

Was wir in den letzten zehn Jahren über den Prostatakrebs (PK) gelernt haben sollten

von Stephen B. Strum, MD, FACP

aus den PCRI *Insights*, Ausgaben Februar, Mai und August 2008

übersetzt von Hans-Jürgen Weth, „Schorschel“ und Ralf-Rainer Damm

korrektur gelesen von Jürg van Wijnkoop

Layout: Ralf-Rainer Damm

mit freundlicher Genehmigung des Prostate Cancer Research Institute (PCRI), Los Angeles

Teil 1

Überblick

Das Ziel dieses Artikels besteht darin, meine Ansichten zum gegenwärtigen Status der tagtäglichen Versorgung von PK-Patienten darzulegen. Diese Mitteilung dient deshalb als Bericht zur Lage der Nation und ist durch die praktische Patientenbetreuung eines Onkologen entstanden, der seit 25 Jahren auf PK spezialisiert ist. Diese Erfahrung basiert auf (1) der Betreuung mehrerer tausend PK-Patienten zwischen 1983 und 2000, (2) dazu seit 1995 Kommunikation mit 600 bis 800 PK-Patienten aus der ganzen Welt in detaillierten Wechselbeziehungen, wobei wir Internetdienste wie CompuServe, Prodigy, und Prostate Pointers nutzten; und (3) außerdem tiefgehende Erfahrung mit über 400 Patienten, die Teil meiner praktischen Beratungstätigkeit waren oder noch sind, seit ich im Jahre 2003 von Kalifornien nach Oregon übersiedelt bin.

Dieser Rückblick wird sich auf die Fülle von Informationen konzentrieren, die in den letzten zehn Jahren in den *Insights* enthalten waren, aber er wird sich weder strikt auf die *Insights* noch auf die Zeitspanne von zehn Jahren beschränken. Ich werde mich bemühen, diese Diskussion so geradlinig wie möglich zu halten. Es liegt in meiner Natur, aus der Hüfte zu schießen und mich fernzuhalten von den Plattitüden, die PK-Patienten und ihren Familien so oft vorgesetzt werden. Ich möchte, dass jeder Leser wirklich versteht, wo wir in der Welt des PK heute stehen – und wo wir nach meinem Dafürhalten sein sollten, gesehen mit den Augen eines Arztes, der an vorderster Front steht und in die Versorgung seiner Geschlechtsgenossen eingebunden ist, die sich mit der Herausforderung PK konfrontiert sehen. Für den einzelnen PK-Patienten muss eine akkurate Statusbestimmung (was tut sich auf allen Ebenen der Gesundheit des Patienten) vor jeglicher Strategiediskussion stehen (welche sonstigen Untersuchungen und/oder Therapien könnte man in Betracht ziehen). Beim individuellen Patienten zeugt also der Status die Strategie. Das gilt ganz klar ebenso für die Gemeinde der PK-Patienten insgesamt. Für das Weiterkommen (hoffentlich Vorwärtskommen) der Gruppe ist es ein Muss zu verstehen, wo wir heute sind, und das auf die sinnvollste Weise.

Einführung

Diese Ausgabe der PCRI¹ *Insights* feiert deren zehnten Geburtstag. Die *Insights* wurden als ernstzunehmendes Mitteilungsblatt geschaffen – eines, das die entscheidenden Entwicklungen in den Mittelpunkt stellt – medizinische Botschaften/Mitteilungen, die den Lebensverlauf von Männern mit PK und ihrer erweiterten Familien und Partnerinnen ändern würde. Als Chefredakteur der *Insights* während dieser Aufbaujahre war es mein Ziel, die Aufmerksamkeit auch auf philosophische Themen zu lenken, die den Betrachtungsweisen innewohnen, mit denen man Leben verändern kann, und die die mentalen Spuren hinterlassen, die auf fast alle Herausforderungen des Lebens angewendet werden können. Der Name „*Insights*“ wurde demgemäß aus einer Anzahl von Gründen gewählt und wurde sehr der Philosophie des Plato angeglichen, als er die „Gymnastik für den Körper und die Musik für die Seele“ definierte. Die harten wissenschaftlichen Fragen, die ich als die Didaktik bezeichne, sind für den Körper, und die philosophischen Einsichten (engl. „*Insights*“), die normalerweise lebensverändernde Ereignisse begleiten, dienen dem geistigen Wachstum. Beide sind für das Wohlergehen der Menschheit grundlegend, und beide sind aufs Engste miteinander verwoben – oder sollten es sein. Denen, die diese frühen Ausgaben (1997- 2003) noch nicht gelesen haben, empfehle ich, auf die Website des PCRI (www.pcri.org) zu gehen und diese philosophisch orientierten Artikel nachlesen, da sie Menschlichkeit mit der grundlegenden Wissenschaft zum PK vereinen.

Von der Notwendigkeit, den Umbruch in der Medizin zu beschleunigen

Zehn Jahre Fortschritt beim PK stellen für den medizinischen Fortschritt keine lange Zeitspanne dar. Nach meiner 45-jährigen Erfahrung auf der Bühne der Krebsmedizin schätze ich in der Tat, dass es im Durchschnitt etwa 20 Jahre dauert, bis eine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte sehr wichtige Entdeckung die klinische Anwendung erreicht. Angesichts der tödlichen Natur vieler Krebsarten ist diese "Latenzzeit" inakzeptabel.

1 Heft Februar 2008

Die Gründe für derartig lange Verzögerungen bei der Umsetzung signifikanter Fortschritte (vom Labortisch zum Krankenbett) hin zum Patienten sind vielfältig. Folgende lassen sich aufzählen:

- (1) Ein Beratungskomitee der FDA², das ultra-konservativ ist und dazu noch Angst hat, ein Medikament oder eine Gerätschaft zuzulassen, das oder die bei späterer Betrachtung mit einer oder mehreren ernsthaften negativen Folgen in Verbindung zu bringen ist,
- (2) Eine prozessversessene amerikanische Gesellschaft, die alles verklagt, was sich bewegt, in Verbindung mit einem Rechtssystem, das es jedem Tom, Dick oder Harry erlaubt, leichtfertige Prozesse anzuzetteln, und zwar ohne jede Verpflichtung zum Eintreten für die Kosten, wenn ein solcher Prozess abgewiesen wird. Und dann das Wichtigste:
- (3) Das mangelnde Empowerment³ der PK-Gemeinde, ihre Mitglieder in dem Ziel zu bündeln (oder diese auch nur zu identifizieren), die Punkte 1 und 2 zu lösen und so diesem Personenkreis die gemachten Fortschritte nutzbar zu machen.

Dies ist eine Anklage sowohl gegenüber der Gemeinschaft der Mediziner als auch die der der Laien. Wenn wir unsere Haltung nicht von AIL (Apathie, Indifferenz und Lack of Unity = mangelnder Einigkeit) hin zu ACT (Aktion, Commitment = Engagement, Togetherness = Zusammengehörigkeit) verändern, dann werden wir weiter Familien und Freunde an den PK und andere lebensbedrohende Krankheiten verlieren, die durch dieselben Probleme blockiert sind. Wie Martin Luther King einst sagte: „Unser Leben beginnt an dem Tag zu enden, an dem wir nicht mehr über die Dinge sprechen, auf die es ankommt.“

Über die Bedeutung der Einigkeit, um Änderungen zu bewirken

Summa summarum haben wir uns zu wenig, oder überhaupt nicht, um die Philosophie gekümmert, dass „drastische Krankheiten drastische Maßnahmen erfordern“. Wir – das heißt die Menschheit insgesamt – haben umgehend die Geschichte vergessen. Churchill sagte, „was der Mensch aus der Geschichte lernt ist, dass der Mensch nichts aus der Geschichte lernt“. Ein besonderes Beispiel sind beeindruckenden Leistungen der

AIDS-Gemeinschaft, die die FDA-Zulassungspraxis neuer Anti-HIV-Wirkstoffe änderte. Dieser Ausdruck menschlicher Einigkeit, der durch echtes Empowerment von Patienten zustande kam, bewirkte die dramatischste Veränderung, die ich meiner ganzen medizinischen Laufbahn erlebt habe. Ganze Krankenhausabteilungen mit furchtbar kranken AIDS-Patienten leerten sich und konnten schließlich geschlossen werden, und die Überlebensstatistik und die Lebensqualität von HIV-Patienten in den USA und anderswo schossen nach oben. Die AIDS-Gemeinschaft und ihre Unterstützer hätten sich für diese großartige Leistung den Nobelpreis für Medizin teilen müssen.



Abb. 1-1: Dr. Fernand Labrie, ein Pionier der modernen Prostatakrebs-Behandlung.

Soweit die gute Nachricht. Die PK-Gemeinde und ihre Selbsthilfegruppen (Us Too, Man-to-Man, PAACT, PCRI) allerdings, so wohlmeinend sie auch sind, und trotz einiger wichtiger Beiträge, haben nichts aus der historischen Lektion gelernt, die uns die AIDS-Saga lehrt. Das Versagen, lieber Brutus, liegt bei denen, die das meiste zu gewinnen und das meiste zu verlieren haben – die PK-Gemeinschaft, die die Macht einer vereinten Front innerhalb einzelner Organisationen und im Verhältnis dieser Organisationen untereinander erst noch begreifen muss. Sofern und sobald man sich dieser Macht klar würde, werden sich die Prognosen der Männer mit PK exponentiell verbessern, andere Organisationen werden folgen, und das Ganze wird das Gesundheitswesen weiterentwickeln. Bis dahin werden wir weiterhin bergan die Status-quo-Schlacht schlagen, um Veränderungen zu bewirken, die Zeiträume von zehn bis 20 Jahre benötigen. Pioniere begrüßen neue Ideen; die

2 Food and Drug Administration; in den USA die Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit [Anm. d. Übers.]

3 Empowerment (ein geeigneter deutscher Begriff fehlt), nach Wikipedia ein Begriff für "Strategien und Maßnahmen, die geeignet sind, den Grad an Autonomie und Selbstbestimmung im Leben der Menschen zu erhöhen und ihnen zu ermöglichen, ihre Interessen (wieder) eigenmächtig, selbstverantwortlich und selbstbestimmt zu vertreten und zu gestalten" [Anm. d. Übers.]

Anderen, die sich vor dem Wissen fürchten, bemühen sich, den Status quo zu halten.

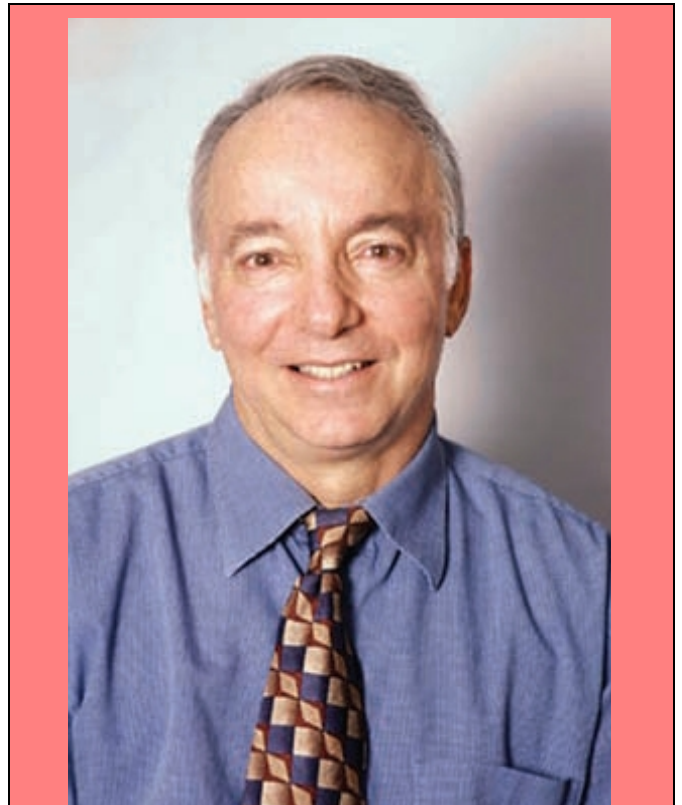
Meine frühe Berührung mit PK

Was kann nun über die tatsächlichen Veränderungen beim PK-Management in den letzten zehn Jahren gesagt werden? Waren sie wesentlich? Haben sie an der Genealogie des PK etwas verändert: Vorbeugung – Diagnose – Stadienbestimmung – Behandlung – Pflege – Sterbebegleitung? Ich glaube, ich bin in der einzigartigen Lage, solche Fragen in diesem Rückblick ehrlich und kritisch zu beantworten.

Meine Arbeit auf dem Gebiet des PK begann 1983. In diesem Jahr tat ich mich im Rahmen der ersten gemeinsamen kanadisch-amerikanischen Arbeitsgruppe zur Untersuchung der Wirkungen eines LHRH-Agonisten (d-tryp-6, heute Eligard®), kombiniert mit einem Anti-Androgen (Euflex®, jetzt Flutamid) mit Fernand Labrie (Abb. 1-1) zusammen. 1989 begann ich, den Einsatz des 5-Alpha-Reduktase-Hemmers Finasterid (Proscar®) als Bestandteil der ADT (Androgendeprivationstherapie) beim PK zu untersuchen. Meine erste Arbeit zur intermittierenden Androgendeprivation wurde schließlich 2007 in einem Artikel in *The Journal of Urology* veröffentlicht. Der Hauptverfasser dieses Artikels ist Dr. Mark Scholz. Mark trat 1995 bei mir ein und kaufte meine Praxis, als ich 2000 wegging, um am PCRI als erster Medizinischer Direktor Vollzeit zu arbeiten. Meine Arbeit dort mit Dres. Scholz, Richard Lam und Glenn Tisman dauerte bis 2007 und führte zu Veröffentlichungen zu verschiedenen Schlüsselfragen, denen sich Männer mit PK gegenübersehen, nämlich:

- (1) Anämie durch Androgendeprivation (AAD) die aus der ADT resultiert,
- (2) Die Behandlung von AAD mit EPO (Erythropoietin),
- (3) Die Anwendung von Ketoconazol als wirksames Mittel zur Behandlung von androgenunabhängigem PK,
- (4) Intermittierende Androgendeprivation (IAD) und die Bedeutung des Einsatzes eines 5-Alpha-Reduktase-Hemmers, um die Auszeit (Intermittenz oder Erhaltungssphase) signifikant zu verlängern, sowie
- (5) die Signifikanz des PSA-Nadirs bei der ADT, da er mit der PK-spezifischen Mortalität und der Entwicklung von Knochenmetastasen zusammenhängt.

Während dieser Zusammenarbeit gab es einige wesentliche Fortschritte auf dem Gebiet der Software (PC Tools I und II) durch Dr. Glenn Tisman. Dazu brachte ich einige kleinere Beiträge auf diesem Gebiet ein mit Programmen wie dem Tumor Volume Calculator, dem BMI- (Body Mass Index) und BMD- (Bone Mineral Density) und dem Nierenfunktionsrechner. Diese Werkzeuge nutzten den technischen Fortschritt in der Welt der Computer – immer noch von den Medizinern schmerzlich wenig genutzt – zur Auswertung von Patientendaten und zur Entscheidungsfindung. Trotzdem waren die Möglichkeiten, das Risiko eines Patienten zu



Stephen B. Strum, M.D., Onkologe

Stephen B. Strum ist Onkologe und arbeitet seit 25 Jahren auf dem Gebiet der Behandlung von Prostatakrebs. 1990 gründete er eine onkologische Praxis, die sich dem Prostatakrebs widmete, seit 1995 zusammen mit seinem Partner Dr. Mark Scholz. Im Jahre 2000 gründeten die Beiden das PCRI. Dr. Strum war der erste Medizinische Direktor des PCRI und gleichzeitig Herausgeber der Zeitschrift *Insights*.

Dr. Strums Veröffentlichungen reichen von Artikeln über Androgendeprivationstherapie, intermittierende Androgendeprivation, hochdosiertes Ketoconazol bis zur Bedeutung der Knochenfestigkeit. Im Jahre 2003 gründete er in Ashland, Oregon eine Beratungspraxis zum Prostatakrebs, wo er für Patienten und Ärzte in den Vereinigten Staaten, Kanada, Europa, Australien, und die Philippinen tätig ist.

objektivieren oder ein Gefühl für das Ausmaß des Krebses zu bekommen, größere Erfolge, denen in der Gemeinschaft wie von den akademischen Medizinern nur mit Lippenbekenntnissen begegnet wird. Ich würde schätzen, dass von allen PK-Patienten, denen ich im Leben begegnet bin und die von anderen Ärzten untersucht wurden, weniger als 1 % bei der Beurteilung der Ausdehnung ihres PK, der Wahrscheinlichkeit, was zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie (RPE) erwartet werden kann oder wie die Hochrechnung für das Behandlungsergebnis einer RPE oder einer Bestrahlung aussieht, irgendeine Form wissenschaftlicher Berechnung erfahren haben. Diese Nicht-Anwendung einer Kombinationsanalyse von Variablen, wie sie von Partin, D'Amico, Kattan und Anderen betont werden, bleibt ein

Hauptfaktor der ungenügenden Behandlung von Männern mit PK^[1].

