

**Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Urologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. L. Hertle**

**Inzidenz von Knochenmetastasen bei
der Erstdiagnose von
Prostatakarzinomen in Abhängigkeit
vom prostataspezifischen Antigen**

**INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

**vorgelegt von
Peters, Tim
aus Münster
2006**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. A. Semjonow

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Knichwitz

Tag der mündlichen Prüfung: 10.03.2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Urologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. L. Hertle
Referent: Priv. Doz. Dr. med. A. Semjonow
Koreferent: Prof. Dr. med. G. Knichwitz

Zusammenfassung

Inzidenz von Knochenmetastasen bei der Erstdiagnose von
Prostatakarzinomen in Abhängigkeit vom prostataspezifischen Antigen
Tim Peters

Die vorliegende Dissertation beschreibt die Inzidenz von Knochenmetastasen bei histologisch gesichertem, unbehandeltem Prostatakarzinom in Abhängigkeit von der Serum PSA-Konzentration, dem Malignitätsgrad und dem Alter des Patienten. Für die Vorhersagbarkeit für das Vorhandensein von Knochenmetastasen wurden ROC-Kurven erstellt. Mit Hilfe der logistischen Regression wurden Sensitivität und Spezifität und negativer (NPV) und positiver Prädiktwert (PPV) für verschiedene PSA-Grenzwerte unter Berücksichtigung des Malignitätsgrades berechnet.

Von den 1006 retrospektiv untersuchten Patienten zeigten 909 (90,4%) einen negativen Knochenszintigraphiefund (M0) und 97 (9,6%) einen positiven Knochenszintigraphiefund (M1).

Die Erstellung von ROC-Kurven zeigte für die PSA-Konzentration (AUC=0,81) und den Malignitätsgrad (AUC=0,73) eine hohe Vorhersagbarkeit für das Vorhandensein von Knochenmetastasen, im Gegensatz zum Alter (AUC=0,52) und dem Diagnosejahr (AUC=0,47), die keinen Einfluss hatten. Durch die Kombination von PSA-Konzentration und Malignitätsgrad konnte die Vorhersagbarkeit erhöht werden (AUC=0,85).

15 von 417 Patienten (3,6%) mit einer PSA-Konzentration unter 10 ng/ml wiesen Knochenmetastasen auf. Bei einem PSA-Grenzwert von 10 ng/ml ergab sich ein NPV von 96,5% (G1=99,5%, G2=96,9%, G3=86,5%). G3 Karzinome zeichneten sich durch eine deutlich höhere ossäre Metastasierungstendenz aus als G1 und G2 Karzinome.

Die PSA-Konzentration scheint nur eine begrenzte Aussagekraft bezüglich der Vorhersagbarkeit von Knochenmetastasen zu besitzen. Wir empfehlen die Durchführung einer Knochenszintigraphie bei Männern, die einer kurativen Therapie zugeführt werden sollen, wenn die PSA-Konzentration 20 ng/ml übersteigt und bei allen Männern mit einem G3 Karzinom, da diese bereits bei einer PSA-Konzentration unter 10 ng/ml in 13,5% Knochenmetastasen aufweisen.

Es wurden Kurven erstellt, die es dem Urologen erlauben, auf einer individuellen Basis für jede PSA-Konzentration unter Berücksichtigung des Malignitätsgrades die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von Knochenmetastasen zu bestimmen.

Tag der mündlichen Prüfung: 10.03.2006

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis:

1	Einleitung	1
1.1	Anatomie der Prostata	1
1.2	Funktion der Prostata	3
1.3	Das Prostatakarzinom	3
1.3.1	Epidemiologie	3
1.3.2	Ätiologie	4
1.3.3	Manifestationsformen des Prostatakarzinoms	5
1.3.4	Tumorausbreitung und Metastasierung	6
1.3.5	Malignitätsgrad	6
1.3.5.1	WHO-Malignitätsgrad	6
1.3.5.2	Gleason-Malignitätsgrad	7
1.3.6	Stadieneinteilung	8
1.3.7	Screening und Früherkennung	10
1.3.8	Diagnostik	12
1.3.8.1	Das prostataspezifische Antigen (PSA)	12
1.3.8.2	Prostatabiopsie	14
1.3.8.3	Knochenszintigraphie	15
2	Material und Methodik.....	17
2.1	Datenerfassung	17
2.1.1	Stammdatenerhebung	17
2.1.2	Welche Daten wurden erfasst?.....	18
2.1.3	Einschlusskriterien	19
2.1.4	Ausschlusskriterien	19
2.2	PSA-Bestimmungsmethoden.....	20
2.3	Knochenszintigraphie	20
2.4	Prostatabiopsie	21
2.5	Statistische Auswertung	21
2.5.1	Software	21
2.5.2	Signifikanztests.....	21

2.5.3	Beispielboxplot.....	22
2.5.4	Beispiel ROC-Kurve.....	23
2.5.5	Regressionsanalyse	25
3	Ergebnisse	26
3.1	Deskription der Parameter.....	26
3.1.1	Alter	26
3.1.2	PSA	28
3.1.3	Malignitätsgrad	30
3.1.4	Knochenszintigraphie	31
3.2	Korrelation der Parameter	35
3.2.1	PSA-Konzentration und Alter	35
3.2.2	Malignitätsgrad und Alter	38
3.2.3	PSA und Malignitätsgrad	41
3.2.4	PSA und Knochenszintigraphie	44
3.2.5	Malignitätsgrad und Knochenszintigraphie	47
3.2.6	Alter und Knochenszintigraphie	50
3.3	ROC-Kurven, Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte	53
3.3.1	ROC-Kurven für das Vorhandensein von Knochenmetastasen bei verschiedenen PSA-Grenzwerten aufgeteilt nach Malignitätsgraden	54
3.3.2	ROC-Kurven für das Vorhandensein von Knochenmetastasen bei verschiedenen PSA-Grenzwerten unter Kenntnis des Malignitätsgrades.....	56
3.3.3	Sensitivität und Spezifität.....	58
3.3.4	Vorhergesagte Wahrscheinlichkeiten (binär logistische Regression)	59
3.3.5	Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert	64
4	Diskussion	67
4.1	Einsatz der Knochenszintigraphie im Rahmen des Stagings des Prostatakarzinoms	67

4.2	Auftreten von Knochenmetastasen bei einer PSA-Konzentration unter 10 ng/ml.....	68
4.3	Kenntnis des Malignitätsgrades und der PSA-Konzentration steigert die Vorhersagbarkeit von Knochenmetastasen.....	73
4.4	Auftreten von Knochenmetastasen bei einer PSA-Konzentration über 100 ng/ml.....	74
4.5	Schlussfolgerung	74
5	Literaturverzeichnis.....	75
6	Abkürzungen.....	80
7	Lebenslauf.....	81
8	Danksagung	82

1 Einleitung

1.1 Anatomie der Prostata

Die Vorsteherdrüse (Prostata, griech. προστατης = Vorsteher, Vordermann; προστεναι = sich voranstellen) ist die größte akzessorische Geschlechtsdrüse des Mannes. Das von der Größe oft mit einer Kastanie verglichene Organ erreicht im Erwachsenenalter ein Gewicht von 20 bis 25 g. Die Prostata liegt zwischen Harnblasengrund und Diaphragma urogenitale. Sie wird von einer festen Capsula prostatica umhüllt und kann in zwei Seitenlappen, Lobus dexter et sinister, und einen Mittellappen, Lobus medius oder Isthmus prostatae, eingeteilt werden. Auf einer Länge von etwa 3 cm wird sie von der Pars prostatica der Harnröhre durchzogen, auf deren dorsaler Fläche der Colliculus seminalis gelegen ist. Auf diesem münden die beiden schlitzförmigen Ostien der Ductus ejaculatorii. Ein Ductus ejaculatorius bildet das jeweilige gemeinsame Endstück einer Vesicula seminalis und eines Samenleiters.

Nachbarschaftsbeziehungen bestehen neben der Harnblase und der Harnröhre auch zu dem an der dorsalen Seite der Prostatakapsel gelegenen Rektum. Dieses wird nur durch die so genannte Denonvillier'sche Faszie von der Drüse getrennt. Diese Nähe ermöglicht die Beurteilung der Prostata durch die digital-rektale Untersuchung (DRU). Zusätzlich bestehen enge anatomische Beziehungen zu den an den Seitenteilen gelegenen M. levator ani und den neurovaskulären Bündeln, die für den Erektionsvorgang wichtige vegetative Nervenfasern in die Corpora cavernosa weiterleiten. Die Prostatakapsel wird durch das Lig. puboprostaticum mit der vorderen Beckenwand und der Symphyse verbunden.

Zwischen diesem Ligament und der Prostatakapsel befindet sich der Plexus venosus vesicoprostaticus, der das venöse Blut in die Vv. iliacae externae abfließen lässt.

Die arterielle Blutversorgung wird über die A. vesicalis inferior und A. rectalis media, beides Äste der A. iliaca interna, gewährleistet.

Die Lymphabflusswege der Prostata liegen im Bereich der Fossa obturatoria, der A. iliaca externa und interna, der A. iliaca communis und in der präsakralen Region (24;37).

Die Zonen-Anatomie der Prostata wurde von McNeal (39) 1965 erstmals beschrieben und unterscheidet eine periphere Zone, eine Übergangs- oder Transitionalzone und eine zentrale Zone. Nach sonographischen und morphologischen Analysen entwickeln sich Prostatakarzinome in 70% der Fälle in der peripheren Zone, 20% der Tumore, insbesondere hochdifferenzierte inzidente Karzinome, in der Transitionalzone und 10% in der zentralen Zone (41).

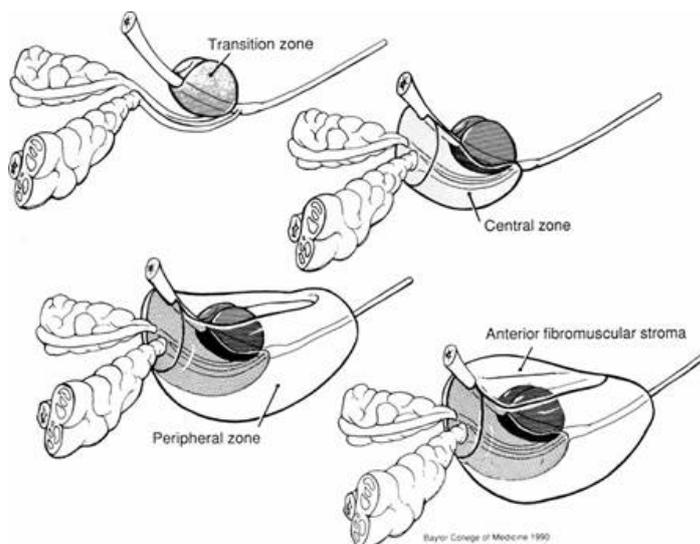


Abb. 1.1.: Zonale Gliederung der Prostata nach McNeal (40)

1.2 Funktion der Prostata

Die Prostata produziert als exokrine Drüse ein dünnflüssiges, milchiges Sekret, welches 30-40% des Ejakulatvolumens ausmacht. Das Prostatasekret reagiert sauer (pH 6,4-6,8) und enthält neben einer großen Menge an Spermin und Spermidin zur Erhöhung der Motilität und Befruchtungsfähigkeit der Spermatozoen auch Prostaglandine zur Stimulation des Uterus. Zitrat und Zinkbestandteile sind für die Pufferwirkung des Seminalplasmas sowie die Beeinflussung des Testosteronmetabolismus verantwortlich. Proteasen verflüssigen das Prostatasekret (29).

1.3 Das Prostatakarzinom

1.3.1 Epidemiologie

In Deutschland werden derzeit jährlich etwa 40.600 Prostatakarzinome diagnostiziert (1). So betreffen 20% aller neu diagnostizierten Karzinome beim Mann die Prostata und diese ist damit die häufigste Lokalisation bösartiger Neubildungen beim Mann geworden. Bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen beim Mann steht das Prostatakarzinom mit ca.10% an dritter Stelle. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei vergleichsweise hohen 71 Jahren, 5 Jahre höher als für Krebs in Deutschland insgesamt. Erste Erkrankungen treten kaum vor dem 50. Lebensjahr auf. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter an. Seit Ende der 80er Jahre ist nach zuvor leicht zunehmendem bis gleich bleibendem Verlauf in Deutschland ein steiler Anstieg der Neuerkrankungsraten zu beobachten. Dieser Anstieg scheint nach der Schätzung für Deutschland in den letzten 2 bis 3 Jahren abzuflauen (1). Der Anstieg der Erkrankungsraten kann wahrscheinlich größtenteils auf den Einsatz neuer Methoden in der Diagnostik, zum Beispiel der Bestimmung des

prostataspezifischen Antigens (PSA), dem transrektalen Ultraschall und automatischen Biopsiepistolen zurückgeführt werden.

Beachtenswert sind Autopsiebefunde, in denen mit zunehmendem Alter gut differenzierte Adenokarzinome nachgewiesen wurden. Waterbor et al. konnten in einer Studie bei 40 jährigen in 10%, bei 60 jährigen in 20%, bei 70 jährigen in 37% und bei über 80 jährigen Männern sogar in 59% der Fälle ein Prostatakarzinom nachweisen, welches sich nicht klinisch manifestiert hat (70). Entscheidend für eine weitere Verbesserung der Früherkennung beim Prostatakarzinom ist die sichere diagnostische Unterscheidung zwischen behandlungsbedürftigen und nicht bzw. noch nicht behandlungsbedürftigen Fällen.

Die Mortalität zeigt nur einen geringfügigen Anstieg zu Beginn der 70er Jahre. Etwa seit Mitte der 90er Jahre ist ein Rückgang der Sterberaten erkennbar.

Im Vergleich mit den übrigen Ländern der EU liegt die für Deutschland ermittelte Inzidenz des Prostatakarzinoms im oberen Bereich. Die höchsten Raten finden sich in Finnland, Schweden und Belgien. Die niedrigsten in Griechenland, Spanien und Italien (1).

1.3.2 Ätiologie

Insgesamt handelt es sich bei der Entstehung eines Prostatakarzinoms um ein multifaktorielles Geschehen. Wesentliche unbeeinflussbare Faktoren sind das Alter und die ethnische Zugehörigkeit. Daneben besteht eine familiäre Häufung, die als genetische Disposition gewertet werden kann. Zudem gibt es verschiedene Umwelt-, Ernährungs- und Hormoneinflüsse, die eine unterschiedliche Inzidenz weltweit erklären können (5).

1.3.3 Manifestationsformen des Prostatakarzinoms

Nach den verschiedenen klinischen Entwicklungsstadien des Prostatakarzinoms werden vier Manifestationstypen unterschieden:

- **Inzidentelles Prostatakarzinom:** präsentiert sich als Zufallsbefund ohne klinischen Verdacht; z.B. im Rahmen einer transurethralen Resektion (TUR-P) einer benignen Prostatahyperplasie (BPH). Der Palpationsbefund ist unauffällig, die PSA-Konzentration liegt im Normbereich.
- **Latentes Prostatakarzinom** (klinisch inapparentes Karzinom): wird zu Lebzeiten nicht diagnostiziert und erst im Rahmen einer histologischen Aufarbeitung der Prostata bei einer Autopsie gefunden, ohne je klinisch manifest geworden zu sein.
- **Okkultes Prostatakarzinom:** primärer Nachweis von schon vorhandenen Metastasen, wird erst im Rahmen der Primärtumorsuche diagnostiziert.
- **Klinisch manifestes Prostatakarzinom:** rektal palpabler Tumor und/ oder Erhöhung der PSA-Konzentration. In den meisten Fällen hat der Patient bei Diagnosestellung keine klinischen Symptome oder Beschwerden.

Ausgangspunkt der malignen Proliferation sind die azinären Zellen des Drüsenepithels in der äußeren Zone des Prostatagewebes. Die zentrale Zone spielt in der Karzinogenese kaum eine Rolle. Die prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN) wird in eine PIN high grade und eine PIN low grade unterteilt. Während sich die PIN high grade wahrscheinlich zu einem Prostatakarzinom entwickeln kann, wird der PIN low grade kein Entartungspotential zugesprochen (22;25). Histologisch zeigt das Prostatakarzinom erhebliche Unterschiede im Wachstumsmuster. Nach histopathologischen Kriterien unterscheidet man das hoch differenzierte Adenokarzinom, das niedrig differenzierte Adenokarzinom, das kribriforme Karzinom und das anaplastische Karzinom. Ferner werden seltene Prostatakarzinomformen wie das urotheliale, plattenepitheliale, muzinöse, duktales und das Basalzellkarzinom beschrieben. Etwa 95% der

Karzinome sind Adenokarzinome. Je größer das Volumen des Prostatakarzinoms, desto häufiger finden sich verschiedene histologische Muster nebeneinander. Dieses wird in der pathologischen Fachliteratur als pluriformes Karzinom bezeichnet (44).

1.3.4 Tumorausbreitung und Metastasierung

Das Prostatakarzinom breitet sich zunächst im Organ aus und infiltriert dann umliegende Strukturen wie die Samenblasen, die Harnblase oder das Rektum. Die Ausbreitung per continuitatem erfolgt entlang der Nervenscheiden der Prostata kapsel. Die Metastasierung erfolgt lymphogen in die retroperitonealen Lymphknoten und hämatogen, vor allem retrograd, über den klappenlosen prävertebralen Venenplexus, in absteigender Häufigkeit in die Lendenwirbelsäule, Femur, Becken, Brustwirbelsäule und Rippen. 90% der Knochenmetastasen sind vom osteoblastischen Typ. Die Tumorzellen produzieren die Substanz Prostatic osteoblastic factor, die die Osteoblasten direkt zum Wachstum anregt (44).

1.3.5 Malignitätsgrad

Der Differenzierungsgrad des Tumors wird durch die Architektur des Tumorgewebes und den Grad der Kernaplasie bestimmt. Der Tumoranteil mit dem niedrigsten Differenzierungsgrad ist dabei für die Einteilung maßgebend.

1.3.5.1 WHO-Malignitätsgrad

Die von Mostofi 1975 für das Prostatakarzinom getroffene Einteilung in drei Tumorgrade basiert auf bereits 1926 von Broders beschriebenen grundlegenden Erkenntnissen. Diese Einteilung wurde von der „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC) übernommen und ist das am weitesten verbreitete Graduierungssystem in Deutschland:

- G1 Gut differenziertes Karzinom
- G2 Mäßig differenziertes Karzinom
- G3 Schlecht differenziertes Karzinom

1.3.5.2 Gleason-Malignitätsgrad

Die Einteilung nach Gleason basiert rein auf der Bewertung der Wachstumsmuster (Pattern) der Prostatakarzinome unter Berücksichtigung unterschiedlicher Karzinomarchitektur und ohne Berücksichtigung zytologischer Malignitätskriterien. Ein ansteigender Punktwert steht für die zunehmende Abweichung von der originären drüsigen Struktur bzw. die zunehmende Entdifferenzierung. Die Summe aus zwei Punktwerten einer Skala von 1 bis 5 ergibt den so genannten „Gleason-Score“ des Prostatakarzinoms. Treten unterschiedliche Wachstumsmuster in derselben Prostata auf, wird der vorherrschende Strukturtyp zuerst und an zweiter Stelle der nächst häufiger vorkommende Strukturtyp mit abweichendem Baumuster bewertet (z.B. 4+3=7). Der Gleason-Score ist das überwiegend in Nordamerika benutzte Graduierungssystem. Mittlerweile hat sich der Gleason-Score auch in Deutschland durchgesetzt, und die pathologische Beurteilung erfolgt sowohl nach dem WHO- als auch dem Gleason-Malignitätsgrad (7).

Der Malignitätsgrad ist ein Prognoseparameter für das rezidivfreie Überleben von Patienten. Bei Gleason-Graden 2-4 überleben 82% der Patienten rezidivfrei, bei Gleason-Grad 5 88%, bei Gleason 6 70% und bei Gleason 7 50%. Bei Gleason-Graden 8-10 ist ein rezidivfreies Überleben nur in 15% der Fälle wahrscheinlich (26).

1.3.6 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms erfolgt in Deutschland gemäß der TNM-Klassifikation der UICC. Unter regionären Lymphknotenmetastasen versteht man die pelvinen Lymphknoten des kleinen Beckens unterhalb der Bifurkation der Aa. iliacae communes. Wurde die Tumorausbreitung und der Lymphknotenstatus im Rahmen einer Operation mit histologischer Aufarbeitung bestimmt, spricht man vom pathologischen TNM-Stadium (pTNM).

Die Prognose des Prostatakarzinoms ist stark von seiner lokoregionären Ausbreitung und dem Vorhandensein von Metastasen abhängig. Nur das lokal begrenzte Prostatakarzinom ohne Nachweis von Fernmetastasen und tumorfreien obturatorischen Lymphknoten ist einer kurativen Therapie wie der operativen radikalen Prostatovesikulektomie oder der kurativen Radiatio zuzuführen. Nach Radikaloperation liegt die 10-Jahres-Überlebensrate für die Stadien T1 und T2 bei 80-90%, dagegen beträgt sie im Stadium T3 bei Diagnosestellung nur noch 30% (42). Folgerichtig spielt eine frühzeitige Diagnosesicherung für die kurative Zielsetzung und Überlebenszeit eine entscheidende Rolle. Daher sollte das Hauptaugenmerk auf gründliche Früherkennungsmaßnahmen bei Männern ab dem 45. Lebensjahr gerichtet sein.

T		Primärtumor
TX		Primärtumor nicht bestimmbar
T0		Kein Hinweis auf Primärtumor
T1		Klinisch inapparenter Tumor, nicht palpabel oder durch bildgebende Verfahren nachweisbar
	T1a	Inzidenteller Tumor: histologisch in 5% oder weniger des Resektionsgewebes nachweisbar
	T1b	Inzidenteller Tumor: histologisch in mehr als 5% des Resektionsgewebes nachweisbar
	T1c	Tumor diagnostiziert durch Nadelbiopsie
T2		Tumor beschränkt auf die Prostata
	T2a	Tumor erfasst einen Seitenlappen mit 50% oder weniger
	T2b	Tumor erfasst einen Seitenlappen mit mehr als 50%
	T2c	Tumor erfasst beide Seitenlappen
T3		Tumor überschreitet die Prostatakapsel
	T3a	Unilateraler extrakapsulärer Tumor
	T3b	Bilateraler extrakapsulärer Tumor
	T3c	Tumor infiltrierte Samenblasen
T4		Tumor ist fixiert oder infiltrierte benachbarte Strukturen
	T4a	Tumor infiltrierte den Blasen Hals und/oder den Sphinkter und/oder das Rektum
	T4b	Tumor infiltrierte den Levatormuskel und/oder ist an der Blasenwand fixiert
N		Regionäre Lymphknoten
NX		Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0		Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1		Lymphknotenmetastasen solitär kleiner oder gleich 2 cm
N2		Lymphknotenmetastasen solitär größer 2 cm, multipel kleiner oder gleich 2 cm
N3		Lymphknotenmetastasen größer 5 cm
M		Fernmetastasen
MX		Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0		Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1		Fernmetastasen
	M1a	Extraregionärer Lymphknotenbefall
	M1b	Knochenmetastasen
	M1c	Andere Manifestation

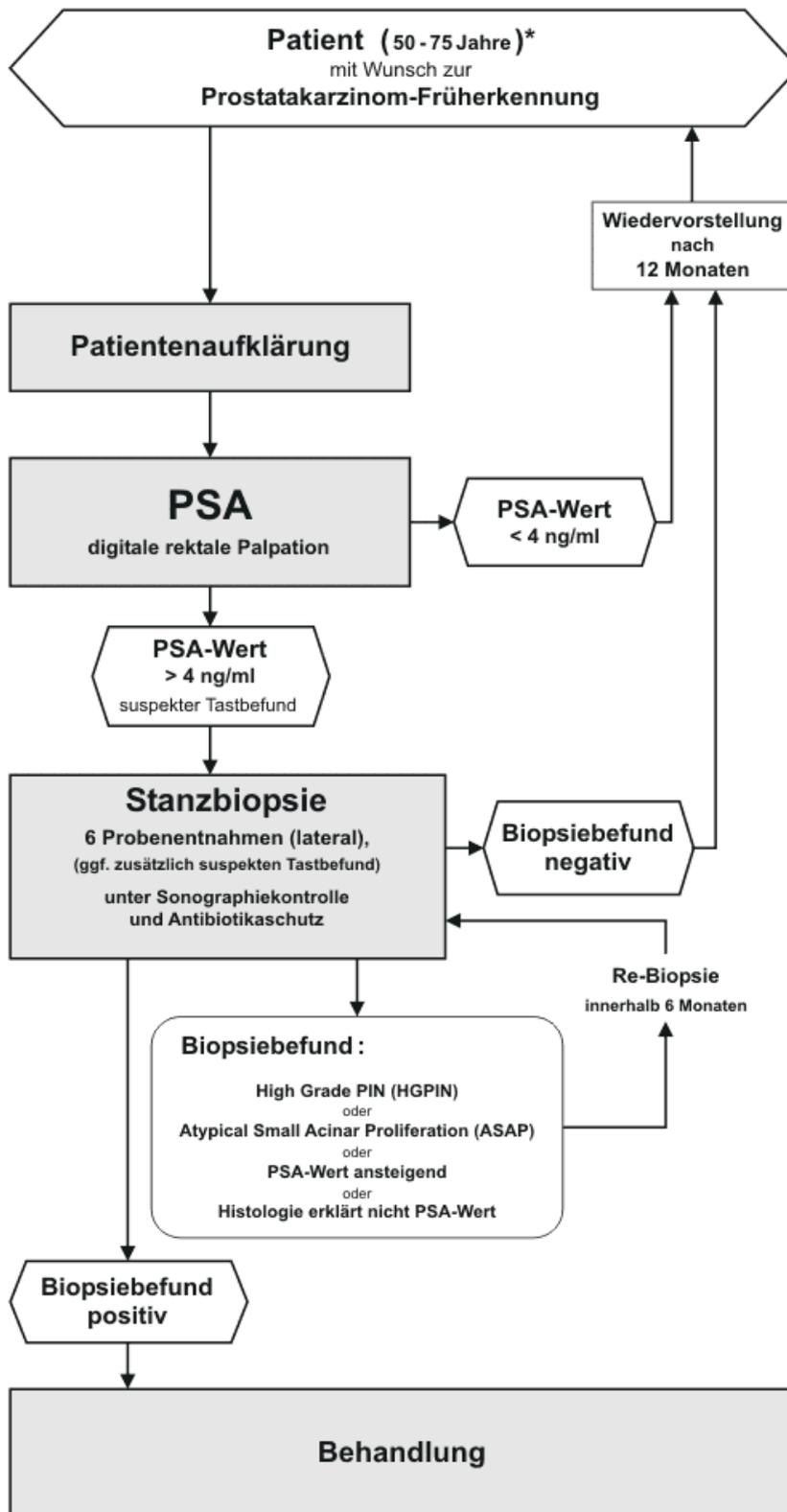
Abb. 1.3.6-1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (UICC 1992) aus: TNM-Atlas, Wittekind, C., Greene, F.L., Hutter, R.V.P.; Klimpfinger, M., Sobin, L.H., 4. Ausgabe, Springer Verlag, Berlin 1997.

