tumolvolumen lag bei 1,4 cm³, das Minimale bei 0,05 cm³ und das Maximale bei 9,9 cm³. In Anlehnung an die Auswertung von Nakanishi et al. (Nakanishi et al. 2008) erfolgt die Aufteilung der Tumorumfänge in 3 Gruppen (Tab. 5).

Tabelle 5: Detaillierte Darstellung der Aufteilung der Tumorumfänge der Patienten in Anlehnung an die Einteilung von Nakanishi et al. (Nakanishi et al. 2008)

Tumorumfang in cm ³	Anzahl der Patienten
< 0,5	8
0,5 - 2	32
> 2	15
	n= 55

Die Tumordichte wurde als Tumorumfang in cm³/Prostatavolumen in cm³ definiert. Der Mittelwert des Patientenkollektivs lag bei 0,073 und einer Standardabweichung von 0,073. Der Median lag bei 0,052. Das Minimum bei 0,001 und das Maximum bei 0,352.

3.2. Korrelation des PCA3-Score mit den klinischen Daten

3.2.1. Korrelation von PCA3- und Gleason-Score

Im Vergleich der Parameter untereinander zeigte sich weder für den Gleason-Score der Prostatastanzbiopsie ($p= 0,81$), noch für den Gleason-Score des Prostatektomiepräparates ($p= 0,55$) eine signifikante Korrelation mit der Höhe des PCA3-Scores (Abb. 8 und 10). Median und Mittelwert aufgeschlüsselt nach Gleason-Score zeigen Tabelle 6 und 8. Auch im paarweisen Vergleich der Gleason-Scores untereinander zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (Tab. 7 und 9). Erfolgte die Aufteilung des Gleason-Score 7 in die Subgruppe 7a und 7b ergab sich ebenfalls weder für die Prostatastanzbiopsie ($p= 0,22$) noch für das Prostatektomiepräparat ($p= 0,37$) eine signifikante Korrelation mit der Höhe des PCA3-Score (Abb. 9 und 11).

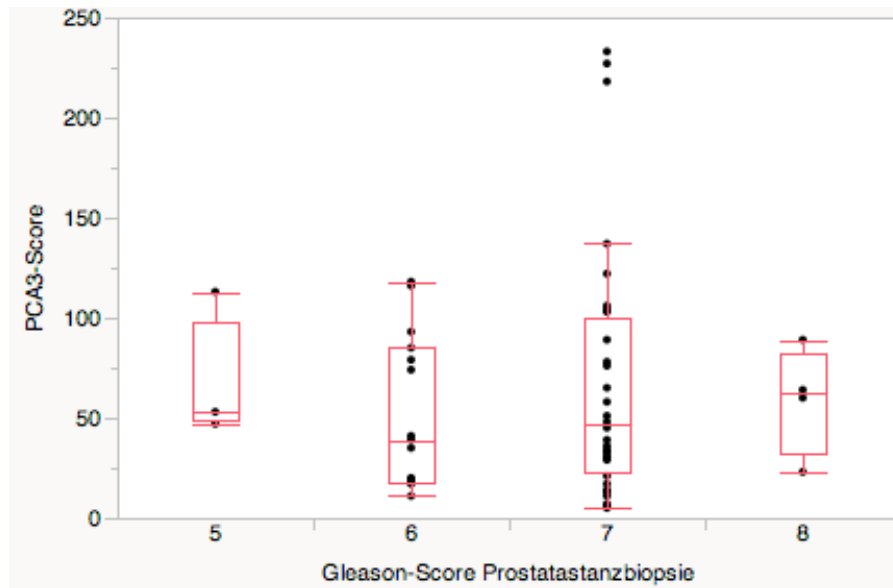


Abbildung 8: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit des Gleason-Scores der Prostatanzbiopsie (n= 55; p= 0, 81).

Tabelle 6: Übersicht zu Median und Mittelwert des PCA3-Scores aufgeschlüsselt nach Gleason-Score der Prostatanzbiopsie.

Gleason-Score	Median (PCA3-Score)	Mittelwert \pm SEM (PCA3-Score)
5	53	66,5 \pm 15,6
6	39	52,2 \pm 9,8
7	46,5	67,6 \pm 11,1
7a	43,5	54,2 \pm 11,5
7b	74,5	89,9 \pm 21,9
8	62	59,0 \pm 13,6

Tabelle 7: Nichtparametrischer paarweiser Vergleich des Gleason-Scores der Prostatastanzbiopsie in Bezug auf den PCA3-Score.

Paarung		p-Wert
Gleason-Score	Gleason-Score	
8	6	0,5822
7	6	0,7321
8	7	0,8013
8	5	0,8845
6	5	0,3417
7	5	0,4654



Abbildung 9: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit der Subgruppe 7a und 7b des Gleason-Scores 7 der Prostatastanzbiopsie (n= 32; p= 0,22).

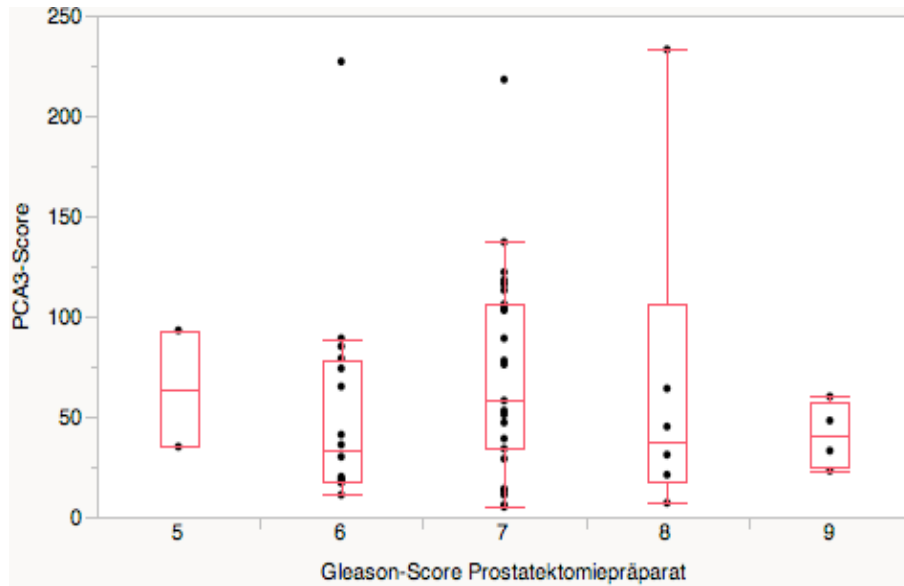


Abbildung 10: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit des Gleason-Scores des Prostatektomiepräparates (n= 55; p= 0,55).

Tabelle 8: Übersicht zu Median und Mittelwert des PCA3-Scores aufgeschlüsselt nach Gleason-Score des Prostatektomiepräparates.

Gleason-Score	Median (PCA3-Score)	Mittelwert \pm SEM(PCA3-Score)
5	64	64,0 \pm 29,0
6	33	52,8 \pm 13,5
7	58	70,7 \pm 9,6
7a	78	77,4 \pm 11,1
7b	51	76,8 \pm 14,1
8	38	66,8 \pm 34,2
9	40,5	41,0 \pm 8,2

Tabelle 9: Nichtparametrischer paarweiser Vergleich des Gleason-Scores des Prostatektomiepräparates in Bezug auf den PCA3-Score.

Paarung		p-Wert
Gleason-Score	Gleason-Score	
7	6	0,1708
7	5	0,8972
9	6	0,8131
8	6	0,8537
9	8	0,9151
8	5	0,6171
9	5	0,4875
8	7	0,4139
6	5	0,3607
9	7	0,2755

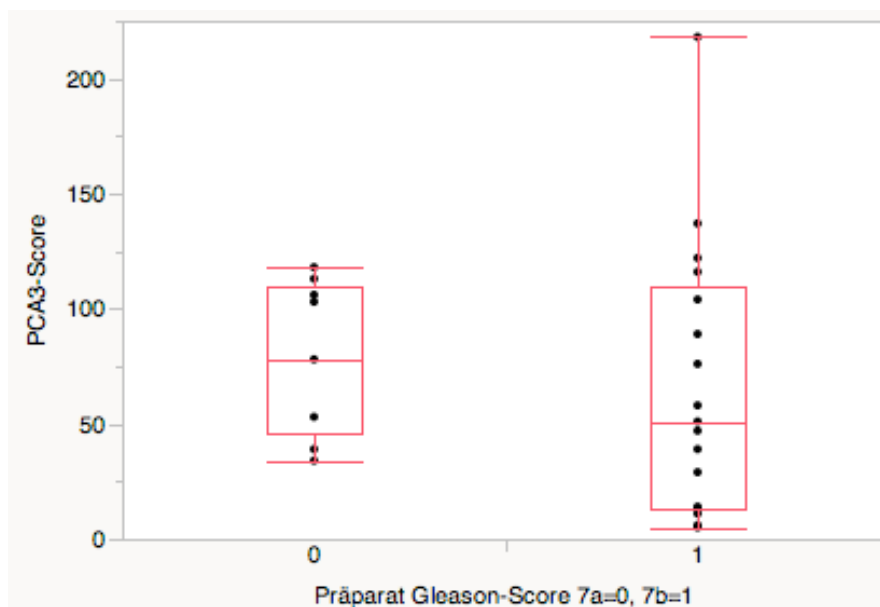


Abbildung 11: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit der Subgruppe 7a und 7b des Gleason-Scores 7 des Prostatektomiepräparates (n= 27; $p= 0,37$).

Wird der Gleason-Score in weniger aggressive Tumoren mit einem Gleason-Score < 7 und aggressive Tumoren mit einem Gleason-Score > 6 eingeteilt, zeigt sich ebenfalls keine Korrelation mit dem PCA3-Score (Abb. 12 und 13). Die Einteilung erfolgte in Anlehnung an Marks et al. und Nakanishi et al. (Marks et al. 2007; Nakanishi et al. 2008).

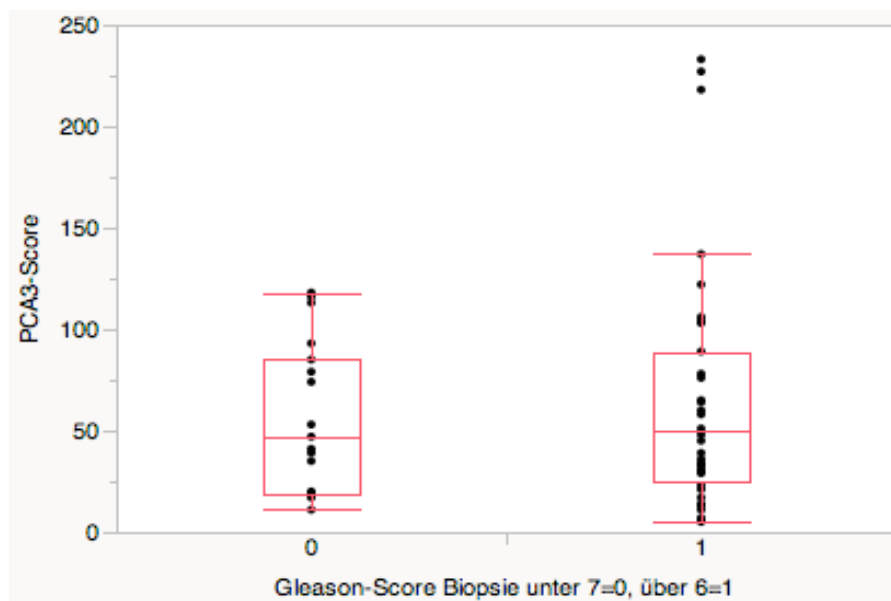


Abbildung 12: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit vom Gleason-Score ($<7 = 0$ und $>6 = 1$) der Prostatastanzbiopsie ($n = 55$; $p = 0,89$).

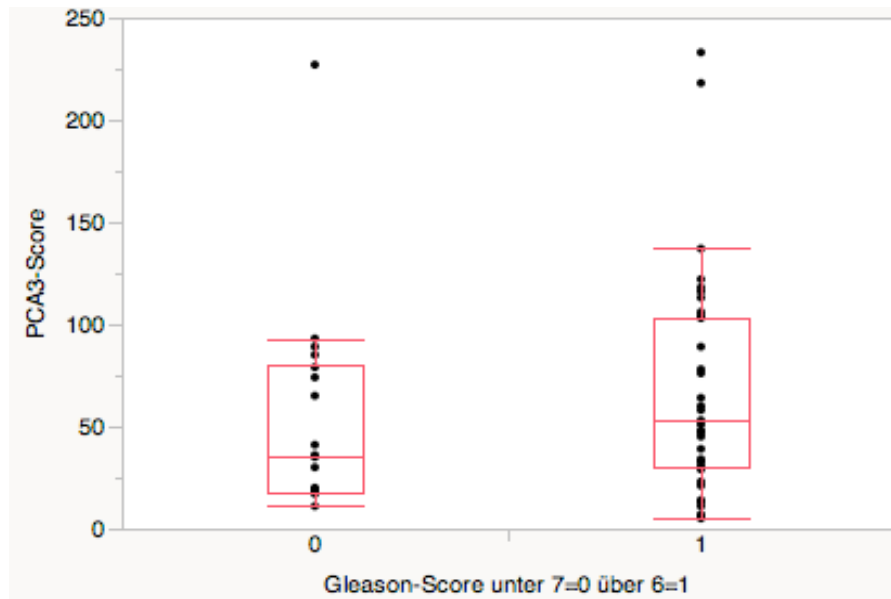


Abbildung 13: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores im Vergleich zum Gleason-Score (<7= 0 und >6= 1) des Prostatatektomiepräparates (n= 55; p= 0,29).