Dienen, Dienst

Trotzdem gab es aufgrund einer langjährigen Verbindung mit Dr. Arthur Lurvey, der viele Jahre in Südkalifornien als Medizinischer Direktor bei Medicare⁴ arbeitete, wirkliche Beiträge. Hauptsächlich durch Dr. Lurveys Einsatz erteilte Medicare in Südkalifornien Kryochirurgie, Aredia und später Zometa (gegen Knochenabbau) und Taxotere als Chemotherapie bei PK die Zulassung. Paradoxerweise halfen die medizinischen Erkenntnisse, die bei Medicare zur Zulassung führten, später Dr. Lurvey, nachdem bei ihm PK diagnostiziert worden war; genau von den Medikamenten, an deren Zulassung durch Medicare er beteiligt gewesen war, profitierte er. Philosophisch gedacht, kommt einem ein Zitat von Jack London in den Sinn:

*Es ist eine so einfache Abhilfe,
bloß ein Dienst.
Kein unehrenhafte Gedanke und
keine unehrenhafte Tat werden von
irgendeinem Mann und
irgendeiner Frau verlangt,
um die Welt gerecht zu machen.
Aufgerufen wird zu edlem Denken, edlem Tun.
Aufgerufen wird zum Dienen,
und zu dessen gesundem Nutzen.
Wer allen dient,
dient sich selbst am besten.*

Eine Explosion an Veröffentlichungen

Schließlich wurden eine Anzahl ausgezeichnete Artikel aus den *Insights* an alle Mitglieder der ASCO (American Society of Clinical Oncology), der AUA (American Urological Association) und der ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) versandt. Sie betrafen Themen wie: Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Magnetresonanzspektroskopie (MRS), Hochdosis-Ketoconazol (HDK) und Nomogramme. Die Artikel behandelten Themen wie die Wichtigkeit pathologischer Befundung durch Experten und Chemotherapie beim PK während der Anfangsjahre, und sie trugen dazu bei, dass all diese Fortschritte in die klinische Versorgung der Patienten einfließen. Das ist eine gute Nachricht. Aber wo stehen wir insgesamt bei der Umsetzung all dieser wichtigen, von Fachkollegen begutachteten, Veröffentlichungen zum PK in Fortschritte bei Prävention, Diagnose, Stadienbestimmung, Behandlung und bei Fragen der Lebensqualität von Männern mit PK in

der ganzen Welt?

Wie in Tabelle 1-1 dargestellt, stieg in den vergangenen fünf Jahren die Anzahl an Veröffentlichungen über den PK exponentiell an. 1983 war es einem Arzt fast noch möglich, sich einen Überblick über die damals verfügbare Literatur zum PK zu verschaffen. Umgekehrt hätte in den letzten fünf Jahren ein Arzt Vollzeit arbeiten müssen, um die 12,4 Veröffentlichungen zu lesen und zu verarbeiten, die tagtäglich über den PK erscheinen (4.528,6 Veröffentlichungen pro Jahr)!

Leider habe ich trotz der Unmenge an neuen Informationen keine wesentliche klinische Manifestation einer erhöhten Versorgung für PK-Patienten gesehen. So wie ich das sehe, und aus der Hüfte geschossen, glaube ich, dass wir nur einen winzigen Bruchteil des verfügbaren „neuen“ Wissens nutzen. Es scheint, dass die Ärzte weniger Zeit mit Lesen und mit dem Übertragen neuer Erkenntnisse auf die Behandlung ihrer Patienten aufwenden. Ich werde dies im folgenden Abschnitt darstellen und versuchen, für ausreichend Streit zu sorgen, um dieses schleppende Tempo zu verändern und damit „das Taktische zum Praktischen“ zu bringen, „das Labor zum Leidenden“ und „die Mission an den Mann“.

PK-Prophylaxe: Was wir gelernt haben sollten

Viele Publikationen zeigen, dass spezifische **Veränderungen von Ernährung und Lebensstil** sowie bestimmte **Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel** das **Auftreten und/oder die Aggressivität von PK verringern**. Grundlegend an diesen Erkenntnissen ist das Grundkonzept, dass Entzündungen und die mit ihnen verbundenen biologischen Prozesse mit allen Erkrankungen Hand in Hand gehen. PK ist keine Ausnahme. Der entzündliche Prozess umfasst das älteste Hormonsystem – die Eicosanoid-Signalwege. Dieses Hormonsystem befindet sich in den Zellmembranen aller Zellen. Die Produktion sogenannter „schlechter Eicosanoide“ wird durch die Menge und die Qualität der Nahrung wesentlich beeinflusst, die wir zu uns nehmen – besonders Insulin-stimulierende Kohlenhydrate – und ob wir eine gesunde Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren haben oder nicht. Wenn diese metabolische „Straße“ der schlechten Eicosanoide eingeschlagen wird, dann wird das ein schlechter Umweg, weil er das Niveau der entzündungserregenden Cytokine, der Tumor-Wachstumsfaktoren und der Aktivierung von Kommunikationsleitungen (Signalübertragungswege) erhöht, die Tumorstadium, Invasion, Angiogenese und Metastasen einschalten (siehe Abb. 1-2).

Die Grundkenntnis dieser Fakten führt zum Verständnis der lebensnotwendigen Bedeutung des Treibstoffes, mit dem wir unsere Zellen versorgen – egal, ob es normale oder bösartige sind. Fast die gesamte zivilisierte Welt weiß um die Verwendung des richtigen Treibstoffes, wenn es um Maschinen wie Autos und Flugzeuge

⁴ In den USA öffentliche Krankenversicherung für ältere oder behinderte Bürger [Anm. d. Übers.]

geht, aber im Hinblick auf die menschliche Maschine lassen wir genau dieses Konzept außer Acht. Was haben wir hierüber gelernt oder nicht gelernt?

- Der einzige Weg zur Lebensverlängerung führt über die Verringerung der Kalorienzufuhr.
- In der zivilisierten Welt, besonders in den USA, gibt es eine Epidemie von Diabetes mellitus, die Kinder

(Koronararterien, Aorta), von Gewebe (Nieren, Prostata), sowie Blasen- und Gallensteine zu verhindern. Die Anwendung von QTC (quantitative computerisierte Tomographie) zur Bestimmung der Knochendichte in einer alternden Bevölkerung ist winzig klein. Stattdessen ist die dominierende Methode immer noch die DEXA-Knochendichtemessung, die

Tabelle 1-1: Die Explosion von Artikeln zum PK in Fachpublikationen

In den vergangenen 25 Jahren haben die Publikationen über PK in medizinischen Zeitschriften exponentiell zugenommen. Diese Tabelle zeigt die Ergebnisse einer einfachen Suche in PubMed, die mit dem Suchwort "prostate cancer" erzielt wurden. Die URL von PubMed ist www.pubmed.gov.

Zeitraum	Zeitspanne (Jahre)	Anzahl Publikationen
1.1.1983 - 31.12.1992	10	9.191
1.1.1993 - 31.12.2002	10	24.254
1.1.2003 - 31.12.2007	5	22.643

im Grundschulalter einschließt. Der Begriff Erwachsenen-Angriff-Diabetes [engl. Adult onset diabetes mellitus (AODM)] muss umbenannt werden, weil dieser Diabetes-Typ (auch als Diabetes mellitus Typ II bekannt) jetzt bei einer großen Anzahl von Kindern und Teenagern festgestellt wird.

- Die auslösenden Faktoren von AODM sind ein Übermaß an Kohlenhydraten und Kalorien und eine bewegungsarme Lebensweise. Dieselben Faktoren sind ursächlich für Herz-Kreislauf- und neurodegenerative Krankheiten.
- Die typische westliche Ernährung ist mit hochglykämischen Nahrungsmitteln (Nahrung, die das Insulin stimuliert) überladen, was wiederum die Produktion von Omega-6-Fettsäuren (z. B. der Arachidonsäure oder AA) anregt. Der Abbau der AA zu ihren Stoffwechselprodukten führt zu Krebswachstum, Entzündung, Fehlfunktion des Immunsystems, Herzkrankheiten und neurologischen Krankheiten wie Demenz – im wesentlichen alle Miseren, die die Menschheit befallen können.
- Unsere an tierischem Eiweiß orientierte Gesellschaft trägt nicht nur unverhältnismäßig zur globalen Erwärmung bei, sondern sie ist auch eine der größten Quellen für AA, wie auch der Übersäuerung des Körpers. Letztere führt zu Knochenabbau, damit verbunden dem Freisetzen von Wachstumsfaktoren, die in den Knochen produziert werden. Deren Freisetzung begünstigt die Beschleunigung malignen Wachstums und jeder anderen der oben genannten Erkrankungen.
- Es wird nur wenig oder gar kein Nachdruck darauf gelegt, unsere hauptsächlich Essensgewohnheiten hin zu einer pflanzlichen Kost zu verändern. Es gibt keinerlei Nutzbarmachung der Alkalinisierung (Entsäuerung), um die Knochenphysiologie zu verändern, die Knochendichte zu verbessern, den Knochenabbau zu verringern und die Verkalkung von Blutgefäßen

solche Verkalkungen genauso sieht wie degenerative Gelenkkrankheiten und Osteoarthritis, und sie fälschlich als Knochendichte interpretiert. Wir veröffentlichen hierzu wie verrückt Artikel, aber die Information wird in Al Gores sprichwörtlicher Schublade unter Verschluss gehalten – und wird jahrzehntelang, wahrscheinlich überhaupt nicht, genutzt werden. Wir müssen die Wege der Medizin ändern, und wir müssen dies bald tun.

- In der Literatur wird zwingend nachgewiesen, dass wir das Auftreten von PK ebenso wie Fälle von **aggressivem** PK durch vorbeugende Verwendung von **Selen, Formen von Vitamin E wie d-Alpha-Tocopherol-Succinat, Gamma-Tocopherol, Lycopin und Bor** verringern können^[3-6]. Trotzdem kommt es selten vor, dass wir frisch mit PK diagnostizierte Männer antreffen, die durch einen umfassenden Ernährungs- und/oder Nahrungsergänzungsansatz versucht hätten, das ganze PK-Problem zu vermeiden. Entweder benötigt die Patientengemeinde eine Menge mehr an Aufklärung oder der medizinische Berufsstand und die zugehörigen Medien müssen viel mehr PR-Arbeit zu diesem Thema leisten. Hinzu kommt, dass man meinen sollte, es hätte schon lange vor dem Jahr 2008 Folgendes gegeben:
 - Labortests zur Bestimmung der Serum- und Plasmaspiegel der vorgenannten Vitamine und Ergänzungsmittel, um deren ausreichende Bioverfügbarkeit zu gewährleisten,
 - Unabhängige Prüfinstitutionen, um die Genauigkeit der angegebenen Zusammensetzung der Ergänzungsmittel zu verifizieren. Was man auf dem Etikett liest, ist nicht notwendigerweise das, was man bekommt.
 Es besteht keinerlei Zweifel, dass es bei der Qualität von Nutraceuticals⁵ (Vitamine, Ergänzungsmittel und

⁵ Nutraceutical oder Nutraceutical (funktionelle Lebensmittel) – ein Begriff für neuartige Lebensmittel, denen Zusatzstoffe beigegeben werden, die pharmakologisch wirksam sein sollen [Anm. d.

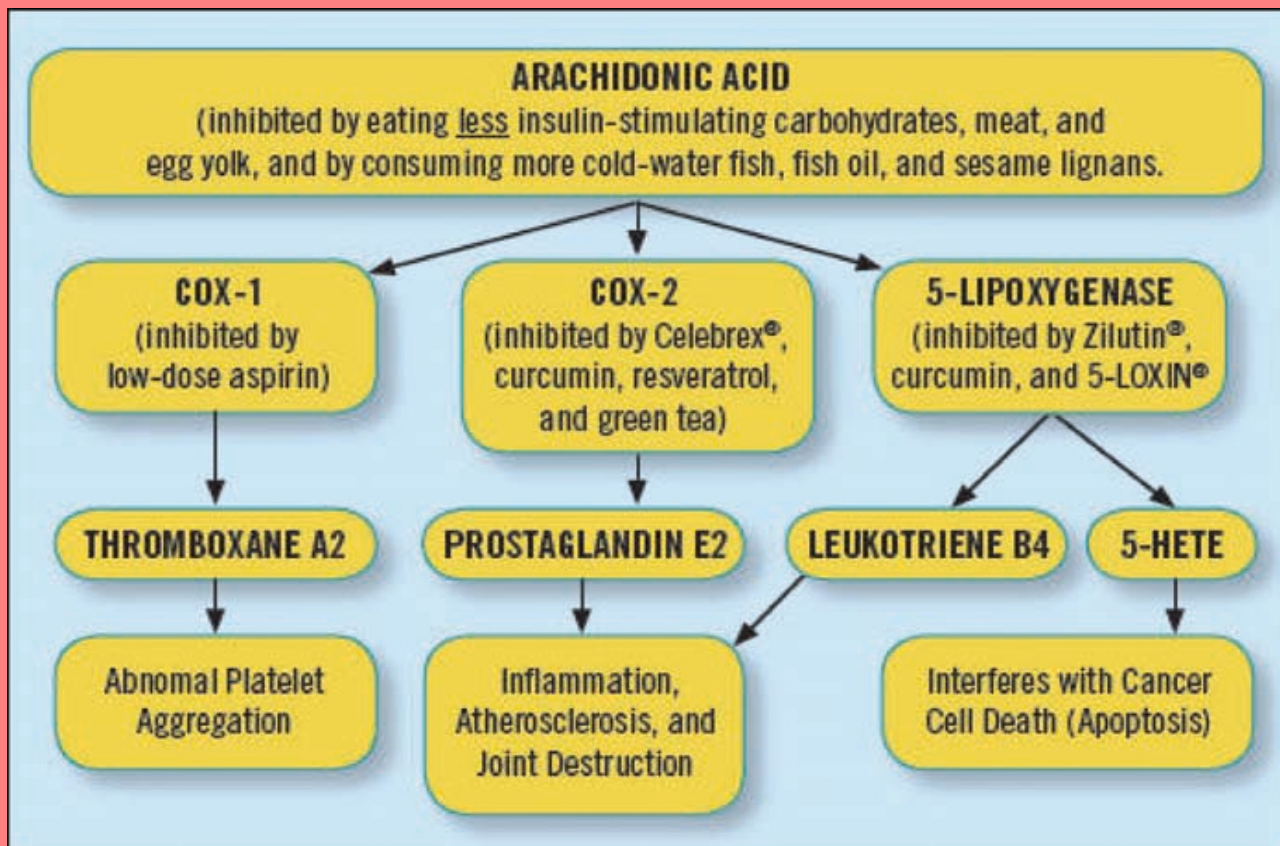


Abb. 1-2: Die Signalwege der Arachidonsäure (AA):

AA kommt in tierischem Fleisch, Eigelb und Milchprodukten vor. Ein Vorläufer der AA, Linolsäure, ist in den meisten Speiseölen stark vertreten, die in der Zubereitung amerikanischer Ernährung Verwendung finden. Wenn man die Faktoren außer Acht lässt, die eine Reduzierung des Verkehrs auf diesen Signalwegen bewirken, verschlimmern sich wegen der negativen Auswirkungen der AA-Metaboliten wie Tromboxan A2 (TA2), Prostaglandin E2 (PGE2), Leukotriene B4 (LTB4), und 5-HETE viele medizinische Probleme.

sonstige Gesundheitsprodukte) große Unterschiede gibt. Wie können wir wissen, wessen Produkte wirklich so gut resorbiert werden? Wieviel Milligramm Lycopin sind wirklich in diesem Ergänzungsmittel? Kann denn eine Multi-Milliarden-Dollar-Industrie so schlecht reguliert sein? Die klare Antwort auf die letzte Frage ist: ja. Die einzige mir bekannte Organisation, die Mengen- und Reinheitsprüfungen von Ergänzungsmitteln unabhängig durchführt und die Ergebnisse veröffentlicht, ist IFOS (International Fish Oil Standard) in Toronto, Kanada. IFOS hat eine Handvoll Fischölprodukte analysiert und bietet detaillierte Ergebnisse auf seiner Website www.nutrasource.ca/ifos_new/index.cfm an. Warum gibt es keine speziellen Firmen mit dem einzigen Zweck, Verbrauchern und Ärzten Sicherheit über die Quantität und die Qualität eines bestimmten Produkts zu geben, dass sie nämlich so SIND, wie angegeben. Glückwunsch an IFOS, wenigstens eine gibt es.