1.3.7 Screening und Früherkennung

Grundsätzlich muss zwischen einem Screening und einer Früherkennung unterschieden werden. Beim Screening handelt es sich um die Untersuchung von gesunden Personen, bei der Früherkennung um die Untersuchung eines Patienten, z.B. mit Miktionsbeschwerden. Die Untersuchungsmethoden sind dabei jedoch in der Regel dieselben. Ziel des Screenings ist es, durch eine möglichst frühe Diagnose und Behandlung des Tumors eine Reduktion der Mortalität zu erreichen und/oder die tumorbedingte Morbidität zu senken. Bezogen auf das Prostatakarzinom wurde in den USA eine Senkung der Mortalität seit 1991 beobachtet (43). Diese kann auf die weite Verbreitung der PSA-Bestimmung zurückzuführen sein. Es bleiben aber die Ergebnisse der randomisierten Screeningstudien aus USA und Europa abzuwarten, bevor eine endgültige Aussage zum Nutzen des Screenings möglich sein wird (4).

Bereits durch Studien ist gesichert, dass bei Patienten, bei denen ein PSA-basiertes Screening durchgeführt wurde, das Prostatakarzinom in einem früheren, potentiell kurablen Stadium diagnostiziert wurde. Aufgrund dieser Tatsache erscheint folgendes Vorgehen für Patienten, bei denen die Diagnose Prostatakarzinom eine therapeutische Konsequenz hat (50-75 jährige und/oder Lebenserwartung ≥ 10 Jahre, und/oder Symptome), sinnvoll. Dieses Vorgehen wird auch für Männer ab 45 Jahre, die eine familiäre Belastung aufweisen, empfohlen (15).

- Screening jährlich durch DRU und Bestimmung der PSA-Konzentration
- Bei suspektem Palpationsbefund: Biopsie
- Bei PSA ≥ 4 ng/ml: Biopsie



* bei familiärer Belastung ab 45 Jahren

Abb. 1.3.7-1: Algorithmus aus den Leitlinien der Deutschen Urologen zur PSA Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik, Stand 31.01.05, (URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/Index.html>)

1.3.8 Diagnostik

Die Diagnostik des Prostatakarzinoms basiert auf der Bestimmung der PSA-Konzentration im Serum, der digitalen rektalen Untersuchung (DRU), dem transrektalen Ultraschall (TRUS) sowie der Prostatabiopsie. Diese Untersuchungen werden zur Früherkennung eingesetzt. Eine Symptomatik des Prostatakarzinoms in Frühstadien ist unbekannt. Miktionsbeschwerden treten erst in lokal fortgeschrittenem Stadium auf und gleichen den Symptomen der BPH. Umgekehrt aber können Miktionsbeschwerden, die durch die BPH ausgelöst werden, die Patienten zum Arzt führen, der dann zusätzlich ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Ist die Diagnose Prostatakarzinom gestellt, wird empfohlen, das Staging bei einem initialen PSA über 10 ng/ml durch eine Knochenszintigraphie zu ergänzen (7).

1.3.8.1 Das prostataspezifische Antigen (PSA)

Das prostataspezifische Antigen wurde erstmals von Wang et al. 1979 im Prostatagewebe isoliert (69). Als eine Glykoprotein-Serase mit einem Molekulargewicht von 34.000 Dalton ist es ein physiologisches Sekretionsprodukt des Prostataepithels und zirkuliert sowohl in freier als auch in komplexierter Form, an Prothaseinhibitoren gebunden, in der Blutbahn. Im Seminalplasma ist es in einer Konzentration von 0,3-3 mg/ml nachweisbar. Dagegen liegt die Konzentration im Serum gewöhnlich um den Faktor 1000 niedriger. Die Hauptfunktion besteht in der Verflüssigung des Ejakulats.

Das prostataspezifische Antigen wird nahezu ausschließlich vom Gewebe der Prostata gebildet (Ausnahmen: Mammakarzinom, Pankreas, Speicheldrüsen, periurethrale Drüsen) und als klinisch nutzbarer, wichtigster Tumormarker des Prostatakarzinoms in das Serum abgegeben. Das PSA ist somit ein gewebe- und organspezifischer, nicht jedoch tumorspezifischer Marker. Es kann auch zum Anstieg der PSA-Konzentration infolge akuter Prostatitis, benigner

Prostatahyperplasie, nach diagnostischen und therapeutischen Eingriffen wie zum Beispiel Zystoskopien, Urethroskopien, TRUS, Prostatabiopsie oder der DRU kommen (6;50;53;60;72).

Ein PSA-Wert bis 4 ng/ml wird als obere Normgrenze für den Übergang in einen pathologischen Bereich gewertet. Ab einem Wert von 4 ng/ml wird eine Biopsie der Prostata auch ohne Vorhandensein eines auffälligen Palpationsbefundes empfohlen (11). Das PSA verfügt über eine geringe Spezifität bei hoher Sensitivität für das Erkennen von Prostatakarzinomen. In der Literatur wird die Notwendigkeit eines niedriger angesetzten, alterskorrigierten PSA-Grenzwertes diskutiert (10;11;51;60). Catalona et al. (11) konnten in einer Studie aus dem Jahr 2000 zeigen, dass mit einem niedriger angesetzten PSA-Grenzbereich von 2,6-4,0 ng/ml bei einem negativen Tastbefund in annähernd 20% der Fälle ein Prostatakarzinom gefunden werden konnte. Jedoch resultieren aus falsch positiven Tests mit geringer Spezifität überflüssige Laborkontrollen und Prostatabiopsien und eine unnötige psychische Belastung des Patienten. Durch Berücksichtigung des PSA-Prostatavolumenquotienten, der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit oder PSA-Verdopplungszeit und der verschiedenen molekularen Formen des PSA wird das Ziel der Spezifitätserhöhung verfolgt.

Es wird beobachtet, dass das Alter einen Einfluss auf die PSA-Konzentration nimmt. So kann eine benigne Prostatahyperplasie als typische Veränderung des älteren Mannes zu einem Anstieg der PSA-Konzentration führen, daher wurden altersspezifische Grenzwerte vorgeschlagen (51;60).

Lebensalter (Jahre)	PSA-Konzentration (ng/ml)
40 – 50	0,0 - 2,5
50 – 60	0,0 - 3,5
60 – 70	0,0 - 4,5
> 70	0,0 - 6,5

PSA-Grenzwerte in Abhängigkeit vom Alter nach Oesterling et al. (51;60)

Desweiteren wurde durch Studien belegt, dass die PSA-Konzentration positiv mit dem Tumorzvolumen und dem T-Stadium korreliert (19;63).

1.3.8.2 Prostatabiopsie

Die Prostatabiopsie ist indiziert bei erhöhter PSA-Konzentration, suspekter DRU oder struktureller Auffälligkeit in der TRUS zur histopathologischen Sicherung der Diagnose eines Prostatakarzinomes. Die weitaus größte Bedeutung erlangte neben der Aspirationzytologie, die keine weite Verbreitung erfahren hat, die transrektale, ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie der Prostata.

Als allgemein akzeptiertes Verfahren kann die Sextantenbiopsie angesehen werden, auch wenn nicht von einem Standard in der Urologie gesprochen werden kann (27;62). Bei der Biopsie werden TRUS-gesteuert jeweils drei Stanzzyylinder aus den beiden Prostataseitenlappen entnommen. Zusätzlich können palpatorisch suspekte Areale unter digitaler Kontrolle und sonographisch auffällige Areale gesondert biopsiert werden. Um infektiösen Komplikationen vorzubeugen, kann eine antibiotische Prophylaxe durchgeführt werden. Bei der systematischen Sextantenbiopsie wird von einer Sensitivität für das Erkennen eines Prostatakarzinomes von 60% bei der Erstbiopsie ausgegangen (65). Jedoch scheint die Sensitivität insbesondere bei großen Drüsen abzunehmen. Liegt die Detektionsquote bei Drüsen unter 50 g bei 38%, so fällt sie bei Drüsen mit einem Gewicht über 50 g auf 23% ab (66). Neue Konzepte mit einer höheren Anzahl bzw. weiter lateral durchgeführten Biopsien werden propagiert (16).

1.3.8.3 Knochenszintigraphie

Die Knochenszintigraphie ist die bedeutendste Untersuchung zur Entdeckung von Fernmetastasen. Skelettmetastasen werden aufgrund des lokal gesteigerten Mineralstoffwechsels mit Hilfe von knochenaffinen Radionukleotiden erfasst. In der Regel werden ^{99m}Tc -markierte Bisphosphonate eingesetzt. Die Sensitivität zur Entdeckung von Knochenmetastasen beträgt nahezu 100%, die Spezifität ist jedoch weitaus geringer (48). Da diese Methode nicht metastasenspezifisch ist, müssen Mehranreicherungen im Sinne von osteoblastischen Metastasen differentialdiagnostisch gegenüber Frakturen, entzündlichen Knochenumbauprozessen, degenerativen Veränderungen und anderen seltenen Erkrankungen wie dem M. Paget und dem primären Hyperparathyreodismus durch weiterführende radiologische Untersuchungen abgegrenzt werden, um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden. Um eine Frakturgefährdung befallener Bezirke zu beurteilen, ist eine gezielte konventionelle Röntgenaufnahme notwendig. Der sichere Ausschluss bzw. Nachweis einer ossären Metastasierung ist entscheidend für die einzuschlagende Therapiestrategie (kurativ geplante radikale Prostatovesikulektomie bzw. Radiatio versus palliative Therapie) und ermöglicht Aussagen über die Prognose des Patienten. Desweiteren ist es wichtig, auf ein initiales Knochenszintigramm als Ausgangsbefund für spätere Kontrollen zurückgreifen zu können (20).

Aufgrund neuerer Untersuchungen wird eine Knochenszintigraphie bei einer initialen PSA-Konzentration von <10 ng/ml bei ansonsten asymptomatischen Patienten mit Nachweis gut oder mäßig differenzierter Karzinome wegen der geringen Wahrscheinlichkeit einer ossären Metastasierung häufig als überflüssig betrachtet. Chybowski et al. (12) untersuchten 521 Patienten mit einem unbehandelten Prostatakarzinom mittels Bestimmung der PSA-Konzentration und Knochenszintigraphie. Es konnte eine Wahrscheinlichkeitsanalyse für das Vorhandensein von Knochenmetastasen in Abhängigkeit der PSA-Konzentration durchgeführt werden. Die

Wahrscheinlichkeit für ein positives Knochenszintigramm liegt bei einer PSA-Konzentration von 40 ng/ml bei etwa 20%, bei einer PSA-Konzentration von 80 ng/ml bei 40% und bei einer PSA-Konzentration von 300 ng/ml bei über 80%. Oesterling et al. (52) fanden bei PSA-Werten zwischen 0 und 4 ng/ml keine Knochenmetastasen, zwischen 4 und 15 ng/ml in 0,8% und zwischen 15 und 20 ng/ml in 2,6% der Fälle einen positiven Szintigraphiebefund. In diese Untersuchung wurden allerdings viele Patienten aufgenommen, die nach bereits erfolgtem Knochenszintigramm, zu einer radikalen Prostatektomie vorgestellt wurden. Somit besteht möglicherweise eine selektionsbedingte Verzerrung der untersuchten Population zu Gunsten von Patienten mit bereits ausgeschlossenen Knochenmetastasen, da Patienten mit Knochenmetastasen nicht zur Durchführung einer radikalen Prostatektomie eingewiesen worden wären.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu prüfen, ob ein PSA-Grenzwert ohne Selektionsverzerrung ermittelt werden kann, der eine klinisch nutzbare Spezifität besitzt, um vor geplanter kurativer Therapie auf ein Knochenszintigramm verzichten zu können.

2 Material und Methodik

2.1 Datenerfassung

2.1.1 Stammdatenerhebung

Bei folgenden niedergelassenen Urologen wurden die Patientendaten im Zeitraum zwischen 1999 und 2004 retrospektiv erhoben:

1. Dr. med. A. Baho, Tempelhofer Ufer 36, 10963 Berlin
2. Dr. med. U. Bauer, Bergstrasse 10, 48143 Münster
3. Dr. med. R. Godt, Friedrich-Verlegerstrasse 5, 33602 Bielefeld
4. Dr. med. M. Hamann, Gorkistrasse 1, 13507 Berlin
5. Dr. med. T. Kovats, Oberer Markt 1, 49477 Ibbenbüren
6. Dr. med. H. Lötters, Marktstrasse 32, 48268 Greven
7. Dr. med. P. Milz, Am Markt 13, 48282 Emsdetten
8. Dr. med. E. Modlich, Prinzipalmarkt 11, 48143 Münster
9. Dr. med. U. Peters, Marktallee 18, 48165 Münster
10. G. Jacobs und Dr. med. M. Schumacher, Wirteltorplatz 11, 52349 Düren
11. J. Simon, Tegeler Weg 4, 10589 Berlin
12. Dr. med. C. Tschuschke & A. B. Rutte, Windhorststrasse 19, 48143 Münster

Darüber hinaus erfolgte die Durchsicht des Archives der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. O. Schober, Albert-Schweitzer-Strasse 33, 48149 Münster.

Das Ziel war eine möglichst vollständige Erfassung der Patienten mit der Diagnose Prostatakarzinom zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Entweder stand eine Software zur Verfügung, die es erlaubte, nach bestimmten Stichworten wie PSA, Knochenszintigraphie oder Prostatakarzinom bzw. den entsprechenden Abrechnungsziffern zu suchen und anhand der ausgedruckten Patientenlisten die entsprechenden Karteikarten zu finden, oder es waren digitalisierte Karteikarten vorhanden, die es erlaubten, die entsprechenden Parameter direkt am PC zu erheben.

Erfasst wurden die Daten von 1548 Patienten mit der histologisch gesicherten Diagnose Prostatakarzinom und der Diagnosestellung im Zeitraum zwischen 1986 und 2004. Diese Daten wurden mittels des Tabellenkalkulationsprogrammes Excel verwaltet.

2.1.2 Welche Daten wurden erfasst?

Folgende Informationen über die Patienten wurden erfasst:

- Ein Identifikationscode in Form von Buchstaben des Nach- und Vornamens und des Geburtsdatums, der es erlaubt, nachträglich fehlende Daten aus Archiven zu vervollständigen, ohne Datenschutzbestimmungen zu verletzen.
- Geburtsdatum und Alter des Patienten bei Diagnosestellung
- PSA-Konzentration bei Diagnose mit Datum
- Der Biopsiebefund mit Datum und Malignitätsgrad
- Der Knochenszintigraphiebefund mit Datum in Form von positivem (M1), negativem (M0) oder unklarem (MX) Ergebnis
- Die Art der Ersttherapie mit dem dazugehörigen Datum
- Eventuelle Besonderheiten des entsprechenden Falles, die es zu berücksichtigen gab; zum Beispiel wurde bei unklarem

Knochenszintigraphiebefund der Befund der weiteren Abklärung mittels konventioneller Röntgenaufnahme, CT oder MRT erfasst.

Die Zielgröße stellte in unserer Studie der Knochenszintigraphiebefund dar mit den Einflussgrößen PSA-Konzentration, Malignitätsgrad, Jahr der Diagnosestellung und Alter bei Diagnosestellung.

2.1.3 Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden bei der Datenerhebung und nachfolgender Bearbeitung der Stammdaten berücksichtigt:

- Das Vorhandensein eines histologisch gesicherten Prostatakarzinoms
- Das Vorhandensein der PSA-Konzentration
- Das Vorhandensein eines Knochenszintigraphiebefundes

2.1.4 Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden bei Datenerhebung und nachfolgender Bearbeitung der Stammdaten berücksichtigt:

- Eine die PSA-Konzentration beeinflussende, vorausgegangene Therapiemaßnahme
- Fehlende Datumsangaben und damit Unmöglichkeit der Beurteilung eines Einflusses von Therapiemaßnahmen auf die Ziel- oder Einflussgrößen
- Zeitliche Differenz zwischen Bestimmung der PSA-Konzentration und Durchführung der Knochenszintigraphie von mehr als drei Monaten
- Durchführung der Prostatabiopsie vor bzw. am Tag der PSA-Bestimmung oder später als drei Monate danach

2.2 PSA-Bestimmungsmethoden

Heute stehen weltweit ca. 80 verschiedene Tests zur Bestimmung der PSA-Konzentration im Serum zur Verfügung. Im Einzelnen wurden in dieser Studie die Bestimmungsmethoden der jeweiligen PSA-Konzentrationen nicht zurückverfolgt. Der erste zugelassene Test zur Bestimmung der PSA-Konzentration war 1986 der Tandem-R PSA-Test der Firma Hybritech®.

Es handelt sich hierbei um einen Radioimmunoassay (RIA), der zwei wandständige monoklonale Antikörper für separate Epitope des PSA-Moleküls benutzt. Als Standardverdünnung wird hierbei weibliches Serum benutzt (46).

Wegen der einfacheren Handhabung und niedrigerer Kosten werden heute Enzymimmunoassays vorgezogen.

Die PSA-Konzentration wird aus dem Serum der Patienten bestimmt und in ng/ml angegeben.

2.3 Knochenszintigraphie

Das Radiopharmakon wurde bei der Knochenszintigraphie intravenös appliziert. Es reichert sich aufgrund seiner Knochenaffinität besonders in Arealen mit erhöhter osteoblastischer Aktivität an, wie sie bei der großen Mehrzahl der Prostatakarzinommetastasen gesehen wird.

Wenige Stunden nach der Applikation wurden mittels einer Gammakamera sowohl Ganzkörperaufnahmen als auch Aufnahmen von suspekten Arealen angefertigt.

Die angefertigten Bilder wurden dann von dem am jeweiligen Standort ansässigen Radiologen oder Nuklearmediziner begutachtet und befundet.

2.4 Prostatabiopsie

Die Gewinnung des Materials zur histologischen Begutachtung fand entweder in den Praxen statt und wurde dort häufig digital geführt, oder die Patienten wurden in naheliegende urologische Kliniken überwiesen, in denen in den meisten Fällen TRUS-gesteuerte Biopsien durchgeführt wurden. (siehe 1.3.8.2). Vereinzelt wurden auch Prostatakarzinome in Prostataaspänen entdeckt, die durch eine TUR-P gewonnen wurden. In Analogie zur Befundung der Knochenszintigramme erfolgte die histopathologische Begutachtung durch unterschiedliche, jeweils ortsansässige Pathologen.

2.5 Statistische Auswertung

2.5.1 Software

Verwaltet und ausgewertet wurden die Daten mit Excel der Firma Microsoft und SPSS für Windows, Version 10.0.5, der Firma SPSS Inc.

2.5.2 Signifikanztests

Mit Ausnahme des Diagnosealters sind die erhobenen Variablen nicht normalverteilt. Demzufolge wurden zur Signifikanzanalyse nicht-parametrische Tests angewandt, bei denen nicht die Messwerte an sich, sondern deren Rangplätze verarbeitet wurden. Sie sind unempfindlich gegenüber Ausreißern.

Beim Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben (z.B. PSA-Wert M1 versus M0) wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt.

Beim Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben und einer Testvariablen mit begrenzten Kategorien (z.B. Malignitätsgrad M1 versus M0) wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewandt.

Beim Vergleich von mehreren unabhängigen Stichproben (z.B. Vergleich der PSA-Kategorien hinsichtlich Metastasen) wurde der Kruskal-Wallis-H-Test angewandt.

Da die Variable Diagnosealter normalverteilt ist, konnten hier Mittelwertvergleiche angewandt werden.

Beim Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben (z.B. Alter M1 versus M0) wurde der t-Test für zwei nicht verbundene Stichproben angewandt.

Beim Vergleich von mehreren unabhängigen Stichproben (z.B. PSA-Kategorien hinsichtlich des Alters) wurde die einfaktorielle ANOVA angewandt.

2.5.3 Beispielboxplot

Der Boxplot besteht aus einer Box, die vom ersten und dritten Quartil (25. bzw. 75. Perzentil) der Werte begrenzt wird und deren innere Linie den Median repräsentiert. Durch die Antennen nach unten und nach oben wird der kleinste bzw. größte Wert markiert, sofern sie keine Ausreißer oder Extremwerte sind.

Ausreißer sind definiert als Werte, die zwischen 1,5 und 3 Boxlängen vom oberen bzw. unteren Rand der Box entfernt sind.

Werte, die mehr als 3 Boxlängen vom oberen bzw. unteren Rand entfernt liegen, sind als Extremwerte definiert.

Zur besseren Übersicht wurden hier Ausreißer und Extremwerte in den Grafiken nachträglich entfernt, in die Berechnung wurden sie jedoch stets einbezogen.

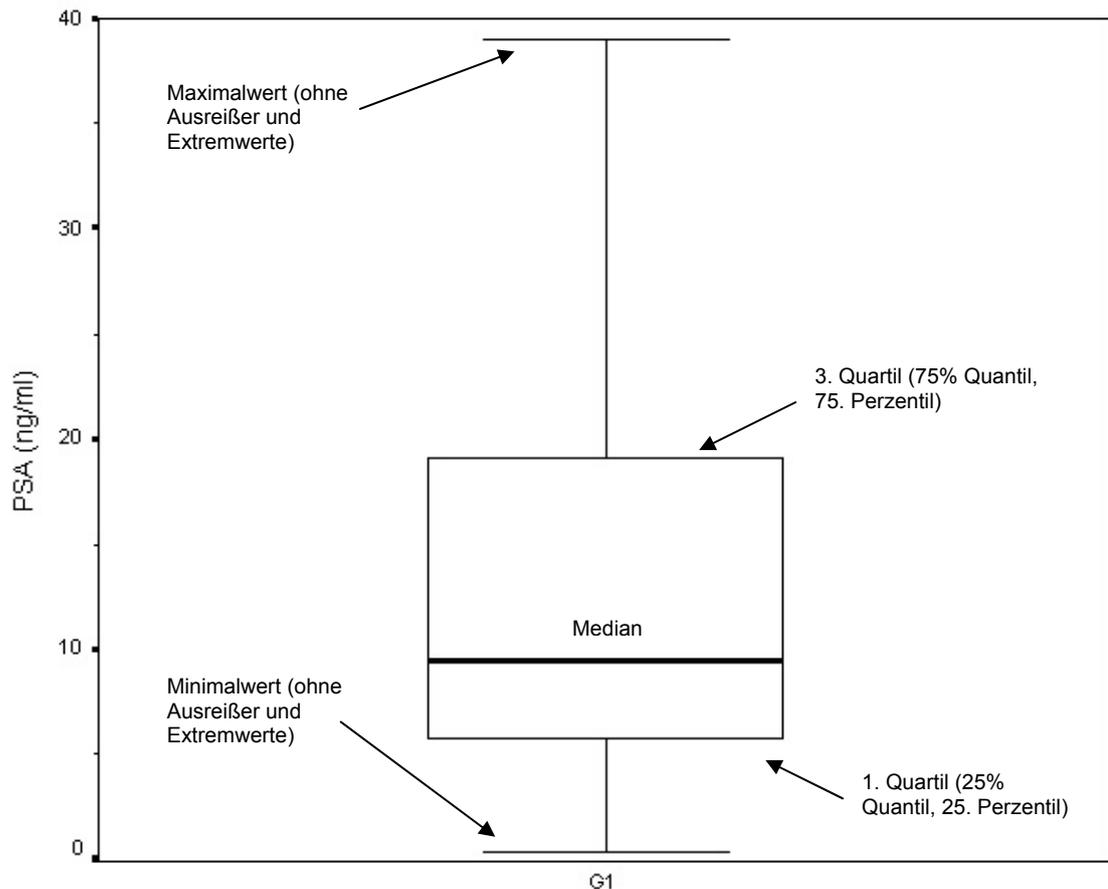


Abb. 2.5.3-1: Beispielboxplot für die PSA-Konzentrationsverteilung bei Prostatakarzinomen mit dem Malignitätsgrad 1

2.5.4 Beispiel ROC-Kurve

Die Receiver Operating Characteristic-Kurven (ROC) entstammen ursprünglich der Elektrotechnik und beschreiben das Zusammenwirken von Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Tests.

Die Sensitivität wird gegen den Komplementärwert der Spezifität zu eins (1-Spezifität) für jeden Referenzwert (cutoff point) aufgetragen. Die Diagonale beschreibt einen Test ohne jegliche Vorhersagekraft („richtig“ erkannte Kranke = „falsch“ erkannte Gesunde) und ist mit dem Werfen einer Münze vergleichbar. Je weiter die Kurve von der Diagonalen abweicht, desto größer ist die

Vorhersagekraft des Tests. Ein Maß dafür ist die Fläche unterhalb der Kurve (Area Under Curve, AUC) (keine Vorhersagekraft = 0,5, perfekte Diskriminierung = 1). Der Scheitelpunkt beschreibt eine möglichst hohe Sensitivität bei gleichzeitig möglichst hoher Spezifität.