3.2.2. Korrelation von PCA3-Score und PSA-Wert

Die Analyse ergibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des PCA3-Scores und der Höhe des PSA-Werts ($n= 55$; $p= 0,17$; Abb. 14).

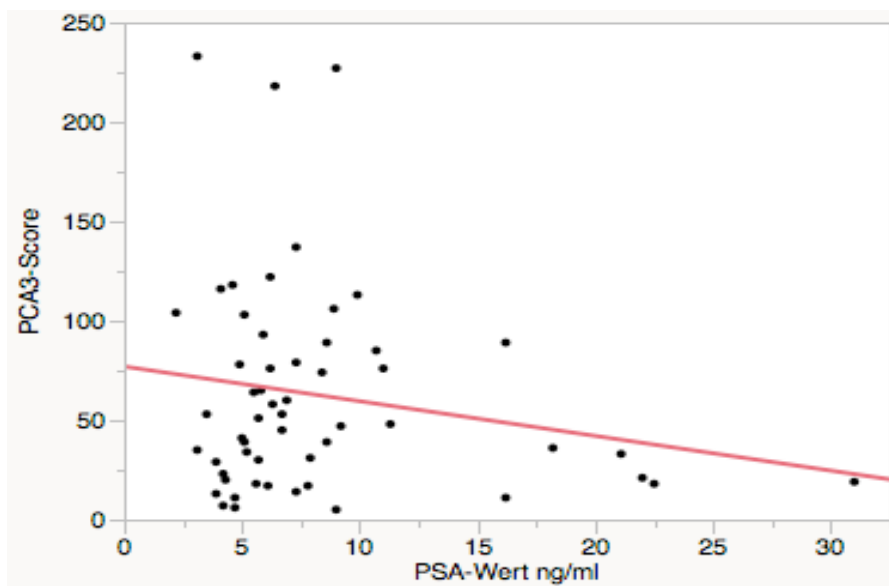


Abbildung 14: Lineare Regressionsanalyse des PCA3-Scores in Bezug zum PSA-Wert in ng/ml ($p= 0,18$; $r^2= 0,034$ $n= 55$). Die lineare Anpassung ist in rot eingezeichnet.

3.2.3. Korrelation des PCA3-Scores mit der D`Amico Klassifikation

Es erfolgte die Einteilung der Studienkohorte anhand der D`Amico Risikoklassifikation in niedriges ($PSA \leq 10$ ng/ml und ein Gleason-Score 6 und cT Kategorie cT1c, 2a), intermediäres ($PSA > 10-20$ ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie cT2b) und hohes Risiko ($PSA > 20$ ng/ml oder Gleason-Score ≥ 8 oder cT-Kategorie cT2c) (Deutsche Krebsgesellschaft 2014). Die drei Risikogruppen zeigten keine Korrelation zur Höhe des PCA3-Scores ($n= 55$; $p= 0,58$; Abb. 15). Median und Mittelwert des PCA3-Scores aufgeschlüsselt nach

D`Amico Klassifikation zeigt Tabelle 10. Auch ein paarweiser Vergleich der D`Amico Klassifikation zeigt keine Korrelation zur Höhe des PCA3-Scores (Tab. 11).

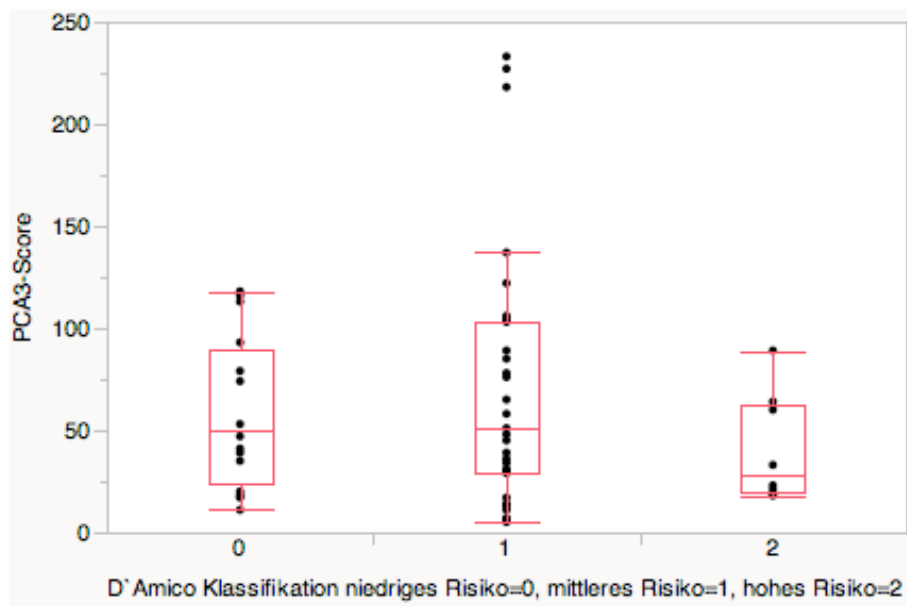


Abbildung 15: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit zur D`Amico Klassifikation (n= 55; p= 0,58).

Tabelle 10: Übersicht von Median und Mittelwert des PCA3-Scores aufgeschlüsselt nach der D`Amico Klassifikation.

D`Amico Klassifikation	Median (PCA-Score)	Mittelwert \pm SEM (PCA3-Score)
Niedriges Risiko	50	57,9 \pm 9,2
Mittleres Risiko	51	70,7 \pm 11,3
Hohes Risiko	28	40,9 \pm 9,4

Tabelle 11: Nichtparametrischer paarweiser Vergleich der D`Amico Klassifikation in Bezug auf den PCA3-Score.

Paarung		p-Wert
D`Amico Klassifikation	D`Amico Klassifikation	
1	0	0,9821
2	0	0,3911
2	1	0,3131

3.2.4. Korrelation des PCA3-Scores mit der Tumoranzahl

Die Analyse ergibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem PCA3-Score und der Anzahl der Tumoren in der Prostata (n= 55; p= 0,20; Abb. 16). Auch ein paarweiser Vergleich der Tumoranzahlen zeigt größtenteils keine Korrelation zur Höhe des PCA3-Scores. Vergleicht man Prostata mit fünf Tumoren mit solchen mit nur einem Tumor, zeichnet sich ein Trend in Bezug auf die Höhe des PCA3-Score zu höheren PCA3-Werten bei höherer Tumoranzahl ab (p= 0,016; Tab. 13). Bei 5 der 55 Patienten zeigten sich 5 Tumoren und der Mittelwert des PCA3-Scores lag bei diesen Patienten bei 108,4. Bei 9 von 55 Patienten zeigte sich lediglich ein Tumorfokus. Der Mittelwert des PCA3-Scores lag in dieser Gruppe bei 37,9. Dieser Trend setzt sich jedoch in der Studienpopulation bei 6 und 7 Tumoren in der Prostata nicht fort. Eine Übersicht über Median und Mittelwert des PCA3-Scores aufgeschlüsselt nach der Tumoranzahl zeigt Tabelle 12.

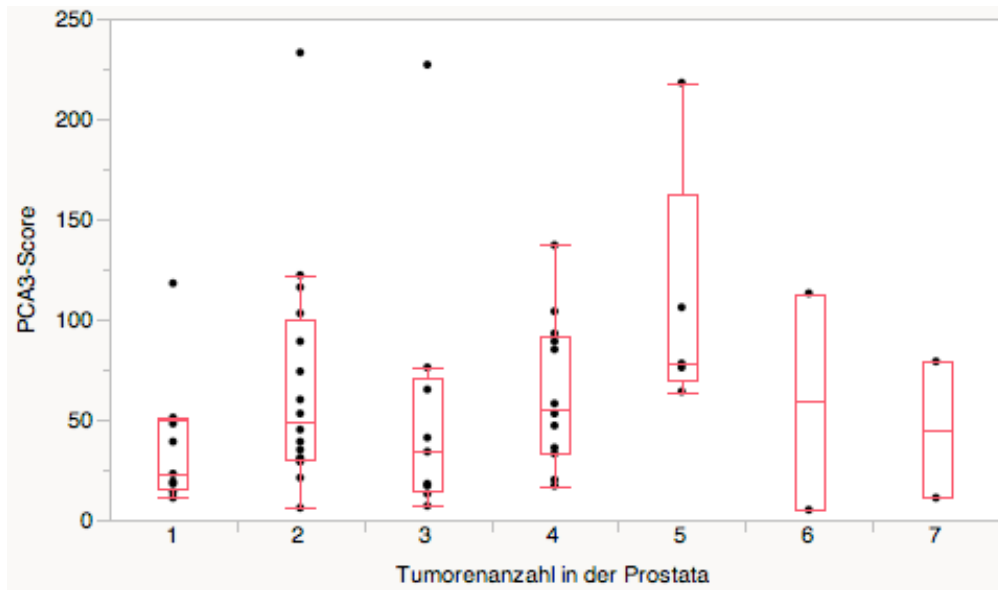


Abbildung 16: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit zur Anzahl der Tumoren in der Prostata (n= 55; p= 0, 20).

Tabelle 12: Übersicht von Median und Mittelwert des PCA3-Scores aufgeschlüsselt nach der Tumoranzahl.

Tumoranzahl	Median (PCA3-Score)	Mittelwert \pm SEM (PCA3-Score)
1	23	37,9 \pm 11,2
2	49	67,9 \pm 14,0
3	34	55,3 \pm 22,9
4	55,5	64,3 \pm 10,7
5	78	108,4 \pm 28,3
6	59	59 \pm 54,0
7	45	45 \pm 34,0

Tabelle 13: Nichtparametrischer paarweiser Vergleich der Anzahl der Tumoren in der Prostata in Bezug auf den PCA3-Score.

Paarung		p-Wert
Tumoranzahl	Tumoranzahl	
5	1	0,0164*
5	2	0,1074
2	1	0,1006
4	1	0,0817
5	3	0,0529
5	4	0,1547
4	3	0,1768
4	2	0,8345
3	1	0,9648
7	1	1,0000
7	3	1,0000
7	6	1,0000
6	4	0,9273
6	1	0,9062
6	3	0,9062
6	5	0,8465
7	5	0,5613
6	2	0,7254
7	2	0,6229
7	4	0,4113
3	2	0,2696

3.2.5. Korrelation des PCA3-Scores mit dem Prostata- und Tumolvolumen

Die Analyse zeigt keinen Zusammenhang des PCA3-Scores in Bezug auf das Prostataavolumen ($p=0,32$; $n=55$). Ebenso zeigt sich in unserer Studienkohorte der PCA3-Score unabhängig zum Tumorgesamtvolumen ($p= 0,62$; $n= 55$; Abb. 17). Auch nach Einteilung der Gesamttumervolumina in 3 Gruppen *idem* zu Nakanishi et al. (Nakanishi et al. 2008) findet sich keine Korrelation (Abb. 18 und Tab. 15). Die Tumordichte (Tumolvolumen/ Prostataavolumen) steht ebenfalls in keinem Zusammenhang mit der Höhe des PCA3-Scores ($p= 0,99$; $n= 55$).

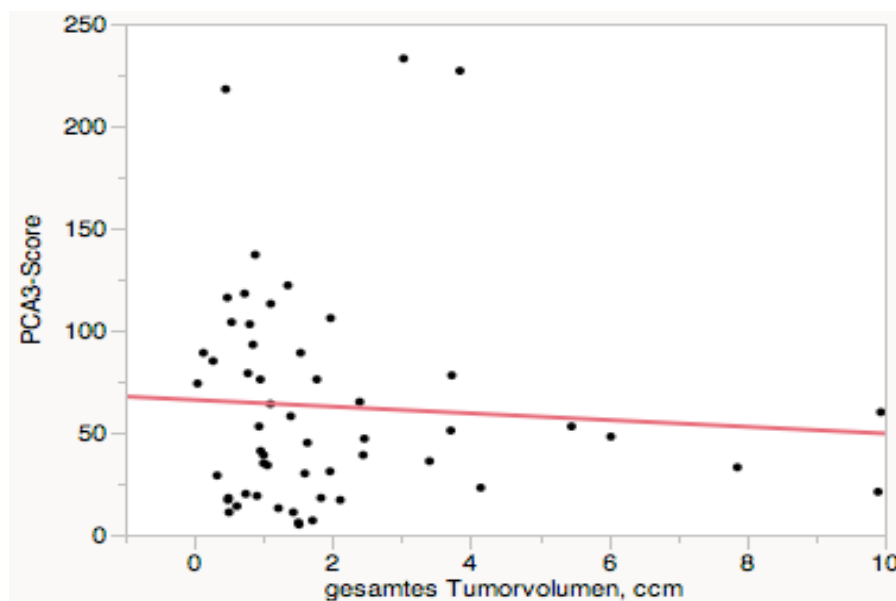


Abbildung 17: Lineare Regressionsanalyse des PCA3-Scores in Bezug zum Tumorgesamtvolumen in cm^3 , $p= 0,62$; $r^2= 0,005$; $n= 55$. Die lineare Anpassung ist in rot eingezeichnet.