Die PCPT- (Prostate Cancer Prevention Trial) Studie

Und nun zu den Hauptfortschritten, die bis heute bei

der Vorbeugung von PK im wesentlichen ignoriert werden. Es gibt außerordentliche Fortschritte bei der **Vorbeugung** von PK, die bis jetzt nicht in die Praxis übernommen wurden. Ein bemerkenswerter Fall hierzu ist, wie die bahnbrechenden Ergebnisse der umfassenden Studie zur Vorbeugung vor Prostatakrebs, der PCPT-Studie, nachhaltig über Bord geworfen wurden. Die Ergebnisse der PCPT wurden vor fünf Jahren im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht, außerdem wurde in der Februar-Ausgabe 2004 der *Insights* darüber berichtet. Es handelte sich um eine Studie über Finasterid (Proscar®) vs. Placebo, um festzustellen ob Finasterid das Auftreten von PK verringern könnte. Dieser Bericht hätte Schlagzeilen machen müssen, aber heute sind weniger als 0,1 % der Weltbevölkerung mit den Ergebnissen auch nur entfernt vertraut. Nach sieben Jahren Verlaufskontrolle zeigt sich eine 25-prozentige Verringerung der Prostatakrebs-Inzidenz. **Dies ist in der Geschichte der Krebsmedizin die beeindruckendste Senkung bei einer verbreiteten Krankheit durch die tägliche Einnahme einer Kapsel.** Betrachten Sie in den folgenden Absätzen die bemerkenswerten Ergebnisse der bahnbrechenden Veröffentlichung von Thompson et al.^[7]:

In der PCPT wurden 18.882 Männer im Alter ab 55

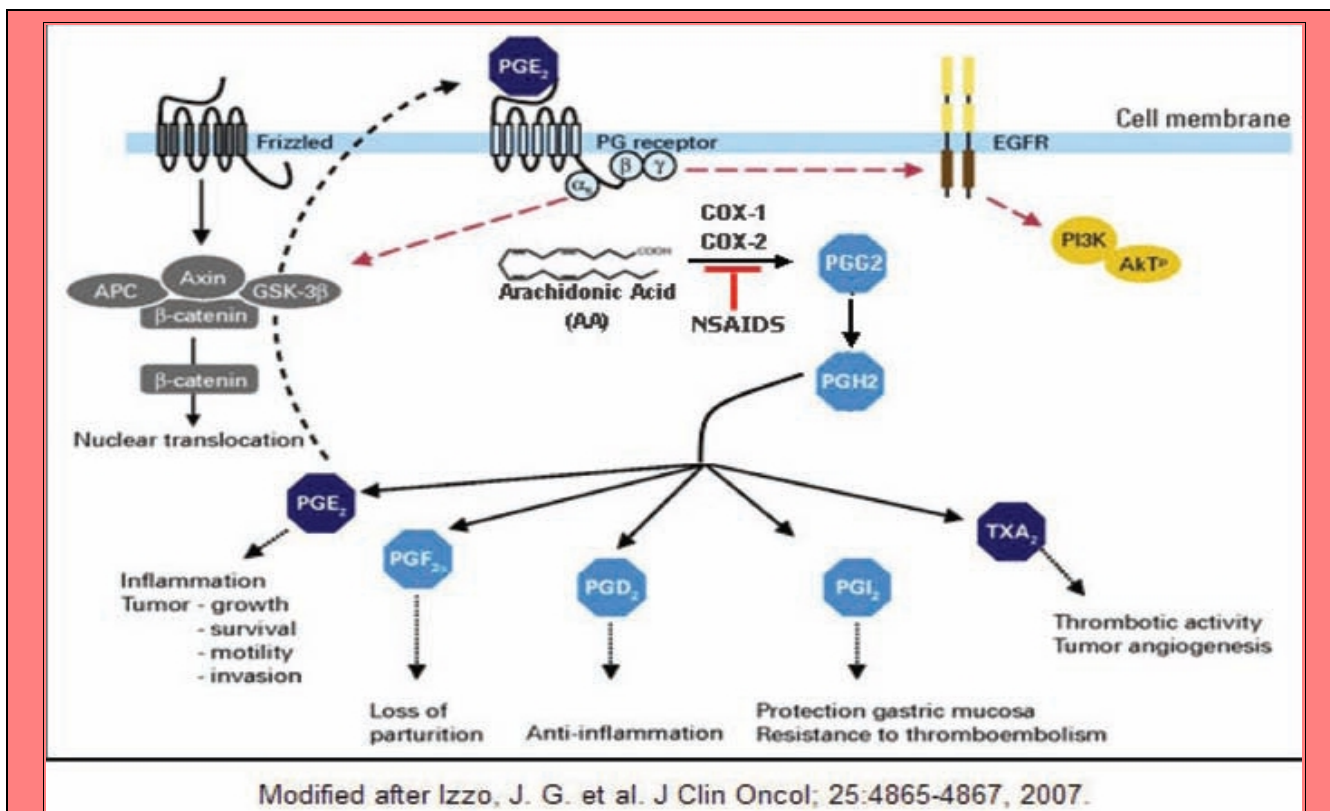


Abb. 1-3: Ein Beispiel für die enge Verbindung aller zellulären Kommunikationswege, die mit Gesundheit und Krankheit zu tun haben

Diese Grafik nach Izzo et al. verdeutlicht das integrative Wesen der unterschiedlichen Signale, die alles Zellwachstum umfassen – normal oder krankhaft. Durch Einwirkung der Cyclooxygenase-Enzyme entsteht aus Arachidonsäure PGG₂, das in PGH₂ umgewandelt wird. PGH₂ kann weiter in fünf verschiedene Prostaglandine (PGs) metabolisiert werden. Die dunkelblauen haben krankheitsfördernde Wirkungen. Wir wissen, dass PGE₂ eine große Rolle bei der Angiogenese spielt. Die wichtige Erkenntnis aus dieser Grafik von Izzo et al. ist hier, dass PGE₂ auf der Zellmembran auch mit dem PG-Rezeptor interagiert. Dieser wiederum hat Interaktionen mit dem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor und aktiviert so Signalübertragungswege wie die Phosphatidylinositol-3'-Kinase. Diese führen weiter unten zu Signalwegen, die an Tumorentstehung, Invasion und Metastasierung beteiligt sind.

Jahren mit normaler DRU und einem PSA von 3,0 ng/ml oder weniger nach Zufallsauswahl sieben Jahre lang einer Behandlung mit Finasterid (5 mg pro Tag) oder Placebo zugeteilt. Eine Biopsie der Prostata wurde für den Fall empfohlen, dass der PSA-Wert, korrigiert um den Effekt des Finasterids, 4,0 ng/ml überschreitet oder die DRU abnormal war. Das Ablaufschema dieser Studie ist in Abb. 4 dargestellt.

Prostatakrebs wurde bei 803 von 4363 (18,4 %) der Männer in der Finasteridgruppe und bei 1147 von 4692 (24,4%) der Placebogruppe entdeckt; **das bedeutet eine Senkung des Auftretens von PK von 24,8 % über einen Zeitraum von sieben Jahren.** Die statistische Wahrscheinlichkeit, dass dieses Ergebnis per Zufall erreicht wurde, liegt bei weniger als einem Promille. Außerdem könnte mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % das statistische Ergebnis zwischen 18,6 % (niedrigster Wert) und 30,6 % (höchster Wert) liegen. Dies sind umwerfende Ergebnisse. Man hätte sie aufgreifen und der gesamten PK-Gemeinschaft zugute kommen lassen müssen als ein wirksames Werkzeug, wie es PK-Patienten niemals zuvor zur Verfügung stand.

Aber trotz des enormen Potentials dieses neuen Werk-

zeugs ist es nie zum breiten Einsatz von Finasterid gekommen. Es schien ein Haar in der Suppe zu geben. In dem ersten Bericht wurde über ein erhöhtes Auftreten (6,4 %) der Gleason-Summen 7 bis 10 bei den mit PK diagnostizierten Männern berichtet, die Finasterid erhalten hatten, verglichen mit 5,1 % bei den Männern unter Placebo. Die signifikanten Ergebnisse der PCPT sind wegen der geringfügigen nicht erläuterten Inzidenzerhöhung von hochmalignem Prostatakrebs (englisch: High-Grade Prostate Cancer, HGPC), d. h. Gleason-Summen 7 bis 10, im Finasterid-Arm im Vergleich zur Placebo-Gruppe heruntergespielt und im wesentlichen ignoriert worden^[8,9].

Anfangs erklärten viele PK-Pathologen, dass das veränderte mikroskopische Erscheinungsbild der Biopsate auf die Wirkung des Finasterids als einer Form von Androgendeprivationstherapie zurückzuführen sei. Sie folgerten, dass die höhere Anzahl von Biopsien mit HGPC einfach ein Differentialeffekt der durch Finasterid bewirkten Androgenunterdrückung sei^[10-19]. Verhältnismäßig neue Untersuchungen, die die histologischen Eigentümlichkeiten von PK bei den mit Finasterid behandelten Männern mit denen in der Placebo-Gruppe

Mehr zum Thema „Was wir in den letzten zehn Jahre über PK gelernt haben sollten“

Es gibt eine Erklärung, und sie sollte die PK-Gemeinschaft dahin bringen, die Beratung der Männer über die Anwendung von Finasterid als Vorbeugung von PK auf eine rationale Basis zu stellen. Teil 2 wird diese Erklärung im einzelnen darlegen, diese These über die PK-Prävention hinaus erweitern und auch den Stand von Diagnostik, Stadienbestimmung, Behandlung, Betreuung und Sterbegleitung bei Männern mit PK behandeln. Insgesamt hoffe ich, den PK-Patienten zu verdeutlichen, wo wir heute stehen und wohin wir auf unserem Feldzug gegen den PK zu gehen imstande sind.

SCHRIFTTUM zu Teil 1

1. Strum SB, Scholz MC, Lam R, et al: Optimized imaging in prostate cancer (PC) is absent 95% of the time at diagnosis or PSA recurrence 2nd Annual Multidisciplinary Prostate Cancer Symposium; February 24-26, 2006; San Francisco, California. Abstr 68:167, 2006.
2. Izzo JG, Ajani JA: Thinking In and Out of the Box When It Comes to Gastric Cancer and Cyclooxygenase-2. J Clin Oncol 25:4865-4867, 2007.
3. Ansari MS, Gupta NP, Hemal AK: Chemoprevention of carcinoma prostate: a review. Int Urol Nephrol 34, 2002.
4. Djavan B, Zlotta A, Schulman C, et al: Chemotherapeutic prevention studies of prostate cancer. J Urol 171:S10-3; discussion S13-4, 2004.
5. Thompson IM: Chemoprevention of prostate cancer: agents and study designs. J Urol 178:S9-S13, 2007.
6. Cui Y, Winton MI, Zhang ZF, et al: Dietary boron intake and prostate cancer risk. Oncol Rep 11:887-92, 2004.
7. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 349:215-24, 2003.
8. de Vere White RW: Finasteride for chemoprevention of prostate cancer: why has it not been embraced? J Clin Oncol 25:2999-3000, 2007.
9. Lippman SM, Lee JJ: Reducing the "risk" of chemoprevention: defining and targeting high risk, 2005 AACR Cancer Research and Prevention Foundation Award Lecture. Cancer Res 66:2893-903, 2006.
10. Andriole GL, Humphrey P, Ray P, et al: Re: effect of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride on

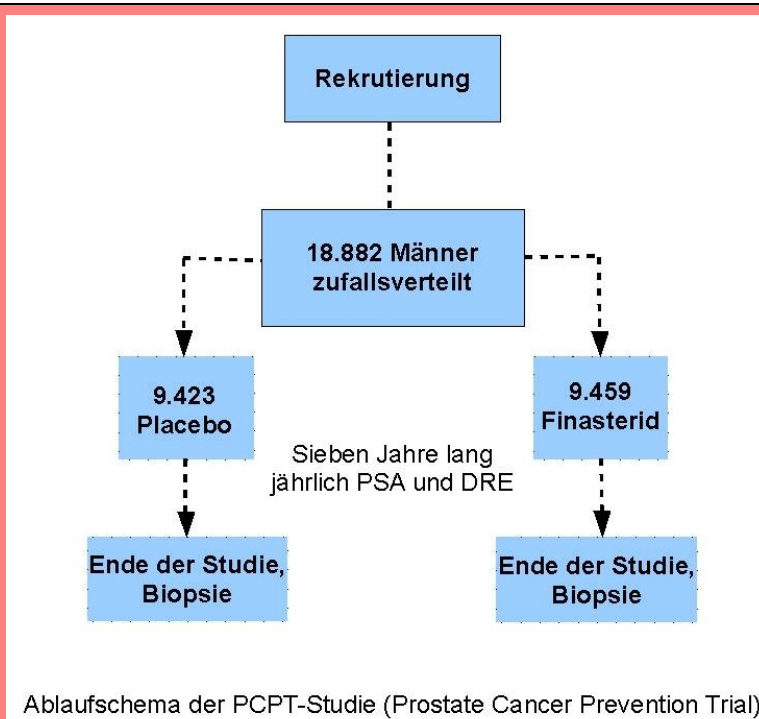


Abb. 1-4: Schema der PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial)
Diese bahnbrechende Studie wurde 1993 begonnen, und sie beobachtete über einen Zeitraum von sieben Jahren nahezu 18.000 Männer. Die Studie zeigte, dass Finasterid (Proscar®) die Fähigkeit besitzt, das Auftreten von PK dramatisch um 25 % zu reduzieren.

vergleichen, die sich anschließend einer RPE unterzogen hatten, kamen zu dem Schluss, dass die Androgendeprivations-Wirkung von Finasterid offensichtlich nicht die Erklärung für das erhöhte Auftreten des HGPC sei^[20]. Zusätzlicher persönlicher Informationsaustausch mit weiteren prominenten PK-Pathologen deuteten auf einen Konsens hin, wonach der relativ erhöhte HGPC bei den mit Finasterid behandelten Männern nicht auf dem ADT-Effekt beruht.

Richtig erklärt, können die Ergebnisse der PCPT-Studie bestätigen, dass Finasterid keinen HGPC verursacht.

Was könnte die Auswirkung auf das menschliche Leben sein, wenn man Finasterid als Wirkstoff zur Prävention von PK einsetzen würde? Unger et al. machten eine Schätzung der Anzahl Mannjahre, die unter der Annahme einer Reduzierung der PK-Inzidenz von 24,8 % über fünf Jahre bei den männlichen Bewohnern der USA ab 55 Jahre gerettet werden könnten. Das Ergebnis zeigte, dass **durch Einsatz von Finasterid zur Chemoprävention bei der Behandlung von PK allein in den USA 316.760 Mannjahre gerettet werden könnten**. Aber immer noch zögern die meisten Ärzte, Finasterid bei PK einzusetzen. Sie suchen nach einer hieb- und stichfesten Erklärung, warum Finasterid bei PK sicher und wirksam ist.

- markers of tumor regression in prostate cancer. J Urol 173:1434-1435, 2005.
11. Bostwick DG, Qian J, Civantos F, et al: Does finasteride alter the pathology of the prostate and cancer grading? Clin. Prostate Cancer 2:228-35, 2004.
 12. Canby-Hagino E, Hernandez J, Brand TC, et al: Looking back at PCPT: looking forward to new paradigms in prostate cancer screening and prevention. Eur Urol 51:27-33, 2007.
 13. Civantos F, Soloway MS, Pinto JE: Histopathological effects of androgen deprivation in prostatic cancer. Semin Urol Oncol 14:22-31, 1996.
 14. Guinan P, Didomenico D, Brown J, et al: The effect of androgen deprivation on malignant and benign prostate tissue. Med Oncol 14:145-52, 1997.
 15. Hellström M, Haggman M, Brandstedt S, et al: Histopathological changes in androgen-deprived localized prostatic cancer. A study in total prostatectomy specimens. Eur Urol 24:461-5, 1993.
 16. Montironi R, Magi-Galluzzi C, Fabris G: Apoptotic bodies in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinoma following total androgen ablation. Pathol Res Pract 191:873-80, 1995.
 17. Montironi R, Pomante R, Diamanti L, et al: Apoptosis in prostatic adenocarcinoma following complete androgen ablation. Urol Int 60 Suppl 1:25-9, 1998.
 18. Tran TA, Jennings TA, Ross JS, et al: Pseudomyxoma ovarii-like posttherapeutic alteration in prostatic adenocarcinoma: a distinctive pattern in patients receiving neoadjuvant androgen ablation therapy. Am J Surg Pathol 22:347-54, 1998.
 19. Vailancourt L, Ttu B, Fradet Y, et al: Effect of neoadjuvant endocrine therapy (combined androgen blockade) on normal prostate and prostatic carcinoma. A randomized study. Am J Surg Pathol 20:86-93, 1996.
 20. Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, et al: Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. J Natl Cancer Inst, 2007.

Was wir in den letzten zehn Jahren über den Prostatakrebs (PK) gelernt haben sollten Teil 2⁶

Erklärung für den hochmalignen PK im Finasterid-Arm der PCPT-Studie

Eine veröffentlichte Erklärung für das gehäufte Auftreten von hochmalignem Prostatakrebs (englisch: High-Grade Prostate Cancer, HGPC) im Finasterid-Arm bezieht sich auf die Beobachtung, dass Finasterid das

Zellpopulation, die eine relativ höhere Komponente von steroidal 5- α -Reduktase Typ II (SRD5A2) aufweist. Dies ist die niedrigmaligne Komponente des PK (englisch: Low-Grade Prostate Cancer, LGPC). Es scheint also eine passendere Erklärung zu sein, dass das Feststellen von erhöhtem Vorkommen von HGPC bei mit Finasterid behandelten Männern eine Manifestation

Tabelle 2-1 – Biopsie- und RP-Befunde bei Männern in der PCPT-Studie

Biopsien ergaben in der Finasteridgruppe einen höheren Anteil von Patienten mit hochmaligner Erkrankung (später durch RP bestätigt) als in der Placebogruppe (69,7 % gegenüber 50,5 %, $p = 0,01$). Aber die Prozentsätze, bei denen sowohl von niedrigmalignem PK bei der Biopsie auf hochmaligne bei der RP als auch bezüglich des pathologischen Tumorstadiums nach oben korrigiert werden mussten, waren in beiden Gruppen ähnlich.

Studienarm	Drüsen-volumen	Mittlerer Prozentsatz positiver Stanzproben	Mittlere lineare Ausdehnung des Tumors (mm)	Gesamt-tumor (mm)	Beidseitiger Befall (%)	Perineurale Invasion (%)	GS ≥ 7 bei Biopsie (%)	GS ≥ 7 bei RP (%)
Placebo	34,4	38	4,8	9,2	30,6	20,3	25,4	38,6
Finasterid	25,1	34	4,4	7,6	22,8	14,2	42,7	46,4
p-Wert	< 0,01	0,016	0,19	0,13	0,046	0,07	<0,01	0,10

Volumen der Drüse verringert und die Sensitivität der Biopsie zum Nachweis von HGPC erhöht^[1,2]. Diese Meinung bezieht sich auf die Wirksamkeit von Finasterid sowohl im Verringern von BPH-Gewebe als auch seine Anti-PK-Wirkung auf diejenige Prostatakrebs-

geringerer biologischer Aktivität von Finasterid gegen HGPC ist^[1,3]. Tatsächlich gibt es einen relativ höheren Prozentsatz des Enzyms 5- α -Reduktase Typ I (SRD5A1) in HGPC, verglichen mit dem Typ-II-Enzym, als in niedrigmalignem PK (LGPC)^[4]. Die Wirkungen

von Finasterid (Anti-SRD5A2-Enzym) sind also bei Grad-3-PK signifikant, aber bei Grad-4-PK minimal und fehlen bei Grad-5-PK gänzlich^[5, 6].