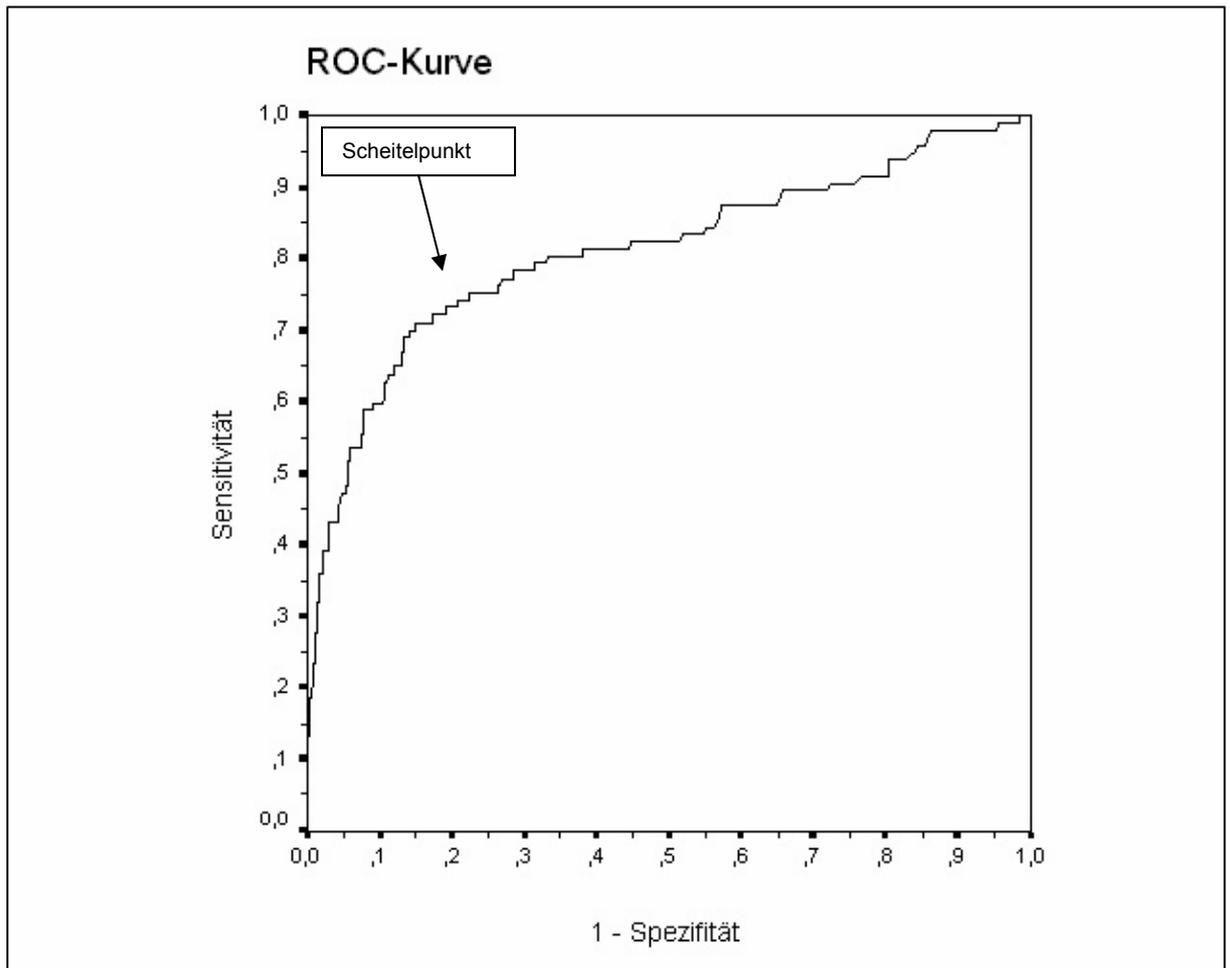


Abb. 2.5.4-1: Beispiel ROC-Kurve

2.5.5 Regressionsanalyse

Die Regressionsanalyse dient dazu, die Art des Zusammenhangs zweier Variablen aufzudecken, so dass man den Wert einer abhängigen Variablen aus dem Wert einer anderen unabhängigen Variablen vorhersagen kann.

Da hier die Abhängigkeit einer dichotomen Variablen (M1, M0) von anderen beliebig skalierten Variablen untersucht wurde, wurde die binär logistische Regressionsanalyse angewandt.

Bei allen Referenzwerten (Grenzwerten) wurde also die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Metastasen in Abhängigkeit von der PSA-Konzentration und dem Malignitätsgrad bestimmt (abhängige Wahrscheinlichkeit).

3 Ergebnisse

3.1 Deskription der Parameter

3.1.1 Alter

Von den 1006 Patienten des Gesamtkollektivs, die den Einschlusskriterien entsprachen, konnte für 986 (98%) das Geburtsdatum und somit das Alter ermittelt werden. Berechnet wurde jeweils das Alter bei Diagnosestellung als Differenz zwischen Geburtsdatum und Datum der Prostatabiopsie. Die Altersverteilung der 986 Patienten stellte sich wie folgt dar: Mit einer Spannweite von 49 Jahren lag das Alter zwischen 41 und 90 Jahren. Der Mittelwert des Kollektivs betrug 68 Jahre mit einer Standardabweichung von 7,6 Jahren.

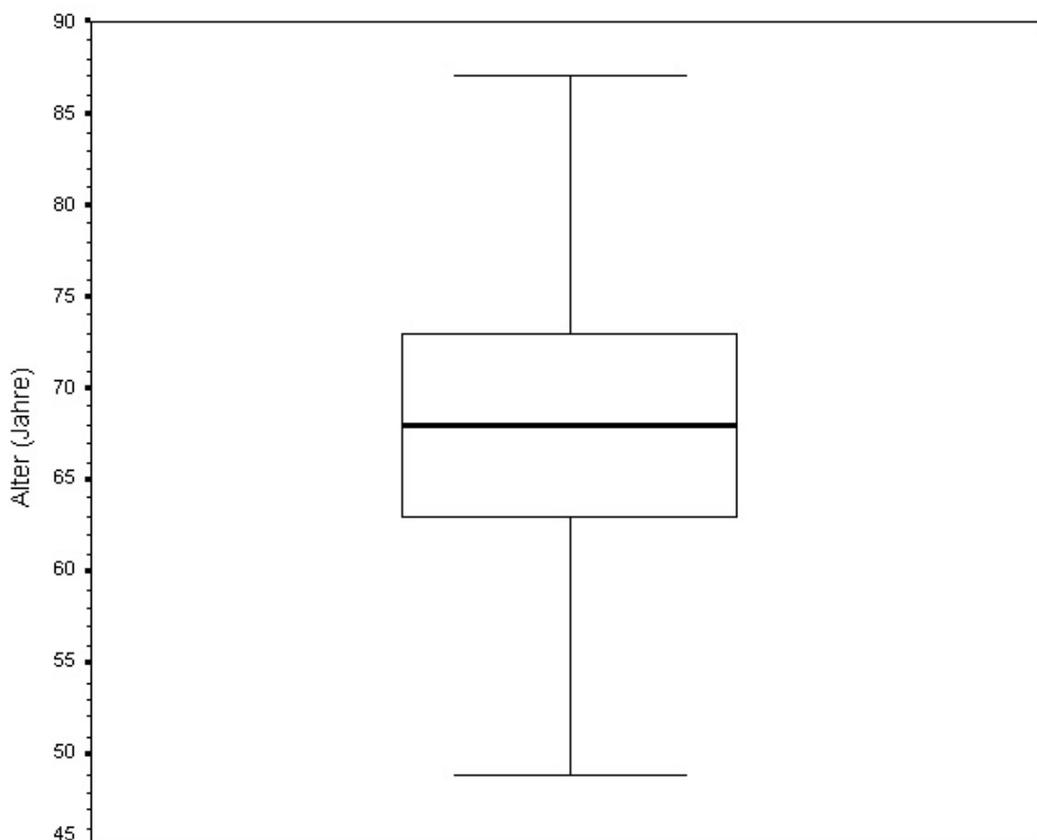


Abb. 3.1.1-1: Boxplot für das Alter bei Diagnosestellung (n=986)

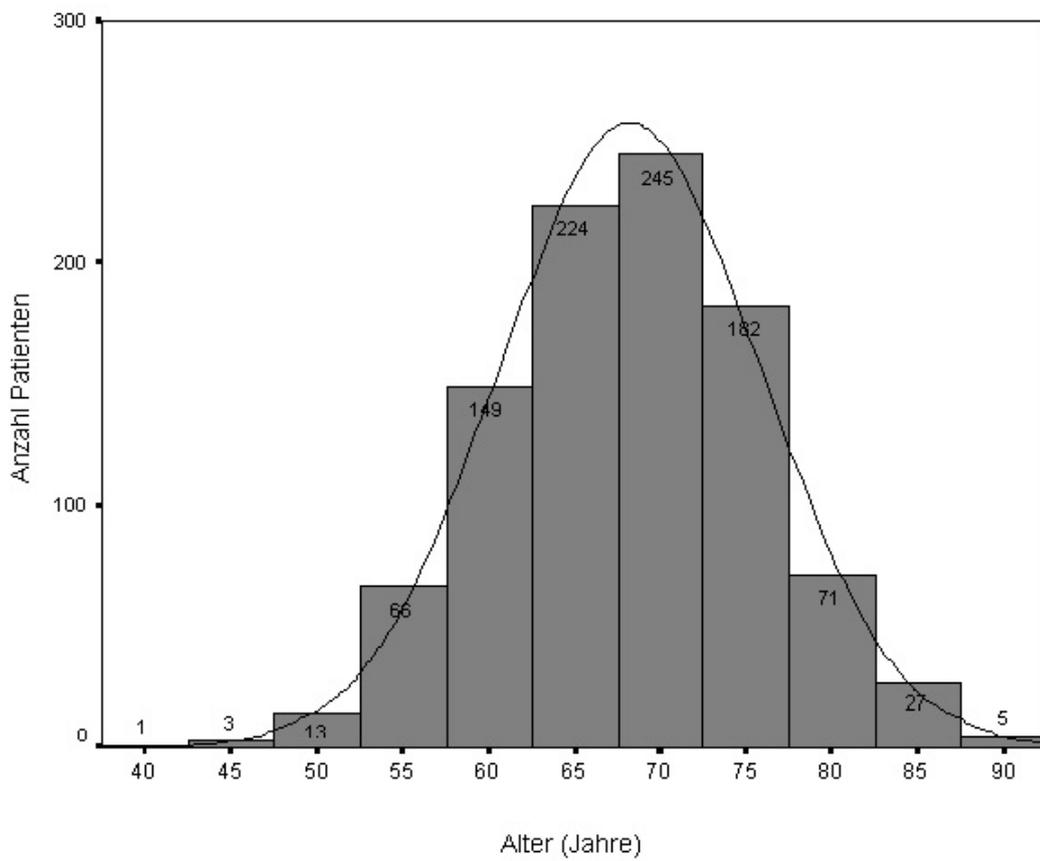


Abb. 3.1.2-2: Histogramm der Altersverteilung bei Diagnosestellung innerhalb des Beobachtungszeitraumes 1986-2004.

3.1.2 PSA

Da das Vorhandensein einer PSA-Konzentration bei Diagnosestellung ein Einschlusskriterium war, lag von allen 1006 Patienten die PSA-Konzentration vor.

Es wurden PSA-Konzentrationen zwischen 0,1 und 8990 ng/ml gemessen. Der Median lag bei 12,6 ng/ml, der Mittelwert bei $66,9 \pm 371$ ng/ml.

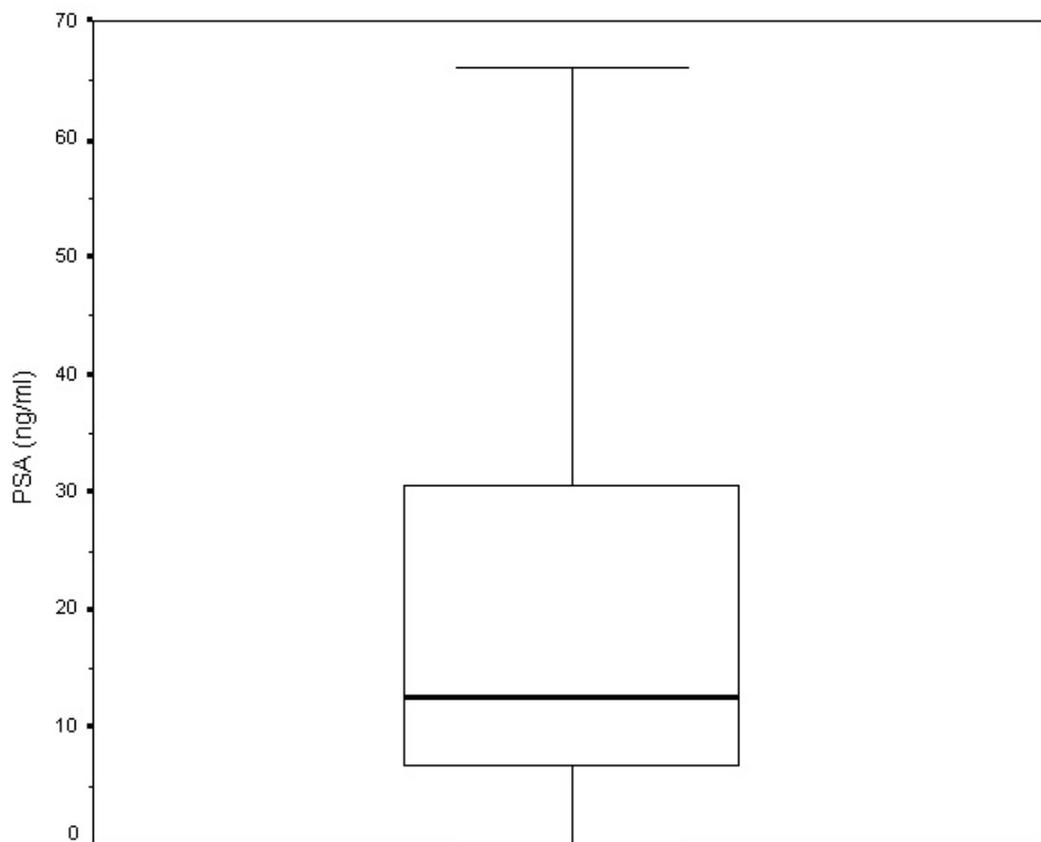


Abb. 3.1.2-1: Boxplot für die PSA-Konzentration bei Diagnosestellung (n=1006)

Um im folgenden eine Beeinflussung durch die PSA-Konzentration darzustellen, wurden zehn Gruppen gebildet. Die Einteilung in PSA-Konzentrationsintervalle wurde aus der Arbeit von Sandblom et al. übernommen (58). 291 Patienten (28,9%) wiesen eine PSA-Konzentration zwischen 5 und 9,9 ng/ml auf. Bei 417 Patienten (41,5%) lagen die PSA-Konzentration unter 10 ng/ml, 91 Patienten (9,1%) hatten eine PSA-Konzentration unter 4 ng/ml (Normalwert).

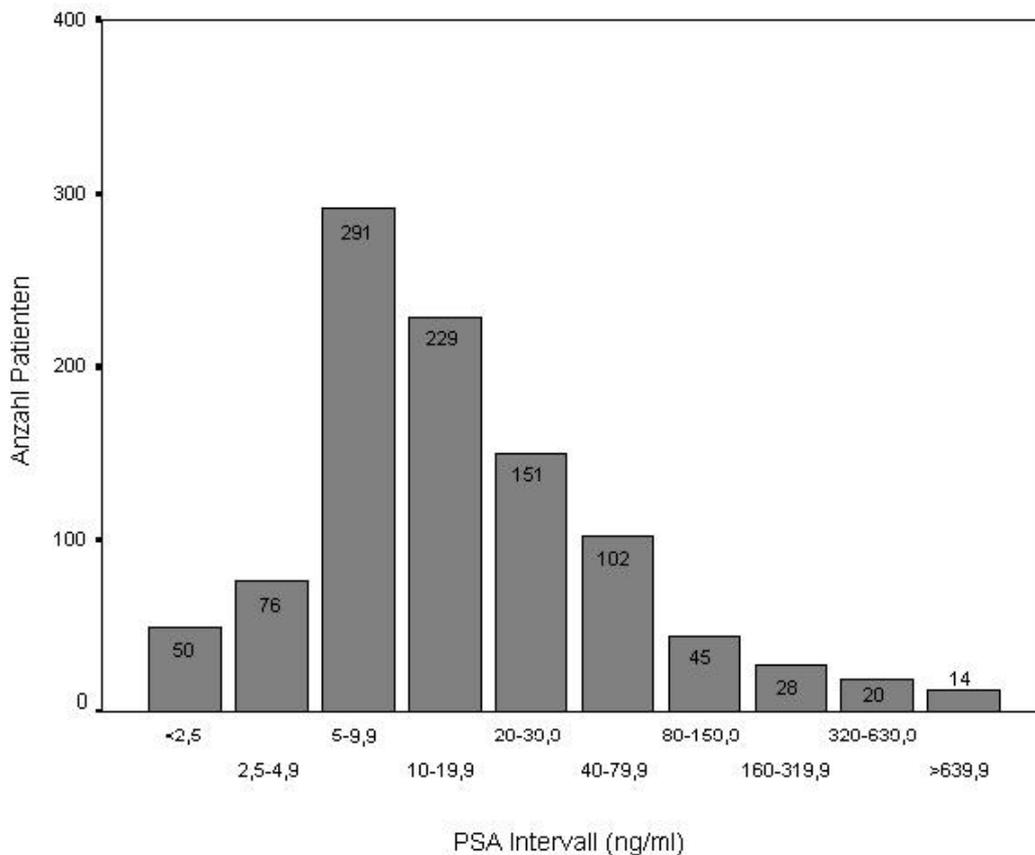


Abb. 3.1.2-2: Verteilung der Anzahl der Patienten in Abhängigkeit vom PSA-Intervall (N=1006)

3.1.3 Malignitätsgrad

Von 973 der 1006 Patienten (96,7%) konnte der Malignitätsgrad in der Prostatabiopsie ermittelt werden. 363 Patienten (36,1%) wiesen ein G1 Prostatakarzinom auf, 438 (43,5%) ein G2 und 172 (17,1%) ein G3 Karzinom.

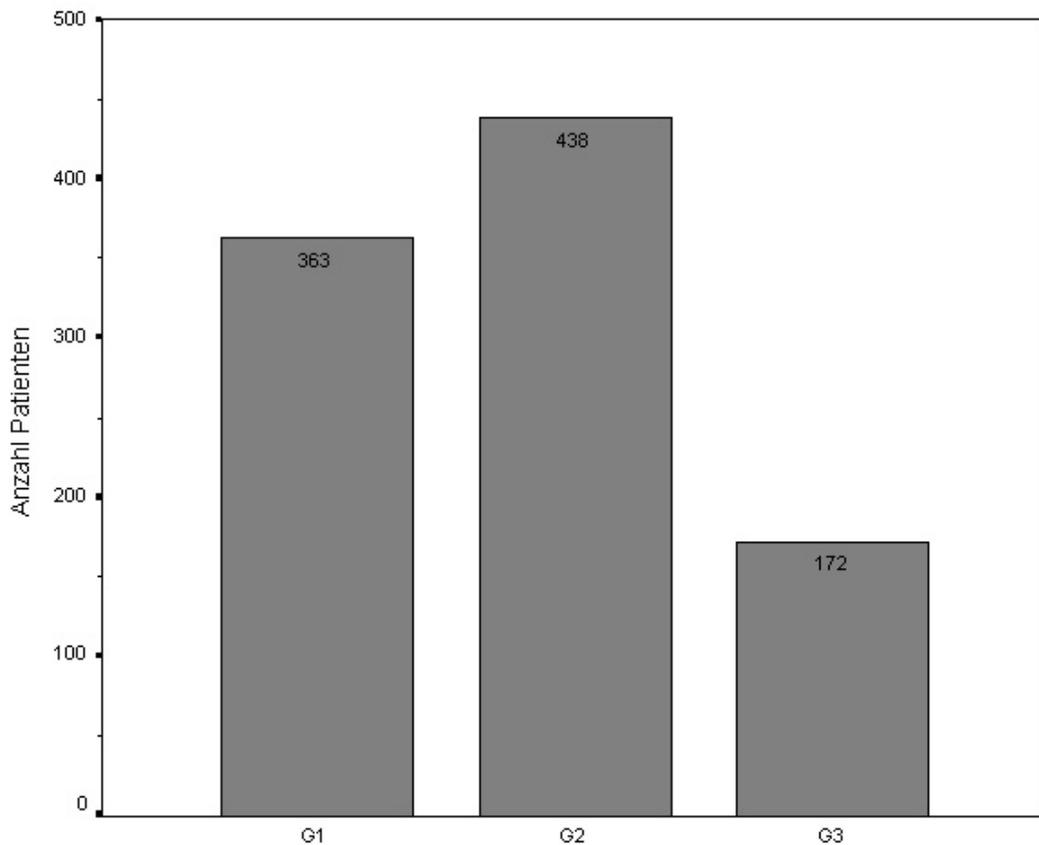


Abb. 3.1.3-1: Anzahl der Patienten mit G1, G2 und G3 Prostatakarzinom (N=973)

3.1.4 Knochenszintigraphie

Alle 1006 Patienten haben einen Knochenszintigraphiebefund bei Erstdiagnose. Zunächst wurden die Befunde wie folgt in die Gruppen negativ (M0), positiv (M1) und dubios (MX) unterteilt: 851 Patienten (84,6%) zeigten keinen Anhalt für Knochenmetastasen (M0), 93 (9,2%) zeigten Mehranreicherungen im Sinne von Knochenmetastasen (M1) und 62 (6,2%) zeigten den Verdacht auf Knochenmetastasen und blieben zunächst dubios (MX)(vgl. Abb. 3.1.4-1). Diese dubiosen Befunde konnten teilweise durch eine weiterführende radiologische Diagnostik eindeutig einer der beiden anderen Gruppen zugeordnet werden. Bei zehn der 62 dubiosen Befunde (16,1%) konnte eine degenerative oder andere Ursache festgestellt werden, so dass diese der negativen Gruppe zugeordnet wurden, die dann 861 Patienten (85,6%) zählte. Bei vier der 62 Patienten (6,5%) wurden Knochenmetastasen verifiziert, so dass sich die Anzahl der Patienten in dieser Gruppe auf 97 (9,6%) erhöhte. Bei den übrigen 48 Patienten (4,8%) blieb der Befund weiterhin dubios oder wurde nicht weiter abgeklärt (vgl. Abb. 3.1.4-2). Da in der urologischen Klinik und Praxis ein Prostatakarzinompatient mit dubiosen Knochenszintigraphiebefund bis zum Nachweis von Metastasen in der Regel wie ein Patient ohne Knochenmetastasen behandelt wird, ordneten wir nach Auswertung der weiterführenden Diagnostik alle verbliebenen 48 Patienten mit dubiosen Befund der Gruppe der negativen Befunde zu. Es ergab sich dann eine Verteilung von 97 positiven (9,6%) gegenüber 909 negativen Befunden (90,4%) (vgl. Abb. 3.1.4-3). Diese Verteilung wurde in der Arbeit im folgenden berücksichtigt.

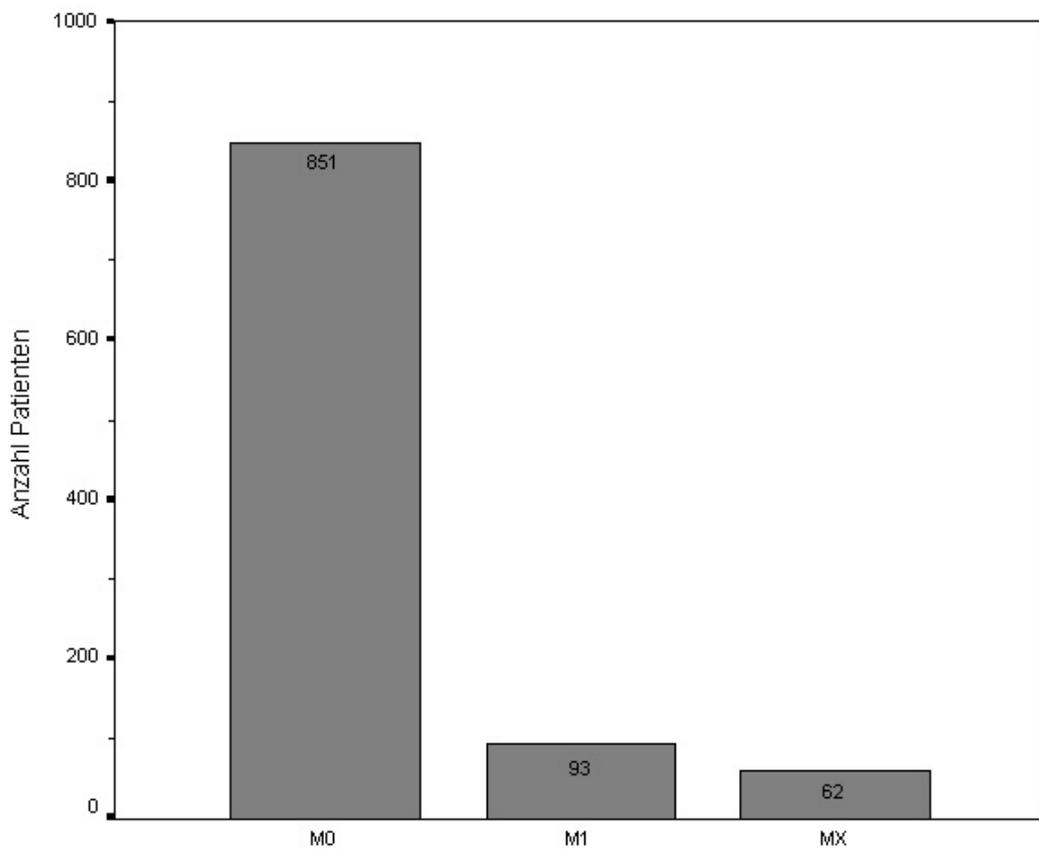


Abb. 3.1.4-1: Ursprüngliche Anzahl Patienten mit negativem, positivem oder dubiosem Knochenszintigraphiebefund (N=1006), M0 = negativer Befund, M1 = positiver Befund, MX = dubioser Befund

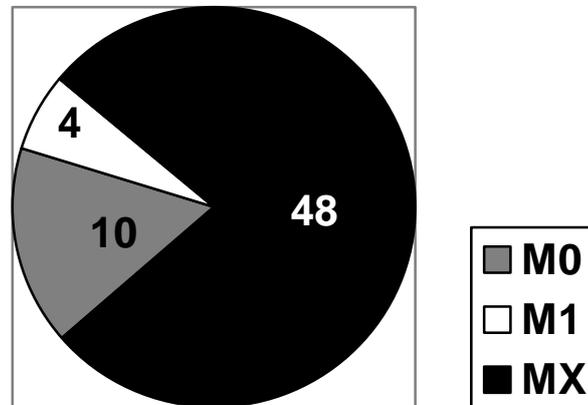


Abb. 3.1.4-2: Von 62 Patienten mit primär dubiosem Szintigraphiebefund konnten nach weiterführender Diagnostik 4 Patienten der Gruppe M1 zugeteilt werden, 10 der Gruppe M0 und 48 verblieben in der Gruppe MX, da entweder keine weitere Abklärung erfolgte oder das Ergebnis ebenfalls dubios blieb.