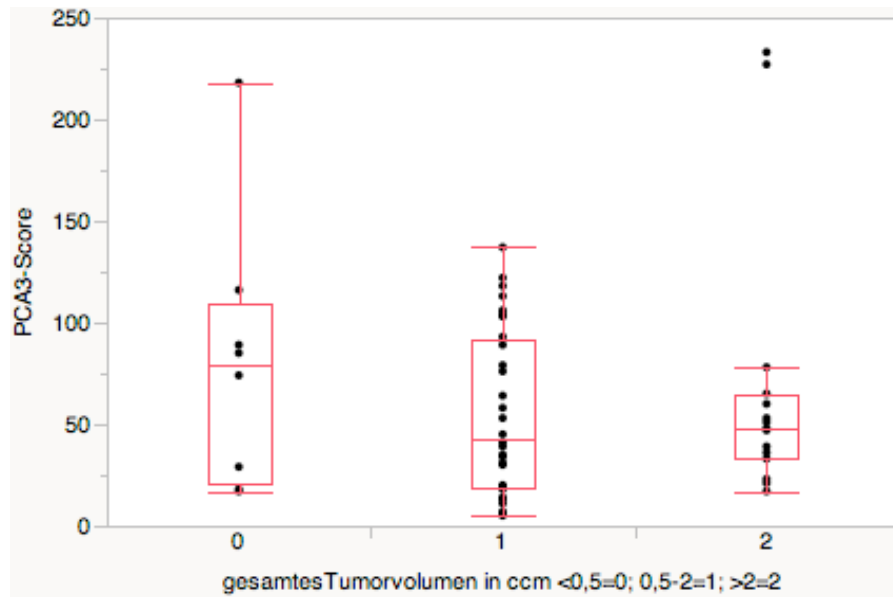


Abbildung 18: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit zum gesamten Tumolvolumen in cm^3 unter Berücksichtigung der Einteilung in 3 Gruppen ($n=55$; gesamtes Tumolvolumen $<0,5=0$; $0,5-2=1$; $>2=2$).

Tabelle 14: Übersicht Median und Mittelwert des PCA3-Scores aufgeschlüsselt nach Tumolvolumen.

Tumolvolumen	Median (PCA3-Score)	Mittelwert \pm SEM (PCA3-Score)
$< 0,5 \text{ cm}^3$	79,5	$80,6 \pm 23,5$
$0,5-2 \text{ cm}^3$	43	$55,3 \pm 7,2$
$> 2 \text{ cm}^3$	48	$68,7 \pm 17,5$

Tabelle 15: Nichtparametrischer paarweiser Vergleich der Tumervolumina bei Einteilung in 3 Gruppen (gesamtes Tumervolumen $<0,5=0$; $0,5-2=1$; $>2=2$) in Bezug auf den PCA3-Score.

Paarung		p-Wert
Gruppe	Gruppe	
2	1	0,6399
2	0	0,6055
1	0	0,4268

3.3. Korrelation des PCA3-Scores mit dem Tumervolumen und der Tumurlage in Bezug auf die Harnröhre und den *Colliculus seminalis*

In die dreidimensional rekonstruierte Prostata wurden virtuell 3 konzentrische Röhren um die Harnröhre gelegt. Die Röhren verfolgten den anatomischen Verlauf der Harnröhre und hatten einen Durchmesser von 8 mm, 16 mm und 32 mm. Zudem wurde virtuell ein Kugelvolumen mit einem Durchmesser von 8 mm, 16 mm und 32 mm um den rekonstruierten *Colliculus seminalis* gelegt. Der *Colliculus seminalis* wurde als Punkt zwischen dem apikalen und mittleren Drittel der Harnröhre definiert. Es wurde für jeden Durchmesser (8 mm, 16 mm und 32 mm) in die Röhre, respektive in die Kugel, ragendes Tumervolumen der 55 Prostatektomiepräparate im dreidimensionalen Raum bestimmt und in Bezug zur Höhe des PCA3-Scores gesetzt.

Bei 15 von 55 Patienten ragte bereits bei einem konzentrischen Röhrendurchmesser von 8 mm um die Harnröhre Tumorgewebe in diese virtuell konstruierte Röhre. In einem konzentrischen Röhrendurchmesser von 16 mm zeigte sich bei 43 von 55 Prostatektomiepräparaten Tumorgewebe. Bei einem konzentrischen Röhrendurchmesser von 32 mm zeigte sich in jedem Präparat Tumorgewebe. Um eine etwaige Abhängigkeit von der Höhe des PCA3-Scores und der Entfernung des Tumors zur Harnröhre aufzuzeigen, erfolgte die

Korrelation dieser Parameter. Die Daten wurden in 2 Gruppen geteilt und miteinander korreliert. Die eine Gruppe enthielt die Daten, ob in der virtuellen konzentrischen Röhre mit einem Durchmesser von 8mm und 16mm Tumorzellen enthalten (Tumor enthalten= 1) war. In der zweiten Gruppe war in den jeweiligen Röhrendurchmessern kein Tumorzellen (kein Tumor= 0) enthalten. Für diese zwei Gruppen wurde die Höhe des PCA3-Scores evaluiert. Der Median des PCA3-Scores in der Gruppe 0 (kein Tumor im Röhrendurchmesser von 8mm) lag bei 53 (MW= 61,2 ±7,0) und in der Gruppe 1 (Tumor im Röhrendurchmesser von 8mm) bei 47,5 (MW= 66,9 ±19,6). Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang von der Höhe des PCA3-Scores zur Tumorzellenlage bei einem Durchmesser von 8 mm ($p= 0,64$; Abb. 19). Der Median des PCA3-Scores in der Gruppe 0 (kein Tumor im Röhrendurchmesser von 16mm) lag bei 53 (MW= 58,5 ±12,2) und in der Gruppe 1 (Tumor im Röhrendurchmesser von 16mm) bei 47,5 (MW= 64,0 ±8,6). Es zeigte sich keine Korrelation von der Höhe des PCA3-Scores zur Tumorzellenlage bei einem Durchmesser von 16 mm ($p= 0,88$; Abb. 20). Für den Röhrendurchmesser von 32mm wurde die Berechnung nicht durchgeführt, da in jeder Prostata bei diesem Röhrendurchmesser Tumorzellen enthalten war.

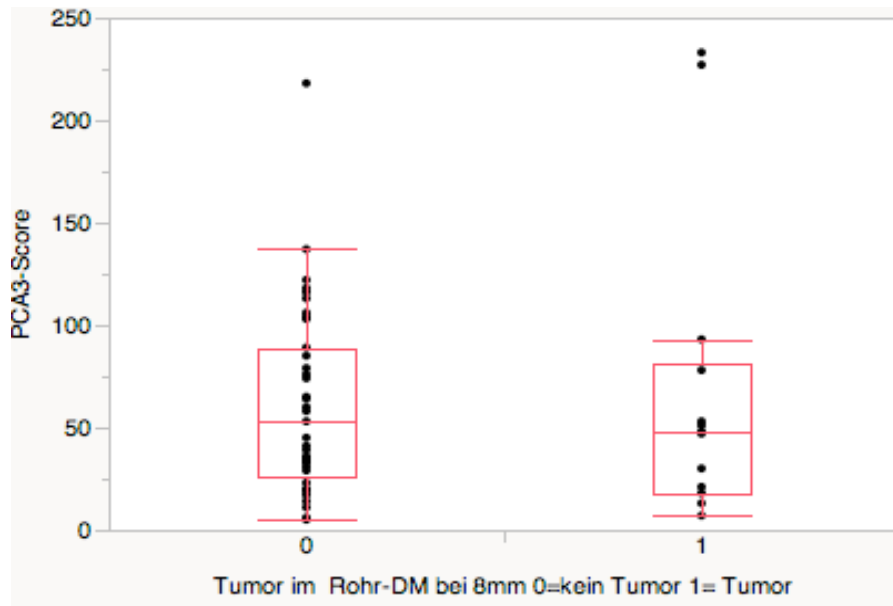


Abbildung 19: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit zur Tumoralage bei einem Röhrendurchmesser von 8 mm (kein Tumor =0; Tumor vorhanden =1), $p=0,64$.

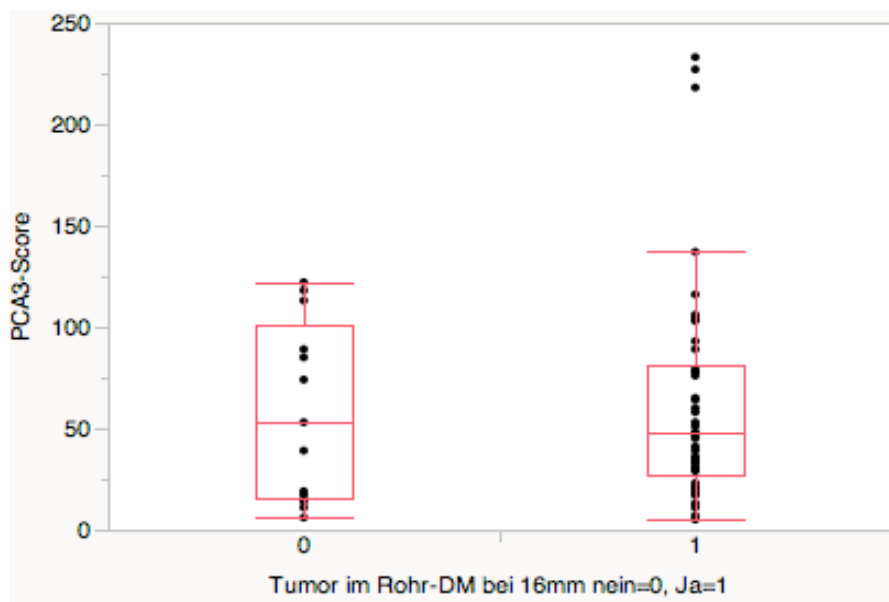


Abbildung 20: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit zur Tumoralage bei einem Röhrendurchmesser von 16 mm (kein Tumor =0; Tumor vorhanden =1), $p=0,88$.

Wurde ein Kugeldurchmesser von 8 mm um den *Colliculus seminalis* gelegt, ragte nur bei 2 von 55 Patienten Tumorgewebe in diese virtuelle Kugel. Bei einem Kugeldurchmesser von 16 mm zeigte sich bei 28 von 55 Prostatektomiepräparaten Tumorgewebe in der Kugel. Bei einem Kugeldurchmesser von 32 mm fand sich nur in 2 Präparaten von 55 Präparaten kein Tumorgewebe.

Auch diese Daten wurden in 2 Gruppen geteilt und miteinander korreliert. Die eine Gruppe enthielt die Daten, ob in dem virtuellen Kugeldurchmesser von 8mm und 16mm Tumolvolumen enthalten (Tumor enthalten= 1) war. In der zweiten Gruppe war in den jeweiligen Kugeldurchmessern kein Tumolvolumen (kein Tumor= 0) enthalten. Für diese zwei Gruppen wurde die Höhe PCA3-Scores evaluiert. Der Median des PCA3-Scores in der Gruppe 0 (kein Tumor im Kugeldurchmesser von 8mm) lag bei 47 (MW= 59,8 ±6,7) und in der Gruppe 1 (Tumor Kugeldurchmesser von 8 mm) bei 137,5 (MW= 137,5 ±89,5). Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang von der Höhe des PCA3-Scores zur Tumorage bei einem Durchmesser von 8 mm ($p= 0,24$; Abb. 21). Der Median des PCA3-Scores in der Gruppe 0 (kein Tumor im Kugeldurchmesser von 16mm) lag bei 61 (MW= 62,7 ±7,4), in der Gruppe 1 (Tumor im Kugeldurchmesser von 16mm) bei 39 (MW= 62,7 ±11,9). Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang von der Höhe des PCA3-Scores zur Tumorage bei einem Durchmesser von 16 mm ($p= 0,32$; Abb. 22). Der Median des PCA3-Scores in der Gruppe 0 (kein Tumor im Kugeldurchmesser von 32 mm) lag bei 100,5 (MW= 100,5 ±15,5), in der Gruppe 1 (Tumor im Kugeldurchmesser von 32mm) bei 47 (MW= 61,2 ±7,3). Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang von der Höhe des PCA3-Scores zur Tumorage bei einem Durchmesser von 32 mm ($p= 0,13$; Abb. 23).