Die Studie von Lucia et al. sollte als Grundsatzstudie betrachtet werden, weil sie die kontroversen Punkte erklärt, die sich aus den Ergebnissen der PCPT-Studie ergeben haben, und sie die Besorgnis bezüglich des in höherem Maße gefundenen HGPC löst, der bei Patienten festgestellt wurde, die mit Finasterid behandelt worden waren.

Erstens zeigte die Studie, dass die morphologischen Veränderungen bei Patienten, bei denen HGPC festgestellt worden war, mit äquivalenter Häufigkeit auftraten, unabhängig davon, ob der Patient Finasterid oder ein Placebo bekam. Das beruhigt im Hinblick auf die früheren Veröffentlichungen, welche die auf Finasterid zurückgeführten morphologische Veränderungen bei Männern mit PK beschrieben und darstellten^[5, 6].

Zweitens zeigten trotz der Tatsache, dass in den Biopsaten von Finasterid-behandelten Männern mehr GS 7 oder höher gefunden worden war, die Verlaufskontrollen im Rahmen der PCPT-Studie bei denjenigen Männern, an denen eine Radikale Prostatektomie (RP) vorgenommen worden war, statistisch mehr Prostatakrebs im Placebo-Arm als im Finasterid-Arm. Eine erhöhte PK-Aktivität spiegelte sich in einem erhöhten Prozentsatz positiver Stanzproben, Vorliegen von PK in beiden Seitenlappen und dem Vorkommen von perineuraler Invasion wider (siehe Tabelle 1-1).

Drittens wurde die größere Anzahl von HGPC nur im ersten Jahr nach Beginn der PCPT-Studie festgestellt und nicht danach.

Viertens zeigte sich bei Radikalen Prostatektomien in den beiden Behandlungsarmen kein statistischer Unterschied bei den jeweiligen HGPC-Häufigkeiten.

Unter der Annahme, dass die Biopsie-Ergebnisse im Rahmen der PCPT-Studie jetzt sauber erklärt sind und bestätigen, dass Finasterid keinen HGPC in Gang bringt, was könnte die Bedeutung der Verwendung von Finasterid als Wirkstoff zur Vorbeugung vor PK auf das menschliche Leben sein? Unger et al. schätzten unter der Annahme einer 24,8-prozentigen Verringerung der Prostatakrebs-Inzidenz die Zahl der in fünf Jahren unter der männlichen Bevölkerung der USA im Alter von 55 Jahren oder älter geretteten Personenjahre. Das Ergebnis war, dass allein in den USA durch die Verwendung von Finasterid für die Chemoprävention beim Behandeln von PK 316.760 Personenjahre gerettet werden könnten. Dieses Ergebnis wurde mit acht klinischen Behandlungsstudien verglichen, bei denen in den ersten fünf Jahren durch den Einsatz von Chemotherapie und/oder Immuntherapie 114.641 Personenjahre gerettet werden konnten – beides kostspielige Behandlungen mit signifikanter Morbidität (Erkrankungsrate) und den für Chemotherapien typischen negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität^[7].

Die Sache ist nicht länger zu bestreiten, wenn sie es

denn je war. Angesichts der Ernsthaftigkeit des gehäuf- ten Auftretens von PK, und was ich als Verhöhnung der durch PK gefährdeten Männer (einer unter sechs Männern) betrachte, habe ich einige der kompetentesten an der PCPT-Studie beteiligten Wissenschaftler angeschrieben um Ihnen deren geschriebene Antworten zu präsentieren (siehe Kasten auf Seite 11). Ich betrachte diese Aussagen als Quintessenz oder „mit nach Hause zu nehmenden Lektionen“, die mit Freunden und der Familie diskutiert werden sollten, die weiterhin von PK bedroht sind, und um die Ergebnisse der PCPT- und der BCPT-Studie ins rechte Licht zu rücken.

Die Notwendigkeit für stichhaltige Folgerungen

Obwohl es Literatur gibt, in der die oben dargestellten Ergebnisse der PCPT-Studie erläutert werden, scheuen viele der Hauptakteure in der Welt des PK immer noch davor zurück, Finasterid einzusetzen. Tatsächlich scheinen viele Kliniker Angst davor zu haben, dieses wirksame pharmakologische Werkzeug für die Prophylaxe von PK zu nutzen. Dies ist ein klassisches Beispiel dafür, was wir **nicht** über die Vorbeugung vor PK gelernt haben. Z. B. besteht aus irgendwelchen Gründen (trotz der nachgelieferten Klarstellungen, die deutlich und wissenschaftlich Finasterid von den Missverständnissen befreite, die in dem Artikel von 2003 veröffentlicht worden waren), als populäres Dogma das Missverständnis, nicht die Klarstellung fort und verhindert praktisch den Einsatz von Finasterid zur Vorbeugung vor PK. Bei allen Patienten, die ich gesehen habe, seit der Originalartikel von Thompson et al. zur PCPT-Studie erschien, warte ich immer noch auf einen solchen, der auf Finasterid oder Dutasterid als Prophylaxe gesetzt worden wäre. Ich habe auf keiner einzigen Tagesordnung zu einer Konferenz eine Aktualisierung der PCPT-Studie mit Betonung auf die oben genannten Studien gesehen. Tatsächlich habe ich in all den E-Mails, P2P-Postings, Anrufen von Patienten und sogar von Familien, in denen der Prostatakrebs einen Vater und oder einen Sohn betroffen hatte und andere enge Familienmitglieder einem höheren Risiko aussetzte, an PK zu erkranken, praktisch nichts von einer Chemoprophylaxe vor PK mit Finasterid gelesen oder gehört^[8-17].

Im Endeffekt gibt es in Anbetracht des Nutzens von Finasterid gegenüber den Risiken keine Rechtfertigung dafür, diese Form der Chemoprophylaxe zum Verändern des natürlichen Verlaufes von PK nicht einzusetzen. Es werden die Männer sein, die wegen BPH mit Finasterid behandelt werden, die den Nutzen von sowohl verringerten Miktionsbeschwerden als auch einer um 25 % verminderten PK-Inzidenz haben werden. Welch eine Verschwendung, Finasterid nicht im wichtigsten Kontext einer Gesundheitsvorsorge einzusetzen!

Die Meinungen dreier Wissenschaftler, die an der PCPT-Studie beteiligt waren

Stephen Strum: Ich glaube, dass wir mit diesen Wirkstoffen wieder einmal die positiven Wirkungen einer beachtlichen Chemoprävention beiseite wischen, wie wir es in der Vergangenheit mit Tamoxifen beim Brustkrebs getan haben^[18], wegen der Sorgen um HGPC (High Grade Prostate Cancer – hochmalignem Prostatakrebs), die auf keine Weise den bedeutenden Nutzen von Finasterid und offensichtlich noch größeren Nutzen von Dutasterid zunichtemachen. Die Erklärung für das höhere Vorhandensein von HGPC im Finasterid-Arm würde auf der Grundlage des relativ erhöhten (von Finasterid nicht beeinflussten) SRD5A1 Sinn machen, wenn man BPH mit PK vergleicht. Thomas et al. berichteten auch von einer signifikanten Aktivität von SRD5A1 im Zusammenhang mit HGPC.

Darum würde es Sinn machen, dass bei den mit Finasterid behandelten Männern mehr HGPC verbleibt (auf das ein selektiv wirkenden SRD5A2-Enzymhemmer wie Finasterid keine Wirkung hat). Trotzdem geben Publikationen in Fachzeitschriften an, dass die durch Finasterid bewirkte Reduzierung des Prostatavolumens die Erklärung für die erhöhte Anzahl von HGPC bei den damit behandelten Männern ist. Ich finde diese Erklärung an sich schwer zu akzeptieren. Es würde viel mehr Sinn machen hinzunehmen, dass wenn ein HGPC vorliegt (oder sich entwickelt), die Natur des HGPC ihn widerstandsfähiger gegen die Wirkung eines SRD5A2-Hemmers macht – insbesondere, wenn die SRD5A1-Expression sich im PK und in der HGPC-Untermenge erhöht. Es ist diese verbleibende PK-Untermenge in Verbindung mit einem geringeren Drüsenvolumen, die im Zusammenhang mit einer Finasterid-Behandlung zu einer erhöhten Häufigkeit von bioptischen HGPC-Diagnosen führt. Vielleicht liegt die ganze Wahrheit in einer Kombination von Faktoren: Einer Wirkung des Finasterid, mehr niedrigmalignen PK auszuwählen und relativ mehr HGPC zu hinterlassen, der in einem Zielvolumen (der Prostata-drüse), das verkleinert wurde, bioptisch häufiger gefunden wird. Dies resultiert in einer höheren Krebsdichte, d. h. Krebs pro Volumeneinheit. Wenn Sie eine bessere Erklärung haben, dann wäre ich Ihnen dankbar, wenn ich daran teilhaben dürfte.

Scott Lucia: Ihre Einschätzung ist korrekt. Wir sind ebenfalls zu dem Schluss gekommen, dass zwei gleichzeitige Faktoren wirken müssen – eine Verminderung des Prostatavolumens in Verbindung mit einer relativen Verminderung von niedrigmalignem Krebs (die eine überproportionale Anzahl von hochmalignen Tumoren hinterlässt). Wenn man daher mit einer Nadel in eine (aufgrund Finasterid) kleine Prostata sticht, ist die Wahrscheinlichkeit größer, auch einen kleinen Tumor zu treffen. Wenn nach einer Behandlung mit Finasterid nur hochmaligner Krebs zurückbleibt, dann wird dieser kleine Tumor bei der Biopsie hochmaligne sein.

Lynn Thomas: Ihre Hypothese bezüglich der erhöhten Inzidenz von hochmalignem Krebs bei der PCPT-Studie ist der unseren ähnlich. Wir denken, es gebe genügend viele Hinweise darauf, dass es unwahrscheinlich ist, dass sie entweder auf einer echten Induktion aggressiverer Tumoren oder auf einem histologischen Artefakt beruht, die durch die Behandlung mit Finasterid verursacht worden sein könnten. Stattdessen gab es in der Finasterid-Gruppe wahrscheinlich eine Erhebungsgrundlage für PK, die sich aus zwei Faktoren herleitete: 1) eine durch das Finasterid induzierte Verringerung des mittleren Prostatavolumens und 2) eine erhöhte Sensitivität für das Feststellen von PK beim PSA-Test. Wie Sie aufzeigten, hätten solche Grundlagen zu einem erhöhten Erkennen aller Prostatakrebs im Finasterid-Arm der Studie geführt.

Es ist allerdings klar, dass Finasterid bei hoch- bzw. geringmalignen Krebsen unterschiedliche Wirkung hatte. Die erhöhte Anzahl hochmaligner Tumoren ist primär auf eine höhere Zahl PSA-initiierte Verdachtsbiopsien zurückzuführen, die vielleicht erfolgten, weil Finasterid bei hochmalignen Tumoren das PSA weniger unterdrückte. Finasterid verringert das Serum-PSA um etwa 50 %, darum wurde als Regulativ ein Verdopplungsalgorithmus benutzt, und bei einem PSA-Spiegel von > 4 ng/ml im Serum erfolgte eine Biopsie. Falls Finasterid bei hochmalignen Tumoren das PSA in geringerem Maße verringerte als bei niedrigmalignen, wären an Männern mit hochmalignem Krebs aus dem Finasterid-Arm der Studie eine höhere Anzahl von Verdachtsbiopsien durchgeführt worden. Da Finasterid in klinischen Dosen die 5αR1 nicht hemmt, bieten die erhöhten 5αR1-Werte bei hochmalignem im Vergleich zu niedrigmalignem Krebs eine mögliche Erklärung, warum Finasterid das PSA bei hochmalignen Krebsen in geringerem Maße verringert als in niedrigmalignen Tumoren. Ihre Extrapolation der Daten bezüglich der SRD5A1- und SRD5A2-Einfärbung bei hochmalignem und niedrigmalignem Krebs sind korrekt. Die exakten Daten finden sich in unserem Artikel von 2008. Vielleicht interessiert Sie auch ein Aufsatz von Serfling et al., der eine gute Wahrscheinlichkeitsanalyse zur Feststellung von Krebs in Prostatae von Männern enthält, von denen die einen mit Finasterid behandelt wurden und die anderen nicht^[21].

Studie zur Brustkrebsvorbeugung

Auch wenn das Finasterid-Debakel ernüchternd ist, ist es doch nicht das einzige Beispiel dafür, was wir schlicht bis heute nicht über die Krebsvorbeugung gelernt haben. Ich habe gesehen, wie dieselbe negative Presse die Brustkrebsvorbeugung bei Frauen beeinträchtigte, als die hochsignifikanten Ergebnisse der Studie zur Brustkrebsvorbeugung (englisch: breast

cancer prevention trial, BCPT) veröffentlicht wurden. Imposante Resultate – eine 49-prozentige Verringerung neuer Fälle von BK – wurden bei Studien mit einer hohen Anzahl (über 13.000) von Frauen festgestellt, die Tamoxifen (Nolvadex®) einnahmen, einen Östrogenrezeptorenblocker (siehe Abb. 1). Der beeindruckende Nutzen von Tamoxifen wurde im wesentlichen wegen der relativ selten auftretenden Nebenwirkung beiseite

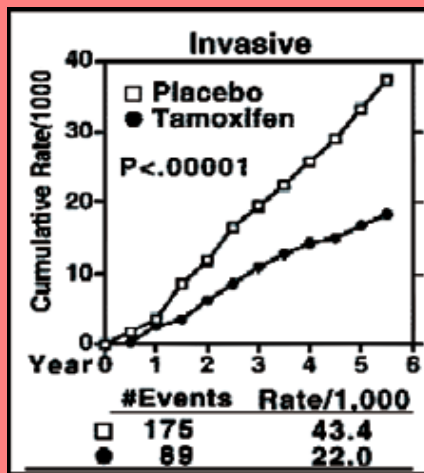


Abb 2-1: Die BCPT- (Breast Cancer Prevention Trial-) Studie. Diese Ergebnisse zeigten eine fünfzigprozentige Verringerung bei invasivem Brustkrebs nach fünf Jahren. Dennoch scheint dieser große Fortschritt bei der Chemoprävention von Brustkrebs bei den meisten Ärzten und Patientinnen unbeachtet geblieben zu sein^[19]. Darstellung aus dem Artikel von Fischer et al.^[18].

gewischt, die mit dem Auftreten von Endometriumkarzinom⁷ zu tun hatte, das nur bei Frauen nach der Menopause auftrat^[18, 19]. In den vielen Jahren, in denen ich als Allgemein-Onkologe praktizierte, bevor ich mich auf Prostatakrebs spezialisierte, ist mir nie ein Fall von Endometriumkarzinom begegnet, der im Zusammenhang mit der Einnahme von Tamoxifen stand. Außerdem betrachten vernünftige Leute die nachteiligen Seiten und ermitteln Möglichkeiten zum Maximieren des Nutzens und Minimieren von Nebenwirkungen, um den therapeutischen Index zu steigern, wenn es einen monumentalen Fortschritt beim Vorbeugen vor einer verbreiteten Krankheit wie PK oder BK gibt^[20].

Das ganze Leben, die ganze Biologie ist ein zweischneidiges Schwert. Unsere Aufgabe als Ärzte ist es, das Positive zu maximieren und das Negative zu minimieren. Dieser Punkt wird bei den meisten, wenn nicht allen, Fortschritten der derzeitigen Medizin regelmäßig ignoriert. Stattdessen schütten wir kurzentschlossen das Kind mit dem Bade aus.

Die REDUCE-Studie

(Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events – Verringern des Auftretens von Prostatakrebs durch Dutasterid)

Nach der PCPT-Studie wurde die REDUCE-Studie eingeleitet. Erste Ergebnisse dieser Studie lassen erkennen, dass die festgestellte PK-Inzidenz gegenüber Placebo bei Männern niedriger war, die Dutasterid (Avodart®) erhielten, mit einer Verringerung des PK-Risikos von 43 % nach 24 Monaten und 51 % nach 27 Monaten (siehe Abb. 2-2)^[22]. Diese Studie sollte interessante

Ergebnisse insofern erbringen, als Dutasterid sowohl das 5-alpha-Reduktase-Enzym SRD5A1 als auch SRD5A2 hemmt (siehe Tabellen 1-2 und 1-3). Angesichts der signifikanten Expression von SRD5A1 bei HGPC wäre das überragende (derzeitige) Ergebnis der REDUCE-Studie zu erwarten. Ich möchte auch vorhersagen, dass die Punkte, die bei der PCPT-Studie hochkamen und anfänglich zu Verwirrung führten, bei der REDUCE-Studie keine Rolle spielen werden.