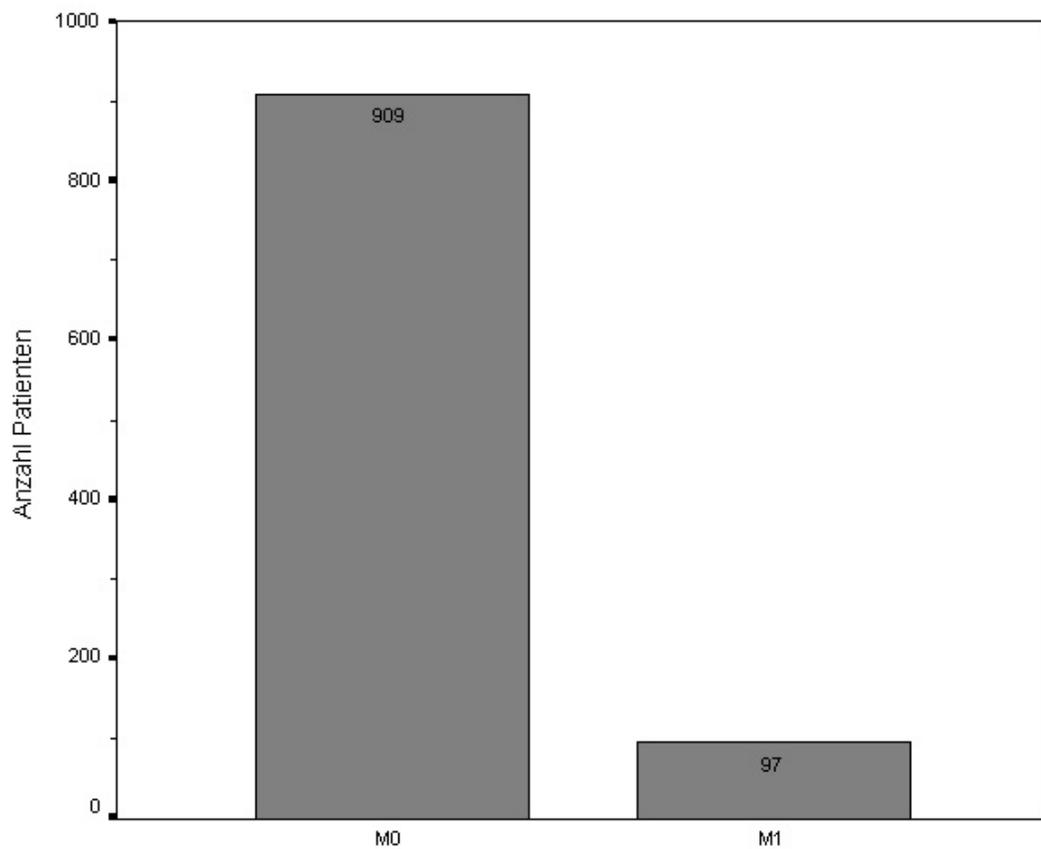


Abb. 3.1.4-3: Anzahl Patienten mit negativem und positivem Knochenszintigraphiebefund nach weiterführender Diagnostik. Dubiose Befunde wurden den negativen Befunden zugeteilt (N=1006). M0 = negativer Befund, M1 = positiver Befund

3.2 Korrelation der Parameter

3.2.1 PSA-Konzentration und Alter

Es wurde geprüft, ob Abhängigkeiten der PSA-Konzentration vom Alter des Patienten bei Diagnosestellung festzustellen waren. Insgesamt konnte 986 Patienten (98,0%) die PSA-Konzentration und das Alter bei Diagnosestellung zugeordnet werden. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen, wurden die Patienten den fünf Altersdekaden 40 bis 49, 50 bis 59, 60 bis 69, 70 bis 79 Jahre und 80 bis 90 Jahre zugeordnet. In Abbildung 3.2.1-1 wird dargestellt, dass der Median der PSA-Konzentration mit höherer Altersdekade zunahm. Der Median betrug in der Altersdekade 40 bis 49 Jahre (N=8) 8,1 ng/ml mit einer Spannweite von 48,1 ng/ml. Der Median in der Altersdekade 50 bis 59 Jahre (N=120) betrug 10,0 ng/ml mit einer Spannweite von 4695,9 ng/ml. Der Median in der Altersdekade 60 bis 69 Jahre (N=425) betrug 11,3 ng/ml mit einer Spannweite von 690,7 ng/ml. Der Median in der Altersdekade 70 bis 79 Jahre (N=370) betrug 13,9 ng/ml mit einer Spannweite von 8989,40 ng/ml. Der Median in der Altersdekade 80 bis 90 Jahre betrug 18,9 ng/ml mit einer Spannweite von 1251,0 ng/ml. Mit Hilfe der einfaktoriellen ANOVA wurde eine Signifikanz von $p < 0,001$ berechnet.

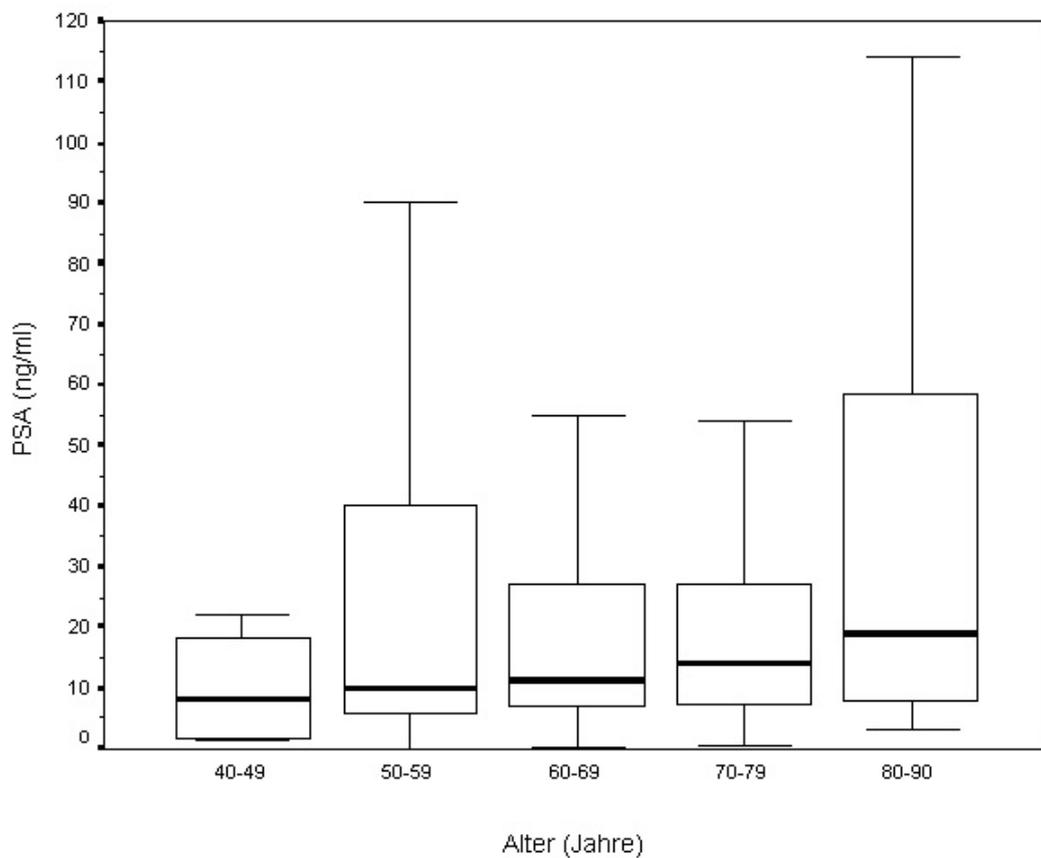


Abb. 3.2.1-1: Boxplots für die PSA-Konzentration getrennt nach Altersdekaden (N=986)

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U Tests für zwei unabhängige Stichproben wurde untersucht, ob ein signifikanter Unterschied der PSA-Konzentration zwischen jeweils zwei Altersdekaden vorlag:

	50-59	60-69	70-79	>=80
40-49	0,237	0,187	0,099	0,036
50-59		0,586	0,209	0,023
60-69			0,098	0,009
70-79				0,064

Tab. 3.2.1-1: Mediane PSA-Konzentrationen und Altersdekaden; Signifikanzniveaus für Unterschiede zwischen den Altersdekaden

Vergleicht man jeweils zwei Altersdekaden miteinander, so zeigte sich lediglich in der Gruppe 40 bis 49 Jahre gegenüber der Gruppe 80 bis 90 Jahre, 50 bis 59 Jahre gegenüber 80 bis 90 Jahre und 60 bis 69 Jahre gegenüber 80 bis 90 Jahre ein signifikanter Unterschied der medianen PSA-Konzentration. In Abbildung 3.2.1-2 sind die Boxplots für das Alter in Jahren getrennt nach zehn PSA-Intervallen dargestellt. Der Median des Alters im Intervall kleiner als 2,5 ng/ml betrug 65 Jahre, im Intervall 2,5 bis 4,9 ng/ml 67 Jahre, im Intervall 5 bis 9,9 ng/ml 68 Jahre, im Intervall 10 bis 19,9 ng/ml 69 Jahre, im Intervall 20 bis 39,9 ng/ml 69 Jahre, im Intervall 40 bis 79,9 ng/ml 68 Jahre, im Intervall 80 bis 159,9 ng/ml 67 Jahre, im Intervall 160 bis 319,9 ng/ml 65 Jahre, im Intervall 320 bis 639,9 ng/ml 72,5 Jahre und im Intervall über 639,9 ng/ml 70,5 Jahre. Mit Hilfe des Kruskal-Wallis Tests für unabhängige Stichproben wurde untersucht, ob Unterschiede des Alters zwischen den PSA-Intervallen vorlagen. Es zeigte sich, dass mit Zugehörigkeit zu einem höheren PSA-Intervall das Alter tendenziell anstieg ($p < 0,001$).

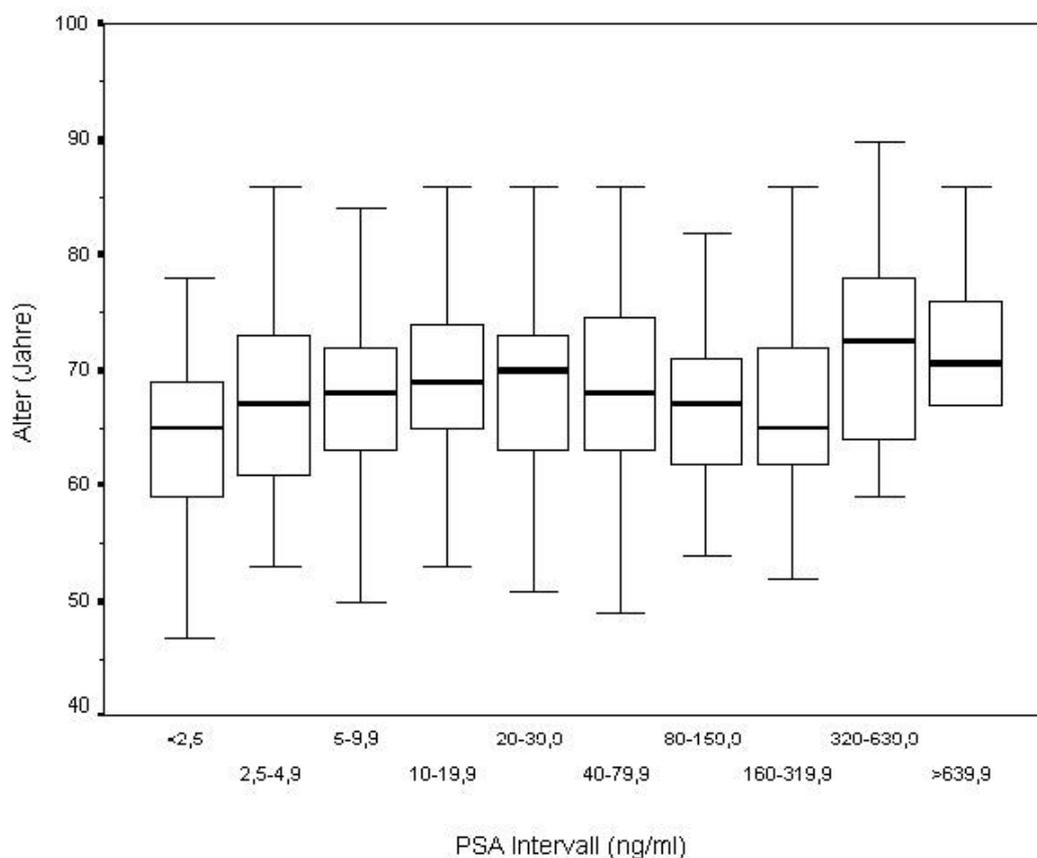


Abb. 3.2.1-2: Boxplots für das Alter getrennt nach PSA-Intervallen (N=986)

3.2.2 Malignitätsgrad und Alter

Im folgenden wurde geprüft, ob Abhängigkeiten des Malignitätsgrades vom Alter bei Diagnosestellung festzustellen waren. Bei 954 Patienten (94,8%) konnte sowohl der Malignitätsgrad als auch das Alter bei Diagnosestellung ermittelt werden.

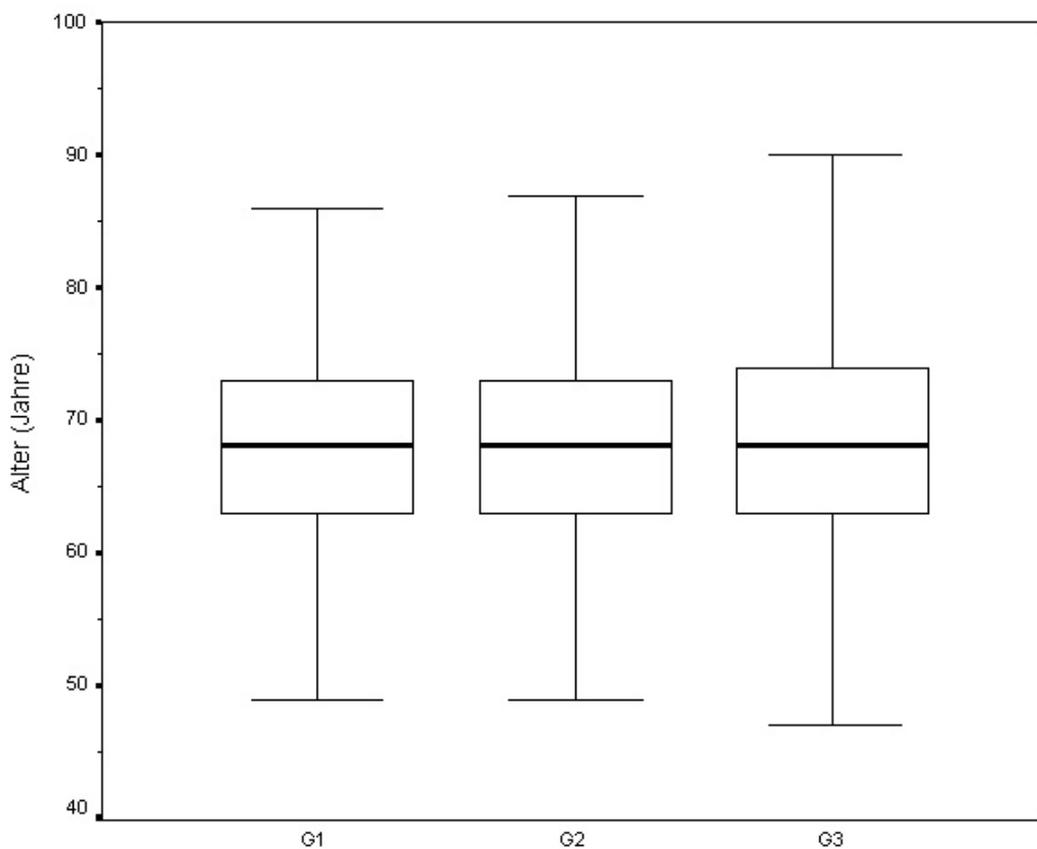


Abb. 3.2.2-1: Boxplots für das Alter in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad (N=954)

Der Median des Alters lag in allen drei Differenzierungsgraden G1 bis G3 bei 68 Jahren, so dass diesbezüglich kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte ($p=0,749$).

Betrachtet man, wie in Abb. 3.2.2-2 dargestellt, die Verteilung des Malignitätsgrades innerhalb der Altersgruppen, so zeigte sich auch hier keine Abhängigkeit des Malignitätsgrades vom Alter (einfaktorielle ANOVA $p=0,695$).

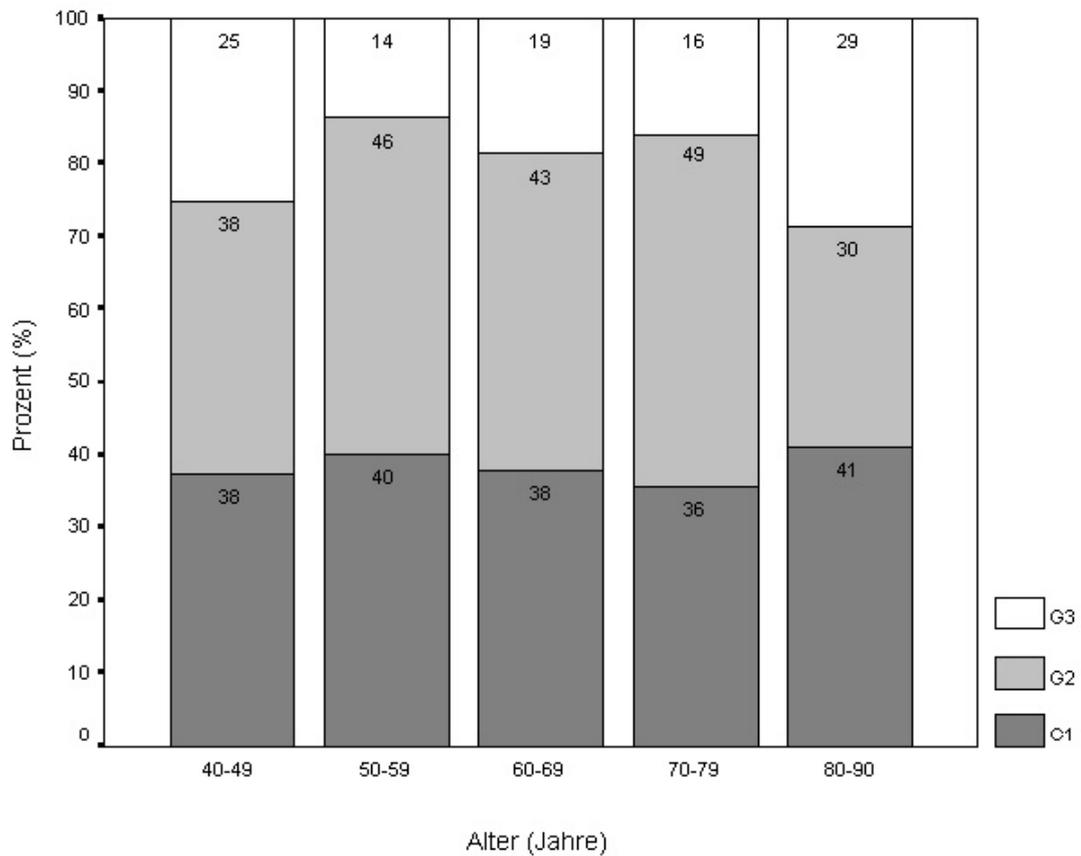


Abb. 3.2.2-2: Verteilung des Malignitätsgrades innerhalb der Altersgruppen in Prozent (N=954)

Desweiteren wurden die Altersgruppen untereinander bezüglich der Verteilung des Malignitätsgrades mittels des Mann-Whitney Tests für zwei unabhängige Stichproben verglichen. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen zwei Altersgruppen (vgl. Tab. 3.2.2-1)

	50-59	60-69	70-79	>=80
40-49	0,640	0,815	0,810	0,983
50-59		0,937	0,375	0,351
60-69			0,982	0,623
70-79				0,617

Tab. 3.2.2-1: Malignitätsgrad und Altersdekaden; Signifikanzniveaus für Unterschiede zwischen den Altersdekaden

3.2.3 PSA und Malignitätsgrad

Im folgenden wurde geprüft, ob Abhängigkeiten der PSA-Konzentration vom Malignitätsgrad festzustellen waren. Für 973 der 1006 Patienten (96,7%) konnte sowohl der Malignitätsgrad als auch die PSA-Konzentration ermittelt werden.

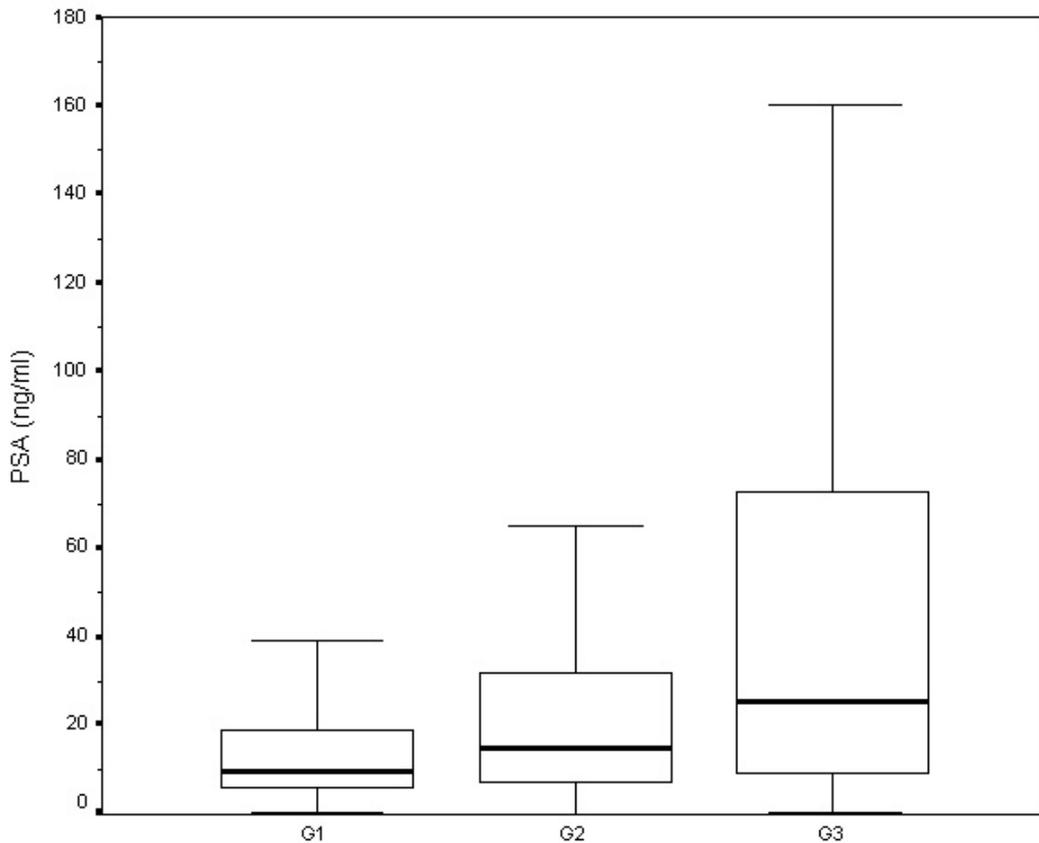


Abb. 3.2.3-1: Boxplots für die PSA-Konzentration in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad (N=973)

Der Median der PSA-Konzentration nimmt mit dem Grad der histologischen Entdifferenzierung zu. Bei den 363 Patienten des Studienkollektivs mit einem G1 Karzinom lag die mediane PSA-Konzentration bei 9,4 ng/ml mit einer Spannweite von 1999,7 ng/ml. Bei den 438 Patienten mit einem G2 Karzinom lag der Median bei 14,5 ng/ml mit einer Spannweite von 4695,9 ng/ml. Bei den 172 Patienten mit einem G3 Karzinom lag der Median bei 24,9 ng/ml mit einer Spannweite von 8989,4 ng/ml. Mit Hilfe des Kruskal-Wallis Tests für

unabhängige Stichproben konnte eine asymptotische Signifikanz von $p < 0,001$ berechnet werden.

	G2 (PSA Werte)	G3 (PSA Werte)
G1 (PSA Werte)	$p < 0,001$	0,000
G2 (PSA Werte)		0,000

Tab. 3.2.3-1: PSA und Malignitätsgrad, Signifikanzniveaus für Unterschiede der PSA-Konzentration zwischen den Malignitätsgraden

Vergleicht man mit Hilfe des Mann-Whitney Tests die Gruppen G1, G2 und G3 einzeln miteinander, so zeigte sich auch hier jeweils ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$).