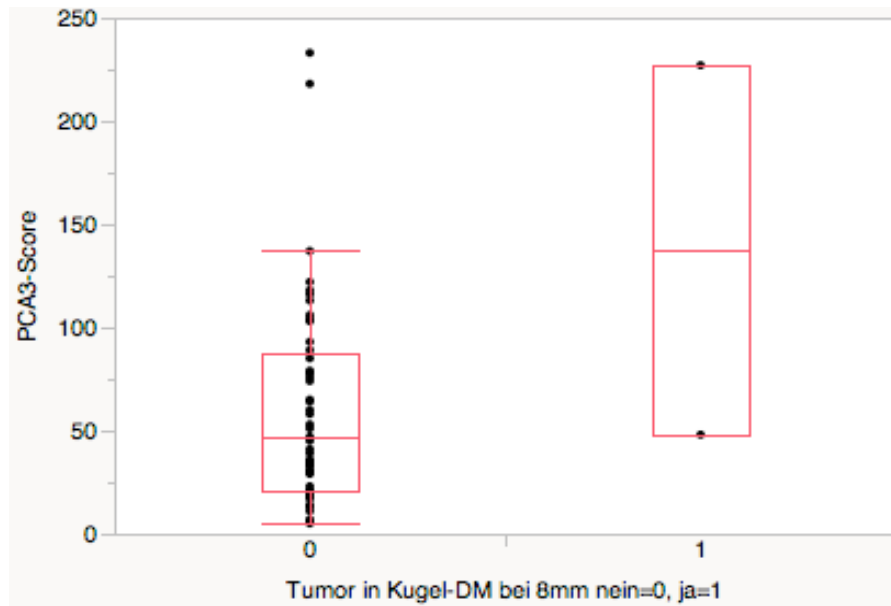


Abbildung 21: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit zur Tumorlage bei einem Kugeldurchmesser von 8 mm (kein Tumor =0; Tumor vorhanden =1), $p=0,24$.

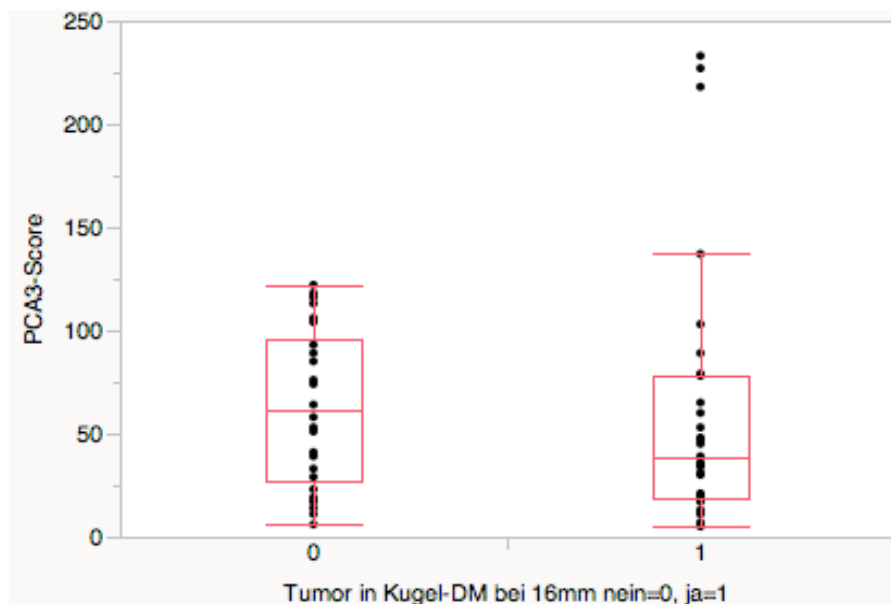


Abbildung 22: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit zur Tumorlage bei einem Kugeldurchmesser von 16 mm (kein Tumor =0; Tumor vorhanden =1), $p=0,32$.

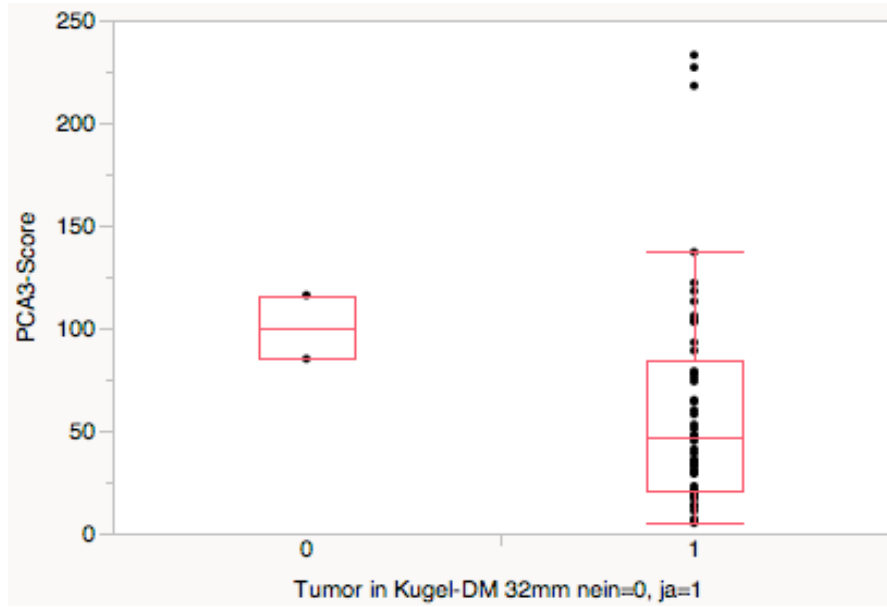


Abbildung 23: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit zur Tumorlage bei einem Kugeldurchmesser von 32 mm (kein Tumor =0; Tumor vorhanden =1), $p=0,13$.

4. Diskussion

Der PCA3-Test basiert auf der Analyse von Tumorzell-mRNA im Exprimaturin. Hierzu erfolgt vor der Urinabgabe das digital-rektale Ausstreichen der Prostata nach vorgegebenem Schema. Prostata- und ggf. vorhandene Tumorzellen, werden so mobilisiert und in die prostatistische Harnröhre sezerniert. Anschließend geben die Patienten eine Urinprobe ab, so dass die Zellen mit dem Urin ausgeschwemmt werden.

Die vorliegende Arbeit sollte untersuchen, ob die Tumorlokalisation in der Prostata in Bezug auf die Harnröhre und den *Colliculus seminalis* eine Auswirkung auf die Höhe des PCA3-Scores hat. Hierzu erfolgte die 3D-Rekonstruktion jeder Prostata mitsamt allen Tumoren und dem Bezug zur Harnröhre respektive zum *Colliculus seminalis*. Der Ansatz, die Aussagekraft des PCA3-Scores in Beziehung zur Lage der Tumoren zu überprüfen, stellt ein Novum in der Evaluation von PCA3-basierter bzw. unterstützter Prostatakarzinomdetektion dar.

In der Literatur wird die Korrelation des PCA3-Scores mit diversen diagnostischen und prognostischen Parametern wie unter anderem dem PSA-Wert, Gleason-Score, Multifokalität und Tumolvolumen kontrovers diskutiert. Auch die Differenzierung zwischen signifikantem und insignifikantem Prostatakarzinom stößt in der Diagnostik oft an ihre Grenzen. Nicht alle, durch ein Screening identifizierten Patienten, entwickeln ein behandlungsbedürftiges Prostatakarzinom (Bul et al. 2013). Diese Arbeit beschäftigt sich daher zudem mit dem Zusammenhang des PCA3-Scores und klinischen sowie histopathologischen Parametern und gliedert die Ergebnisse dieser Arbeit in die aktuelle Literatur ein.

4.1. Zusammenhang des PCA3-Scores mit klinischen Parametern

4.1.1. Korrelation des PCA3-Scores mit dem Gleason-Score

Es wurde überprüft, ob der PCA3-Score mit dem Gleason-Score korreliert und somit Rückschlüsse auf die Tumoraggressivität zulässt. In der untersuchten Patientenkohorte (n=55) wurde der Zusammenhang zwischen dem PCA3-Score und dem Gleason-Score der Prostatastanzbiopsie sowie dem Gleason-Score des Prostatektomiepräparates untersucht. Es zeigte sich in beiden Analysen kein Zusammenhang zwischen der Höhe des PCA3-Scores und dem Gleason-Score (Prostatastanzbiopsie: $p= 0,81$; Prostatektomiepräparat: $p= 0,55$). In Anlehnung an die Studien von Marks et al. und Nakanishi et al. erfolgte die Einteilung des Gleason-Scores in 2 Gruppen im Hinblick auf weniger aggressive Tumoren mit einem Gleason-Score < 7 und aggressivere Tumoren mit einem Gleason-Score > 6 (Marks et al. 2007; Nakanishi et al. 2008). Es zeigte sich in unserer Kohorte keine Abhängigkeit von dem PCA3-Score und dem in 2 Gruppen eingeteilten Gleason-Score. In der Veröffentlichung von Marks et al. konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen dem PCA3-Score von Patienten mit einem Gleason-Score < 7 und > 6 (Marks et al. 2007) detektiert werden. Van Gils et al. bestätigten dieses Ergebnis in ihrer unabhängigen Patientenkohorte (van Gils et al. 2008). In einer Studie von Hessels et al. wurde der PCA3-Score mit dem Gleason-Score bei Biopsie und nach radikaler Prostatektomie korreliert. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (Hessels et al. 2010). Im Gegensatz zu den bisher genannten Ergebnissen war in einer Arbeit von Nakanishi et al. ein höherer PCA3-Score mit einem höheren Gleason-Score assoziiert ($p= 0,005$). Diese signifikante Korrelation zeigte sich jedoch nur bei der Auswertung des Gleason-Scores der Prostatektomiepräparate. Bei den Prostatastanzbiopsien ergab sich keine Korrelation von höherem PCA3-Score und höherem Gleason-Score (Nakanishi et al. 2008). Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen konnten Haese et al. in ihrer Studienkohorte eine signifikante Assoziation von einem höheren PCA3-

Score bei Patienten mit einem Gleason-Score über 6 in der Prostatastanzbiopsie nachweisen (Haese et al. 2008).

Die Annahme, dass ein höherer PCA3-Score mit einem aggressiveren Tumor im Zusammenhang stehen könnte, beruht auf der Hypothese, dass bei zunehmender Dedifferenzierung und invasivem Wachstum die Prostatakarzinomzellen einfacher in die Drüsenkanälchen der Prostata bei der digital-rektalen Abtastung übertreten können (van Gils et al. 2008; Aupricht et al. 2011a; Ploussard et al. 2011). Jedoch konnte in den meisten Studien diese Hypothese nicht bestätigt werden (Auprich et al. 2011a). Als möglicher Erklärungsansatz für dieses Ergebnis wäre denkbar, dass bei zunehmender Dedifferenzierung von Tumorzellen genetische und molekularchemische Eigenschaften verloren gehen und es somit zu einer verminderten Genexpression kommen könnte. Hieraus könnte bei zunehmender Dedifferenzierung des Prostatakarzinoms ein Abfall des PCA3-Scores resultieren. Sollte sich diese Hypothese in Studien bestätigen, wäre ein blinder diagnostischer Bereich bei hochentarteten Prostatakarzinomzellen denkbar.

Das Ergebnis dieser Promotionsarbeit bestätigt den aktuellen Konsensus, dass es in der klinischen Überprüfung keinen Zusammenhang zwischen dem PCA3-Score und dem Gleason-Score der Prostatastanzbiopsie bzw. dem Gleason-Score des Prostatektomiepräparates gibt. Der PCA3-Test kann dementsprechend unabhängig von der Tumoraggressivität im Sinne des Gleason-Scores eine Aussage über das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms treffen. Die Annahme, dass der PCA3-Score mit dem Gleason-Score korreliert und damit Rückschlüsse auf die Tumoraggressivität zulässt, wird in unserer Studienkohorte nicht bestätigt.

4.1.2. Korrelation des PCA3-Scores mit dem PSA-Wert, dem Prostatavolumen und dem Tumolvolumen

Es wurde überprüft, ob der PCA3-Score mit dem Prostata- und Tumolvolumen korreliert, in diesem Zusammenhang soll auch eine mögliche Korrelation mit dem PSA-Wert geprüft werden. In unserer Studienpopulation zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem PCA3-Score und dem Prostatavolumen ($p=0,32$). Ebenso zeigte sich keine Abhängigkeit von der Höhe des PSA-Wertes ($p=0,17$). Unsere Ergebnisse bestätigen somit die Befunde früherer Studien.

Während der PSA-Wert abhängig vom Prostatavolumen war, zeigte sich der PCA3-Score unabhängig von Prostatavolumen und PSA-Wert (Haese et al. 2008). Auch bei Deras et al. waren das Prostatavolumen und der PCA3-Score zwei voneinander unabhängige Faktoren (Deras et al. 2008).

In den Ergebnissen unserer Studienkohorte war der PCA3-Score ebenfalls unabhängig vom Tumorgesamtvolumen ($P=0,62$). Auch nach Einteilung der Gesamttumorumfänge in 3 Gruppen (Tumorumfang $<0,5 \text{ cm}^3$; $0,5-2 \text{ cm}^3$; $>2 \text{ cm}^3$) *idem* zur Einteilung von Nakanishi et al. (Nakanishi et al. 2008) findet sich keine Korrelation. In unserer Kohorte zeigte sich bei größerem Tumorumfang kein höherer PCA3-Score. Van Gils et al. zeigten in ihrer Patientenkohorte ebenfalls keine signifikante Korrelation des PCA3-Scores mit dem Tumorumfang (van Gils et al. 2008).