Trotz der Anzahl von Patienten, die an den BCPT-, PCPT- und REDUCE-Studien beteiligt waren, hat es also Seltenheitswert, einen Mann oder eine Frau zu treffen, die proaktiv mit Tamoxifen, Finasterid oder Dutasterid behandelt werden bzw. behandelt worden sind. Es ist schwer zu verstehen warum. Die Nebenwirkungen der Wirkstoffe sind relativ geringfügig und können dadurch noch weiter verringert werden, dass bei der Auswahl der für eine Chemoprophylaxe ausgewählten Patienten selektiv vorgegangen wird. Bei der Verwendung von Finasterid gibt es einen kleinen Prozentsatz von Männern, bei denen sich die Libido verringert, aber die Verminderung von Miktionsbeschwerden, die Männer im Alter über 50 Jahre plagen, wiegt die relativ geringfügigen Nachteile von Finasterid oder Dutasterid mehr als auf. Wieder und wieder, so scheint es, haben wir Ersparnisse weggeworfen, nicht nur von Leben, sondern auch von wertvollen Dollars in der Gesundheitsfürsorge, und das in einer Zeit, in der die Wirtschaft unserer Nation im tiefsten Niedergang seit der Weltwirtschaftskrise steckt.

Zusätzliche biologische Aktivität von SRD5A-Hemmern

Es wäre einfach, die Ergebnisse der PCPT- und der REDUCE-Studie vollkommen auf der Basis dessen zu erklären, was wir über die "Intrakrinologie" des PK gelernt haben. Fernand Labrie, der Wissenschaftler der vor allen anderen für das Herausstellen dieses Konzepts verantwortlich ist, hat darauf hingewiesen, dass der enzymatische Mechanismus, der für das Umwandeln von Testosteron in Dihydrotestosteron (DHT) erforderlich ist, sich innerhalb des Prostatagewebes befindet – sowohl gutartige prostatiche Epithelial- und Stromazellen als auch bösartige Epithelialzellen^[24]. Deshalb könnten alle Wirkungen von Medikamenten wie Finasterid oder Dutasterid dieses Hemmen der Enzymaktivität beim Umwandeln von Testosteron in den potenteren Metaboliten Dihydrotestosteron (DHT) widerspiegeln. Die Orte, wo Testosteron produziert wird und wo sowohl Testosteron als auch Dihydrotestosteron wirken, sind zusammen mit verschiedenen pharmazeutischen Präparaten, die diese Wirkungen hemmen, in Abb. 3 dargestellt.

Tatsache ist allerdings, dass es in den vergangenen 15 Jahren viele Publikationen gegeben hat, die eine Dosis-Ansprechen-Beziehung von Finasterid gegen BPH und

7 Krebs der Gebärmutter Schleimhaut [Anm. d. Übers.]

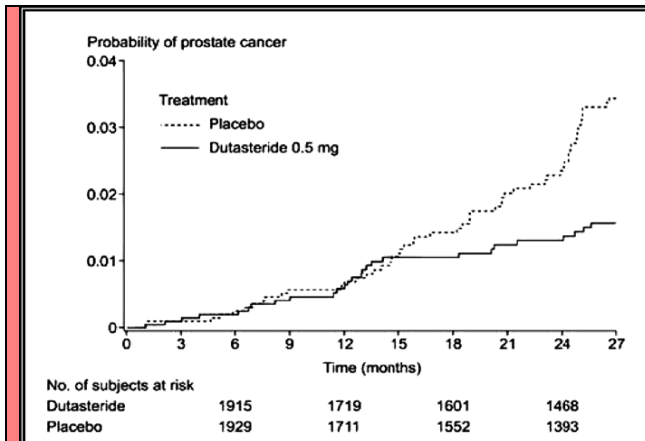


Abb. 2-2: Vorläufige Ergebnisse der Reduce-Studie. Nach 27 Monaten ist die Krebswahrscheinlichkeit um etwa 50 % vermindert. Diese Feststellungen sind den 1998 von Fisher et al. in der BCPT-Studie berichteten auffallend ähnlich – einer Studie, die zehn Jahre alt ist und von der die eindrucksvolle Verringerung von Brustkrebs mit Tamoxifen anscheinend in Vergessenheit geraten ist (siehe Abb. 2-1).

PK zeigen^[25-34]. In der klinischen Praxis korreliert diese Reduktion des Serum-DHT sehr gut mit Reduktionen des PSA-Spiegels. Ich setze SRD5A-Hemmer im Kontext von PK primär bei Einleitungs- und Erhaltungsphasen (Behandlungspausen) von ADT- (Androgen-deprivation) und IAD- (intermittierende Androgendeprivation) Behandlungen ein. Die Kombination eines LHRH-Agonisten mit einem Antiandrogen und einem SRD5A-Hemmer ist von Strum und Scholz als ADT3 bezeichnet worden. Dies ist das Äquivalent zur Bezeichnung "triple therapy"⁸ von Leibowitz und Tucker.

**Der überragende Arzt verhindert Krankheit
der mittelmäßige Arzt wendet sich der drohenden
Erkrankung zu
der minderwertige Arzt behandelt die tatsächliche
Erkrankung**

– Chinesisches Sprichwort

Ende der 1980er Jahre nahmen eine Anzahl von Ärzten an einer besonderen Zusammenkunft im Haus von Lloyd Ney, dem Gründer des PAACT⁹ teil, der ersten Organisation, die aktiv PK-Patienten informierte, zu Eigeninitiative anregte und unterstützte. Bei diesem Treffen diskutierten wir die Verwendung von Finasterid mit unserem Mentor, Fernand Labrie, der als derjenige Wissenschaftler anerkannt werden sollte, der den Gedanken in Gang setzte, klinische Studien über die Verwendung von Finasterid als Bestandteil einer ADT zu betreiben. Dieser Gedanke wurde daraufhin Ende der

- 8 Dr. Robert Leibowitz hat sich auf die Bezeichnung "triple hormone blockade" in USA ein Schutzrecht erteilen lassen. In Deutschland hat sich für diese Therapie die Bezeichnung „Dreifache Hormonblockade“ (DHB) durchgesetzt [Anm. d. Übers.].
- 9 Patient Advocates for Advanced Cancer Treatments – Patientenanwälte für die Behandlung fortgeschrittenen Krebses [Anm. d. Übers.].

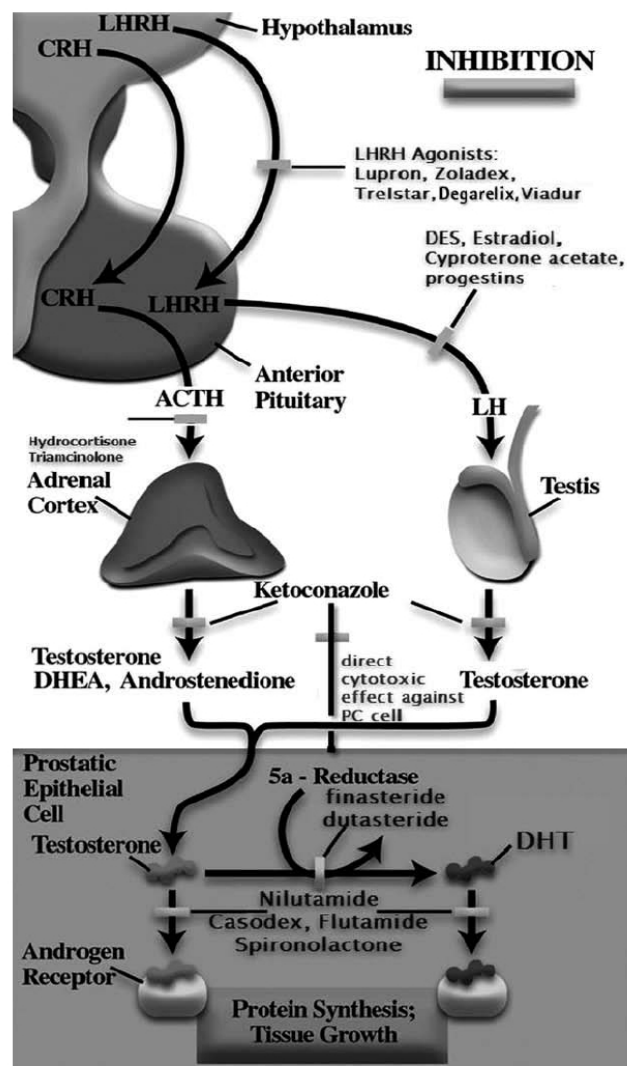


Abb. 2-3: Die beim PK beteiligten Signalwege. Dies ist eine sehr umfassende Darstellung der zahlreichen an der Ausbreitung des PK beteiligten Hormone. Es zeigt die trophischen (die Ernährung betreffenden) Hormone, die PK-Wachstum auslösen, z. B. LH \Rightarrow T \Rightarrow DHT sowie die verschiedenen zum Blockieren dieser Signalwege eingesetzten Wirkstoffe, z. B. LHRH-Agonisten, Antiandrogene, 5-alpha-Reduktase-Hemmer, Hochdosis-Ketoconazol (HDK), Östrogene, Steroide usw.

Legende:

adrenal cortex	Nebennierenrinde
anterior pituitary	hintere Hypophyse
inhibition	Hemmung
testis	Hoden
tissue growth	Gewebewachstum

1980er und Anfang der 1990er Jahre sowohl in meiner Praxis als auch in den Praxen von Leibowitz, Roy Berger und Israel Barken eingeführt. Später wurde der Einsatz der ADT3 von „Snuffy“ Myers begeistert übernommen. Die Schriften von Strum und Scholz sowie Leibowitz und Tucker über den Einsatz von 5AR-Hemmern als Teil einer ADT haben eine signifikante

Verlängerung der Behandlungspausen bei IAD oder intermittierender Androgendeprivation gezeigt^[35-37].

Trotz dieser Artikel bestreiten viele etablierte PK-Onkologen weiterhin den Wert von SRD5A-Hemmern während einer ADT oder IAD. Kürzlich verwendeten Eggener et al. ein Maus-Modell, um verschiedene Behandlungsmöglichkeiten zu erkunden und um die Frage zu beantworten: „Bringen 5AR-Hemmer irgend etwas bei ADT?“ Unter Verwendung eines LNCaP-Tumor-

kels, in dem die Verwendung von Finasterid in der Anfangsphase einer ADT und während der Erhaltungspausen beschrieben wird, plus der Feststellungen des Artikels von Eggener und den Ergebnissen der PCPT- und der REDUCE-Studie glaube ich, es ist höchste Zeit, dass andere Ärzte die Erkenntnisse aus der veröffentlichten Literatur zu diesem Thema in ihre Behandlungsansätze für Männer mit PK übernehmen. Weitere Einzelheiten zu diesem Thema werden später diskutiert.

Tabellen 2-2 und 2-3: Vergleich eines zweifach wirkenden (sowohl SRDA51 als auch SRDA52) Hemmers (Dutasterid) gegenüber einem einfach wirkenden SRD5A2-Hemmer (Finasterid). Diese beiden Tabellen vergleichen die drei Haupttypen des Enzyms 5-alpha-Reduktase und vergleichen ebenfalls die beiden auf dem Markt befindlichen Wirkstoffe, die diese Enzyme hemmen – Typ I und/oder Typ II. Die Tabellen wurden anhand von Daten erstellt, die von Thomas et al.^[4] und Uemura et al.^[23] stammen.

Tabelle 2-2

SRD5a-Typ	Gefunden in ... Gewebe	Vorkommen in der Prostata	Wirksamer Inhibitor	HGPC und Auswirkung
Typ I	Hirn, Leber, Haut, Kopfhaut, Prostata, Niere, Talgdrüsen	Epitheliale Zellen, Stromazellen	Dutasterid	SRD5A1 wird exprimiert und spricht auf Dutasterid an, aber nicht auf Finasterid
Typ II	Prostata, Samenblasen, Haut der Genitalien	Stromazellen	Dutasterid Finasterid	SRD5A2 wird exprimiert und spricht sowohl auf Dutasterid als auch auf Finasterid an
Typ III	androgenunabhängiger PK	nur in Prostatakrebs	Forschung läuft	SRD5A3 wird in androgenunabhängigem Krebs (AUPK) überexprimiert

Tabelle 2-3

SRD5A-Hemmer	Handelsname	Gehemmte SRD5A	Dihydrotestosteron- (DHT-) Reduktion	
			DHT-Reduktion im Blut	DHT-Reduktion im Prostatagewebe
Finasterid	Proscar ¹	SRD5A2	70 %	68-86 %
Dutasterid	Avodart	SRD5A1 und SRD5A2	95 %	97 %

¹ Mittlerweile sind in Deutschland Finasterid-Generika (Nachahmerprodukte) auf dem Markt. Handelsnamen sind u. a.: Finasterid ratiopharm, Finasterid Hexal, Finasterid Heumann, Finasterid Stada, Finasterid-CT, Finasterid Winthrop, Finamed [Anm. d. Übers.]

modells kastrierte die Gruppe Mäuse und behandelte sie dann mit kontinuierlicher Androgenablation (CAA), kontinuierlicher Androgenablation plus Finasterid (CAA + F), intermittierender Androgenablation (IAA) oder intermittierender Androgenablation plus Finasterid (IAA + F).

Nach einem Therapiezyklus hatten Mäuse, die mit IAA + F behandelt worden waren, ein signifikant geringeres Tumorstadium als die anderen Behandlungsgruppen (p = 0,002). Mäuse mit IAA + F hatten das beste Überleben (p = 0,048) und eine drei- bis fünfmal so hohe Wahrscheinlichkeit, 70 Tage nach der Beginn der Behandlung noch zu leben^[38]. Angesichts unseres kürzlich in der Zeitschrift "Urology" veröffentlichten Arti-

Und die bestätigende Literatur endet hier nicht. Beispielsweise wissen wir, dass Testosteron (T) und Dihydrotestosteron (DHT) das PK-Wachstum durch Stimulieren des Androgenrezeptors nach oben regulieren, der seinerseits Botschaften an das Androgen-Response-Element¹⁰ (ARE) im Inneren des Zellkerns sendet, um die Proteinsynthese durch DNA-Replikation über den Zellzyklus einzuschalten (siehe Abb. 2-3). Allerdings gibt es in jüngeren Studien Hinweise darauf, dass hohe Gaben von Finasterid oder Dutasterid das PK-Wachstum durch andere Mechanismen oder andere Einwirkung jenseits des Effekts der DHT-Absenkung hemmen. Beim Prostate Cancer Symposium in Orlando, Florida, im Jahr

¹⁰ Ein spezifischer Abschnitt der DNA [Anm. d. Übers.].

2007 zeigten Mostaghel et al., dass das Siebenfache der Standarddosis von 0,5 mg Dutasterid größere Auswirkungen auf die Genexpression haben würde – es zeigte sich, dass 98 Gene abwärts reguliert und 32 Gene aufwärts reguliert werden würden. Beispiele für die herunterregulierten tumorfördernden (Onkogene) sind TMRSS2 und TF3 (trefoil factor 3) (siehe Abb. 2-4). TF3 fördert die Invasivität des PK und schützt die Zelle vor Apoptose. Das tumorunterdrückende Gen, das bei Hochdosis-Dutasterid eine 3,8-fach erhöhte Aktivität zeigte, war IGFBP-3 (insulin-like growth factor binding protein-3). IGFBP-3 verringert die Verfügbarkeit von IGF-1, einem PK-stimulierenden Wachstumsfaktor^[39].

Dies bedeutet aller Wahrscheinlichkeit nach, dass wir die Aktionsmechanismen des SRD5A-Hemmers bei der Chemoprophylaxe des PK nicht richtig eingeschätzt haben und es uns auch nicht gelungen ist, seinen Beitrag bei einer ADT und einer intermittierenden Androgen-deprivation (IAD) zu verstehen. Jetzt wird die Dosis-Antwort-Literatur von Bologna et al.^[26] von 1995 vielleicht anerkannt, was den Nutzwert und den Aktionsmechanismus des SRD5A-Hemmers anbetrifft. Schließlich kommen wir gewaltig voran, was sich hoffentlich früher, nicht später, in verbesserte Betreuung von Männern mit PK umsetzt. Wir müssen ernsthaft die klinische Umsetzung wichtiger Fortschritte voranbringen, über die in der letzten Zeit berichtet wurde. Ich glaube daran, dass dies – wie durch das gewaltige Vorankommen der AIDS-Gemeinschaft belegt ist – nur durch ähnliche gemeinsame Anstrengungen intellektuell aufgerüsteter PK-Patienten und der sie betreuenden Personen geschehen wird.

Die weiteren Teile dieses Artikels, die in nachfolgen-

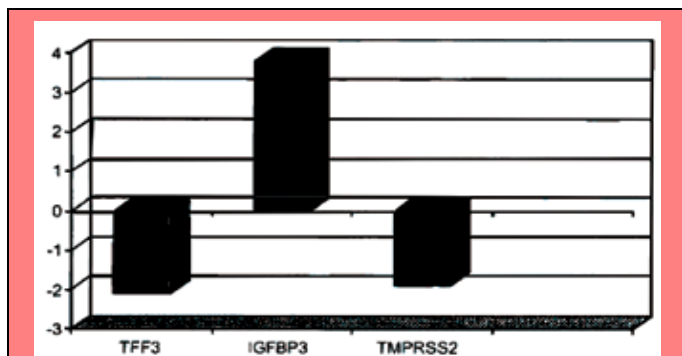


Abb. 2-4: Wirkung von hochdosiertem Dutasterid auf die Genexpression

In einer Humanstudie wurde gezeigt, dass das Siebenfache der üblichen Dosis Dutasterid (Avodart®) 130 verschiedene Gene entweder aufwärts- oder abwärtsreguliert. Drei davon, die das PK-Wachstum stark beeinflussen, sind TMRSS2, TFF3 und IGFBP3.

den Ausgaben der Insights erscheinen werden, werden diese These über die PK-Prävention hinaus erweitern und auch den Stand der Diagnostik, der Stadienbestimmung, der Behandlung, der unterstützenden Betreuung und der Sterbebegleitung für Männer mit PK behandeln. Abschließend hoffe ich, den PK-Patienten verständlich

gemacht zu haben, wo wir heute stehen, wo wir sein könnten, und wohin zu gehen wir die Fähigkeit haben in unserem Feldzug gegen den Prostatakrebs.