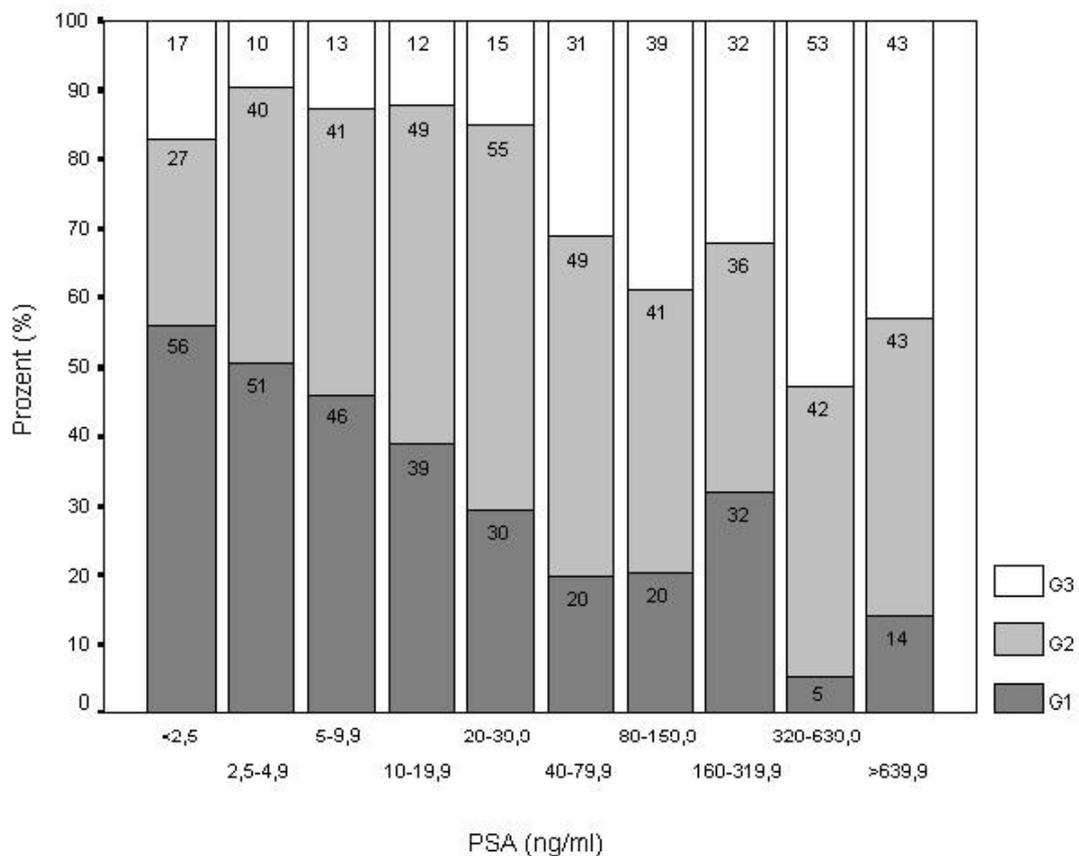


Abb. 3.2.3-2: Verteilung des Malignitätsgrades innerhalb der PSA-Intervalle in Prozent (N=973)

Betrachtet man, wie in Abb. 3.2.3-2 dargestellt, die Verteilung der Differenzierungsgrade G1 bis G3 innerhalb der PSA-Intervalle, so zeigte sich auch hier ein Zusammenhang zwischen dem Malignitätsgrad und dem PSA-Intervall. Mit steigendem PSA-Intervall nahm die Anzahl der Patienten mit einem G3 Karzinom tendenziell zu, wobei die Anzahl der Patienten mit G1 Karzinom tendenziell abnahm. Mit Hilfe des Kruskal-Wallis Tests wurde für unabhängige Stichproben eine asymptotische Signifikanz von $p < 0,001$ berechnet.

3.2.4 PSA und Knochenszintigraphie

Im folgenden wurde geprüft, ob Abhängigkeiten der PSA-Konzentration vom Knochenszintigraphiebefund festzustellen waren. Für alle 1006 Patienten (100%) konnte sowohl eine PSA-Konzentration als auch ein Knochenszintigraphiebefund ermittelt werden.

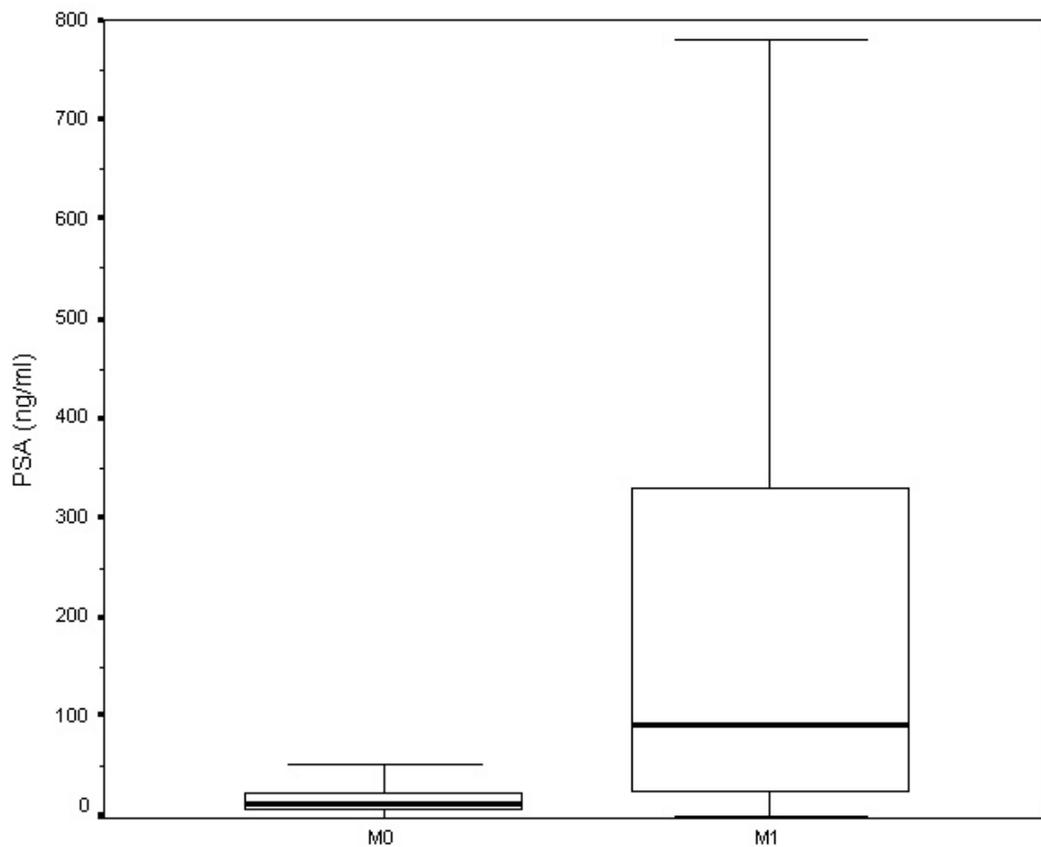


Abb. 3.2.4-1: Boxplots für die PSA-Konzentration bei Patienten mit negativem und positivem Szintigraphiebefund (N=1006). M0=negativer Befund, M1=positiver Befund

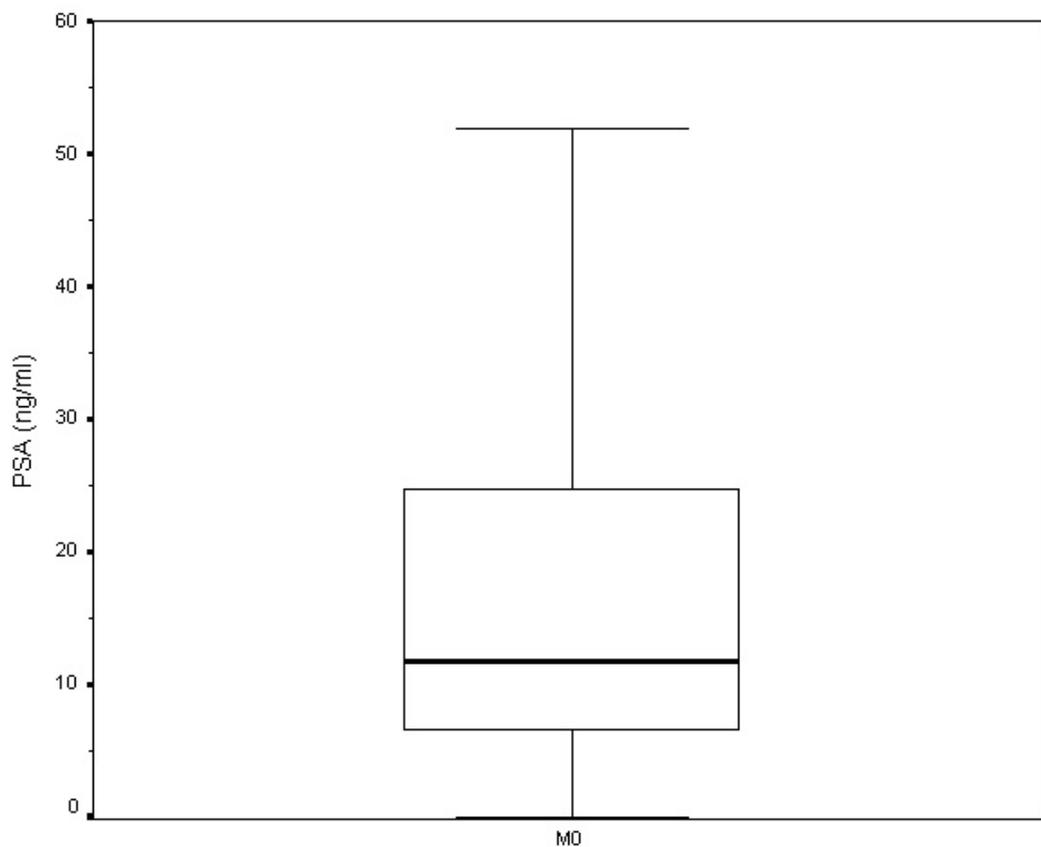


Abb 3.2.4-2: Boxplot für die PSA-Konzentration bei Patienten mit negativem Szintigraphiebefund (N=909), Skalierung der Y-Achse gegenüber Abb. 3.2.4-1 zur besseren Darstellung verändert.

Bei den 909 Patienten mit negativem Szintigraphiebefund (90,4%) lag der Median der PSA-Konzentration bei 11,7 ng/ml mit einer Spannweite von 999,9 ng/ml (vgl. Abb. 3.2.4-2).

Bei den Patienten mit positivem Szintigraphiebefund lag der Median der PSA-Konzentration bei 90,0 ng/ml Spannweite von 8988,9 ng/ml.

Es konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich der PSA-Konzentration zwischen den Gruppen der Patienten mit negativem und positivem Szintigraphiebefund mittels des Mann-Whitney-U Tests festgestellt werden ($p < 0,001$).

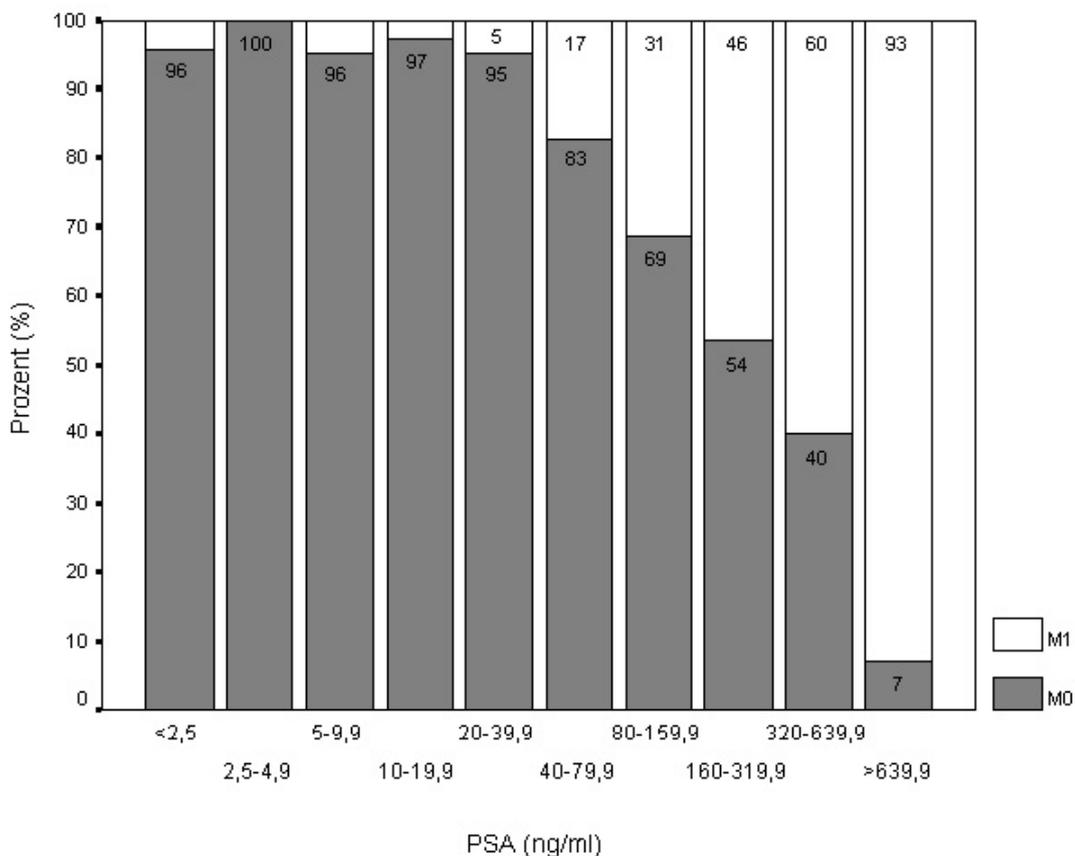


Abb.3.2.4-3: Verteilung des Szintigraphiebefundes innerhalb der PSA-Intervalle in Prozent (N=1006). M0=negativer Befund, M1=positiver Befund

Betrachtet man, wie in Abb. 3.2.4-3 dargestellt, die Verteilung der negativen und positiven Szintigraphiebefunde innerhalb der PSA-Intervalle, so zeigte sich auch hier eine Abhängigkeit des Szintigraphiebefundes vom PSA-Intervall. Im Bereich bis zu einer PSA-Konzentration von 20 ng/ml ließ sich keine Tendenz erkennen. Ab einer PSA-Konzentration von 20 ng/ml nahm jedoch mit steigendem PSA-Intervall die Anzahl der Patienten mit positivem Befund zu und die mit negativem Befund ab. Mit Hilfe des Kruskal-Wallis Tests für unabhängige Stichproben konnte eine asymptotische Signifikanz von $p < 0,001$ berechnet werden.

Zwei von 52 Patienten (3,8%) mit einer PSA-Konzentration unter 2,5 ng/ml wiesen Knochenmetastasen auf, ebenso 15 von 417 Patienten (3,6%) mit einer PSA-Konzentration unter 10 ng/ml, 21 von 646 (3,3%) unter 20 ng/ml, 28 von 797 (3,5%) unter 40 ng/ml, 45 von 899 (5,0%) unter 80 ng/ml, 59 von 944

(6,3%) unter 160 ng/ml, 72 von 972 (7,4%) unter 320 ng/ml, 84 von 992 (8,5%) unter 640 ng/ml und 97 aller 1006 Patienten (9,6%).

3.2.5 Malignitätsgrad und Knochenszintigraphie

Im folgenden wurde geprüft, ob Abhängigkeiten des Knochenszintigraphiebefundes vom Malignitätsgrad festzustellen waren. Von insgesamt 973 der 1006 Patienten (96,7%) konnte sowohl der Malignitätsgrad als auch der Knochenszintigraphiebefund ermittelt werden.

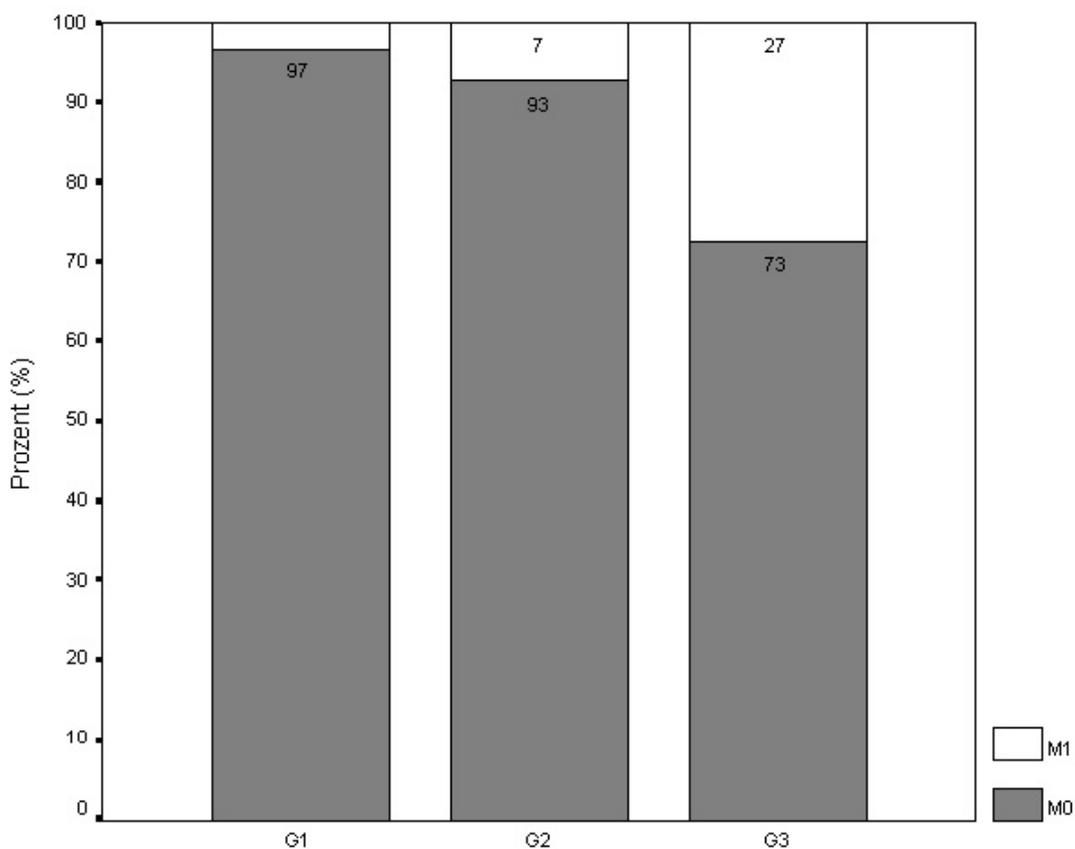


Abb. 3.2.5-1: Verteilung der Szintigraphiebefunde innerhalb der Differenzierungsgrade in Prozent (N=973). M0=negativer Befund, M1=positiver Befund

Mit zunehmender Entdifferenzierung war eine signifikante Zunahme der positiven Szintigraphiebefunde verbunden. Zeigten 351 der 363 Patienten (96,7%) mit einem G1 Karzinom einen negativen und lediglich 12 (3,3%) einen positiven Befund, so steigerte sich die Anzahl der positiven Befunde auf 32 (7,3%) der 438 Patienten mit G2 Karzinom bei 406 negativen (92,7%). In der

Gruppe der 172 Patienten mit G3 Karzinom wiesen sogar 47 Patienten (27,3%) Knochenmetastasen auf im Gegensatz zu 125 Patienten (72,8%) mit negativem Befund. Mit Hilfe des Kruskal-Wallis Tests für K unabhängige Stichproben konnte eine asymptotische Signifikanz von $p < 0,001$ berechnet werden. Auch beim Vergleich der einzelnen Differenzierungsgrade untereinander zeigte sich jeweils ein signifikanter Unterschied. Die mit Hilfe des Mann-Whitney-U Tests für zwei unabhängige Stichproben berechneten Signifikanzniveaus sind der Tabelle 3.2.5-1 zu entnehmen.

	G2	G3
G1	0,013	0,000
G2		0,000

Tab. 3.2.5-1: Malignitätsgrad und Szintigraphiebefund; Signifikanzniveaus für Unterschiede zwischen den Differenzierungsgraden

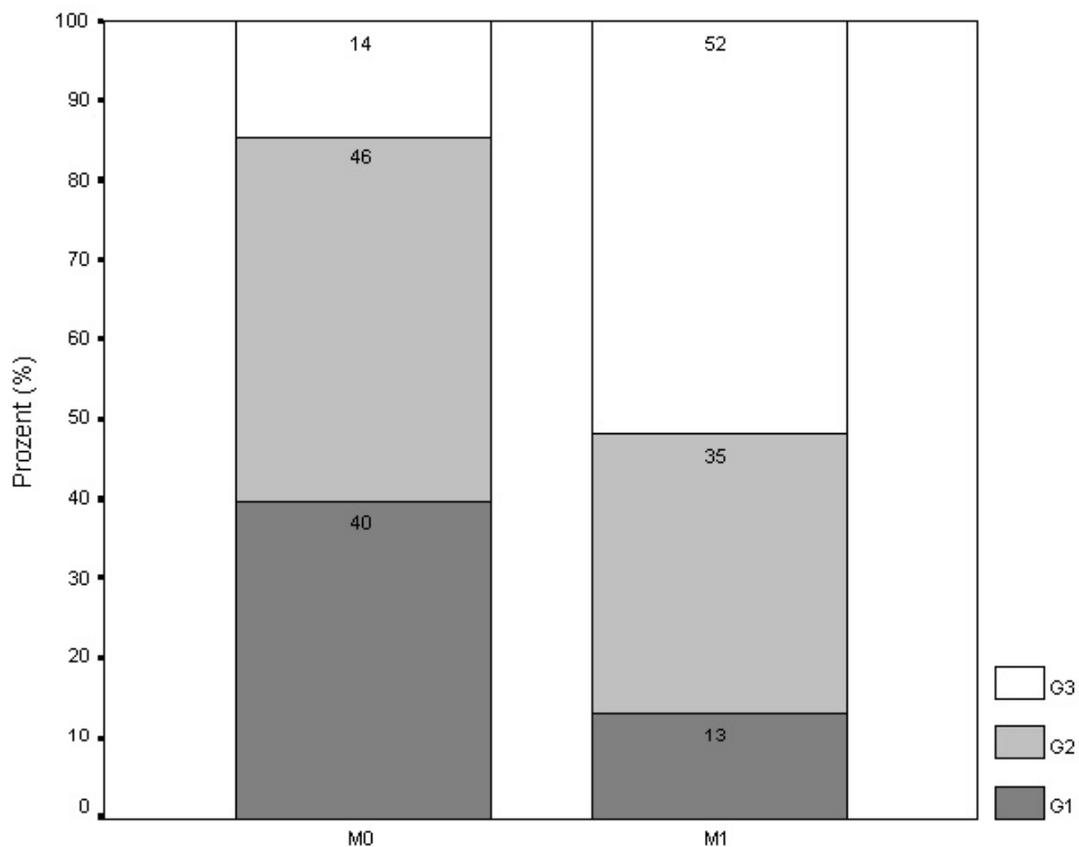


Abb.: 3.2.5-2: Verteilung des Malignitätsgrades innerhalb der Gruppen der Patienten mit (M1) und ohne Knochenmetastasen (M0) in Prozent (N=973).

Bei Betrachtung der Gruppen der Patienten mit und ohne Knochenmetastasen zeigte sich ein deutliches Überwiegen der G1 und G2 Karzinome in der Gruppe ohne Metastasen, wobei in der Gruppe der Patienten mit positivem Szintigraphiebefund mehr als jeder zweite Patient ein G3 Karzinom aufwies. In der metastasenfremen Gruppe (N=882) zeigten 351 Patienten (39,8%) ein G1 Karzinom, 406 (46,0%) ein G2 Karzinom und 125 (14,2%) ein G3 Karzinom. In der Gruppe der Patienten mit positivem Szintigraphiebefund (N=91) stieg die Anzahl der Patienten mit G3 Karzinom relativ auf 47 (51,7%), wobei sich die Anzahl der Patienten mit G2 bzw. G1 Karzinom sich auf 32 (35,2%) bzw. 12 (13,2%) relativ reduzierte. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung der Differenzierungsgrade innerhalb der Gruppen der Patienten mit negativem und positivem Szintigraphiebefund. Mit Hilfe des

Mann-Whitney-U Tests für zwei unabhängige Stichproben konnte eine asymptotische Signifikanz von $p < 0.001$ berechnet werden.

3.2.6 Alter und Knochenszintigraphie

Im folgenden wurde geprüft, ob Abhängigkeiten des Szintigraphiebefundes vom Patientenalter festzustellen waren. Von 986 der insgesamt 1006 Patienten (98,0%) konnte sowohl das Alter des Patienten bei Diagnosestellung als auch der Szintigraphiebefund ermittelt werden.

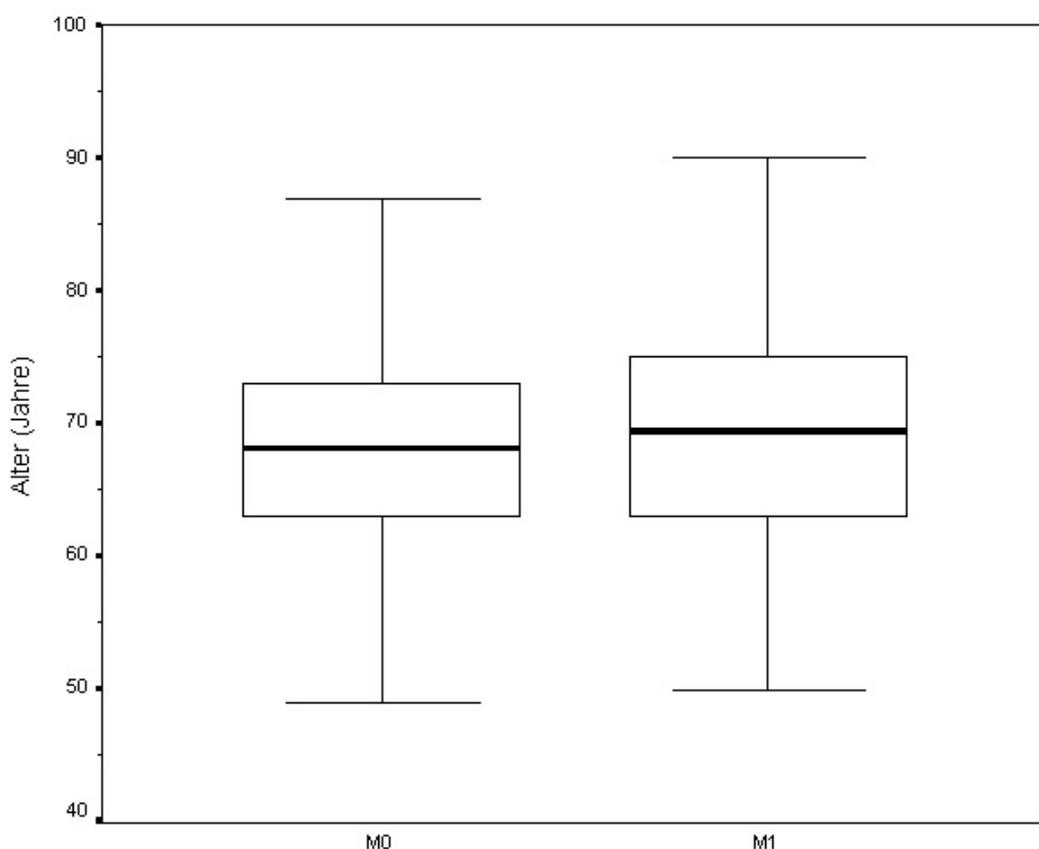


Abb. 3.2.6-1: Boxplots für das Patientenalter in Jahren getrennt nach dem Szintigraphiebefund (N=986). M0=negativer Befund, M1=positiver Befund

In der Gruppe der Patienten ohne Knochenmetastasen (N=894) lag der Median des Alters bei 68 Jahren mit einer Spannweite von 49 Jahren. In der Gruppe der Patienten mit Metastasen (N=92) lag der Median des Alters bei 69,5 Jahren mit einer Spannweite von 40 Jahren.