Die Hypothese, dass ein größeres Tumorumfang zu einem erhöhten PCA3-Score führt, beruht auf der Annahme, dass aufgrund einer größeren Tumorumfang bei der digital-rektalen Abtastung mehr PCA3 freigesetzt wird (Auprich et al. 2011a). In der Theorie könnte zudem die Anzahl der sezernierten Tumorzellen direkt mit der Gesamtzahl der Tumorzellen korrelieren. Die Ergebnisse dieser Promotionsarbeit können diese Theorie jedoch nicht bestätigen. Die Annahme einer Korrelation von Tumorumfang, Prostatavolumen, PSA-Wert mit der Höhe des PCA3-Scores wird in unserer Studienkohorte verworfen.

Die hierzu kontrovers erscheinenden Ergebnisse von Nakanishi et al. zeigten in ihrer Studienpopulation (n= 96) eine signifikante Abhängigkeit des PCA3-Scores von dem gesamten Tumolvolumen. Das Tumolvolumen wurde in dieser Studie in Anlehnung an Chen et al. wie folgt berechnet: „0,4 x length x width x cross section thickness“ (Chen et al. 2003). In unserer Studie erfolgte jedoch eine genaue Berechnung des Tumolvolumens innerhalb der 3D-Rekonstruktion und nicht eine Annäherung wie mit der oben genannten Formel. Dies könnte zu den unterschiedlichen Ergebnissen führen. Nakanishi et al. zeigten, dass kleinere Tumorumfänge $<0,5 \text{ cm}^3$ einen niedrigeren PCA3-Score aufweisen als Tumoren mit einem Volumen von $0,5\text{-}2 \text{ cm}^3$ und Tumoren $>2 \text{ cm}^3$. Sie konnten jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Höhe des PCA3-Score zwischen den Gruppen mit einem Tumolvolumen von $0,5\text{-}2 \text{ cm}^3$ und Tumoren $>2 \text{ cm}^3$ aufweisen. Sie zeigten also lediglich, dass kleine Tumoren $<0,5 \text{ cm}^3$ niedrigere PCA3-Werte haben (Nakanishi et al. 2008). Bei genauer Betrachtung des Titels des Artikels „PCA3 Molecular Urine Assay Correlates With Prostate Cancer Tumor Volume: Implication in Selecting Candidates for Active Surveillance“ wird die Kernaussage der Arbeit nicht vollständig wiedergespielt und impliziert eine Überinterpretation.

In einer Studie von Aupich et al. wurden 304 Patienten mit einem bioptisch gesicherten Prostatakarzinom eingeschlossen. Alle Patienten unterzogen sich einer radikalen Prostatektomie. In dieser Studienkohorte konnte gezeigt werden, dass der PCA3-Score bei Patienten mit einem low-volume ($<0,5 \text{ ml}$) Tumor und nach den Epstein-Kriterien pathologisch unbedeutenden Prostatakarzinomen signifikant niedriger ist. Die Autoren schlussfolgerten, dass der PCA3-Score zusammen mit etablierten Risikofaktoren bei der genannten Tumorausprägung ein Prädiktor für ein insignifikantes Prostatakarzinom sein könnte. Sie glaubten, dass unter Einbezug des PCA3-Score eine bessere Selektion von Patienten für die Therapiemodalitäten Active Surveillance und für eine fokale Therapie erfolgen könnte (Auprich et al. 2011b).

Auch wenn in dieser Promotionsarbeit in Bezug auf Tumorgröße, Prostatagröße und PSA-Wert keine Korrelation festgestellt werden konnte und kontroverse

Studienergebnisse aufgezeigt wurden, sollte in weiteren Studien geprüft werden, ob die Kombination von PCA3-Score und weiteren prognostischen Markern im Rahmen von Vorhersageschemata bestimmten Patientengruppen als Entscheidungshilfe in der Therapiefindung dienen könnten. Zudem sollte weiter geprüft werden, ob durch die Diagnostik eine weitere Differenzierung zwischen signifikantem und insignifikantem Prostatakarzinom möglich ist, um Übertherapien zu vermeiden.

4.1.3. Korrelation des PCA3-Scores mit der Tumoranzahl

Es wurde überprüft, ob der PCA3-Score mit der Tumoranzahl in der Prostata korreliert. In unserer Studienpopulation zeigte sich kein Zusammenhang von der Höhe des PCA3-Scores zur Tumoranzahl in der Prostata ($n= 55$; $p= 0,20$). Auch ein paarweiser Vergleich der Tumoranzahlen zeigte größtenteils keine Korrelation zur Höhe des PCA3-Scores. Vergleich man Prostaten mit 5 Tumoren mit Prostaten mit nur einem Tumor zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Höhe des PCA3-Scores ($p= 0,016$). Dies ist jedoch bei geringer Fallzahl lediglich als Trend zu werten und bedarf weiterer Abklärung. Dieser Trend setzt sich zudem in unserer Studienpopulation bei 6 und 7 Tumoren in der Prostata nicht fort.

Das Prostatakarzinom ist für sein multifokales Wachstum bekannt. Es stellt damit besondere Anforderungen an Diagnostik und Therapie (Delacroix et al. 2010). Die Multifokalität beschreibt, wie auch in unserer Studienpopulation vorhanden, das synchrone Vorliegen multipler Tumorherde. In der Studie von Stamatiou et al. sowie Noguchi et al. stellte diese keinen Risikofaktor hinsichtlich des biologischen Tumorverhaltens dar (Noguchi et al. 2003; Stamatiou et al. 2009). Andreoiu et al. zeigten in ihrem Review, dass bei 60-90% der Patienten ein multifokales Prostatakarzinom vorliegt. Das multifokal auftretende Prostatakarzinom erschwert jedoch das Staging im klinischen Alltag und die damit verbundene Therapiewahl und die prognostische Genauigkeit (Andreoiu et al. 2010).

Vlaeminck-Guillem et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass der PCA3-Score positiv mit einer bilateralen und multifokalen Infiltration eines Prostatakarzinoms korreliert. In der multivariaten Analyse zeigte sich der PCA3-Score als unabhängiger Faktor für die Multifokalität ($p=0,012$). Diese Ergebnisse könnten einen Benefit für die Patientenselektion im Sinne einer Active Surveillance oder einer fokalen Therapie bei unifokalem und unilateralem Tumorgeschehen bedeuten (Vlaeminck-Guillem et al. 2011). Gerade in Bezug auf die fokale Therapie wird aktuell von Sivaraman und Barret ein neues individualisiertes Konzept zur Wahl der fokalen Therapiemodalität aufgrund der Tumorlokalisierung in der Prostata diskutiert. Bei posterioren Tumoren wird aufgrund der Nähe zum Rektum die Durchführung einer hochfokussierten Ultraschall (HIFU)-Therapie empfohlen. Aufgrund der transperinealen Erreichbarkeit von anterioren Tumoren eignet sich hier besonders die Anwendung einer Kryoablation. Die apikalen Tumoren sollten bevorzugt mit einer Brachytherapie behandelt werden, da für dieses Verfahren geringe Inkontinenzraten bekannt sind (Sivaraman et al. 2016). Die fokale Therapie gewinnt zunehmend an Aufmerksamkeit als minimalinvasive Therapiemethode mit geringer Morbidität als Alternative zur konventionellen Behandlung bei einem selektionierten Patientenkollektiv (Klotz 2015). Sollte sich in weiteren Studien das Ergebnis von Vlaeminck-Guillem et al. bestätigen, könnte dies im Zusammenhang mit einer Bildgebung zur Tumorlokalisierung zu einer personalisierten Therapiemöglichkeit bei unifokalem und unilateralem Tumorgeschehen führen.

Die Hypothese, dass der PCA3-Score mit der multifokalen Tumoranzahl in der Prostata korreliert, kann in unserer Studie nicht bestätigt werden. Diese sollte jedoch in Folgearbeiten mit einer größeren Kohorte erneut aufgegriffen werden, um Patienten gegebenenfalls weitere Therapiemodalitäten im Sinne einer fokalen Therapie oder Active Surveillance zu eröffnen.

4.2. Korrelation von PCA3-Score und Tumorlage

In Anbetracht der Tatsache, dass die Tumorzellen durch die digital-rektale Untersuchung zunächst mobilisiert und dann in die Harnröhre sezerniert werden müssen, ist es naheliegend, dass die Tumorlokalisation in der Prostata in Bezug auf die Harnröhre und den *Colliculus seminalis* einen Einfluss auf die Höhe des PCA3-Scores haben könnte.

In der vorliegenden Arbeit ragte bereits bei 15 von 55 Patienten, bei einem konzentrischen Röhrendurchmesser von 8 mm um die Harnröhre, Tumorgewebe in die virtuell konstruierte Röhre. In einem konzentrischen Röhrendurchmesser von 16 mm zeigte sich bei 43 von 55 Prostatektomiepräparaten eingewachsenes Tumorgewebe. Bei einem konzentrischen Röhrendurchmesser von 32 mm zeigte sich in jedem Präparat Tumorgewebe. Es wurde für jeden Durchmesser analysiert, ob der PCA3-Score signifikant unterschiedlich ist, wenn Tumorgewebe im Durchmesser vorhanden ist oder nicht. Es zeigte sich bei keinem Durchmesser ein Zusammenhang zur Höhe des PCA3-Scores (bei 8mm Durchmesser $p=0,64$, bei 16mm $p=0,88$).

Wurde ein Kugeldurchmesser von 8mm um den *Colliculus seminalis* gelegt, ragte nur bei 2 von 55 Patienten Tumorgewebe in diese virtuelle Kugel. Bei einem Kugeldurchmesser von 16 mm zeigt sich bei 28 von 55 und bei einem Kugeldurchmesser von 32 mm bei 53 von 55 Prostatektomiepräparaten Tumorgewebe in der Kugel. Es wurde für jeden Durchmesser analysiert, ob der PCA3-Score signifikant unterschiedlich ist, wenn Tumorgewebe im Kugeldurchmesser vorhanden ist oder nicht. Es zeigte sich bei keinem Durchmesser ein Zusammenhang zur Höhe des PCA3-Scores (bei 8 mm Kugeldurchmesser $p=0,24$, bei 16 mm $p=0,32$, bei 32 mm $p=0,13$).

Es zeigte sich damit in unserer Studienkohorte, dass die Tumorlage in der Prostata keine Auswirkung auf die Höhe des PCA3-Scores hat. Dies bedeutet, dass Harnröhren- und *Colliculus*-nahe Tumoren zu keiner höheren PCA3-Expression führen als peripherere Tumoren. Dementsprechend können auch

sehr periphere gelegene Tumoren durch den PCA3-Test detektiert werden. Die Tumorage stellt damit keine Limitation des PCA3-Scores dar.

Zudem kann man bei peripherer Tumorkalisation auch von einem kleineren Tumolvolumen in der Prostata ausgehen. In dieser Hinsicht konnte schon zuvor gezeigt werden, dass das Tumolvolumen keine Auswirkung auf die Höhe des PCA3-Scores zeigt.

In der Literatur finden sich bisher keine Daten zur Korrelation der Tumorage und dem PCA3-Score. Die für die vorliegende Arbeit generierte Hypothese, dass die Tumorkalisation in der Prostata in Bezug zu Harnröhre und *Colliculus seminalis* einen Einfluss auf die Höhe des PCA3-Scores haben könnte, wurde in dieser Studie damit nicht bestätigt.

Zur Diagnostik des Prostatakarzinoms liegt die Bedeutung der Tumorage vielen Evaluationsstudien der Prostatastanzbiopsie und deren Limitation zu Grunde. Prostatakarzinome in der Transitional-Zone (TZ) haben signifikant niedrige Detektionsraten mit der Prostatastanzbiopsie als Tumoren in der peripheren Zone (PZ). Vor allem im Bereich der Mitte der Prostata (TZ 63% vs. PZ 80%) und der Basis (TZ 50% vs. PZ 80%) (Augustin et al. 2003). Iremashvili et al. zeigten in ihrer Studienkohorte mit 1441 Patienten, dass ein Karzinom in der Transitional-Zone deutlich häufiger aufgrund der Tumorkalisation zu R1 Befunden bei radikalen Prostatektomien führt. Die Information über die Tumorage könnte dementsprechend wichtige Informationen für die Therapieplanung und Durchführung aufzeigen (Iremashvili et al. 2012).

Auch vor Durchführung einer fokalen Kryotherapie eines Prostatakarzinoms ist die Tumorage gerade in Bezug zur Harnröhre von immenser Bedeutung. Harnröhrennahe Tumoren bergen ein deutlich erhöhtes Risiko für thermische Schäden der Urethra, obwohl während der Kryotherapie ein wärmender Katheter in die Harnröhre eingelegt wird, um diese zu vermeiden. In einer Studie von Padilha et al. wurde untersucht, ob es präoperative Prädiktoren gibt, welche die Nähe eines Tumors zur Harnröhre vorhersagen könnten. Sie

konnten in ihrer Studienkohorte zeigen, das bei Patienten mit hohen präoperativen PSA-Werten in Kombination mit einem hohen Prozentanteil an Tumor in den Stanzbiopsien und nachgewiesenem Prostatakarzinom im Apex eine Tumornähe zur Harnröhre wahrscheinlich ist (Padilha et al. 2013).

Ein Diagnostikum, welches die Tumorage in der Prostata vorhersagen könnte, würde vermutlich zu einer besseren Selektion der Therapieoptionen für den Patienten führen und eine personalisierte Behandlung begünstigen.