SCHRIFTTUM zu Teil 2

1. Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, et al: Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 0:0, 2007.
2. Kulkarni GS, Al-Azab R, Lockwood G, et al: Evidence for a biopsy derived grade artifact among larger prostate glands. *J Urol* 175:505-9, 2006.
3. Kibel AS: Optimizing prostate biopsy techniques. *J Urol* 177:1976-7, 2007.
4. Thomas LN, Douglas RC, Lazier CB, et al: Levels of 5alpha-reductase type 1 and type 2 are increased in localized high grade compared to low grade prostate cancer. *J Urol* 179:147-51, 2008.
5. Civantos F, Soloway MS, Pinto JE: Histopathological effects of androgen deprivation in prostatic cancer. *Semin Urol Oncol* 14:22-31, 1996.
6. Bostwick DG, Qian J, Civantos F, et al: Does finasteride alter the pathology of the prostate and cancer grading? *Clin Prostate Cancer* 2:228-35, 2004.
7. Unger JM, Thompson IM, Jr., LeBlanc M, et al: Estimated impact of the Prostate Cancer Prevention Trial on population mortality. *Cancer*. 103:1375-80, 2005.
8. Aprikian AG, Bazinet M, Plante M, et al: Family history and the risk of prostatic carcinoma in a high risk group of urological patients. *J Urol* 154:404-6, 1995.
9. Cerhan JR, Parker AS, Putnam SD, et al: Family history and prostate cancer risk in a population-based cohort of Iowa men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8:53-60, 1999.
10. Isaacs SD, Kiemeny LA, Baffoe-Bonnie A, et al: Risk of cancer in relatives of prostate cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 87:991-6, 1995.
11. Kalish LA, McDougal WS, McKinlay JB: Family history and the risk of prostate cancer. *Urology* 56:803-6, 2000.
12. Keetch DW, Rice JP, Suarez BK, et al: Familial aspects of prostate cancer: a case control study. *J Urol* 154:2100-2, 1995.
13. Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S: Family history and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol* 144:1041-7, 1996.
14. Rodriguez C, Calle EE, Miracle-McMahill HL, et al: Family history and risk of fatal prostate cancer. *Epidemiology* 8:653-7, 1997.
15. Spitz MR, Currier RD, Fueger JJ, et al: Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. *J Urol* 146:1305-7, 1991.
16. Staples MP, Giles GG, English DR, et al: Risk of prostate cancer associated with a family history in an era of rapid increase in prostate cancer diagnosis

- (Australia). *Cancer Causes Control* 14:161-6, 2003.
17. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al: Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 17:337-47, 1990.
 18. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 90:1371-88, 1998.
 19. Taylor R, Taguchi K: Tamoxifen for breast cancer chemoprevention: low uptake by high-risk women after evaluation of a breast lump. *Ann Fam Med* 3:242-7, 2005.
 20. Lippman SM, Lee JJ: Reducing the "risk" of chemoprevention: defining and targeting high risk--2005 AACR Cancer Research and Prevention Foundation Award Lecture. *Cancer Res* 66:2893-903, 2006.
 21. Serfling R, Shulman M, Thompson GL, et al: Quantifying the impact of prostate volumes, number of biopsy cores and 5 α -reductase inhibitor therapy on the probability of prostate cancer detection using mathematical modeling. *J Urol* 177:2352-6, 2007.
 22. Andriole GL, Roehrborn C, Schulman C, et al: Effect of dutasteride on the detection of prostate cancer in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 64:537-41, 2004.
 23. Uemura M, Tamura K, Chung S, et al: Novel 5 α -steroid reductase (SRD5A3, type-3) is overexpressed in hormone refractory prostate cancer. *Cancer Sci* 0:0, 2007.
 24. Labrie F, Dupont A, Simard J, et al: Intracrinology: the basis for the rational design of endocrine therapy at all stages of prostate cancer. *Eur Urol* 24 Suppl 2:94-105, 1993.
 25. Andriole G, Lieber M, Smith J, et al: Treatment with finasteride following radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 45:491-7, 1995.
 26. Bologna M, Muzi P, Biordi L, et al: Finasteride dose-dependently reduces the proliferation rate of the LNCaP human prostatic cancer cell line in vitro. *Urology* 45:282-90, 1995.
 27. Brufsky A, Fontaine-Rothe P, Berlane K, et al: Finasteride and flutamide as potenciesparing androgen-ablative therapy for advanced adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 49:913-20, 1997.
 28. Festuccia C, Angelucci A, Gravina GL, et al: Effects of 5 α reductase inhibitors on androgen-dependent human prostatic carcinoma cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 131:243-54, 2005.
 29. Gleave M, Qian J, Andreou C, et al: The effects of the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride on localized prostate cancer – results from a 4-month preradical prostatectomy study. *Prostate* 66:1674-85, 2006.
 30. Iczkowski KA, Qiu J, Qian J, et al: The dual 5- α -reductase inhibitor dutasteride induces atrophic changes and decreases relative cancer volume in human prostate. *Urology* 65:76-82, 2005.
 31. Lazier CB, Thomas LN, Douglas RC, et al: Dutasteride, the dual 5 α -reductase inhibitor, inhibits androgen action and promotes cell death in the LNCaP prostate cancer cell line. *Prostate* 58:130-44, 2004.
 32. McCrohan MA, Morrissey C, O'Keane C, et al: Effects of the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride on apoptosis in primary cultures of prostate cancer epithelial cells and cell lines. *Cancer* 106:2743-52, 2006.
 33. Presti JC, Jr., Fair WR, Andriole G, et al: Multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled study to investigate the effect of finasteride (MK-906) on stage D prostate cancer. *J Urol* 148:1201-4, 1992.
 34. Tuttle RM, Loop S, Jones RE, et al: Effect of 5- α -reductase inhibition and dexamethasone admin. on the growth characteristics and intratumor androgen levels of the human prostate cancer cell line PC-3. *Prostate* 24:229-36, 1994.
 35. Leibowitz RL, Tucker SJ: Treatment of localized prostate cancer with intermittent triple androgen blockade: preliminary results in 110 consecutive patients. *Oncologist* 6:177-82, 2001.
 36. Scholz MC, Jennrich RI, Strum SB, et al: Intermittent use of testosterone inactivating pharmaceuticals using finasteride prolongs the time off period. *J Urol* 175:1673-8, 2006.
 37. Strum SB, Scholz MC, McDermed JE: Intermittent androgen deprivation in prostate cancer patients: factors predictive of prolonged time off therapy. *Oncologist* 5:45-52, 2000.
 38. Eggener SE, Stern JA, Jain PM, et al: Enhancement of intermittent androgen ablation by "off-cycle" maintenance with finasteride in LNCaP prostate cancer xenograft model. *Prostate*. 2005.
 39. Mostaghel EA, Coleman IM, Coleman R, et al: Prostate gene expression changes after neoadjuvant 5 α -reductase inhibition: identification of potential chemopreventative mechanisms. *Prostate Cancer Symposium*, Feb 22-24, Orlando, Florida Abstr #1:p72, 2007.

Was wir in den letzten zehn Jahren über den Prostatakrebs (PK) gelernt haben sollten

Teil 3¹¹

In den Teilen I und II dieser Serie habe ich eine tiefgehende Diskussion der Kernpunkte zur Chemoprävention von PK vorgestellt, und ich habe ausführlich die Ergebnisse der im Jahr 2003 veröffentlichten PCPT (Prostatakrebs-Präventions-Studie) diskutiert, ebenso die vorläufigen Ergebnisse der REDUCE-Studie (Verringern des Auftretens von Prostatakrebs durch Dutasterid) aus dem Jahr 2004. Ich erwähnte meine Überraschung und Enttäuschung darüber, dass die hochsignifikanten Erkenntnisse dieser Studien sich bislang nicht im tagtäglichen Umgang mit Männern niederschlagen haben, die ein PK-Risiko in sich tragen.

Zufälligerweise gab es kurz nach der Veröffentlichung von Teil II eine Anzahl von Fachartikeln und neuer Kurzdarstellungen, die den Wert von Finasterid (Proscar) für die Prävention von PK bestätigten. Diese Artikel erbrachten evidenzbasierte medizinische Fakten, die frühere Feststellungen ausräumten, dass die Anwendung von Finasterid bei der Chemoprävention von PK dazu führe, dass sich hochmaligner PK entwickelt^[1-5]. Ob diese Artikel letztlich eine Initialzündung für die Anwendung von Finasterid in akademischen Kreisen und Kreisen der Gesellschaft sein werden? Dies bleibt abzuwarten.

Wenn wir Fortschritte in unserem Verständnis von Prävention, Diagnose, Staging und Behandlung von PK machen wollen, dann ist für mich ist allerdings klar, dass wir nicht tolerieren sollten, dass zwischen der Präsentation wichtiger Fortschritte und deren Implementierung durchschnittlich zehn oder mehr Jahre vergehen. In den 45 Jahren, die ich schon in der Krebsforschung und -behandlung tätig bin, ist dieser Zeitverzug die Regel und nur selten die Ausnahme gewesen.

Die einzige Macht, die dieses kümmerliche Tempo des medizinischen Fortschritts ändern könnte, kann nur von den PK-Patienten selbst ausgehen, wie wir von der AIDS-Bewegung in den USA gelernt haben sollten. Können wir aus solchen Fortschritten hinsichtlich der Diagnose und des „staging“ des PK Nutzen ziehen – zweien der Eckpfeiler eines Konzeptes „der Status zeugt die Strategie“?

Dies ist das Thema dieses 3. Teils und weiterer Beiträge im Rahmen dieser Serie.

Die PK-Diagnose

Nach meiner Meinung, und ohne einen Zweifel, war die Entdeckung und Nutzung des PSA das wichtigste Ereignis, das unser Verständnis dieser Krankheit verändert hat. Auf dem Gebiet der diagnostischen Bedeutung

steht das PSA unangefochten an erster Stelle, aber es gibt eine Reihe von „Neuankömmlingen“ wie z. B. PCA3 und EPCA, auf die ich später eingehen werde. Das Serum-PSA und seine Abkömmlinge wie das Verhältnis von freiem zum Gesamt-PSA, die PSA-Wachstumsgeschwindigkeit PSA-V (PSA velocity), der PSA-Verlauf, die PSA-Verdoppelungszeit (PSA-VZ), die PSA-Dichte (PSAD) liefern bei der PK-Diagnose signifikante Erkenntnisse über den Status des Betroffenen, wo eine Prostatakrebs-Diagnose die Hauptsorge ist. Allerdings gibt es diesbezüglich und auch bei anderen verwandten Themen strittige Punkte, die man im Zusammenhang mit der Frage, ob jemand nun PK hat oder nicht, diskutieren muss. Dazu gehören:

1. Der „normale PSA-Spiegel“ von 0,0 bis 4,0 ng/ml
2. Empfehlungen, das PSA gar nicht erst zu erheben.
3. Der Gebrauch des Quotienten aus freiem zum Gesamt-PSA (fPSA-Q)
4. Der Gebrauch von Nomogrammen und neuronalen Netzen bei der PK-Diagnostik
5. Der Gebrauch von PSA-V, PSA-VZ und PSAD.

Der normale PSA-Bereich von 0,0 bis 4,0 ng/ml

Meine Behauptung ist, dass es keinen „normalen PSA-Bereich“ gibt. Es ist traurig, einen Patienten mit verspäteter PK-Diagnose vor sich sitzen zu sehen, nur weil sein Internist, Allgemein- Haus- oder anderer Arzt abgewartet hat, bis das PSA auf mehr als 4,0 ng/ml angestiegen war. Dies gilt umso mehr, wenn es sich um einen aggressiven, hochmalignen PK handelt, bei dem die PSA-Produktion der Tumorzellenpopulation vermindert ist^[6]. Unsere Lektion beim PSA ist, sowohl bzgl. der PK-Diagnose als auch hinsichtlich aller sonstigen Einschätzungen des PK-Status, ob die PSA-Kurve flach ist, ob sie ansteigt oder absinkt.

Es stimmt, dass 99 % der Männer, deren PSA ständig unter 1,0 liegt, eine gesunde Prostata haben. Dennoch sagt ein einzelner Wert in dieser Höhe nichts darüber aus, welche biologischen Prozesse in der Prostata ablaufen; wir können den wahren Prostata-Status nur herausbekommen, indem wir den zeitlichen Verlauf der PSA-Werte verfolgen. Diese Notwendigkeit, den Faktor Zeit mit einzubeziehen, gilt nicht nur für das PSA, um festzustellen ob PK vorliegt, sondern auch für so ziemlich alle biologischen – sozialen – und sonstigen Vorkommnisse im menschlichen Zusammenleben, von den CO₂-Emissionen in die Atmosphäre bis zur guten oder

11 PCRI Insights, Ausgabe August 2008

schlechten Performance Ihrer Aktien. Hier zeigt sich die enorme Wichtigkeit von Tabellen, Verlaufskurven und Grafiken.

Dieser grafische Ansatz ist das offensichtlichste Mittel, um das Patient-Arzt-Team auf das Vorhandensein eines Problems aufmerksam zu machen, nämlich einen unmissverständlichen konstanten Anstieg der PSA-Kurve oder eines anderen für PK relevanten Markers zu erkennen.

Abb. 3-1 zeigt einen solchen offensichtlichen Grund zur Beunruhigung.

Gerade mit der heutigen Computer-Technologie gibt es keinen Grund mehr, biologische Daten nicht routinemäßig grafisch oder zumindest als Verlaufskurve darzustellen. Wenn wir aus Faulheit oder Vergesslichkeit dieses wichtige Werkzeug nicht nutzen, opfern wir die

Eisenmangel widerspiegelte), und (2) ein ständiger Abfall der Hämatokritwerte von hoch zu normal, niedrig-normal bis schließlich abnormal.

Hätten sich diese Feststellungen dem Arzt optisch unübersehbar dargestellt, wäre das ein klares Signal für ausführliche Folgediagnostik gewesen, die hoffentlich eine Magenspiegelung eingeschlossen hätte, die dann auf Magenkrebs hingewiesen hätte – bevor sich die Krankheit auf Lymphknoten und Leber ausgebreitet hatte.

Für Männer mit ihrem „Jeder 6. bekommt PK“-Risiko bedeutet das unter dem Strich, dass ein Ausgangs-PSA-Spiegel etabliert werden sollte – im Alter von 40 oder sogar 35, wenn in der Familie PK oder Brustkrebs vorgekommen ist. Die Werte sollen in vernünftigen zeitlichen Abständen überprüft werden (zunächst jährlich),

bis sich ein Anstieg oder sonstiger Trend manifestiert. Wenn der Verlauf flach ist, wird lebenslang weiter in sinnvollen Abständen überprüft. Tabelle 3-1 zeigt meine PSA-Werte, die im Verlauf der letzten fast 20 Jahre erhoben wurden.

Die Werte sind eigentlich recht konsistent trotz der Tatsache, dass ihnen unterschiedliche Testmethoden („Assays“) zugrunde liegen. Der potenzielle Trend der letzten drei Werte (0,60; 0,80; 0,93) macht ganz klar eine erneute Prüfung meines PSA-Werts in allernächster Zeit notwendig. Diese Werte waren, wie gesagt, aufgrund des technischen Fortschritts in den vergangenen 20 Jahren mit z. T. unterschiedlichen Assays ermittelt worden. Ich empfehle dringend, dass (1) immer derselbe Assay benutzt wird, dass (2) die Blutabnahme entweder immer morgens oder nachmittags erfolgt, dass (3) in den 48 Stunden vor der Blutabnahme jede Aktivität vermieden wird, die zu einer Ejakulation führt, und dass (4) jede Untersuchung der Prostata

oder sportliche Betätigung unterlassen wird, die Druck auf die Prostataregion ausübt, wie z. B. Radfahren. Obwohl meine letzten drei PSA-Werte (erhoben zwischen 2006 und 2008) normal sind, benötige ich angesichts des möglichen Aufwärtstrends, der vielleicht begonnen hat, einen oder mehrere Kontrollwerte. Ich stimme der Redensart zu, dass man das lehrt, was man selbst noch lernen muss.

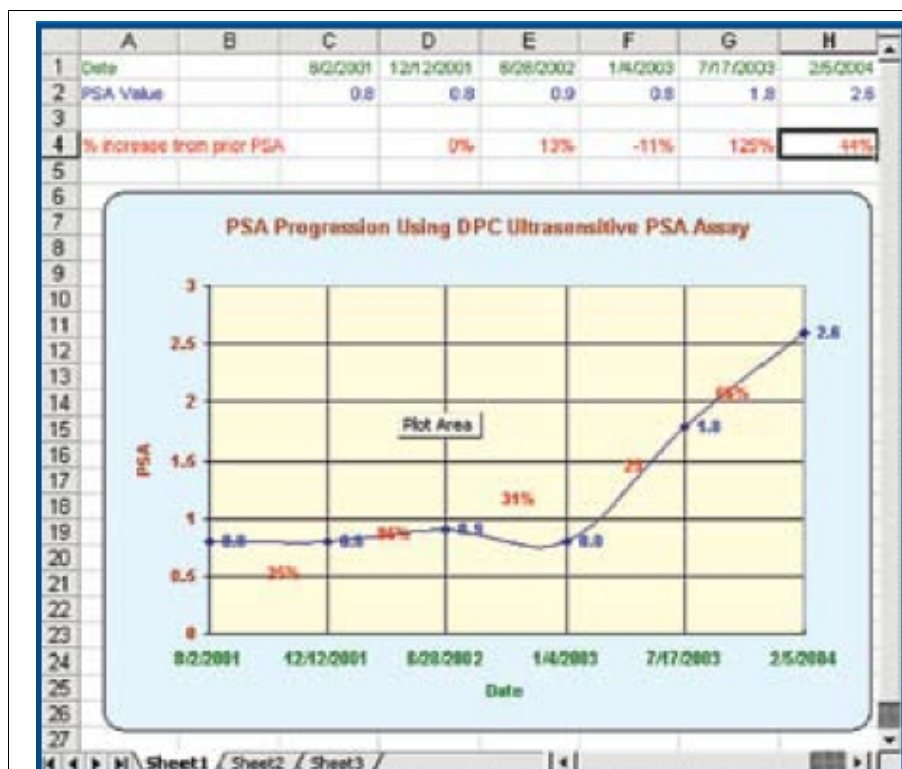


Abb. 3-1: Die Bedeutung einer grafischen Analyse bei der Dokumentation ernsthafter biologischer Vorgänge

Jedes biologische System sollte grafisch dokumentiert werden, um eine Verlaufsveränderung zu erkennen, die dem betreffenden Laborwert um Monate bis Jahre vorausgehen kann und sich vom sog. „Normalwert“ hin zu einem „abnormalen Wert“ bewegt.