Auch wenn der Median des Alters in der Gruppe mit positivem Knochenszintigraphiebefund um 1,5 Jahre höher lag, konnte mit Hilfe des T-Tests für unabhängige Stichproben kein statistisch signifikanter Unterschied berechnet werden ($p=0,268$).

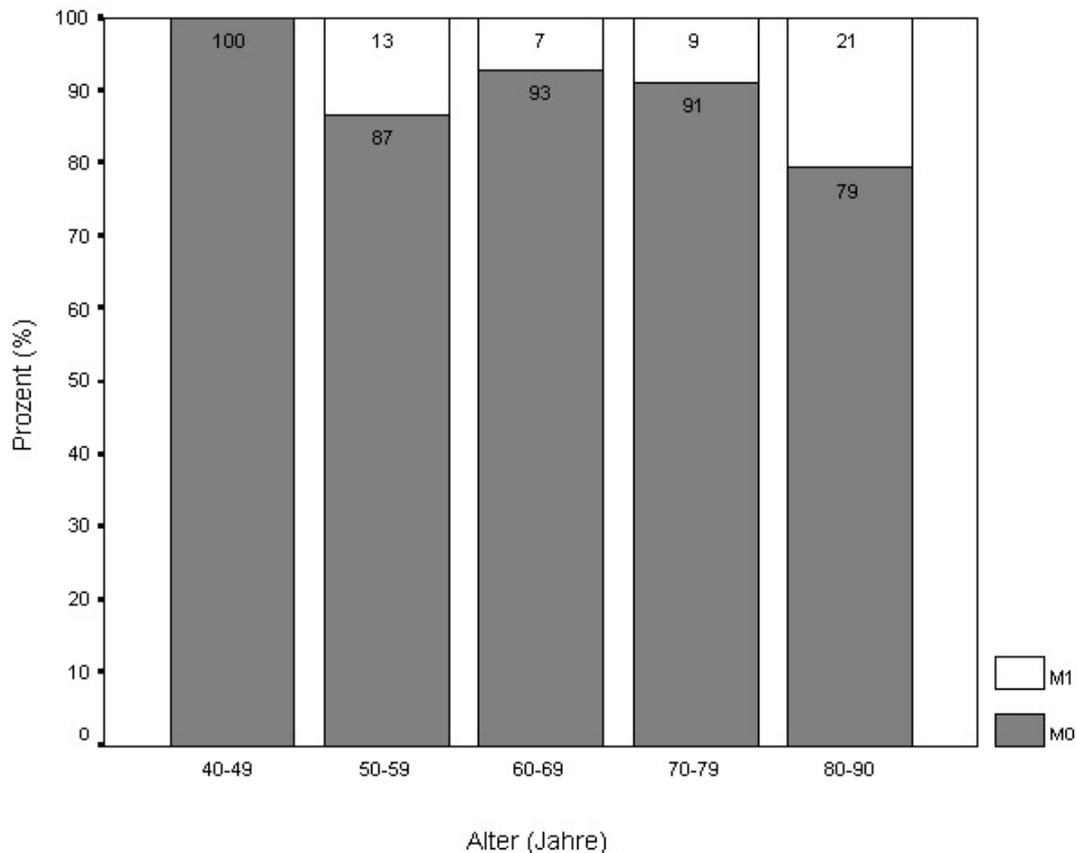


Abb. 3.2.6-2: Verteilung der Szintigraphiebefunde in Abhängigkeit von den Altersdekaden in Prozent (N=986). M0=negativer Befund, M1=positiver Befund

In der Gruppe der 40 bis 49jährigen traten keine Knochenmetastasen auf (N=8). In der Gruppe der 80 bis 90jährigen (N=63) traten mit 13 positiven Befunden (20,6%) und 50 negativen (79,4%) Befunden relativ mehr positive Befunde auf als in den übrigen Gruppen (vgl. Abb. 3.2.6-2). Der Kruskal-Wallis Test für unabhängige Stichproben ermittelte einen signifikanten Unterschied zwischen allen Altersgruppen ($p=0,004$).

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U Tests für zwei unabhängige Stichproben wurde untersucht, ob ein signifikanter Unterschied zwischen zwei Altersgruppen vorlag:

	50-59	60-69	70-79	>=80
40-49	0,271	0,437	0,377	0,158
50-59		0,029	0,162	0,200
60-69			0,333	0,000
70-79				0,005

Tab. 3.2.6-1: Alter und Szintigraphiebefund. Signifikanzniveaus für Unterschiede zwischen den Altersgruppen

Beim Vergleich der einzelnen Gruppen miteinander zeigte sich neben einer signifikanten Abnahme der negativen Szintigraphiebefunde von der Altersgruppe 60 bis 69 Jahre und 70 bis 79 Jahre zur Altersgruppe der 80 bis 90 jährigen jedoch auch eine signifikante Zunahme der Patienten mit negativen Befund von der Altersgruppe 50 bis 59 Jahre zur Altersgruppe 60 bis 69 Jahre (vgl. Tab. 3.2.6-1).

3.3 ROC-Kurven, Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte

Zur Ermittlung der Sensitivität und Spezifität der Parameter PSA-Konzentration, Malignitätsgrad, Alter und Diagnosejahr wurden ROC-Kurven bezüglich der Vorhersagbarkeit von Knochenmetastasen erstellt.

53 der 1006 Patienten wiesen eine oder mehrere dieser Variablen nicht auf, so dass 953 Patienten in die Berechnung eingeschlossen wurden. Abbildung 3.3-1 zeigt, dass die PSA-Konzentration mit einer Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,81 und der Malignitätsgrad mit einer AUC von 0,73 eine Vorhersagekraft für das Vorhandensein von Knochenmetastasen besitzen, das Alter bzw. das Diagnosejahr mit einer AUC von 0,52 bzw. 0,47 dagegen nicht.

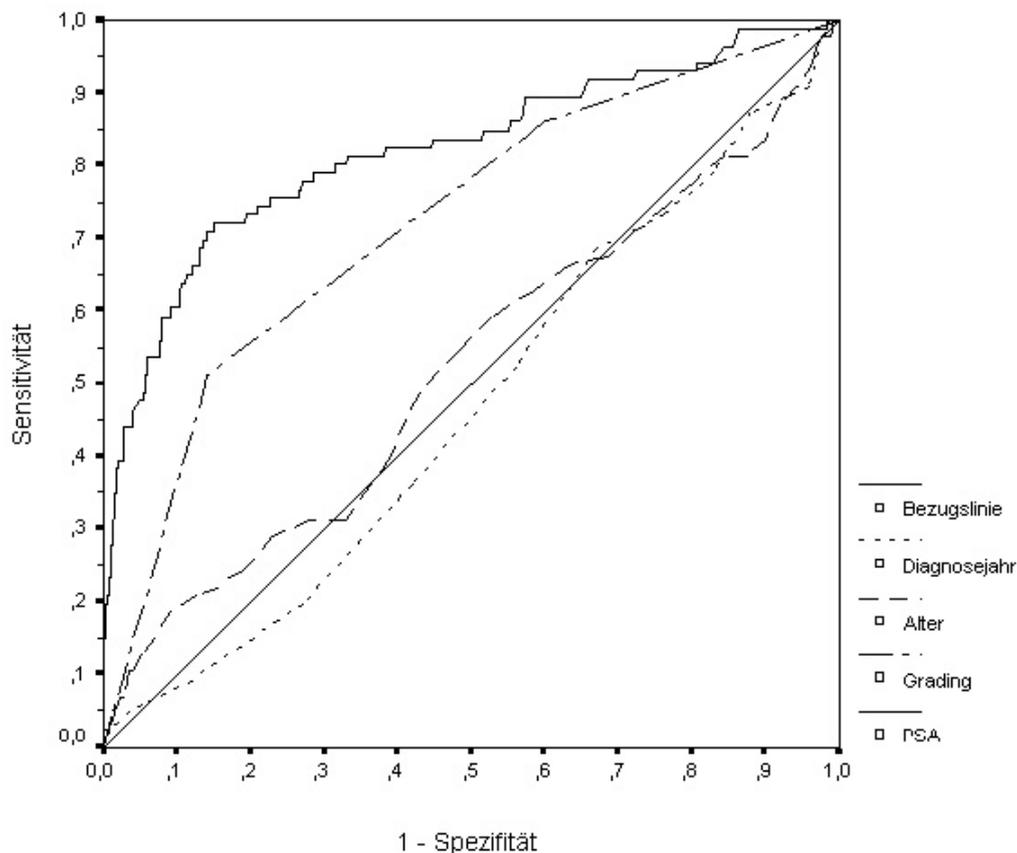


Abb. 3.3-1: ROC-Kurven für die PSA-Konzentration, Malignitätsgrad, Alter und Diagnosejahr (N=953)

3.3.1 ROC-Kurven für das Vorhandensein von Knochenmetastasen bei verschiedenen PSA-Grenzwerten aufgeteilt nach Malignitätsgraden

Für die Patienten mit einem G1 Prostatakarzinom wies die ROC-Kurve für Knochenmetastasen eine AUC von 0,87, für Patienten mit G2 Karzinom eine AUC von 0,77, und für Patienten mit G3 Karzinom eine AUC von 0,78 auf.

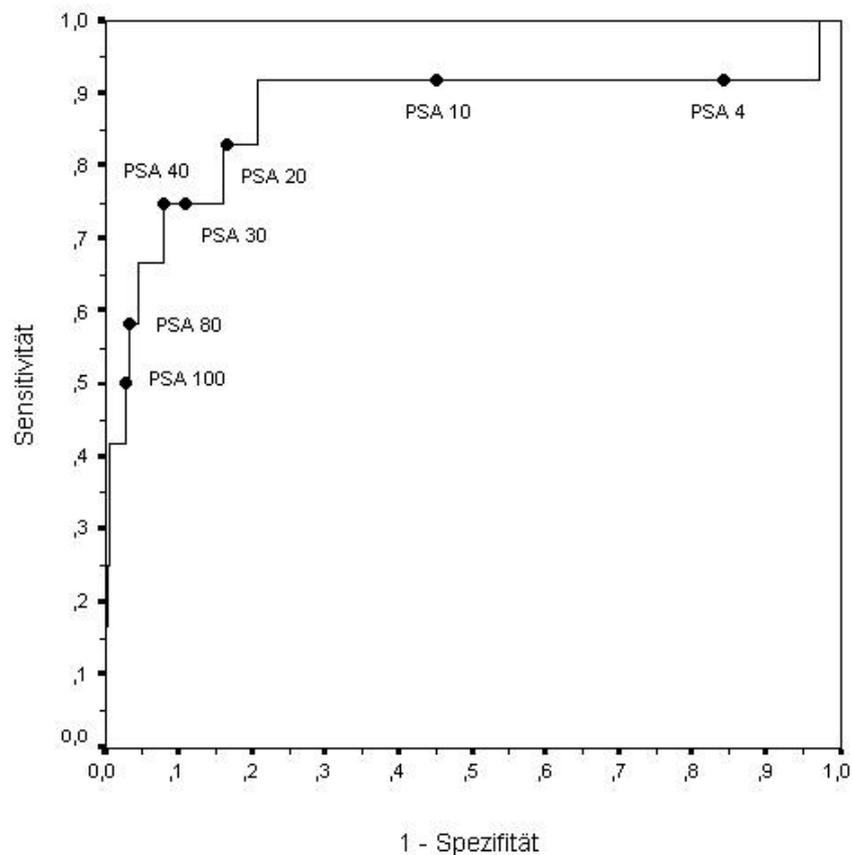


Abb. 3.3.1-1: ROC-Kurve für das Vorhandensein von Knochenmetastasen bei verschiedenen PSA-Grenzwerten (ng/ml) für G1 (N=363, davon 12 positive Knochenszintigramme)

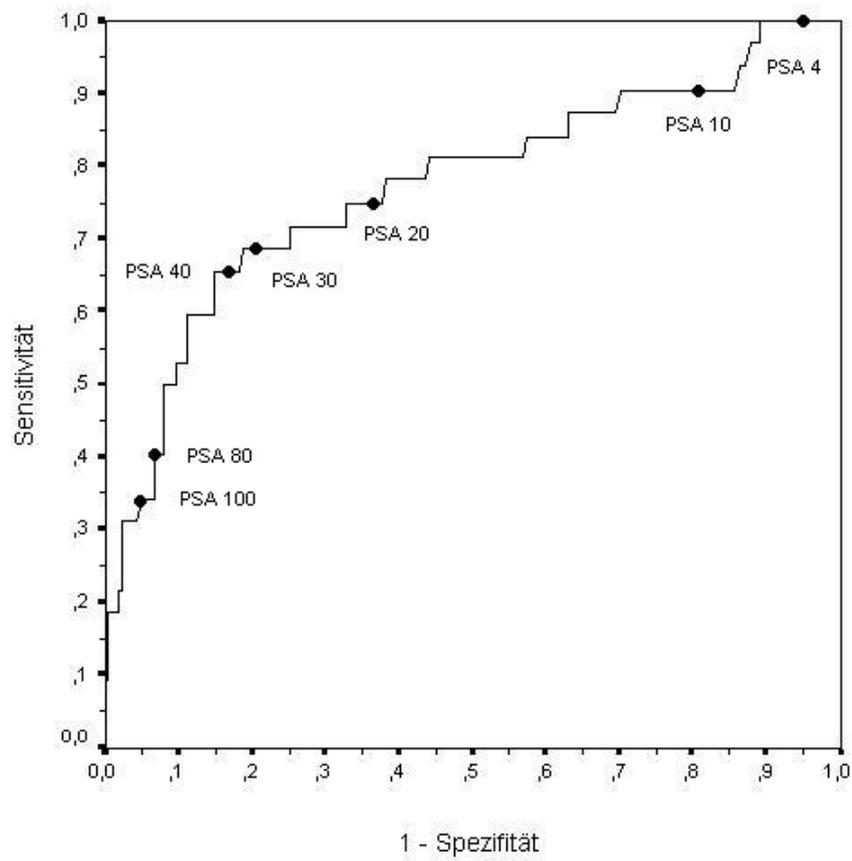


Abb. 3.3.1-2: ROC-Kurve für das Vorhandensein von Knochenmetastasen bei verschiedenen PSA-Grenzwerten (ng/ml) für G2 (N=438, davon 32 positive Knochenszintigramme)

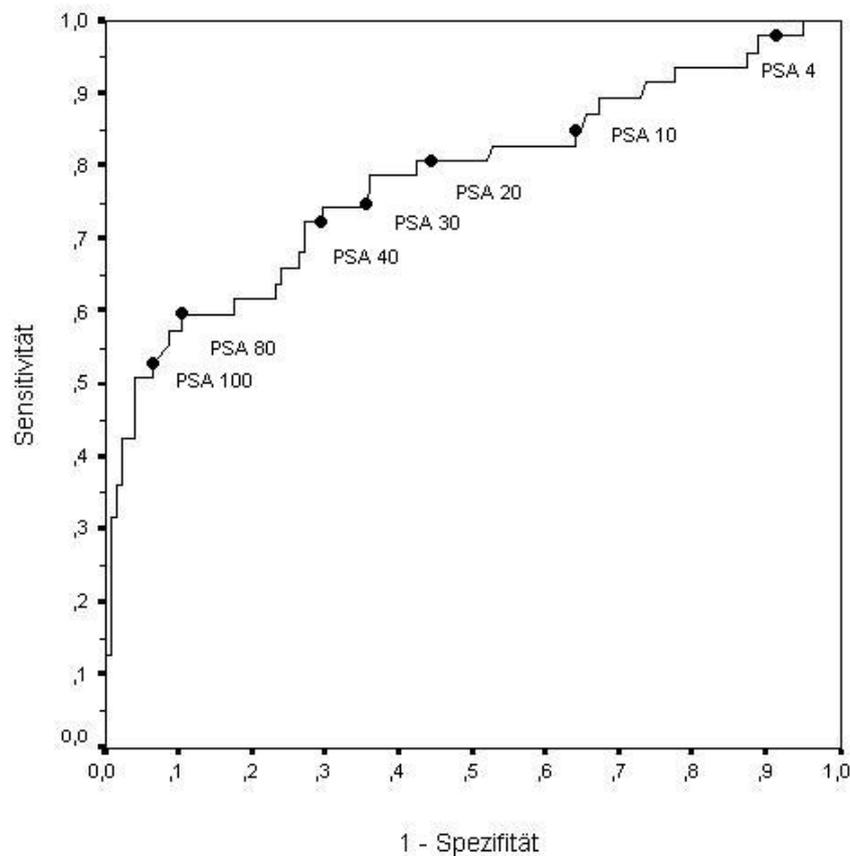


Abb. 3.3.1-2: ROC-Kurve für das Vorhandensein von Knochenmetastasen bei verschiedenen PSA-Grenzwerten (ng/ml) für G3 (N=172, davon 47 positive Knochenszintigramme)

3.3.2 ROC-Kurven für das Vorhandensein von Knochenmetastasen bei verschiedenen PSA-Grenzwerten unter Kenntnis des Malignitätsgrades

Für die ROC-Kurve der PSA-Konzentration lag die AUC bei 0,81 und für den Malignitätsgrad bei 0,73. Unter Kenntnis sowohl der PSA-Konzentration als auch des Malignitätsgrades (PSA+Grading) erhöht sich die AUC auf 0,85. Hierfür wurde mit Hilfe der logistischen Regression die Wahrscheinlichkeitsvorhersage für einen positiven Knochenszintigraphiebefund mit PSA+Grading als Einflussgröße berechnet und diese Werte für die Berechnung der ROC-Kurve benutzt. Die Fläche unter dieser Kurve zeigt, dass

PSA+Grading eine höhere Vorhersagbarkeit besitzt als jede der beiden Einzelgrößen für sich.

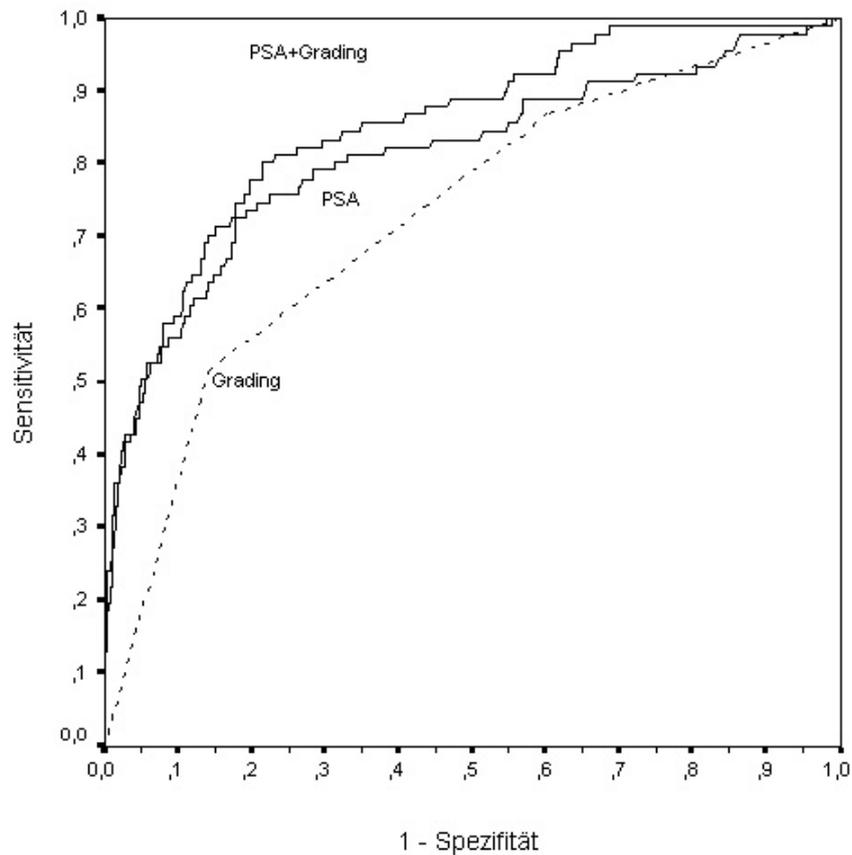


Abb. 3.3.2-1: ROC-Kurven für das Vorhandensein von Knochenmetastasen getrennt nach PSA-Konzentration und Malignitätsgrad sowie der PSA-Konzentration unter Kenntnis des Malignitätsgrades (N=973)

3.3.3 Sensitivität und Spezifität

In Abbildung 3.3.3-1 wird die Sensitivität und die Spezifität für Knochenmetastasen als Funktion der logarithmisierten PSA-Konzentration (\log_{10}) dargestellt. Dieser Abbildung kann entnommen werden, dass mit steigender PSA-Konzentration die Sensitivität abnimmt und die Spezifität zunimmt. Die beiden Kurven schneiden sich bei einer PSA-Konzentration von 25 ng/ml und einer Sensitivität und Spezifität von 0,75.

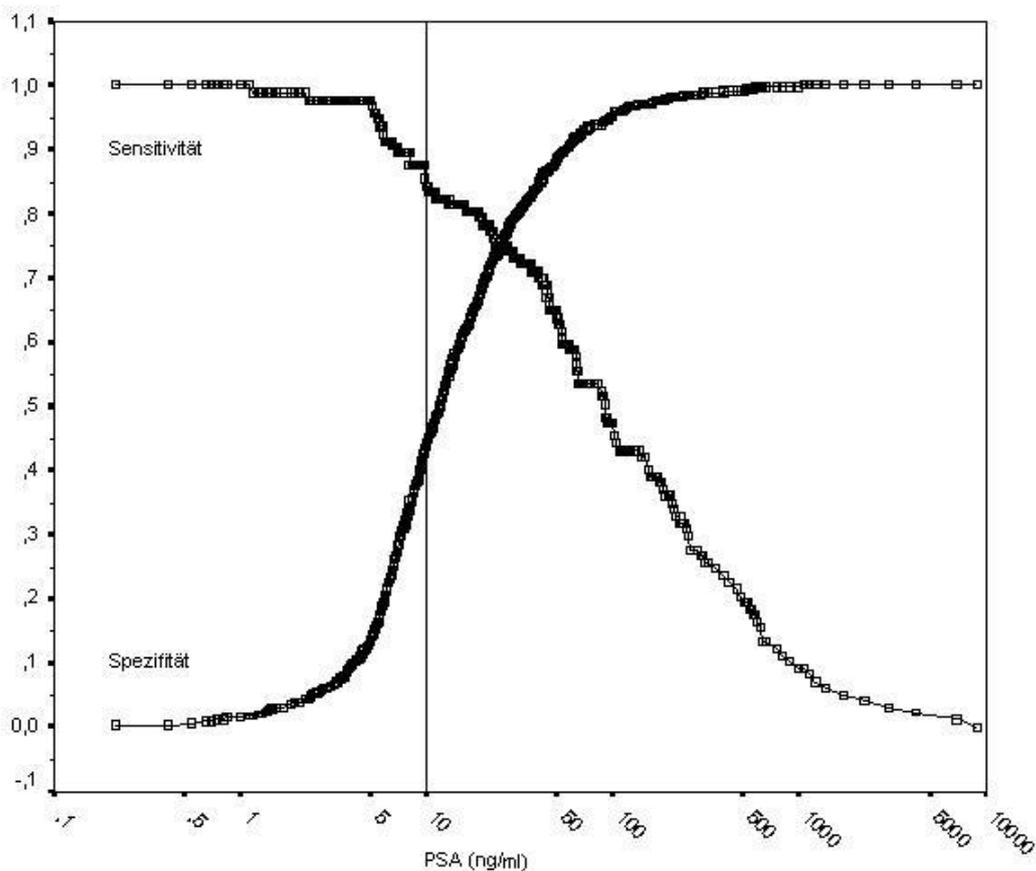


Abb. 3.3.3-1: Sensitivität und Spezifität für das Vorhandensein von Knochenmetastasen als Funktion der logarithmisch (\log_{10}) dargestellten PSA-Konzentration (ng/ml), N=1006

3.3.4 Vorhergesagte Wahrscheinlichkeiten (binär logistische Regression)

Mit Hilfe der logistischen Regression wurden vorhergesagte Wahrscheinlichkeiten für das Vorhandensein von Knochenmetastasen unter Kenntnis der PSA-Konzentration berechnet und in einem Streudiagramm graphisch dargestellt. Die Statistik betrachtet die Daten als Stichprobe einer fiktiven Grundgesamtheit. Anhand der Daten dieser Stichprobe werden mit Hilfe des Koeffizienten der logistischen Regression Wahrscheinlichkeiten für das Vorhandensein von Knochenmetastasen innerhalb der Grundgesamtheit geschätzt. Es wird also der gesamte Verlauf der Wahrscheinlichkeitsfunktion berücksichtigt, nicht nur ein Intervall, so dass die Schätzung der Wahrscheinlichkeit für einen positiven Szintigraphiebefund bei ca. 5,5% startet, auch wenn in dem niedrigsten PSA-Intervall (<2,5 ng/ml) der Anteil positiver Szintigraphiebefunde bei 3,8% (2/52 Patienten) liegt (vergl. Abb. 3.2.4-3). Dieses ermöglicht es dem Urologen, auf einer individuellen Basis die Wahrscheinlichkeit für einen positiven Knochenszintigraphiebefund punktuell für jede beliebige PSA-Konzentration zu ermitteln. Zum Beispiel liegt die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten mit einer PSA-Konzentration von 10 ng/ml, einen positiven Szintigraphiebefund zu haben, bei ca. 6%. Zunächst nimmt die Kurve einen flachen Verlauf, steigt dann ab einer PSA-Konzentration von ca. 100 ng/ml steil an. Bei einer PSA-Konzentration von ca. 800 ng/ml ist die Wahrscheinlichkeit 1 so gut wie erreicht.