Dennoch hat auch ein Test, wie der PCA3-Test, welcher unabhängig von der Tumorage auf ein existierendes Tumorgeschehen hinweisen kann ebenfalls große Vorteile. Die Lage der Tumoren in der Prostata hat in unserer Studie keine Limitation des Testverfahrens ergeben. Unter anderem könnten mit herkömmlichen Verfahren schlechter detektierbare Tumoren durch die zusätzliche PCA3-Diagnostik deutlich besser erkannt werden. Die Kombination von diagnostischen Parametern ist dementsprechend von großer Bedeutung.

Hansen et al. entwickelten in ihrer Studie ein PCA3-basiertes Nomogramm. Es erfolgte die Kombination des PCA3-Scores mit klinisch etablierten Risikofaktoren für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Es zeigte sich bei Kombination aus PCA3-Score, PSA-Wert, Ergebnis der digital-rektalen Untersuchung und Prostatavolumen eine deutlich bessere Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms vor initialer Stanzbiopsie als ohne Hinzunahme des PCA3-Scores (Hansen et al. 2013).

In einer aktuellen Studie zeigt sich ebenfalls die Relevanz der Kombination von diagnostischen Verfahren zur Tumordetektion. Es ergaben sich Hinweise auf die diagnostische Wertigkeit des prostatakarzinomspezifischen Biomarkers PCA3 in Zusammenschau mit dem PI-RADS- Score in der Auswertung der multiparametrischen MRT-Bildgebung der Prostata an. In der Studienkohorte (n=49) von Kaufmann et al. zeigte sich, dass die diagnostische Unsicherheit des PI-RADS-Score 3, bei dem das Vorliegen eines klinisch signifikanten

Karzinoms als fragwürdig (unklarer Befund) gilt, durch das Hinzuziehen des PCA3-Scores (Cut-Off 35) zur Vermeidung von unnötigen Prostatastanzbiopsien führen könnte (Kaufmann et al. 2015).

Da es das optimale Verfahren ohne Limitationen für Screening und Diagnostik vermutlich aufgrund der Komplexität und Multifokalität von Tumoren nicht geben wird, wird die Kombination von Tumordetektionsverfahren weiterhin an Wichtigkeit gewinnen.

4.2.1. Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen der Lage eines Prostatakarzinoms innerhalb des Prostatarumes und dem für den entsprechenden Patienten ermittelten PCA3 Wert gefunden werden. Damit kann die (periphere) Lage eines Prostatakarzinoms als ein potenziell möglich erscheinender Einflussfaktor für die artifizielle Modulation des PCA3-Scores durch die Ergebnisse dieser Arbeit ausgeschlossen werden.

Der PCA3-Score muss in der Diagnostik des Prostatakarzinoms also nicht zwingend für periphere und damit auch häufiger kleinvolumige Prostatakarzinome mit der Gefahr von artifiziell zu niederen Werten und damit falsch negativen Befunden verbunden werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit ändern in keiner Weise die klinische Anwendung des PCA3-Tests. Sie erlauben die bisherige Anwendung weiterhin, da eine mögliche Limitation in der Aussagekraft des PCA3-Scores widerlegt wurde.

5. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Ergänzend zu den herkömmlichen Früherkennungsuntersuchungen mittels digital-rektaler Palpation und Messung des PSA-Wertes kann der PCA3-Score wichtige Informationen zur Entscheidung für oder gegen eine Prostatabiopsie liefern. Der PCA3-Test basiert auf der Analyse von Tumorzell-mRNA im Exprimaturin. Als Exprimaturinmarker unterliegt seine Gewinnung bestimmten physikalischen Aspekten. Neben Palpationsdruck und Loslösekraft für das Ausquetschen von Zellen als potenzielle Einflussfaktoren ist vor allem die für die Zellen zu überwindende Distanz bis zur Harnröhre zu nennen. Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit geprüft, ob die Höhe des PCA3-Scores von der Lokalisation der Tumoren in der Prostata in Bezug auf die Urethra und den *Colliculus seminalis* beeinflusst wird.

Von 55 Patienten wurde das Prostatektomiepräparat nach dem Stanford-Protokoll aufgearbeitet. Für jedes einzelne Prostatektomiepräparat wurde eine exakte dreidimensionale Rekonstruktion einschließlich der Prostataoberfläche, der Tumorareale und der Harnröhre erstellt. Um die Harnröhre wurden virtuell 3 konzentrische Röhren mit einem Durchmesser von 8 mm, 16 mm und 32 mm gelegt. Um den *Colliculus seminalis* wurden Kugelvolumina mit 8 mm, 16 mm und 32 mm virtuell gelegt. Damit entstanden für die verschiedenen Durchmesser um die Harnröhre bzw. den *Colliculus* die jeweiligen Schnittvolumina zwischen dem Volumen der Tumorareale im Prostataraum und den Röhren- respektive Kugelvolumina. Diese Schnittvolumina dienen als Maßzahl für die radiale Lage der Tumorbereiche. Die Schnittvolumina wurden dann mit dem jeweiligen PCA3 Wert in Bezug gesetzt.

Zudem wurden die folgenden klinischen und histopathologischen Parameter erhoben: Alter, PSA-Wert, PCA3-Score, Gleason-Score, Tumoranzahl, TNM-Stadium, Prostata- und Tumolvolumen, sowie Tumordichte.

Es zeigte sich weder für die Lagebeziehung der Tumoren zur Harnröhre noch zum *Colliculus seminalis* ein signifikanter Zusammenhang zur Höhe des PCA3-Scores. Die klinischen und histopathologischen Parameter zeigten ebenfalls keine Korrelation zur Höhe des PCA3-Scores.

Es konnte damit gezeigt werden, dass die Tumorumlage in der Prostata keine Auswirkung auf die Höhe des PCA3-Scores hat. Die Tumorumlage stellt keine Limitation in der Aussagekraft des PCA3-Scores dar. Damit konnte die Lage eines Prostatakarzinoms als ein als potenziell möglich erscheinender Einflussfaktor für die artifizielle Modulation des PCA3-Scores ausgeschlossen werden.

6. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Schematische Darstellung der fünf Gleason- Wachstumsmuster. Modifizierte Version von 2005 (Epstein et al. 2005) 12
- Abbildung 2: Ablauf der Gewinnung von Exprimaturin und Probenvorbereitung für die PCA3-Wertbestimmung, mit freundlicher Genehmigung von Progenesa™ über www.pca3.org. 36
- Abbildung 3: Lamelliertes Prostata-Präparat gemäß Stanford-Protokoll (Stamey et al. 1988) nach Fixierung in Formalin..... 38
- Abbildung 4: Histopathologisch befundete Großflächenschnitte einer Prostata mit markierten multifokalen Tumorarealen. Von apikal links nach basal rechts (Kreuz = Harnröhre). 39
- Abbildung 5: Computeranimierte dreidimensionale Rekonstruktion einer Prostata mitsamt den Tumorarealen und der Harnröhre, erstellt und mit freundlicher Genehmigung durch die Firma MACKEVISION Media Design GmbH..... 40
- Abbildung 6: Darstellung der Tumorareale einer Prostata, Harnröhre und der Tumorareale in der dreidimensionalen Rekonstruktion in einem Achsenraum mit bekannter Dimension (Einteilung in mm). Die Rekonstruktion erfolgte anhand der histopathologisch befundeten Gewebsschnitte durch die Firma MACKEVISION Media Design GmbH. ... 40
- Abbildung 7: Exemplarische Darstellung eines Gewebsschnittes mit eingezeichnetem Kreis (Durchmesser 16mm und 32mm) um die Harnröhre und jeweils markiertem hineinragendem Tumoranteil..... 41
- Abbildung 8: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit des Gleason-Scores der Prostatastanzbiopsie (n= 55; p= 0, 81). 49

Abbildung 9: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit der Subgruppe 7a und 7b des Gleason-Scores 7 der Prostatastanzbiopsie (n= 32; p= 0,22).....	50
Abbildung 10: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit des Gleason-Scores des Prostatektomiepräparates (n= 55; p= 0,55).....	51
Abbildung 11: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit der Subgruppe 7a und 7b des Gleason-Scores 7 des Prostatektomiepräparates (n= 27; p= 0,37).....	52
Abbildung 12: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit vom Gleason-Score (<7 = 0 und >6 = 1) der Prostatastanzbiopsie (n= 55; p = 0,89).....	53
Abbildung 13: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores im Vergleich zum Gleason-Score (<7= 0 und >6= 1) des Prostatektomiepräparates (n= 55; p= 0,29).....	54
Abbildung 14: Lineare Regressionsanalyse des PCA3-Scores in Bezug zum PSA-Wert in ng/ml (p= 0,18; r ² = 0,034 n= 55). Die lineare Anpassung ist in rot eingezeichnet.....	55
Abbildung 15: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit zur D`Amico Klassifikation (n= 55; p= 0,58).....	56
Abbildung 16: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit zur Anzahl der Tumoren in der Prostata (n= 55; p= 0, 20).	58
Abbildung 17: Lineare Regressionsanalyse des PCA3-Scores in Bezug zum Tumorgesamtvolumen in cm ³ , p= 0,62; r ² = 0,005; n= 55. Die lineare Anpassung ist in rot eingezeichnet.	60

-
- Abbildung 18: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit zum gesamten Tumolvolumen in cm^3 unter Berücksichtigung der Einteilung in 3 Gruppen ($n= 55$; gesamtes Tumolvolumen $<0,5= 0$; $0,5-2= 1$; $>2= 2$)..... 61
- Abbildung 19: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit zur Tumorage bei einem Röhrendurchmesser von 8 mm (kein Tumor =0; Tumor vorhanden =1), $p= 0,64$ 64
- Abbildung 20: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit zur Tumorage bei einem Röhrendurchmesser von 16 mm (kein Tumor =0; Tumor vorhanden =1), $p= 0,88$ 64
- Abbildung 21: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit zur Tumorage bei einem Kugeldurchmesser von 8 mm (kein Tumor =0; Tumor vorhanden =1), $p= 0,24$ 66
- Abbildung 22: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit zur Tumorage bei einem Kugeldurchmesser von 16 mm (kein Tumor =0; Tumor vorhanden =1), $p= 0,32$ 66
- Abbildung 23: Deskriptive Darstellung des PCA3-Scores in Abhängigkeit zur Tumorage bei einem Kugeldurchmesser von 32 mm (kein Tumor =0; Tumor vorhanden =1), $p= 0,13$ 67

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach UICC (Wittekind 2010).....	10
Tabelle 2: Detaillierte Darstellung des Gleason-Scores der Prostatastanzbiopsie	45
Tabelle 3: Detaillierte Darstellung des Gleason-Scores der Prostatektomiepräparate.....	46
Tabelle 4: Detaillierte Darstellung des T-Stadiums der Patienten.....	47
Tabelle 5: Detaillierte Darstellung der Aufteilung der Tumervolumina der Patienten in Anlehnung an die Einteilung von Nakanishi et al. (Nakanishi et al. 2008).....	48
Tabelle 6: Übersicht zu Median und Mittelwert des PCA3-Scores aufgeschlüsselt nach Gleason-Score der Prostatastanzbiopsie.....	49
Tabelle 7: Nichtparametrischer paarweiser Vergleich des Gleason-Scores der Prostatastanzbiopsie in Bezug auf den PCA3-Score.....	50
Tabelle 8: Übersicht zu Median und Mittelwert des PCA3-Scores aufgeschlüsselt nach Gleason-Score des Prostatektomiepräparates.	51
Tabelle 9: Nichtparametrischer paarweiser Vergleich des Gleason-Scores des Prostatektomiepräparates in Bezug auf den PCA3-Score.....	52
Tabelle 10: Übersicht von Median und Mittelwert des PCA3-Scores aufgeschlüsselt nach der D`Amico Klassifikation.....	56
Tabelle 11: Nichtparametrischer paarweiser Vergleich der D`Amico Klassifikation in Bezug auf den PCA3-Score.....	57

Tabelle 12: Übersicht von Median und Mittelwert des PCA3-Scores aufgeschlüsselt nach der Tumoranzahl.	58
Tabelle 13: Nichtparametrischer paarweiser Vergleich der Anzahl der Tumoren in der Prostata in Bezug auf den PCA3-Score.....	59
Tabelle 14: Übersicht Median und Mittelwert des PCA3-Scores aufgeschlüsselt nach Tumorumfängen.	61
Tabelle 15: Nichtparametrischer paarweiser Vergleich der Tumorumfänge bei Einteilung in 3 Gruppen (gesamtes Tumorumfang <0,5=0; 0,5-2=1; >2=2) in Bezug auf den PCA3-Score.	62