Chancen eines Patienten auf frühzeitige Diagnose und Heilung seiner Krankheit.

Alle Laborwerte sollten mit einer Verlaufsdarstellung präsentiert werden. Eine meiner schmerzlichsten Erfahrungen, welchen Preis das Unterlassen dieser Darstellung haben kann, war die Durchsicht der Krankenakte einer früheren Mitarbeiterin, die mich wegen des Magenkrebses ihrer Mutter um Rat gefragt hatte. Eine Prüfung der Unterlagen aus den Jahren vor der Diagnose zeigte (1) ein systematisches Absinken des mittleres Erythrozyteneinzelvolumen (was das Entstehen von

Empfehlungen, den PSA-Wert nicht zu prüfen

Ich war geschockt, als ich Artikel las, die Männern raten, ihren PSA-Wert nicht erheben zu lassen, weil dies zu Therapien wie Radikaler Prostatektomie (RPE), Strahlentherapie (RT), Kryotherapie oder HIFU (hochintensiver fokussierter Ultraschall) führen könnte, die dem Patienten schaden und seine Lebensqualität beeinträchtigen könnten. Dies mag eine Realität sein, die auf jede Art zwischenmenschlicher Interaktion zutrifft, wenn es um die Qualität einer Dienstleistung geht. Es ist allerdings lächerlich, Ursache und Wirkung zu verwechseln, wenn es um den Wert einer frühzeitigen PK-Diagnose geht.

Eine frühzeitige Diagnose von PK ist in jedem Alter

Tabelle 3-1 – PSA-Werte von Stephen Strum in den Jahren 1989 bis 2008

Date	PSA
12/11/89	1.2
10/18/91	0.9
5/27/92	1.0
1/31/97	0.8
2/16/98	1.2
7/8/98	0.8
8/5/99	0.71
9/26/00	0.57
8/31/01	0.66
5/28/02	0.89
5/13/04	0.63
2/8/05	0.48
9/7/06	0.90
11/17/06	0.60
10/2/07	0.80
4/28/08	0.93

ein sinnvoller Meilenstein für das potentielle Wohlergehen des Patienten, weil die Gesundheit der Prostata zu eng assoziiert ist mit Knochenzustand, Gefäßgesundheit, Blutfettanomalien, dem Status an Kohlenhydraten, Fettsäuren und Vitamin D, Neurologie, Sexualität sowie der Thematik des Urinflusses.

Mit anderen Worten: Eine PK-Diagnose ist ein Signal, dass – obwohl nicht jeder Mann mit PK einer Behandlung bedarf – sie alle auf eventuelle Ko-Morbiditäten untersucht werden sollten, weil diese Krankheiten zu einer weiteren Verschlechterung der Gesundheit und möglicherweise auch zum Tod führen können, wenn sie unentdeckt bleiben. Die Tatsache, dass mehr Männer mit

PK als an PK sterben, ist ein Beweis für die Richtigkeit dieser Aussage. Lesen Sie die ersten sechs Ärztlichen Anmerkungen in „Ein Ratgeber zum Prostatakrebs“ von Strum und Pogliano und achten Sie speziell auf die 6. Anmerkung: „Ein umfassendes Auseinandersetzen mit dem PK führt oft zu einem bemerkenswert guten Gesundheitszustand des Patienten“.

Wenn 95 % der neu mit PK diagnostizierten Männer an Osteopenie oder Osteoporose leiden, und wenn ein solcher Verlust an Knochendichte, wie in Hunderten von Artikeln von Fachleuten gezeigt, mit Herz-Kreislauf-, Nieren- und neurologischen Erkrankungen einhergeht^[8-15], dann können wir Männern mit PK einen riesigen Dienst erweisen, indem wir unsere Aufmerksamkeit wenigstens auf solche Themen richten – selbst wenn feststeht, dass keine invasive Therapie für den PK angezeigt ist, also für die Krankheit, die den Patienten ursprünglich zu seinem Arzt geführt hat.

Darüber hinaus sollte unsere Entscheidung, ob ein bestimmter PK-Patient einer Behandlung bedarf oder nicht, immer an diesem Patienten ausgerichtet sein. Einbezogen werden sollten Faktoren wie Alter, geistig-seelischer Zustand, weitere vorhandene Krankheiten, Behandlungskosten und der Zugang zu qualifizierten Ärzten, die führend in der Anwendung von invasiven Eingriffen sind. Aus diesem Grund habe ich immer wieder konstatiert, dass die wesentlichen Bestandteile einer erfolgreichen Behandlung von PK-Patienten die folgenden sind:

1. Die Auswahl des Patienten
2. die Wahl einer für diesen Patienten geeigneten Therapie
3. die Wahl eines Könners bezüglich dieser Therapie,
4. eine lebenslange unterstützende Betreuung des Patienten.

Die Verwendung des Quotienten aus freiem zum Gesamt-PSA

Der PSA-Abkömmling namens „freies PSA“ ist eigentlich der Prozentsatz des freien PSA zum Gesamt-PSA. Das Gesamt-PSA wiederum setzt sich zusammen aus dem freien PSA und dem gebundenen oder komplexierten PSA. Es ist komplexiert, weil es einem Protein namens Alpha-Chymotrypsin (ACT) anhaftet.

Daher ist der „Prozentsatz des freien PSA“ gleich „freies PSA“ dividiert durch Gesamt-PSA (Quotient des freien PSA, fPSA-Q) (freies PSA plus komplexiertes PSA), multipliziert mit 100. Werte über 25 % lassen meistens auf einen gutartigen Prozess schließen, während Werte unter 15 % eine Krebsdiagnose befürchten lassen. Die dazwischenliegenden Werte befinden sich in einer Grauzone.

Alle biologischen Fakten, die einen Anscheinsbeweis dafür darstellen, dass ein PK wahrscheinlich oder nicht wahrscheinlich ist, sollten als Teil der medizinischen

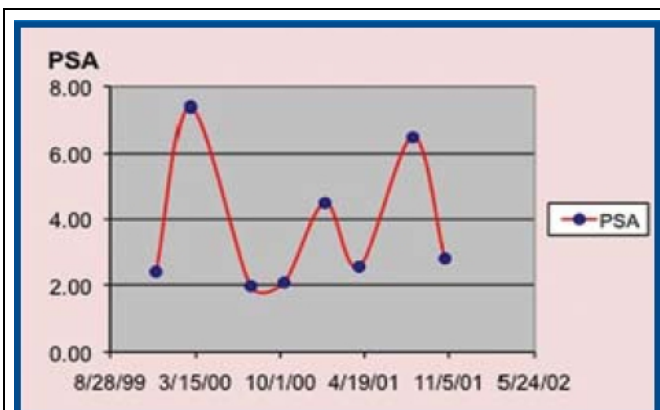


Abb 3-2 PSA-Fluktuation bei Prostatitis

Dies ist ein typischer Befund beim Vorliegen einer Prostatitis, ohne deutlichen Trend, so wie man ihn beim PK sehen würde. Die PSA-Spitzen und -Senken können mit den Symptomen des Patienten korrelieren oder auch nicht, die die unterschiedlichen klinischen Manifestationen einer Prostatitis widerspiegeln.

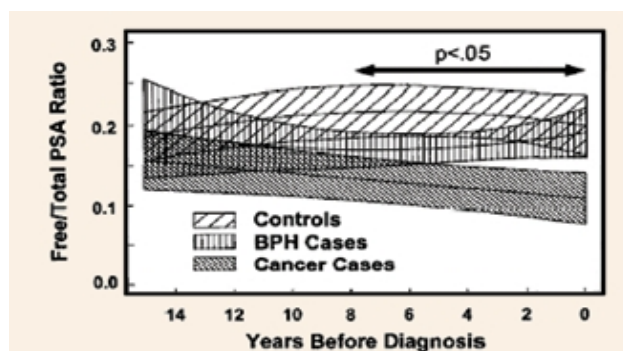


Abb. 3-3 – Die Bedeutung aufeinanderfolgender Bestimmungen des Quotienten aus freiem zum Gesamt-PSA.

Die über einen nennenswerten Zeitraum beobachteten Laborwerte erklären häufig den sich abspielenden biologischen Prozess. Hier zeigt das Verhältnis von freiem zum Gesamt-PSA bei den Fällen von PK eine sukzessive Verringerung, die bei den BPH- und den Kontrollfällen nicht zu beobachten ist^[26].

[Years Before Diagnosis = Jahre vor der Diagnose]

Detektivarbeit der PK-Diagnose gesehen werden. Ich habe den fPSA-Q bei dem diagnostischen Dilemma „hat dieser Mann PK?“ immer als sehr wertvoll empfunden.

Eine potenzielle Ausnahme hierzu liegt dann vor, wenn der Patient eine beträchtliche Prostatitis hat. In diesem Fall kann der Prozentsatz des freien PSA recht niedrig sein, sogar kleiner als 10 %^[16-20]. Die PSA-Kurve verläuft bei Prostatitis allerdings völlig anders als bei PK. Abb. 3-2 zeigt das typische Auf-und-ab-Muster des PSA-Wertes bei Prostatitis. Es gibt keine Trendlinie, wie sie beim PK für die systematische Progression der Krankheit charakteristisch ist.

Es ist beunruhigend, dass – obwohl es zahlreiche Artikel gibt, die den Wert des fPSA-Q bei der Festlegung

„PK oder kein PK“ definieren – dieser Test häufig bei vielen Patienten nicht veranlasst wird, speziell bei Patienten mit niedrigen, wenn auch systematisch ansteigenden PSA-Werten^[21-23].

Catalona et al. haben den Wert des fPSA-Q bei Patienten mit PSA-Werten zwischen 2,6 und 4,0 ng/ml sowie unauffälliger digitaler rektaler Prostata-Untersuchung nachgewiesen; aber aus nicht nachvollziehbaren Gründen wird dieser Test immer wieder vergessen. In dieser wichtigen Studie waren alle entdeckten PKs nach klinischem Befund organbegrenzt, und 81 % der nach RPE befundeten PKs waren ebenfalls organbegrenzt^[24].

In einer anderen Studie von Catalona et al. ging es um Männer mit Gesamt-PSA-Werten zwischen 4,0 und 10,0 ng/ml und unauffälligem rektalen Tastbefund, bei einem Prostatavolumen von unter 40 cm³. Bei diesen Männern hätten 79 % unnötige Biopsien vermieden werden können, hätte man den Grenzwert von 14 % oder weniger für den fPSA-Q beachtet^[25].

Noch weniger gebräuchlich ist die Beachtung des fPSA-Q im Zeitverlauf. In Langzeitauswertungen des Gesamt- und des freien PSA (unter Verwendung eingefrorener Serumproben), bei denen in der Vor-PSA-Ära PK diagnostiziert worden war, zeigten Pearson et al., dass in den zehn Jahren vor der Diagnose das Gesamt-PSA anstieg, während der fPSA-Q absank.

Nimmt man einen Grenzwert von <10 % beim fPSA-Q als Marker für PK, erhielt man als längste Vorlaufzeit 9,7 Jahre. Unglücklicherweise gab es bei diesem Grenzwert bei den Kontrollfällen zu viele falsch-positive PK-Vorhersagen, insbesondere bei Gesamt-PSA-Werten von <2,0 ng/ml. Dies führte zu einer geringen Spezifität von 59 %. Bei einem Grenzwert von <12 % für den fPSA-Q aber gab es bei Gesamt-PSA-Werten von 4,0 oder mehr bereits eine Spezifität von 94 % für die korrekte Vorhersage von PK^[26].

Die Kurven der durchschnittlichen fPSA-Q bei einer Kontrollgruppe und bei PK-Patienten über einen 14-Jahres-Zeitraum sind in Abb. 3-3 dargestellt.

Nur selten sehe ich, dass Ärzte diesen PSA-Abkömmling bei noch nicht diagnostizierten Patienten anwenden, bei denen Krebsverdacht besteht. Daher müsste, zumindest als Teil der diagnostischen Denkweise, festgestellt werden, ob es einen systematischen Gesamt-PSA-Anstieg gibt, um dann diesen Verdacht zu bestätigen, wenn der fPSA-Q unter 25 % oder sehr oft sogar bei 15 % oder weniger liegt.

Falls dann eine Biopsie keine positive Diagnose ergibt, sollte der Arzt den fPSA-Q erneut erheben, um zu sehen, ob dieser Wert weiter absinkt; wenn ja, dann wäre das eine rote Alarmlampe für den Arzt, wachsam zu bleiben und weitere Tests zu nutzen, um zu einer zeitnahen PK-Diagnose zu gelangen.

Nomogramme und neuronale Netze als Unterstützung bei der PK-Risiko-Einschätzung

Auf der Website des Prostate Cancer Research Institute gibt es unter der URL <http://www.prostate-cancer.org/tools/software/pctools.html> eine kostenlose Software „PSA II analysis within Partin/Narayan Table analysis“.

In diese Software kann der Benutzer den Gesamt-PSA-Wert, den fPSA-Q und das Alter des Patienten eingeben, um die Wahrscheinlichkeit für PK zu bestimmen. Dieses Nomogramm basiert auf einer Studie von Chen et al., die eine geringe PK-Wahrscheinlichkeit (<15 %) feststellten, wenn der fPSA-Q >25 % war, im Unterschied zu einer altersunabhängigen PK-Wahrscheinlichkeit von über 90 %, wenn der Quotient <7 % war (bei Gesamt-PSA-Spiegeln zwischen 2,5 und 20,0 ng/ml)^[27].

Das Nomogramm, das Patienten und Ärzten am besten kennen, sind die Partin-Tabellen, die anhand des PSA, der klinischer Einstufung und des Gleason-Scores die Pathologie-Befundung bei der RPE voraussagen. Es gibt viele Nomogramme und einige Programme auf Basis neuronaler Netze, die sich mit der kompletten Bandbreite der PK-Genealogie beschäftigen – von der Vorsorge zur Diagnose, zur Stadienbestimmung zur Vorhersage der RPE-Ergebnisse, zu Bestimmungen lokaler versus systemischer Rezidive nach RPE, zu Ergebnissen von Therapien wie RPE oder RT, bis zur Vorhersage von Szenarien bei fortgeschrittener Erkrankung.

Diese Anwendungen basieren auf der Kombination von klinischen Untersuchungen und Pathologiebefunden, um für einen Patienten statistisch zuverlässigere Aussagen zu bekommen, verglichen mit dem, was man auf der Grundlage einer einzelnen Variable (biologischem Eingangswert) erhält. Die Philosophie hinter diesem Ansatz lautet in etwa „Häng’ nicht all Deine Hüte auf nur einen Haken“. D’Amico versuchte, die Bedeutung von Nomogrammen unter der Formulierung „Analyse kombinierter Variablen“ populär zu machen. Das Nomogramm-Thema wurde in den „Insight“-Ausgaben vom Mai 2001 und November 2005 intensiv diskutiert.

„Künstliche Neuronale Netze“ (KNNs) bauen auf einer Mustererkennung auf, die das menschliche Gehirn simuliert. Manche der Variablen, mit denen KNNs arbeiten, scheinen nur wenig Sinn zu machen, aber das KNN ist so programmiert, dass es nach Mustern Ausschau hält, die zu einem bestimmten Ergebnis gehören. Drei verschiedene Beispiele von KNNs sind im Internet unter „<http://www.prostatecalculator.org>“ verfügbar; sie prognostizieren die Wahrscheinlichkeiten (1) einer extrakapsulären Ausbreitung des PK, (2) von Lymphknotenbefall und (3) eines PSA-Rezidivs nach RPE. Versuchen Sie’s mal!¹²

12 In Deutschland ist das ANNA-Verfahren (Artifizielle Neuronale Netzwerk-Analyse) zur computerunterstützten Prostata-Biopsie eine bekannte Anwendung eines künst-

Vor ungefähr zehn Jahren veröffentlichten Babaian et al. einen höchst provokativen Artikel, in dem sie ein KNN namens „ProstAsure Index“ zur PK-Diagnose beschrieben^[28]. Die beobachteten Patienten waren Männer mit einem Gesamt-PSA-Wert von 4,0 ng/ml oder weniger und einem unauffälligen Tastbefund. Die einzugebenden Variablen waren Alter, Gesamt-PSA, Gesamt-Kreatinin-Phosphotase-Isoenzym (CPK) und die Saure Prostata-Phosphatase (PAP). Die Sensitivität [(richtig-positive Befunde) dividiert durch (richtig-positive plus falsch-negative Befunde)] des ProstAsure Index betrug 93 %. Die Spezifität [(richtig-negative Befunde) dividiert durch (richtig-negative plus falsch-positive Befunde)] betrug 81 %. Wenn in dieser Studie der fPSA-Q mit dem ProstAsure Index verglichen wurde, ergaben sich eine Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von 74 %, wenn man einen Quotienten von 15 % oder darunter zugrunde legte. Eine grafische Darstellung der Leistungsfähigkeit des ProstAsure Index gegenüber dem PSA-Q unter Nutzung von „Receiver Operating Curves“ (ROC)¹³ findet sich in Abb. 4.