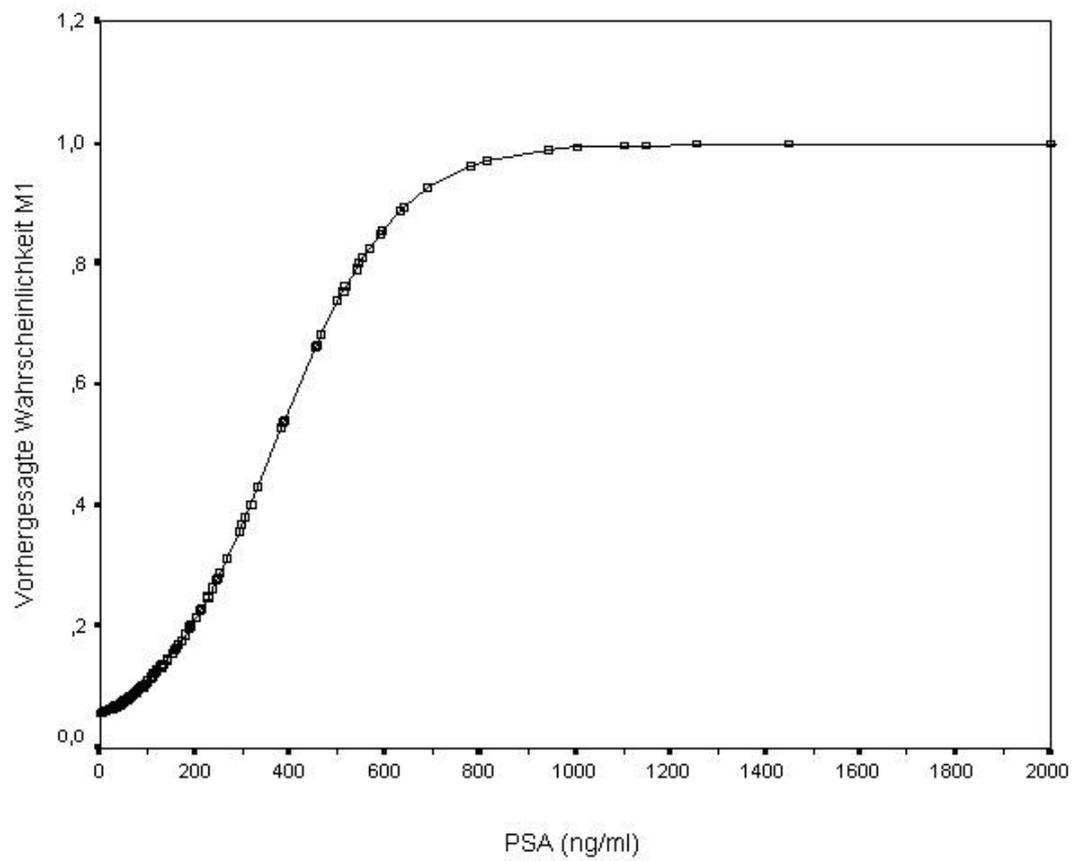


Abb. 3.3.4-1: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von Knochenmetastasen als Funktion der PSA-Konzentration bis 2000 ng/ml

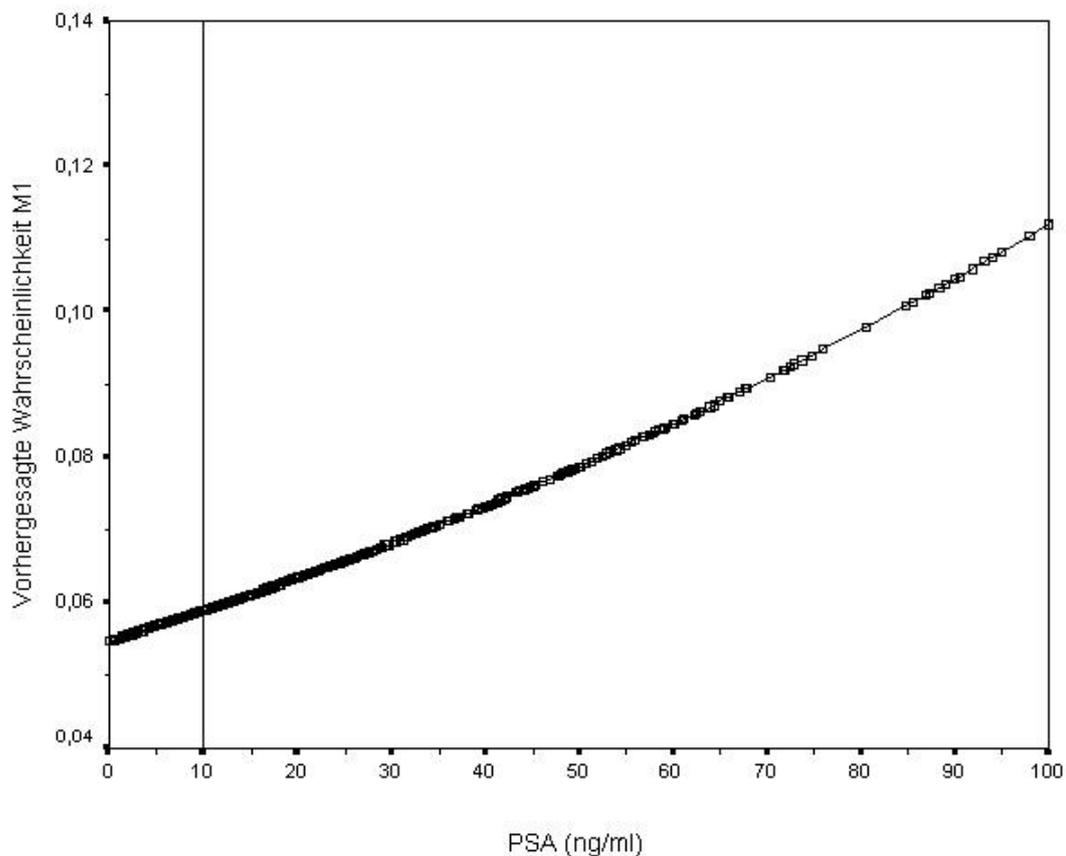


Abb. 3.3.4-2: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von Knochenmetastasen als Funktion der PSA-Konzentration bis 100 ng/ml

Unter zusätzlicher Kenntnis des Malignitätsgrades konnte die Aussagekraft der logistischen Regression erhöht werden. Dieselbe Wahrscheinlichkeit eines positiven Knochenszintigraphiebefundes ist bei einem gut differenzierten Prostatakarzinom erst bei einer deutlich höheren PSA-Konzentration erreicht als bei einem mäßig oder schlecht differenzierten Karzinom. Die Wahrscheinlichkeit eines positiven Szintigraphiebefundes bei einem G2 Karzinom liegt zwischen der des G1 und des G3 Karzinoms. Zudem war mit steigendem Entdifferenzierungsgrad eine zunehmende Steigung der Kurven zu beobachten.

Es ist zu berücksichtigen, dass die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von Knochenmetastasen eine Funktion der zugrunde liegenden Prävalenz von Knochenmetastasen darstellt. Die Prävalenz betrug in unserer Studie 9,6%.

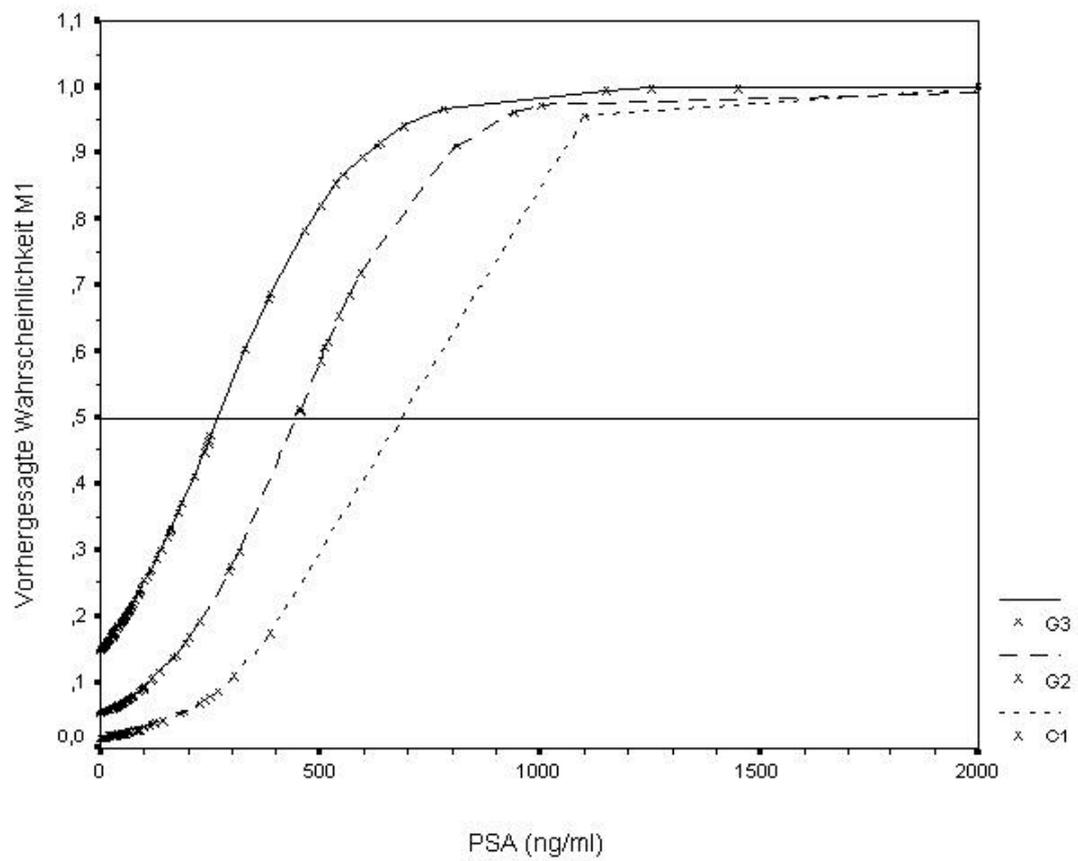


Abb. 3.3.4-3: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von Knochenmetastasen als Funktion der PSA-Konzentration bis 2000 ng/ml aufgeteilt nach Differenzierungsgraden

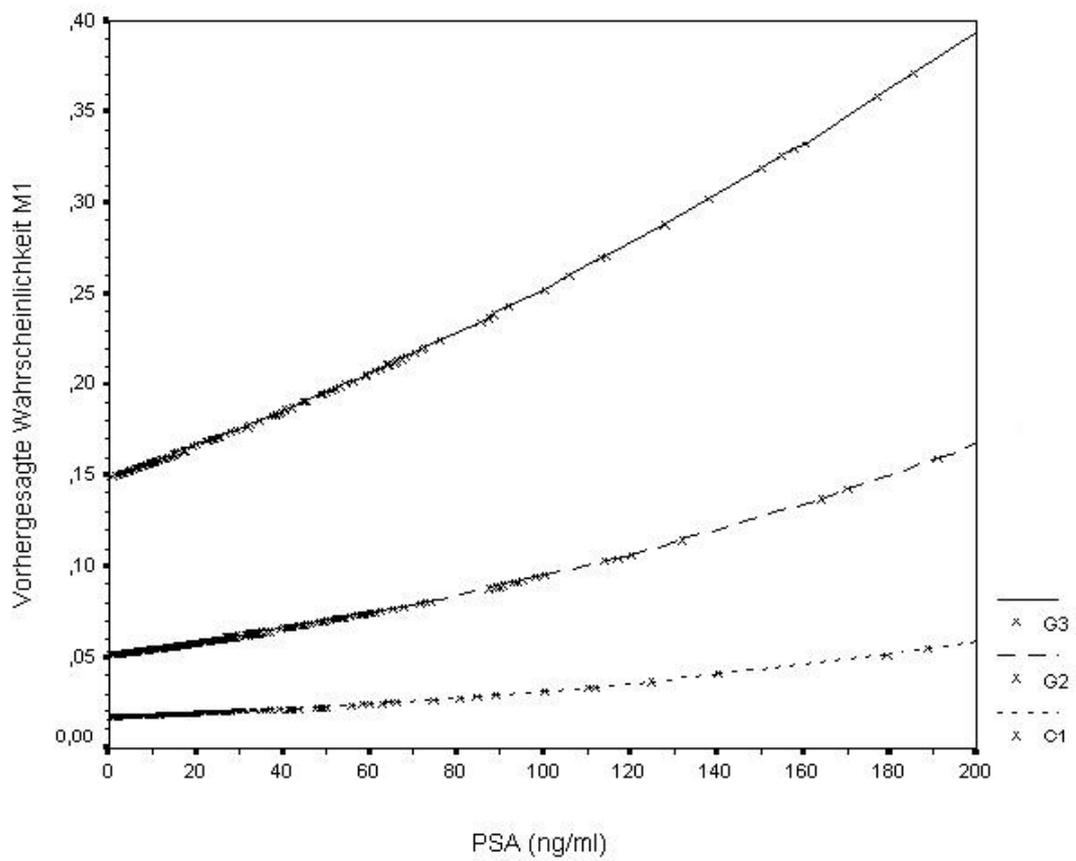


Abb. 3.3.4-4: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von Knochenmetastasen als Funktion der PSA-Konzentration bis 200 ng/ml aufgeteilt nach Differenzierungsgraden

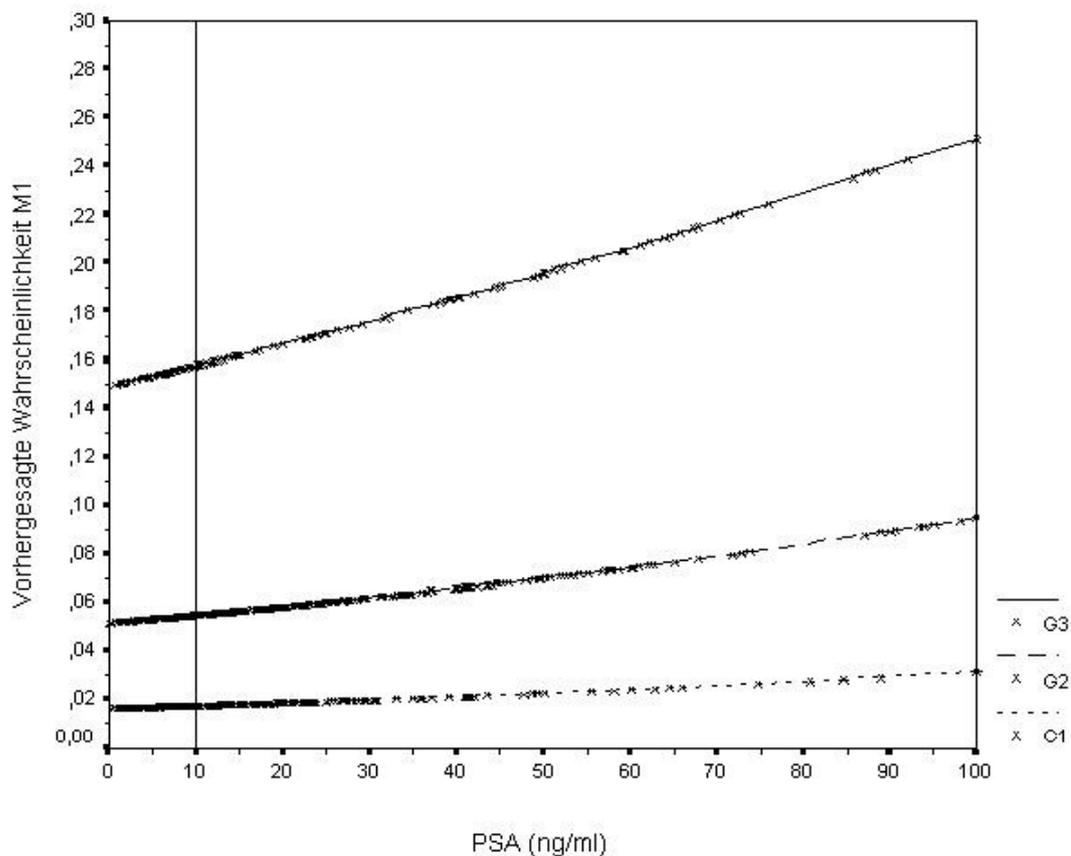


Abb. 3.3.4-5: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von Knochenmetastasen als Funktion der PSA-Konzentration bis 100 ng/ml aufgeteilt nach Differenzierungsgraden

3.3.5 Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert

Im folgenden wurde die Testgüte durch Berechnung der Sensitivität, Spezifität, des positiven prädiktiven Wertes (PPV) und des negativen prädiktiven Wertes (NPV) für verschiedene PSA-Grenzwerte untersucht. Es wurden unterschiedliche PSA-Grenzwerte festgelegt und die entsprechenden Werte unter Kenntnis der PSA-Konzentration ohne Berücksichtigung des Malignitätsgrades und unter Berücksichtigung sowohl der PSA-Konzentration als auch des Malignitätsgrades berechnet.

Bei einem PSA-Grenzwert von 10 ng/ml gelten alle Patienten mit einer PSA-Konzentration kleiner oder gleich 10 ng/ml als negativ und alle Patienten mit

einer PSA-Konzentration größer als 10 ng/ml als positiv. Mit den übrigen Grenzwerten verhält es sich äquivalent.

Je höher der Grenzwert angesetzt wurde, desto geringer wurde die Sensitivität bei steigender Spezifität.

Bei der Betrachtung der einzelnen Differenzierungsgrade zeigten sich Unterschiede bezüglich der Sensitivität und Spezifität. Wurde ein Grenzwert von 4 ng/ml festgelegt, konnten 100% der Knochenmetastasen von Patienten mit G2 Karzinom entdeckt werden und 91,7 bzw. 97,9% der Metastasen von Patienten mit G1 bzw. G3 Karzinom. Wurden bei einem Grenzwert von 10 ng/ml 91,7% der Knochenmetastasen von Patienten mit einem G1 Karzinom entdeckt, konnten bei Patienten mit einem G2 bzw. G3 Karzinom lediglich 84,4 bzw. 85,1% entdeckt werden.

PSA- Grenzwert (ng/ml)	gesamt		G1		G2		G3	
	Sens	Spez	Sens	Spez	Sens	Spez	Sens	Spez
4	97,9	10,0	91,7	14,8	100,0	5,9	97,9	8,8
10	84,5	44,9	91,7	56,1	84,4	38,4	85,1	36,0
20	78,4	69,1	83,3	79,5	75,0	64,3	80,9	56,0
30	73,2	79,9	75,0	87,7	68,8	77,8	76,6	64,0
40	71,7	84,8	75,0	91,2	65,6	83,5	74,5	70,4
80	53,6	93,9	58,3	96,3	40,6	93,1	59,6	89,6
100	45,4	95,9	50,0	97,2	31,3	95,6	53,2	93,6

Tab. 3.3.5-1: Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage von Knochenmetastasen bei verschiedenen PSA-Grenzwerten (%)

Auch bei Betrachtung der positiven und negativen Vorhersagewerte zeigten sich deutliche Unterschiede bei dem Vergleich der Differenzierungsgrade. Mit Abnahme des Differenzierungsgrades war auch der negative Vorhersagewert

rückläufig. Bei einem Grenzwert von 10 ng/ml wurden 99,5 bzw. 96,9% der G1 bzw. G2 Karzinome zu Recht als metastasenfrei bezeichnet, während lediglich 86,5% der G3 Karzinome als metastasenfrei erkannt wurden.

Der positive Vorhersagewert für das Vorhandensein von Knochenmetastasen bei einer PSA-Konzentration über 100 ng/ml ohne Berücksichtigung des Malignitätsgrades lag bei 54,3%. Die Vorhersagbarkeit stieg unter Kenntnis des Malignitätsgrades von 37,5 bzw. 35,7% bei G1 bzw. G2 Karzinomen auf 84,2% bei G3 Karzinomen an.

PSA- Grenzwert (ng/ml)	gesamt		G1		G2		G3	
	PPV	NPV	PPV	NPV	PPV	NPV	PPV	NPV
4	10,4	97,8	3,5	98,1	7,7	100,0	28,8	91,7
10	14,1	96,5	6,7	99,5	9,7	96,9	33,3	86,5
20	21,3	96,8	12,2	99,3	14,2	97,0	40,9	88,6
30	28,0	96,5	17,3	99,0	19,6	96,9	44,4	87,9
40	33,3	96,5	22,5	99,1	23,9	96,6	48,6	88,0
80	48,6	95,0	35,0	98,5	31,7	95,2	68,3	85,5
100	54,3	94,3	37,5	98,3	35,7	94,6	75,8	84,2

Tab. 3.3.5-2: Positive und negative prädiktive Werte für verschiedene PSA-Grenzwerte (%)

4 Diskussion

4.1 Einsatz der Knochenszintigraphie im Rahmen des Stagings des Prostatakarzinoms

Die Zellen des Prostatakarzinoms können über lokale Tumorausbreitung (per continuitatem), das lymphatische System oder vaskulär über das Gefäßsystem metastasieren. Zellen, die sich vaskulär ausbreiten, metastasieren am häufigsten in das Skelettsystem, seltener in die Lunge, Leber oder das Gehirn. Knochenmetastasen wurden in bis zu 80% der Patienten gefunden, die an einem disseminierten Prostatakarzinom verstarben (13). Knochenmetastasen sind in der Regel osteoblastische Metastasen im Gegensatz zu osteolytischen Metastasen, obwohl beide Arten auftreten können (30). Unter Kenntnis der Tatsache, dass das Prostatakarzinom bevorzugt in knöchernen Strukturen metastasiert, ist es sinnvoll, eine Staginguntersuchung einzusetzen, die Knochenmetastasen entdeckt. Die Knochenszintigraphie besitzt die höchste Sensitivität, um das Skelett zu beurteilen (38). Sie ist der konventionellen Röntgenaufnahme, der alkalischen Phosphatase im Serum und der klinischen Untersuchung überlegen (59). In weniger als 1% treten falsch-negative Befunde auf, die durch das Vorhandensein symmetrischer Metastasen bedingt sein können (68).

Desweiteren ist die Knochenszintigraphie von großem prognostischem Wert. Je ausgedehnter der Skelettbefall ist, desto schlechter ist die Prognose für ein Langzeitüberleben (61). Es wurde festgestellt, dass die PSA-Konzentration beim Vorhandensein von Knochenmetastasen in der Regel erhöht ist. Daraus resultierte die Frage, ob eine Knochenszintigraphie bei jedem Patienten mit gesichertem Prostatakarzinom indiziert ist (49). Viele Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass eine Routineknochenszintigraphie nur von begrenztem Wert ist, wenn die PSA-Konzentration nicht deutlich erhöht ist (12;18;49;52;56;67;72).

Chybowski et al. (12) waren die ersten, die in einer großen retrospektiven Studie die Korrelation der Parameter Tumorstadium, Malignitätsgrad,

alkalischer Phosphatase, PAP und PSA-Konzentration mit dem Knochenszintigraphiebefund untersuchten. Diese 521 Patienten hatten ein neu diagnostiziertes, unbehandeltes Prostatakarzinom. Das Alter wies einen Mittelwert von 70 Jahren mit einer Spannweite von 44 bis 92 Jahren auf. Tumorstadium, Malignitätsgrad, alkalische Phosphatase, PAP und PSA-Konzentration korrelierten positiv mit den Befunden der Knochenszintigraphie ($p < 0,0001$). Die ROC-Kurve für die PSA-Konzentration wies von allen Parametern die größte Fläche unter der Kurve auf und besitzt somit die größte Vorhersagekraft für das Vorhandensein von Knochenmetastasen. Der Median der PSA-Konzentration lag bei den Patienten mit bzw. ohne Knochenmetastasen bei 158,0 bzw. 11,3 ng/ml. Kein Patient mit einer PSA-Konzentration kleiner oder gleich 10 ng/ml wies Knochenmetastasen auf, lediglich einer von 306 Patienten mit einer PSA-Konzentration unter 20 ng/ml (18,2 ng/ml). Es konnte ein negativer Vorhersagewert für die PSA-Grenzwerte 10 bzw. 20 von 100 bzw. 99,7% berechnet werden. Mittels logistischer Regressionsanalysen wurde überprüft, ob die oben erwähnten Parameter in Kombination die Vorhersagekraft der PSA-Konzentration alleine verbessern konnten. Lediglich das Tumorstadium und die PAP verbesserten diese, aber nicht signifikant. Die Autoren folgerten, dass die Knochenszintigraphie bei Patienten mit unbehandeltem Prostatakarzinom und niedriger PSA-Konzentration nicht notwendig sei.

4.2 Auftreten von Knochenmetastasen bei einer PSA-Konzentration unter 10 ng/ml

Oesterling et al. (52) bestätigten 1993 diese Ergebnisse in einer retrospektiven Studie an 852 Patienten mit neu diagnostiziertem und unbehandeltem Prostatakarzinom und einer initialen PSA-Konzentration unter 20 ng/ml. Lediglich sieben Patienten (0,8%) zeigten Knochenmetastasen und drei davon hatten eine PSA-Konzentration unter 10 ng/ml. Es wurde ein negativer Vorhersagewert (NPV) für die PSA-Grenzwerte von 10 bzw. 20 ng/ml von 99,5

bzw. 99,2% berechnet. Die Autoren schlussfolgerten, die Knochenszintigraphie sei bei Patienten mit neu diagnostiziertem und unbehandeltem Prostatakarzinom und einer PSA-Konzentration kleiner oder gleich 10 ng/ml nicht notwendig.

In einer weiteren retrospektiven Studie untersuchten Vijayakumar et al. (67) 90 Patienten mit neu diagnostiziertem und unbehandeltem Prostatakarzinom. 18,9% wiesen einen positiven Knochenszintigraphiebefund auf. Die Autoren bestätigten die Ergebnisse von Chybowski et al. und Oesterling et al. Lediglich ein Patient mit einer PSA-Konzentration unter 20 ng/ml wies Knochenmetastasen auf. Für die PSA-Grenzwerte 10 bzw. 20 ng/ml wurden NPVs von 100 bzw. 97,5% berechnet.

Gleave et al. (18) stellten bei 6% der 490 Patienten Knochenmetastasen fest. Bei PSA-Grenzwerten von 10 bzw. 20 ng/ml lagen die NPVs bei 100 bzw. 98,8%.

In einer retrospektiven Studie von Haukaas et al. (23) zeigten 37,5% der 128 Patienten Knochenmetastasen. Bei PSA-Grenzwerten von 10 bzw. 20 ng/ml lagen die NPVs bei 100 bzw. 94%.