8. Literaturverzeichnis

- Abuzallouf, S., I. Dayes and H. Lukka (2004). "Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature." J Urol **171**(6 Pt 1): 2122-2127.
- Adolfsson, J., G. Steineck and P. O. Hedlund (1999). "Deferred treatment of locally advanced nonmetastatic prostate cancer: a long-term followup." J Urol **161**(2): 505-508.
- Andreoiu, M. and L. Cheng (2010). "Multifocal prostate cancer: biologic, prognostic, and therapeutic implications." Hum Pathol **41**(6): 781-793.
- Augustin, H., A. Erbersdobler, M. Graefen, T. Jaekel, A. Haese, H. Huland and P. G. Hammerer (2003). "Differences in biopsy features between prostate cancers located in the transition and peripheral zone." BJU Int **91**(6): 477-481.
- Auprich, M., A. Bjartell, F. K. Chun, A. de la Taille, S. J. Freedland, A. Haese, J. Schalken, A. Stenzl, B. Tombal and H. van der Poel (2011a). "Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer." Eur Urol **60**(5): 1045-1054.
- Auprich, M., F. K. Chun, J. F. Ward, K. Pummer, R. Babaian, H. Augustin, F. Luger, S. Gutsch, L. Budaus, M. Fisch, H. Huland, M. Graefen and A. Haese (2011b). "Critical assessment of preoperative urinary prostate cancer antigen 3 on the accuracy of prostate cancer staging." Eur Urol **59**(1): 96-105.
- Auprich, M., A. Haese, J. Walz, K. Pummer, A. de la Taille, M. Graefen, T. de Reijke, M. Fisch, P. Kil, P. Gontero, J. Irani and F. K. Chun (2010). "External validation of urinary PCA3-based nomograms to individually predict prostate biopsy outcome." Eur Urol **58**(5): 727-732.
- Baade, P. D., D. R. Youlden and L. J. Krnjacki (2009). "International epidemiology of prostate cancer: geographical distribution and secular trends." Mol Nutr Food Res **53**(2): 171-184.
- Barbieri, C. E., F. Demichelis and M. A. Rubin (2014). "The lethal clone in prostate cancer: redefining the index." Eur Urol **66**(3): 395-397.
- Bastian, P. J., B. H. Carter, A. Bjartell, M. Seitz, P. Stanislaus, F. Montorsi, C. G. Stief and F. Schroder (2009). "Insignificant

- prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications." *Eur Urol* **55**(6): 1321-1330.
- Bill-Axelsson, A., L. Holmberg, M. Ruutu, H. Garmo, J. R. Stark, C. Busch, S. Nordling, M. Haggman, S. O. Andersson, S. Bratell, A. Spangberg, J. Palmgren, G. Steineck, H. O. Adami and J. E. Johansson (2011). "Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer." *N Engl J Med* **364**(18): 1708-1717.
- Billis, A., M. S. Guimaraes, L. L. Freitas, L. Meirelles, L. A. Magna and U. Ferreira (2008). "The impact of the 2005 international society of urological pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies." *J Urol* **180**(2): 548-552; discussion 552-543.
- Bolla, M., G. Van Tienhoven, P. Warde, J. B. Dubois, R. O. Mirimanoff, G. Storme, J. Bernier, A. Kuten, C. Sternberg, I. Billiet, J. L. Torecilla, R. Pfeffer, C. L. Cutajar, T. Van der Kwast and L. Collette (2010). "External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study." *Lancet Oncol* **11**(11): 1066-1073.
- Bul, M., X. Zhu, R. Valdagni, T. Pickles, Y. Kakehi, A. Rannikko, A. Bjartell, D. K. van der Schoot, E. B. Cornel, G. N. Conti, E. R. Boeve, F. Staerman, J. J. Vis-Maters, H. Vergunst, J. J. Jaspars, P. Strolin, E. van Muilekom, F. H. Schroder, C. H. Bangma and M. J. Roobol (2013). "Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study." *Eur Urol* **63**(4): 597-603.
- Bussemakers, M. J., A. van Bokhoven, G. W. Verhaegh, F. P. Smit, H. F. Karthaus, J. A. Schalken, F. M. Debruyne, N. Ru and W. B. Isaacs (1999). "DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer." *Cancer Res* **59**(23): 5975-5979.
- Chen, M. E., D. Johnston, A. O. Reyes, C. P. Soto, R. J. Babaian and P. Troncso (2003). "A streamlined three-dimensional volume estimation method accurately classifies prostate tumors by volume." *Am J Surg Pathol* **27**(10): 1291-1301.
- Chun, F. K., A. de la Taille, H. van Poppel, M. Marberger, A. Stenzl, P. F. Mulders, H. Huland, C. C. Abbou, A. B. Stillebroer, M. P. van Gils, J. A. Schalken, Y. Fradet, L. S. Marks, W. Ellis, A. W. Partin and A. Haese (2009). "Prostate cancer gene 3 (PCA3

-): development and internal validation of a novel biopsy nomogram." Eur Urol **56**(4): 659-667.
- D'Amico, A. V., M. H. Chen, A. A. Renshaw, M. Loffredo and P. W. Kantoff (2008). "Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial." JAMA **299**(3): 289-295.
- de Kok, J. B., G. W. Verhaegh, R. W. Roelofs, D. Hessels, L. A. Kiemeny, T. W. Aalders, D. W. Swinkels and J. A. Schalken (2002). "DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors." Cancer Res **62**(9): 2695-2698.
- de la Taille, A. (2007). "Progensa PCA3 test for prostate cancer detection." Expert Rev Mol Diagn **7**(5): 491-497.
- de Rooij, M., E. H. Hamoen, J. J. Futterer, J. O. Barentsz and M. M. Rovers (2014). "Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis." AJR Am J Roentgenol **202**(2): 343-351.
- Delacroix, S. E. and J. F. Ward (2010). "Prostate cancer multifocality: impact on cancer biology and treatment recommendations." Panminerva Med **52**(3): 209-216.
- Dennis, L. K. and D. V. Dawson (2002a). "Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer." Epidemiology **13**(1): 72-79.
- Dennis, L. K., C. F. Lynch and J. C. Torner (2002b). "Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer." Urology **60**(1): 78-83.
- Deras, I. L., S. M. Aubin, A. Blase, J. R. Day, S. Koo, A. W. Partin, W. J. Ellis, L. S. Marks, Y. Fradet, H. Rittenhouse and J. Groskopf (2008). "PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome." J Urol **179**(4): 1587-1592.
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe (2014). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, AWMF. **Langversion 3.1**.
- Eisenberger, M. A., R. Simon, P. J. O'Dwyer, R. E. Wittes and M. A. Friedman (1985). "A reevaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma." J Clin Oncol **3**(6): 827-841.
- Epstein, Jonathan I, William C Jr Allsbrook, Mahul B Amin, Lars L Egevad and and the ISUP Grading Committee (2005). "The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP)

- Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma." The American Journal of Surgical Pathology **29**(9): 1228-1242.
- Gerlinger, M. and C. Swanton (2010). "How Darwinian models inform therapeutic failure initiated by clonal heterogeneity in cancer medicine." Br J Cancer **103**(8): 1139-1143.
- Haas, G. P., N. Delongchamps, O. W. Brawley, C. Y. Wang and G. de la Roza (2008). "The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies." Can J Urol **15**(1): 3866-3871.
- Haese, A., A. de la Taille, H. van Poppel, M. Marberger, A. Stenzl, P. F. Mulders, H. Huland, C. C. Abbou, M. Remzi, M. Tinzi, S. Feyerabend, A. B. Stillebroer, M. P. van Gils and J. A. Schalken (2008). "Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy." Eur Urol **54**(5): 1081-1088.
- Hamoen, E. H., M. de Rooij, J. A. Witjes, J. O. Barentsz and M. M. Rovers (2015). "Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis." Eur Urol **67**(6): 1112-1121.
- Han, M., A. W. Partin, C. R. Pound, J. I. Epstein and P. C. Walsh (2001). "Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience." Urol Clin North Am **28**(3): 555-565.
- Hansen, J., M. Auprich, S. A. Ahyai, A. de la Taille, H. van Poppel, M. Marberger, A. Stenzl, P. F. Mulders, H. Huland, M. Fisch, C. C. Abbou, J. A. Schalken, Y. Fradet, L. S. Marks, W. Ellis, A. W. Partin, K. Pummer, M. Graefen, A. Haese, J. Walz, A. Briganti, S. F. Shariat and F. K. Chun (2013). "Initial prostate biopsy: development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay." Eur Urol **63**(2): 201-209.
- Harris, R. and K. N. Lohr (2002). "Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force." Ann Intern Med **137**(11): 917-929.
- Hautmann (2010). Urologie. Berlin Heidelberg, Springer Verlag.
- Heidenreich, A., P. J. Bastian, J. Bellmunt, M. Bolla, S. Joniau, T. van der Kwast, M. Mason, V. Matveev, T. Wiegel, F. Zattoni and N. Mottet (2014a). "EAU guidelines on prostate cancer.

- part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013." *Eur Urol* **65**(1): 124-137.
- Heidenreich, A., P. J. Bastian, J. Bellmunt, M. Bolla, S. Joniau, T. van der Kwast, M. Mason, V. Matveev, T. Wiegel, F. Zattoni and N. Mottet (2014b). "EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer." *Eur Urol* **65**(2): 467-479.
- Helpap, B. and L. Egevad (2006). "The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens." *Virchows Arch* **449**(6): 622-627.
- Hessels, D., J. M. Klein Gunnewiek, I. van Oort, H. F. Karthaus, G. J. van Leenders, B. van Balken, L. A. Kiemeny, J. A. Witjes and J. A. Schalken (2003). "DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer." *Eur Urol* **44**(1): 8-15; discussion 15-16.
- Hessels, D., M. P. van Gils, O. van Hooij, S. A. Jannink, J. A. Witjes, G. W. Verhaegh and J. A. Schalken (2010). "Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinicopathological characteristics of prostate cancer." *Prostate* **70**(1): 10-16.
- Holmstrom, B., E. Holmberg, L. Egevad, J. Adolfsson, J. E. Johansson, J. Hugosson and P. Stattin (2010). "Outcome of primary versus deferred radical prostatectomy in the National Prostate Cancer Register of Sweden Follow-Up Study." *J Urol* **184**(4): 1322-1327.
- Hologic, Inc. (2014). "ProgenSA PCA 3 Assay." Retrieved 27.01.2016.
- Hugosson, J., S. Carlsson, G. Aus, S. Bergdahl, A. Khatami, P. Loding, C. G. Pihl, J. Stranne, E. Holmberg and H. Lilja (2010). "Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial." *Lancet Oncol* **11**(8): 725-732.
- Iremashvili, V., L. Pelaez, M. Jorda, M. Manoharan, D. L. Rosenberg and M. S. Soloway (2012). "Prostate cancers of different zonal origin: clinicopathological characteristics and biochemical outcome after radical prostatectomy." *Urology* **80**(5): 1063-1069.
- Jocham D. , Miller K. (2007). *Praxis der Urologie in zwei Bänden*. Stuttgart, Thieme Verlag.

- Joslyn, S. A. and B. R. Konety (2006). "Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer." Urology **68**(1): 121-125.
- Kaufmann, S., J. Bedke, S. Gatidis, J. Hennenlotter, U. Kramer, M. Notohamiprodjo, K. Nikolaou, A. Stenzl and S. Kruck (2015). "Prostate cancer gene 3 (PCA3) is of additional predictive value in patients with PI-RADS grade III (intermediate) lesions in the MR-guided re-biopsy setting for prostate cancer." World J Urol.
- Klotz, L. (2005). "Active surveillance for prostate cancer: for whom?" J Clin Oncol **23**(32): 8165-8169.
- Klotz, L. (2015). "Active surveillance and focal therapy for low-intermediate risk prostate cancer." Transl Androl Urol **4**(3): 342-354.
- Kolonel, L. N. (2001). "Fat, meat, and prostate cancer." Epidemiol Rev **23**(1): 72-81.
- Kupelian, P. A., M. Elshikh, C. A. Reddy, C. Zippe and E. A. Klein (2002). "Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy." J Clin Oncol **20**(16): 3376-3385.
- Kuriyama, M., Y. Kawada, Y. Arai, H. Maeda, S. Egawa, K. Koshiba, K. Imai and H. Yamanaka (1998). "Significance of free to total PSA ratio in men with slightly elevated serum PSA levels: a cooperative study." Jpn J Clin Oncol **28**(11): 661-665.
- Lawrentschuk, N. and N. Fleshner (2009). "The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels." BJU Int **103**(6): 730-733.
- Loeb, S., S. van den Heuvel, X. Zhu, C. H. Bangma, F. H. Schroder and M. J. Roobol (2012). "Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial." Eur Urol **61**(6): 1110-1114.
- Marks, L. S., Y. Fradet, I. L. Deras, A. Blase, J. Mathis, S. M. Aubin, A. T. Cancio, M. Desaulniers, W. J. Ellis, H. Rittenhouse and J. Groskopf (2007). "PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy." Urology **69**(3): 532-535.

- Mistry, K. and G. Cable (2003). "Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma." *J Am Board Fam Pract* **16**(2): 95-101.
- Mottet N., Bellmunt J., Briers E. , van den Bergh R.C.N., Bolla M., van Casteren N.J. , Cornford P., Culine S., Joniau S., Lam T., Mason M.D., Matveev V., van der Poel H., van der Kwast T.H. , Rouviere O. , Wiegel T. (2015, March 2015). "Guidelines on Prostate Cancer." from <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2015-v2.pdf>.
- Nakanishi, H., J. Groskopf, H. A. Fritsche, V. Bhadkamkar, A. Blase, S. V. Kumar, J. W. Davis, P. Troncoso, H. Rittenhouse and R. J. Babaian (2008). "PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance." *J Urol* **179**(5): 1804-1809; discussion 1809-1810.
- Nam, R. K., R. Saskin, Y. Lee, Y. Liu, C. Law, L. H. Klotz, D. A. Loblaw, J. Trachtenberg, A. Stanimirovic, A. E. Simor, A. Seth, D. R. Urbach and S. A. Narod (2010). "Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy." *J Urol* **183**(3): 963-968.
- Nilsson, S., B. J. Norlen and A. Widmark (2004). "A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer." *Acta Oncol* **43**(4): 316-381.
- Noguchi, M., T. A. Stamey, J. E. McNeal and R. Nolley (2003). "Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: lack of significance of secondary cancers." *J Urol* **170**(2 Pt 1): 459-463.
- Ozasa, K., M. Nakao, Y. Watanabe, K. Hayashi, T. Miki, K. Mikami, M. Mori, F. Sakauchi, M. Washio, Y. Ito, K. Suzuki, K. Wakai and A. Tamakoshi (2004). "Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men." *Cancer Sci* **95**(1): 65-71.
- Padilha, M. M., J. Stephen Jones, K. Streater Smith, M. Zhou, E. Walker and C. Magi-Galluzzi (2013). "Prediction of prostate cancer to urethra distance by a pretreatment nomogram: urethral thermoprotection implication in cryoablation." *Prostate Cancer Prostatic Dis* **16**(4): 372-375.
- Pan, C. C., S. R. Potter, A. W. Partin and J. I. Epstein (2000). "The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: a proposal to

- modify the Gleason grading system." Am J Surg Pathol **24**(4): 563-569.
- Ploussard, G., X. Durand, E. Xylinas, S. Moutereau, C. Radulescu, A. Forgue, N. Nicolaiew, S. Terry, Y. Allory, S. Loric, L. Salomon, F. Vacherot and A. de la Taille (2011). "Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance." Eur Urol **59**(3): 422-429.
- Remzi, M., A. Haese, H. Van Poppel, A. De La Taille, A. Stenzl, J. Hennenlotter and M. Marberger (2010). "Follow-up of men with an elevated PCA3 score and a negative biopsy: does an elevated PCA3 score indeed predict the presence of prostate cancer?" BJU Int **106**(8): 1138-1142.
- Rini, B. I. and E. J. Small (2002). "Hormone-refractory Prostate Cancer." Curr Treat Options Oncol **3**(5): 437-446.
- Robert-Koch-Institut (2013). Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin.
- Scher, H. I., S. Halabi, I. Tannock, M. Morris, C. N. Sternberg, M. A. Carducci, M. A. Eisenberger, C. Higano, G. J. Bubley, R. Dreicer, D. Petrylak, P. Kantoff, E. Basch, W. K. Kelly, W. D. Figg, E. J. Small, T. M. Beer, G. Wilding, A. Martin and M. Hussain (2008). "Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group." J Clin Oncol **26**(7): 1148-1159.
- Schilling, D., T. de Reijke, B. Tombal, A. de la Taille, J. Hennenlotter and A. Stenzl (2010). "The Prostate Cancer gene 3 assay: indications for use in clinical practice." BJU Int **105**(4): 452-455.
- Sivaraman, A. and E. Barret (2016). "Focal Therapy for Prostate Cancer: An "A la Carte" Approach." Eur Urol.
- Stamatiou, K. N., G. C. Dilernia, G. K. Ilias, G. K. Daskalopoulos, I. K. Koutelekos, S. N. Marianou and F. A. Sofras (2009). "The phenomenon of multifocality does not affect the biologic behavior of histologic prostate carcinoma." Med Sci Monit **15**(2): BR61-63.
- Stamey, T. A., J. E. McNeal, F. S. Freiha and E. Redwine (1988). "Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies." J Urol **139**(6): 1235-1241.

- Steinberg, G. D., B. S. Carter, T. H. Beaty, B. Childs and P. C. Walsh (1990). "Family history and the risk of prostate cancer." Prostate **17**(4): 337-347.
- Swindle, P., J. A. Eastham, M. Otori, M. W. Kattan, T. Wheeler, N. Maru, K. Slawin and P. T. Scardino (2005). "Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens." J Urol **174**(3): 903-907.
- Taplin, M. E. and S. M. Ho (2001). "Clinical review 134: The endocrinology of prostate cancer." J Clin Endocrinol Metab **86**(8): 3467-3477.
- Thompson, I. M., D. K. Pauller, P. J. Goodman, C. M. Tangen, M. S. Lucia, H. L. Parnes, L. M. Minasian, L. G. Ford, S. M. Lippman, E. D. Crawford, J. J. Crowley and C. A. Coltman, Jr. (2004). "Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter." N Engl J Med **350**(22): 2239-2246.
- Tsaur, I., J. Hennenlotter, E. Oppermann, M. Munz, U. Kuehs, A. Stenzl and D. Schilling (2015). "PCA3 and PSA gene activity correlates with the true tumor cell burden in prostate cancer lymph node metastases." Cancer Biomark **15**(3): 311-316.
- van den Heuvel, S., S. Loeb, X. Zhu, P. C. Verhagen, F. H. Schroder, C. H. Bangma and M. J. Roobol (2013). "Complications of initial prostate biopsy in a European randomized screening trial." Am J Clin Exp Urol **1**(1): 66-71.
- van Gils, M. P., D. Hessels, C. A. Hulsbergen-van de Kaa, J. A. Witjes, C. F. Jansen, P. F. Mulders, H. G. Rittenhouse and J. A. Schalken (2008). "Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results." Prostate **68**(11): 1215-1222.
- Vickers, Andrew, Caroline Savage, Fernando Bianco, John Mulhall, Jaspreet Sandhu, Bertrand Guillonnet, Angel Cronin and Peter Scardino (2011). "Cancer Control and Functional Outcomes After Radical Prostatectomy as Markers of Surgical Quality: Analysis of Heterogeneity Between Surgeons at a Single Cancer Center." European Urology **59**(3): 317-322.
- Vlaeminck-Guillem, V., M. Devonec, M. Colombel, C. Rodriguez-Lafrasse, M. Decaussin-Petrucci and A. Ruffion (2011). "Urinary PCA3 score predicts prostate cancer multifocality." J Urol **185**(4): 1234-1239.

- Ward, J. F., J. M. Slezak, M. L. Blute, E. J. Bergstralh and H. Zincke (2005). "Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome." BJU Int **95**(6): 751-756.
- Wittekind, C. and Meyer, H.J. (2010). TNM: Klassifikation Maligner Tumoren. Weinheim, Wiley VCH Verlag GmbH.

9. Anhang

9.1. Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich, Eva Neumann geb. 28.07.1985, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel:

„Morphometrische Untersuchungen zur Auswirkung der Tumorlokalisierung des Prostatakarzinoms auf den Wert und die Aussagekraft des PCA3-Urintests“

selbstständig verfasst habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel genutzt. Wörtlich und inhaltlich übernommene Stellen, sowie aus anderen Quellen entnommene Gedanken und Abbildungen habe ich als solche gekennzeichnet.

Das Konzept zur Überprüfung der Tumorage in der Prostata in Bezug zur Höhe des PCA3-Scores wurde im Uro-Onkologischen Labor der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Tübingen entwickelt. Maßgeblich daran beteiligt waren Herr Prof. Dr. med. Arnulf Stenzl, Herr Prof. Dr. med. David Schilling, Herr Dr. med. Tilman Todenhöfer und Herr Dipl.-Biol. Jörg Hennenlotter.

Die Kooperation mit der Firma MACKEVISION Media Design GmbH Stuttgart wurde durch Herrn Prof. Dr. med. David Schilling und Herrn Dipl.-Biol. Jörg Hennenlotter hergestellt. Die Firma MACKEVISION, im Besonderen Herr Thomas Joerg, erarbeitete die dreidimensionale Rekonstruktion einer jeden Prostata einschließlich der Prostataoberfläche, der Tumoreale und der Harnröhre. Die generierten Rekonstrukte mit der Bestimmung von Prostata-, Tumolvolumen und der Tumordichte wurden im Rahmen der dreidimensionalen Rekonstruktion von der jeweiligen Prostata als Grafiken und als Rohdatensatz zur Verfügung gestellt.

Die Aufarbeitung des operativ entnommenen Prostatektomiepräparates erfolgte nach dem Stanford-Protokoll im Institut für Pathologie der Universitätsklinik

Tübingen. Die histopathologische Befundung eines jeden Präparates erfolgte durch den Facharzt für Pathologie Herrn Dr. med. Claus Hann von Weyhern.

Die Durchführung des PCA3-Tests erfolgte durch das Uro-Onkologischen Labor der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Tübingen, im Besonderen durch Herrn Dipl.-Biol. Jörg Hennenlotter.

Die Abbildung 2 wurde mit freundlicher Genehmigung von Progensa™ über www.pca3.org zur Verfügung gestellt.

Die Abbildung 3, 4 und 7 stammen aus dem Uro-Onkologischen Labor der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Tübingen und wurden mir für diese Arbeit freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Die Abbildungen 5 und 6 wurden durch die Firma MACKEVISION Media Design GmbH Stuttgart umgesetzt und freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Alle weiteren Daten wurden von mir selbst retrospektiv erhoben. Die Auswertung und Interpretation aller Daten wurde durch mich durchgeführt.

Herr Prof. Dr. med. Jens Bedke, Herr Dipl.-Biol. Jörg Hennenlotter und Herr Dr. med. Tilman Todenhöfer haben diese Dissertation aktiv betreut, gaben Hilfestellung bei der statistischen Auswertung und Korrekturverschlüge sowie Gedankenanstöße.

9.2. Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. A. Stenzl bedanken, für das Überlassen des Promotionsthemas und seine stete Bereitschaft als Ansprechpartner und Betreuer der vorliegenden Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. J. Bedke danke ich vielmals für seine Unterstützung bei der Erstellung der Dissertationsschrift und das Korrekturlesen meines Manuskripts. Er stand mir jederzeit als Ansprechpartner mit wertvollen Hinweisen zur Verfügung.

Bei Herrn Dr. med. T. Todenhöfer und Herrn Dr. med. S. Rausch möchte ich mich sehr herzlich für ihre außerordentliche Hilfsbereitschaft und ihr stets offenes Ohr für Fragen bedanken.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. D. Schilling, der mit seiner Arbeit wesentlich zur Durchführung dieser Studie beigetragen hat.

Ein sehr herzlicher Dank gebührt Herrn Dipl.-Biol. J. Hennenlotter. Mit seinen Hilfestellungen, Anregungen und Ideen hat er wesentlich zum Fortschritt und Gelingen der Arbeit beigetragen. Auch für die Durchsicht der Arbeit und die konstruktive Kritik bin ich sehr dankbar.

Einen herzlichen Dank möchte ich auch dem gesamten Personal des Uroonkologischen Labors für ihren Arbeitseinsatz aussprechen.

Ein ganz herzlicher Dank geht an Frau Dr. med. S. Schnürer und Frau Dr. med. S. Bier für ihre stete Unterstützung in allen Lebenslagen.

Nicht zuallerletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden, im Besondern meinen Eltern sowie F. Erne und S. Pau für ihre moralische Unterstützung und Geduld. Ohne Euch hätte ich das nicht geschafft!

9.3. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Eva Neumann
 Geburtsdatum: 28.07.1985 in Herdecke (Ruhr)
 Familienstand: ledig
 Staatsangehörigkeit: deutsch

Berufsausbildung

Seit 09/2013 Assistenzärztin in der Klinik für Urologie am
 Universitätsklinikum Tübingen

Hochschulstudium

10/2006 - 06/2013 Humanmedizin an der Ernst-Moritz-Arndt Universität
 Greifswald

09/2008 1. Staatsexamen, Note: gut

02/2011-06/2011 Auslandssemester an der Aarhus Universität, Dänemark
 Stipendium: ERASMUS-Programm
 Zusätzliche Teilnahme am Tandem-Austausch-Projekt
 der Aarhus Universität
 Teilnahme an studienbegleitenden Sprachkursen, Note: A
 (sehr gut)

16.05.2013 2. Staatsexamen, Note: gut

Anstellungen

- 04/2009 – 09/2012 Tutorin im Institut für Community Medicine, Universität Greifswald
Leitung und Betreuung studentischer Arbeitsgruppen
- 08/2009 – 07/2012 Rettungsassistentin beim Deutschen Roten Kreuz Greifswald
Tätigkeit im Rettungsdienst und Intensivtransport
- 06/2011 – 02/2012 Stud. Hilfskraft im Institut für Medizinische Psychologie, Universität Greifswald, Wissenschaftliche Recherche, Datenverarbeitung und Verwaltungstätigkeiten
- 05/2009-09/2009 Stud. Hilfskraft im Institut für Transfusionsmedizin, Universität Greifswald, Laborassistentin und Mitwirkung an Forschungsprojekten

Ausbildung

- 09/2004 – 09/2006 Ausbildung zur Rettungsassistentin nach §4 des RettAssG
Staatliche Prüfung, Note: sehr gut
Anerkennungsjahr beim Malteser Hilfsdienst Dortmund

Schulbildung

- 2001 -2004 Theodor-Heuss-Gymnasium Waltrop, Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife
- 1995 - 2001 Städtische Realschule Lünen-Brambauer
- 1991 - 1995 Grundschule Am Birkenbaum Dortmund-Brechten