In einer retrospektiven Studie von Kemp et al. (33) zeigten 26,5% der 98 Patienten Knochenmetastasen. Bei PSA-Grenzwerten von 10 bzw. 20 ng/ml lagen die NPVs bei jeweils 100%.

In einer retrospektiven Studie von Hoefmann et al. (28) zeigten 17,3% der 440 Patienten Knochenmetastasen. Bei einem PSA-Grenzwert von 10 ng/ml lag der NPV bei 100 %.

In einer retrospektiven Studie von Rydh et al. (6) zeigten 30,9% der 446 Patienten Knochenmetastasen. Bei PSA-Grenzwerten von 5, 10 bzw. 20 ng/ml lagen die NPVs bei 99,5, 98,7 bzw. 98,0%.

In einer retrospektiven Studie von Lin et al. (36) zeigten 8,9% der 270 Patienten Knochenmetastasen. Bei PSA-Grenzwerten von 10 bzw. 20 ng/ml lagen die NPVs bei 98,3 bzw. 97,6%. Jedoch empfiehlt die Studiengruppe, bei jedem

Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom eine Knochenszintigraphie durchzuführen, um Daten für klinische Studien zu erhalten.

In einer retrospektiven Studie von Jacobson (31) zeigten 9% der 432 Patienten Knochenmetastasen. Bei einem PSA-Grenzwert von 20 ng/ml lag der NPV bei 98,9%.

In einer retrospektiven Studie von Kosuda et al. (34) zeigten 22,2% der 1294 Patienten Knochenmetastasen. Bei einem PSA-Grenzwert von 10 ng/ml lag der NPV bei 98,7%.

Eine Übersicht der Ergebnisse der wichtigsten Studien ist auf Seite 70 dargestellt.

Die Ergebnisse unserer Arbeit stehen nur teilweise im Einklang mit den oben genannten Studien. Der Mittelwert des Patientenalters lag mit 68 Jahren ebenso wie die Spannweite von 41 bis 90 Jahre im Bereich der anderen Studien. Mit nur 9,6% positiven Knochenszintigraphiebefunden liegen die Ergebnisse unserer Arbeit im unteren Bereich. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch bei 15 von 417 Patienten (3,6%) mit einer PSA-Konzentration unter 10 ng/ml und bei 21 von 646 (3,3%) unter 20 ng/ml einen positiven Szintigraphiebefund. Dieses entspricht einem NPV von 96,5% für einen PSA-Grenzwert von 10 ng/ml bzw. 96,8% für einen PSA-Grenzwert von 20 ng/ml.

Vier Studien schlussfolgerten, die Knochenszintigraphie könne bei Patienten mit einer PSA-Konzentration unter 20 ng/ml vermieden werden (6;28;33;53). Sieben Studien schlussfolgerten, die Knochenszintigraphie könne bei einer PSA-Konzentration unter 10 ng/ml vermieden werden (2;18;23;34;52;57;67). In fünf Studien wurde ein NPV für einen PSA-Grenzwert von 20 unter 90% berechnet (2;45;53;57;71). Drei Autoren schlussfolgerten jedoch, eine Knochenszintigraphie sei bei allen Prostatakarzinompatienten indiziert (36;45;50).

Obwohl es unterschiedliche Meinungen bezüglich der Durchführung einer Routineszintigraphie bei neu diagnostiziertem, unbehandeltem Prostatakarzinom gibt, mehrten sich die Hinweise, dass eine Knochenszintigraphie als Ausgangsbefund auch bei nicht erhöhter PSA-

Konzentration durchgeführt werden sollte (20). Es ist von Bedeutung, einen Ausgangsbefund zu haben, um im Follow-up der Erkrankung möglicherweise auftretende suspekte Mehranreicherungen beurteilen zu können. Ein Verzicht auf eine initiale Knochenszintigraphie mag zwar zunächst Kosten sparen, jedoch werden diese durch eine im Verlauf möglicherweise durchzuführende weitere radiologische Diagnostik egalisiert (32). Zudem gibt die Knochenszintigraphie nicht nur Aufschluss über pathologische Befunde des Knochenapparates, sondern sie liefert auch Informationen über koexistente Pathologika. Dazu gehören Veränderungen des Urogenitaltraktes (z.B. obstruktive Uropathie, Hydronephrose) und des Weichteilgewebes (z.B. Lungenkrebs, Darmkrebs, Sarkome, Amyloidose, maligne Pleuraergüsse und andere) (3;17;21;55). Die meisten Patienten mit einem Prostatakarzinom sind älter als 50 Jahre und besitzen, verglichen mit jüngeren Menschen, ein relativ höheres Risiko, an koexistenten Krankheiten zu leiden. Desweiteren bedarf es möglichst vieler klinischer Daten, um in weiteren Studien das optimale Krankheitsmanagement herauszuarbeiten.

Referenz	N	M1 (%)	PSA-Grenzwert (ng/ml)	NPV (%)
Chybowski et al. (12) 1991	521	14	10 20	100 99,7
Miller et al. (45) 1992	146	23	10 20	91 88
Oesterling et al. (52) 1993	852	0,8 *	10 20	99,5 99,2
O'Donoghue et al. (47) 1993	129	35	5	90,6
Rudoni et al. (57) 1994	118	45,7	10 20	100 80
Vijayakumar et al. (67) 1994	90	18,9	10 20	100 97,5
Gleave et al. (18) 1996	490	6	10 20	100 98,9
Haukaas et al. (23) 1997	128	37,5	10 20	100 94
Kemp et al. (33) 1997	98	26,5	10 20	100 100
Hoefman et al. (28) 1998	440	17,3	10	100
Wolff et al. (50) 1998	359	11,1	10	96
Rydh et al. (6) 1999	446	30,9	5 10 20	99,6 98,7 98,0
Bruwer et al. (8) 1999	404	50	10 20	92 87
Lin et al. (36) 1999	270	8,9	10 20	98,3 97,6
Ataus et al. (2) 1999	160	32	10 20 30 40	94 88 84 82
Lee et al. (35) 2000	631	14	15	96,6
Jacobson AF (31) 2000	432	9	20	98,9
Wymenga et al. (71) 2001	363	30	10 20	84,3 86,8
Sandblom et al. (58) 2002	8328	31		
Kosuda et al. (34) 2002	1294	22,2	10	98,7
Eigene Untersuchung 2005	1006	9,6	10 20	96,5 96,8

*Alle Patienten PSA <20 ng/ml

4.3 Kenntnis des Malignitätsgrades und der PSA-Konzentration steigert die Vorhersagbarkeit von Knochenmetastasen

Hervorzuheben ist, dass in unserer Arbeit die Vorhersagbarkeit der PSA-Konzentration für Knochenmetastasen durch die Kenntnis des Malignitätsgrades gesteigert werden konnte. Die AUC der ROC-Kurve nahm von 0,81 für die PSA-Konzentration alleine und 0,73 für den Malignitätsgrad alleine auf 0,85 unter Kenntnis beider Parameter aufgrund des bivariaten Einflusses zu (vergl. 3.3.2.). Kein Patient mit einem G2 Karzinom und einer PSA-Konzentration unter 4 ng/ml wies Knochenmetastasen auf. Dies entspricht einem NPV von 100%. Bei G3 Karzinomen wären allerdings bei einem PSA-Grenzwert von 4 ng/ml schon 8,3% (NPV 91,7%) der Patienten mit Knochenmetastasen übersehen worden, bei einem Grenzwert von 10 ng/ml sogar 13,5% (NPV 86,5%). Bei demselben Grenzwert wären in der Gruppe der Patienten mit G1 Karzinom lediglich 0,5% nicht erkannt worden (NPV 99,5%). Unsere Ergebnisse bestätigen die der Autoren Bruwer et al. (8), Gleave et al. (18), Sandblom et al. (58), Rydh et al. (6) und Lee et al. (35). Rydh et al. empfehlen, keine Knochenszintigraphie bei Patienten mit G1 Karzinom und PSA-Konzentration unter 20 ng/ml durchzuführen (6). Gleave et al. empfehlen eine Szintigraphie bei allen Patienten mit G3 Karzinom unabhängig von der PSA-Konzentration durchzuführen (18). Für die klinische Praxis bedeutet das, dass der Malignitätsgrad neben der PSA-Konzentration einen hohen prognostischen Stellenwert besitzt, und in die Überlegung, ob eine Knochenszintigraphie sinnvoll ist oder nicht, einbezogen werden sollte.

4.4 Auftreten von Knochenmetastasen bei einer PSA-Konzentration über 100 ng/ml

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass hohe PSA-Konzentrationen von über 100 ng/ml nicht unbedingt mit dem Nachweis von Knochenmetastasen verbunden sind. 54,3% der Patienten mit einer PSA-Konzentration über 100 ng/ml zeigten Knochenmetastasen, jedoch hatten auch 4,1% der Patienten ohne Knochenmetastasen eine PSA-Konzentration über 100 ng/ml. Bei dem Grenzwert von 100 ng/ml resultierte eine schlechte Sensitivität von 45,4%, dagegen aber eine hohe Spezifität von 95,9%. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit denjenigen von Wolff et al. (50). In deren Studie zeigten 60% der Patienten mit Knochenmetastasen eine PSA-Konzentration über 100 ng/ml (1-Sensitivität), 5% der Patienten ohne Metastasen hatten eine PSA-Konzentration über 100 ng/ml (1-Spezifität). Die Sensitivität lag folglich bei 40% und die Spezifität bei 95%.

4.5 Schlussfolgerung

Die PSA-Konzentration scheint nur eine begrenzte Aussagekraft bezüglich der Vorhersagbarkeit von Knochenmetastasen zu besitzen. Unabhängig von der PSA-Konzentration sollte jeder Mann mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom und Knochenschmerzen eine Knochenszintigraphie erhalten. Desweiteren empfehlen wir die Durchführung einer Knochenszintigraphie bei Männern, die einer kurativen Therapie zugeführt werden sollen, wenn die PSA-Konzentration 20 ng/ml übersteigt und bei allen Männern mit einem G3-Karzinom, da diese bereits bei einer PSA-Konzentration unter 10 ng/ml in 13,5% Knochenmetastasen aufweisen.

5 Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Prostatakarzinom. Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends (4. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken). 2004.
2. Ataus, S., Citci, A., Alici, B., Onder, A. U., Sonmezoglu, K., Erozcenci, A., Solok, V. The value of serum prostate specific antigen and other parameters in detecting bone metastases in prostate cancer. *International Urology & Nephrology* 31(4), 481-9. 1999.
3. Balachandran S, Angtuaco TL, Shah HR, Sheth NN, Boyd CM. Incidental hydronephrosis on bone scintigraphy: sonographic verification. *J Urol*; 134(4):649-50. 1985
4. Bangma, C. H. Reihenuntersuchungen zur Entdeckung von Prostatakarzinomen. *Urologe [A]* 39(4), 334-340. 2000.
5. Bichler, KH. Prostatakarzinom. *Programmed Jahrgang 18 (Supplement 1/93)*, 9-19. 1993.
6. Brawer, M. K., Schiffman, R. B., Ahmann, F. R., Ahmann, M. E., Coulis, K. M. The effect of digital rectal examination on serum levels of prostatic-specific antigen. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 112(11), 1110-2. 1988.
7. Breul J, Zimmermann F Dettmer P Paul R. Prostatakarzinom. In: Liedl, G. (Hrsg.) *Tumormanual urogenitale Tumoren*. W. Zuckerschwerdt Verlag GmbH München. 2003
8. Bruwer, G., Heyns, C. F., Allen, F. J. Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate. *European Urology* 35(3), 223-7. 1999.
9. Carter, H. B. A PSA threshold of 4.0 ng/mL for early detection of prostate cancer: the only rational approach for men 50 years old and older [editorial]. *Urology* 55(6), 796-9. 2000.
10. Carter, H. B. A PSA threshold of 4.0 ng/mL for early detection of prostate cancer: the only rational approach for men 50 years old and older [editorial]. *Urology* 55(6), 796-9. 2000.
11. Catalona, W. J., Ramos, C. G., Carvalhal, G. F., Yan, Y. Lowering PSA-Cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer [editorial]. *Urology* 55(6), 791-5. 2000.
12. Chybowski FM, Larson, Keller JJ, Bergstralh, EJ, Oesterling, JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other parameters. *J Urol* 145: 313-318. 1991.
13. Clinton K. Mortality rates by stage-at-diagnosis. *Semin Surg Oncol*; 10(1):7-11. 1994
14. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol*; 170(6 Pt 2):S21-5; discussion S26-7.

- 2003
15. Deutsche Gesellschaft für Urologie. PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik. AWMF Leitlinien . 2002.
 16. Eskew LA, woodruff, RD, Bare, RL, McCullough, DL. Prostate cancer diagnosed by the 5 region biopsy method id dignificant disease. J Urol 160, 794-6 . 1998.
 17. Flores LG 2nd, Nagamachi S, Jinnouchi S, Ohnishi T, Futami S, Nakahara H et al. Relationship between extraosseous accumulation in bone scintigraphy with 99Tcm-HMDP and histopathology. Nucl Med Commun; 19(4):347-54. 1998
 18. Gleave, M. E., Coupland, D., Drachenberg, D., Cohen, L., Kwong, S., Goldenberg, S. L., Sullivan, L. D. Ability of serum prostate-specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer. Urology 47(5), 708-12. 1996.
 19. Gleave ME, Hsieh, JT, Wu, HC, von, Eschenbach AC, Chung, LWK. Serum prostate specific antigen levels in mice bearing human prostate LNCaP tumors are determined by tumor volume and endocrine and growth factors. Cancer Res 52: 1598-1605. 1992.
 20. Hach, A, Melchior SW, Andreas, J, Piepenburg, R, Voges, GE. [Nuclear medicine diagnosis and therapy in urology. Diagnosis of bone metastases] Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie in der Urologie. Diagnostik von Knochenmetastasen. Urologe A 32: 94-102. 1993.
 21. Haden HT, Katz PG, Konerding KF. Detection of obstructive uropathy by bone scintigraphy. J Nucl Med; 29(11):1781-5. 1988.
 22. Hammerer P. HH. [Anatomy and sonography of the prostate]. Urologe A; 28(6):311-6. 1989.
 23. Haukaas, S., Roervik, J., Halvorsen, O. J., Foelling, M. When is bone scintigraphy necessary in the assessment of newly diagnosed, untreated prostate cancer?. British Journal of Urology 79(5), 770-6. 1997.
 24. Heidenreich A, Wille S Hofmann R. Anatomie und Physiologie der Prostata. Springer Verlag, Berlin. 1999.
 25. Helpap B, Rübben H. Prostatakarzinom - Pathologie, Praxis und Klinik. Springer Verlag, Berlin. 1998
 26. Helpap B., Sinicina I. Diagnostische Maßnahmen zur Therapieplanung des Prostatakarzinoms. Der Urologe 2002(42), 121-27. 2002.
 27. Hodge, K. K., McNeal, J. E., Terris, M. K., Stamey, T. A. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. Journal of Urology 142, 71-75. 1989.
 28. Hoefman, E., Hulshof, M. C., de Reijke, T. M., Bruijnes, E., Redekop, W. K., van Straalen, J. P. [The relationship between the serum level of prostate specific antigen and bone and CT scans in the staging of the primary carcinoma of the prostate]. [Dutch]. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 142(20), 1142-6. 1998.
 29. Holstein AF. Die männlichen Geschlechtsorgane. Benninghoff Anatomie. 14. Auflage ed. Fleischhauer K, Staubesand J, Zencker W; 493-7. 1985.
 30. Jacobs SC. Spread of prostatic cancer to bone. Urology; 21(4):337-44. 1983.

31. Jacobson AF. Association of prostate-specific antigen levels and patterns of benign and malignant uptake detected on bone scintigraphy in patients with newly diagnosed prostate carcinoma. *Nucl Med Commun*; 21(7):617-22. 2000.
32. Jacobson AF, Hammersmith SM. Value of the baseline bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer and low prostate specific antigen level (Abstract). *Journal of Nuclear Medicine* 38 (S), 301. 1997.
33. Kemp, P. M., Maguire, G. A., Bird, N. J. Which patients with prostatic carcinoma require a staging bone scan?. *British Journal of Urology* 79(4), 611-4. 1997.
34. Kosuda, S., Yoshimura, I., Aizawa, T., Koizumi, K., Akakura, K., Kuyama, J., Ichihara, K., Yonese, J., Koizumi, M., Nakashima, J., Fujii, H. Can initial prostate specific antigen determinations eliminate the need for bone scans in patients with newly diagnosed prostate carcinoma? A multicenter retrospective study in Japan. *Cancer* 94(4), 964-72. 2002.
35. Lee, N., Fawaaz, R., Olsson, C. A., Benson, M. C., Petrylak, D. P., Schiff, P. B., Bagiella, E., Singh, A., Ennis, R. D. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48(5), 1443-6. 2000.
36. Lin, K., Szabo, Z., Chin, B. B., Civelek, A. C. The value of a baseline bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Clinical Nuclear Medicine* 24(8), 579-82. 1999.
37. Lippert H. *Lehrbuch Anatomie*. Urban&Schwarzenberg Verlag, München. 2002.
38. McGregor B, Tulloch AG, Quinlan MF, Lovegrove F. The role of bone scanning in the assessment of prostatic carcinoma. *Br J Urol*; 50(3):178-81. 1978.
39. McNeal JE. Morphogenesis of prostatic carcinoma. *Cancer*; 18(12):1659-66. 1965.
40. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*; 2(1):35-49. 1981.
41. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol*; 12(12):897-906. 1988.
42. Merkle W. *Urologie*. Hippokrates Verlag Stuttgart . 1997.
43. Mettlin C. Impact of screening on prostate cancer rates and trends. *Microsc Res Tech*; 51(5):415-8. 2000.
44. Mikuz G. *Das Prostatakarzinom in: Böcker W, Denk H, Heitz P (Hrsg) Pathologie Urban Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 793, 1996.*
45. Miller, P. D., Eardley, I., Kirby, R. S. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. *British Journal of Urology* 70(3), 295-8. 1992.
46. Myrtle JF, Klimley PG, Ivor IP, Bruni JF. Clinical utility of prostate specific antigen (PSA) in the management of prostate cancer. *Adv Cancer Diagn, Hybritech Inc: 1. 1986.*
47. O'Donoghue, J. M., Rogers, E., Grimes, H., McCarthy, P., Corcoran, M.,

- Bredin, H., Given, H. F. A reappraisal of serial isotope bone scans in prostate cancer. *British Journal of Radiology* 66(788), 672-6. 1993.
48. O'Mara RE. Skeletal scanning in neoplastic disease. *Cancer*; 37(1 suppl):480-6. 1976.
49. Oesterling, J. E. Using PSA to eliminate the staging radionuclide bone scan. Significant economic implications. *Urologic Clinics of North America* 20(4), 705-11. 1993.
50. Oesterling, J. E., Bergstralh, E.J. Prostate-specific antigen PSA following prostate biopsy (Bx) and transurethral resection of the prostate (TURP): length of time necessary to achieve a stable value. *J Urol* 145 (Suppl to 4): 251A. 1991.
51. Oesterling, J. E., Jacobsen, S. J., Cooner, W. H. The use of age-specific reference ranges for serum prostate specific antigen in men 60 years old or older. *Journal of Urology* 153(4), 1160-3. 1995.
52. Oesterling, J. E., Martin, S. K., Bergstralh, E. J., Lowe, F. C. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer [see comments]. *JAMA* 269(1), 57-60. 1993.
53. Ornstein, D. K., Rao, G. S., Smith, D. S., Ratliff, T. L., Basler, J. W., Catalona, W. J. Effect of digital rectal examination and needle biopsy on serum total and percentage of free prostate specific antigen levels [see comments]. *Journal of Urology* 157(1), 195-8. 1997.
54. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*; 58(6):843-8. 2001
55. Pilbrow WJ. The urinary tract image obtained during 99mTc bone scanning. *Clin Radiol*; 30(1):71-7. 1979.
56. Rees, M. A. et, al. Assessment of the utility of bone scan, CT scan, and lymph node dissection in staging of patients with newly diagnosed prostate cancer. *J Urol* 151: 506A. 1994.
57. Rudoni, M., Antonini, G., Favro, M., Baroli, A., Brambilla, M., Cardani, G., Ciardi, L., Sacchetti, G. M., Inglese, E. The clinical value of prostate-specific antigen and bone scintigraphy in the staging of patients with newly diagnosed, pathologically proven prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine* 22(3), 207-11. 1995.
58. Sandblom, G., Holmberg, L., Damber, J. E., Hugosson, J., Johansson, J. E., Lundgren, R., Mattsson, E., Nilsson, J., Varenhorst, E. Prostate-Specific Antigen for Prostate Cancer Staging in a Population-based Register. *Scand J Urol Nephrol* 36(2), 99-105. 2002.
59. Schaffer DL, Pendergrass HP. Comparison of enzyme, clinical, radiographic, and radionuclide methods of detecting bone metastases from carcinoma of the prostate. *Radiology*; 121(2):431-4. 1976.
60. Semjonow, A., Oberpenning, F., Surdel, W., Weining, C., Brandt, B., Brandau, W., Hertle, L., Hamm, M. Prostate-specific antigen and radical prostatectomy: variation after manipulation of the prostate and consecutive elimination half-life of free and total PSA. *Journal of Urology* 155(Suppl), 697A. 1996.
61. Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S et al. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on

- extent of disease on initial bone scan. *Cancer*; 61(1):195-202. 1988.
62. Stamey, T. A. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 45(1), 2-12. 1995.
 63. Stamey, T. A., Yang, N., Hay, A. R., McNeal, J. E., Freiha, F. S., Redwine, E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 317, 909-916. 1987.
 64. Subramanian G, McAfee JG, Blair RJ, Kallfelz FA, Thomas FD. Technetium-99m-methylene diphosphonate--a superior agent for skeletal imaging: comparison with other technetium complexes. *J Nucl Med*; 16(8):744-55. 1975.
 65. Terris MK. Sensitivity and specificity of sextant biopsies in the detection of prostate cancer: preliminary report. *Urology*; 54(3):486-9. 1999.
 66. Uzzo, R. G., Wei, J. T., Waldbaum, R. S., Perlmutter, A. P., Byrne, J. C., Vaughan, E. D. Jr. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology* 46(6), 831-6. 1995.
 67. Vijayakumar, V., Vijayakumar, S., Quadri, S. F., Blend, M. J. Can prostate-specific antigen levels predict bone scan evidence of metastases in newly diagnosed prostate cancer?. *American Journal of Clinical Oncology* 17(5), 432-6. 1994.
 68. Wahner HW, Brown ML. Role of bone scanning. *Diagnosis and Management of metastatic Bone Disease* , 51-67. 1988.
 69. Wang, M.C., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P., Chu, T. M. Purification of a human prostate specific antigen. 1979. *Invest Urol (J Urol reprint)* 17 (167)((2 Pt 2)), 159-163 (960-4; discussion 964-5). 1979.
 70. Waterbor, J. W., Bueschen, A. J. Prostate cancer screening (United States). *Cancer Causes & Control* 6(3), 267-74. 1995.
 71. Wymenga, L. F., Boomsma, J. H., Groenier, K., Piers, D. A., Mensink, H. J. Routine bone scans in patients with prostate cancer related to serum prostate-specific antigen and alkaline phosphatase. *BJU Int* 88(3), 226-30. 2001.
 72. Yuan, J. J., Catalona, WJ. Effects of digital rectal examination, prostate massage, transrectal ultrasonography and needle biopsy of the prostate on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 145 (Suppl to 4): 213A. 1991.

6 Abkürzungen

AUC	Area Under Curve = Fläche unter der Kurve
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRU	Digitale rektale Untersuchung
g	Gramm
ml	Milliliter
ng	Nanogramm
NPV	Negative Predictive Value = negativer Vorhersagewert
PAP	saure Prostataphosphatase
PPV	Positive Predictive Value = positiver Vorhersagewert
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
ROC	Receiver Operating Characteristic
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TUR-P	Transurethrale Resektion der Prostata
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

7 Lebenslauf

- Persönliche Daten:** Tim Peters, geb. am 07.01.1975 in Münster, ledig,
deutsche Staatsbürgerschaft
- Anschrift:** Büchnerstr. 8, 48147 Münster
- Eltern:** Dr. med. Ulrich und Gabriele Peters
- Schulbildung:**
1981-1985 Dreifaltigkeitsschule Münster
1985-1994 Schillergymnasium Münster
- Hochschulstudium:**
04/1996 Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Studiengang Humanmedizin
04/1998 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
03/1999 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
(1. Staatsexamen)
04/2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
(2. Staatsexamen)
14.05.2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
(3. Staatsexamen)
- Praktisches Jahr:**
04/2001-03/2002
1. Terial University of the West Indies, Queen Elisabeth Hospital,
Barbados, Innere Medizin
2. Terial Klinik und Poliklinik für Allgemeinchirurgie der WWU
Münster, Prof. Senninger
3. Terial Klinik und Poliklinik für Urologie der WWU Münster, Prof.
Hertle
- Arzt im Praktikum:**
11/2002-10/2003 Klinik und Poliklinik für Allgemeinchirurgie der WWU
Münster, Prof. Senninger
10/2003-05/2004 Abteilung für Koloproktologie der Raphaelsklinik Münster
Dr. Raulf
- Assistenzarzt:**
seit 02/2005 Fachklinik für Urologie, Kinderurologie und Uroonkologie,
Paracelsus Klinik Golzheim, Düsseldorf, Dr. Caspers

8 Danksagung

Die vorliegende Dissertationsschrift entstand in der Klinik und Poliklinik für Urologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. L. Hertle und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. A. Semjonow für die Überlassung dieser Arbeit.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. A. Semjonow für seine exzellente fachliche und immer freundliche Betreuung sowie die ständige Diskussionsbereitschaft und konstruktive Kritik bedanken.

Desweiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. G. Knichwitz für die Übernahme des Korreferates.

Darüber hinaus möchte ich Herrn Goder für seine Hilfestellungen und Beratungen bei der statistischen Analyse bedanken.

Ein Dank gebührt allen Kollegen, die so freundlich waren, uns die Patientendaten vertrauensvoll zur Verfügung zu stellen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern. Sie waren nicht nur während der Promotionszeit immer für mich da, sondern gaben mir immer ein Zuhause voller Unterstützung, Liebe und Vertrauen.