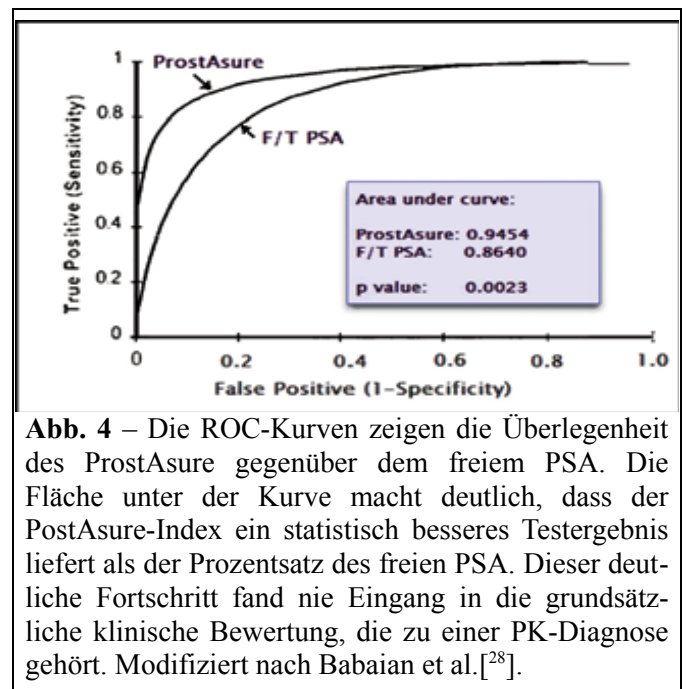


Abb. 4 – Die ROC-Kurven zeigen die Überlegenheit des ProstAsure gegenüber dem freien PSA. Die Fläche unter der Kurve macht deutlich, dass der ProstAsure-Index ein statistisch besseres Testergebnis liefert als der Prozentsatz des freien PSA. Dieser deutliche Fortschritt fand nie Eingang in die grundsätzliche klinische Bewertung, die zu einer PK-Diagnose gehört. Modifiziert nach Babaian et al.^[28].

Bedauerlicherweise wurde dieser höchst wichtige Fortschritt zur Unterstützung der PK-Diagnostik nie realisiert, weil der entsprechende Test von der FDA nicht zugelassen wurde. Babaians Arbeiten wurden mit zusätzlichen Datensätzen von drei medizinischen Instituten fortgesetzt, zusammen mit weiteren biologischen fPSA-Q-Eingangswerten, um ein neues KNN zu kreieren, den PCD-I (Prostate Cancer Detection Index – Prostatakrebs-Erkennungs-Index).

lichen neuronalen Netzes (Anm. d. Übers.).

13 Eine grafische Methode zur Grenzwertoptimierung [Anm. d. Übers.].

Ein Vergleich der Spezifität des PKE-I mit dem des fPSA-Q, der PSA-Dichte und der PSA-Dichte in der Übergangszone¹⁴ bei konstant gehaltener Sensitivität von 92 % ergab, dass die Spezifität des PKE-I signifikant besser war ($p < 0,0001$). Dies wird in Tabelle 3-2 gezeigt.

Wachstum“ nennt (nach dem autodidaktischen britischen Mathematiker und Statistiker Benjamin Gompertz (1779-1865).

Gompertz hatte beobachtet, dass verschiedenen Sterbetafeln ein gesetzmäßiger geometrischer Verlauf zugrunde liegt. Seine mathematische Gleichung beschreibt

Tabelle 3-2 – Vergleich des künstlichen neuronalen Netzes (KNN) PCD-1 mit anderen PSA-Erweiterungen. Ein Vergleich der Spezifität der unterschiedlichen Testverfahren, wobei die Sensitivität konstant bei 92 % gehalten wurde, lässt erkennen, dass die Spezifität des PCD-I signifikant besser war als der Prozentsatz des freien PSA und als das PSAD-TZ (die PSA-Dichte der Übergangszone). Modifiziert nach Babaian et al.^[29].

	Sensitivität	Spezifität	Positiver Vorhersagewert %	Negativer Vorhersagewert %	Gesamtzahl eingesparter Biopsien
PSAD	92	43	34	94	34
PSAD-TZ	92	39	33	94	32
% fPSA	92	11	25	81	10
PCD-I	92	62	44	96	49

Babaian et al. merkten an, dass es zu ca. 100.000 zusätzlichen Biopsien pro Jahr kommen würde¹⁵, wenn der Grenzwert für eine Biopsie-Empfehlung auf ein Gesamt-PSA von 2,5 ng/ml gesenkt werden würde. Bei Anwendung des PKE-I anstelle des fPSA-Q könnten 46,8 Mio. US-\$ (ohne Unterschiede bei den Testgebühren) pro Jahr gespart werden (39.000 Biopsien zu je 1.200 US-\$). Es ist traurig, aber der PKE-I wurde nie für die klinische Anwendung als Nachweis von PK zugelassen^[29].

Der Einsatz von PSA-Ableitungen wie PSAV, PSAVZ und PSAD

Das PSA-Messverfahren wurden 1987 kommerziell verfügbar. Schon nach wenigen Jahren seines Gebrauchs bei der Betreuung von Patienten wurde klar, dass dem PSA eine Schlüsselfunktion beim Verständnis von PK als biologischem Prozess zukam. Beleg dafür ist die Tatsache, dass praktisch alle Nomogramme und KNNs im Zusammenhang mit dieser Erkrankung das PSA einbeziehen.

Was sowohl von Ärzten als auch Patienten zu oft vergessen wird, das sind die grundsätzlichen Verhaltensmuster des Prostatakrebses, die ein wesentlicher Bestandteil eines Konzepts zum Erstellen eines Krebsprofils sind. Wenn sich eine bösartige Zellpopulation ausbreitet, dann geschieht das im wesentlichen nach einem geometrischen Muster – aus einer Zelle werden zwei, aus zwei werden vier, usw. Es sterben zwischendurch zwar auch Krebszellen ab, aber im Prinzip bleibt das geometrische Muster, das man „Gompertz-

einen exponentiellen Anstieg der Sterberaten zwischen Geschlechtsreife und hohem Alter. Dieses wesentliche Gesetz der Sterblichkeit war eines der ersten zuverlässigen empirischen Instrumente, um die Sterberate von lebenden Organismen zu beschreiben – einschließlich der von Krebszellen.

Eine zweite Eigenschaft von Krebszellpopulationen ist, dass sie sich von normalen Zellen nicht unterscheiden, wenn es um den Drang geht, Myriaden von Molekülen zu entwickeln, die das Überleben jeder Zelle fördern sollen. Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) ist ein solches Zellprodukt; es hat lebenswichtige Funktionen sowohl für die normale Prostataepithelzelle (es verflüssigt das Ejakulat), als auch für die maligne Zelle (es ist ein Proteaseenzym, das hilft, die Basalmembran aufzubrechen, um die Ausbreitung des Krebses zu ermöglichen). Der sog. PSA-Test bestimmt den PSA-Spiegel im Blut; seine Höhe zeigt dabei einerseits die Anzahl der PSA-produzierenden Zellen an (gutartige wie bösartige) und andererseits auch, im Falle von Malignität, die Erscheinungsform der PK-Zellpopulation.

Auf dieser Grundlage lässt sich der Nutzen des PSA-Tests und seiner Abkömmlinge erklären, einschließlich der PSA-Wachstumsgeschwindigkeit (PSAV), der PSA-Verdoppelungszeit (PSA-VZ) und der PSA-Dichte (PSAD), um drei der wichtigsten zu nennen.

Die PSA-Wachstumsgeschwindigkeit (engl. PSA velocity, PSAV)

In „Ein Ratgeber zum Prostatakrebs“ haben wir erklärt, dass eine PSA-VZ von weniger als zwölf Jahren und eine PSAV von mehr als 0,75 ng/ml/Jahr auf eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine bösartige Erkrankung hindeuten. Nach Jahren, in denen ich mit den Berechnungen für viele Patienten beschäftigt war, würde

14 Die Übergangszone (Transitionalzone ist ein kleiner Bereich der Prostata, besonders vor dem Anfangsteil der Harnröhre und seitlich davon [Anm. d. Übers.].

15 in den USA [Anm. d. Übers.]

ich heute den PSA-VZ-Grenzwert beibehalten, aber die Krebsverdacht-Grenze der PSAV auf 0,3 ng/ml pro Jahr – vielleicht sogar noch weniger – senken. Ich rate dringend dazu, auf vielen Hochzeiten zu tanzen, wenn es um die PK-Diagnose geht. Die schmerzlich offensichtliche Falle ist nämlich, sich voll auf einen bestimmten Parameter zu konzentrieren, sei es der Quotient von freiem PSA zum Gesamt-PSA oder was auch immer. Nur eine einzelne biologische Variable zu nutzen, führt zu furchtbaren Enttäuschungen, wenn es um das Erstellen eines Krankheitsprofils geht. Die PSA-Kinetik ist nur *ein* Teil der ärztlichen Detektivarbeit, die im Mittelpunkt der Krebsmedizin steht – aber für mich ist sie dennoch sehr wertvoll.

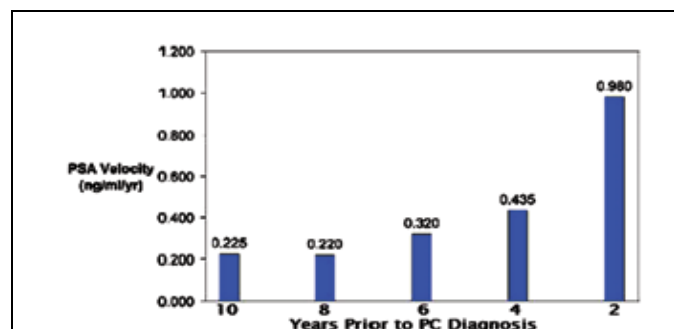


Abb. 3-5: Die PSAV vor der PK-Diagnose.

Die PSAV liefert bereits viele Jahre vor einer Bestätigung durch eine ultraschallgeführte Biopsie Hinweise auf das Vorliegen von PK. Der wache ärztliche Detektiv (ÄD) berechnet die PSAV und verwendet diese Daten als EINES von vielen Werkzeugen für eine Profilerstellung, mit denen der Zustand des Patienten auf das Genaueste ermittelt werden kann – alles während des Verlaufs der Erkrankung. Modifiziert nach Berger et al., 2007^[32].
Years prior to PC diagnosis – Jahre vor der PK-Diagnose

1992 wiesen Carter et al. darauf hin, dass die durchschnittliche PSAV bei Männern, bei denen später kein PK festgestellt wurde, 0,02 ng/ml/Jahr betrug, während sie bei Männern mit Benigner Hyperplasie (BHP) bei 0,1 und bei denen mit PK bei 0,3 ng/ml/Jahr lag^[31].

In einer 2007 veröffentlichten richtungsweisenden Studie^[32] werteten Berger et al. die PSA-Langzeitentwicklung über einen Zeitraum von zehn Jahren aus. Zugrunde gelegt waren eine Kohorte von 4.272 PK-freien Männern und eine Kohorte von 528 Männern, die schließlich PK entwickelten. Bei den PK-freien Männern betrug die durchschnittliche PSAV 0,03 ng/ml/Jahr, und der durchschnittliche PSA-Spiegel stieg in den zehn Jahren von 1,16 auf 1,49 ng/ml an.

Bei den 528 Männern mit PK lag die durchschnittliche PSAV bei 0,39 ng/ml. Bei ihnen hatte die PSAV in den acht bis zehn Jahren vor ihrer PK-Diagnose bei 0,225 ng/ml/Jahr, in den letzten zwei Jahren vor ihrer Diagnose allerdings bei 0,98 ng/ml/Jahr gelegen (siehe Abb. 3-5).

Die Studie von Berger et al. zeigte darüber hinaus,

dass die PSAV bei den Männern, bei denen schließlich PK diagnostiziert wurde, in den letzten sechs Jahren vor ihrer Diagnose anzusteigen begann und dass die PSAV bei Männern mit pathologisch eingestuftem T3-T4-Stadien mit 0,53 (Median) größer war als bei pathologisch nachgewiesenem organbegrenztem PK (Median von 0,32)^[32]. Die Ähnlichkeiten der die PSAV betreffenden Erkenntnisse zwischen Berger et al. (2007) und Carter et al. (1992) sind frappierend.

D'Amico et al. benutzten die PSAV-Daten, die ein Jahr vor der RPE erhoben worden waren, um das Sterberisiko der betreffenden Männer einzuschätzen. Sie zeigten, dass eine PSAV von mehr als 2,0 ng/ml/Jahr eine kürzere Überlebenszeit, sowohl Tod durch PK ($p < 0,001$, siehe Abb. 3-6) als auch aus anderem Grund ($p < 0,01$) nach sich zog. Zu den weiteren Faktoren, die mit einer kürzeren Überlebenszeit korrelierten, gehörten: Gleason-Score von 8-10, der Spiegel des Gesamt-PSA bei der PK-Diagnose und ein klinisches T2-Stadium. In dieser wichtigen Studie starben innerhalb von sieben Jahren nach RPE bis zu 28 % der Männer an ihrem PK, wenn ihre PSAV vor der RPE größer war als 2,0 ng/ml/Jahr^[33].

Der Wert der PSAV ist nach meiner Meinung durch diese beiden Grundlagenstudien hinreichend nachge-

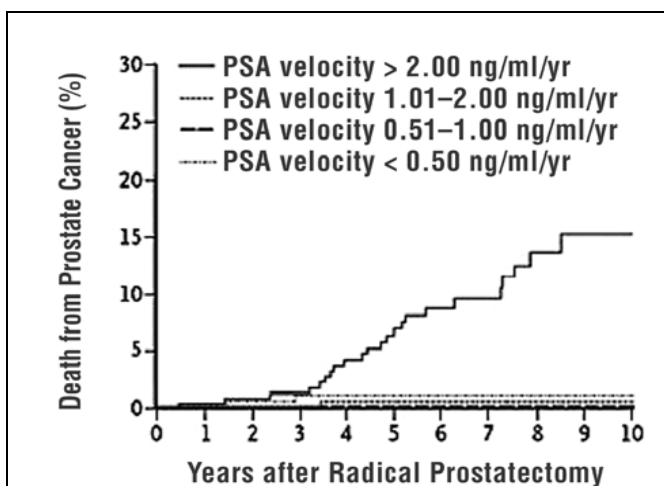


Abb. 3-6: Die mit der PSAV korrelierte PK-Sterblichkeit

Anhand der im Jahr vor der RP vorgenommenen PSAV-Bestimmungen konnte gezeigt werden, dass eine PSAV von >2,0 ng/ml/Jahr hochsignifikante Auswirkungen auf die Mortalität hatte (modifiziert nach d'Amico et al.^[33]).

Years after Radical Prostatectomy – Jahre nach RPE
Death from Prostate Cancer – Tod durch PK

wiesen. Dieser wichtige biologische Parameter sollte bei der Erstellung des Krankheitsprofils eines Patienten regelmäßig ermittelt werden, wobei die Anwendung bei einer systemischen Therapie für diejenigen Männer, die einem erhöhten Sterberisiko wegen ihres PK unterliegen, besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte.

Im Jahr 2006 veröffentlichten Berger et al. die Ergeb-

nisse einer Studie, in der sie die prädiagnostische PSAV mit dem Tumervolumen und einem schließlichen PSA-Rezidiv nach RPE in Beziehung setzten. Obwohl dies

die Notwendigkeit einer intensiven Behandlung im Unterschied zu einem nicht-invasiven Therapieansatz aufzeigt.

Tabelle 3-3: Die PSAV korreliert mit klinisch-pathologischen Befunden.

Die PSAV ist einer der biologischen Parameter, die mit dem PK-Volumen und einem PK-Rezidiv nach OP korrelieren. Nach Berger et al., 2006[34].

Befunde	Mediane PSAV	Medianes Tumervolumen
Rezidiv nach OP	1,98	2,55±4,17
Kein Rezidiv	1,05	0,94±1,23
PK-Volumen > 1,0 cm ³		
PK-Volumen 0,51-1,0 cm ³		
PK-Volumen ≤ 0,5 cm ³		

Tabelle 3-4: Mittel der PSA-Kinetik zum Ermitteln von PK. ROC- (Receiver Operating Characteristics-) Analysen zeigten, dass der lnPSA-Verlauf das optimale Mittel ist, um Männer mit PK zu identifizieren, die vor einer Biopsie stehen. Nach Benecchi et al [58,59].

PSA oder PSA-Ableitung	Fläche unter der Kurve	Standardabweichung	95 % Vertrauensintervall
PSA	0,585	0,039	0,530-0,639
Freies zu Gesamt-PSA	0,749	0,031	0,695-0,798
PSA-Anstiegsgeschw.	0,734	0,036	0,683-0,782
PSA-Verdoppelungszeit	0,516	0,038	0,460-0,571
PSA-Verlauf	0,752	0,035	0,701-0,798
PSA-Dichte	0,723	0,041	0,665-0,776
PSA-Dichte der Übergansz.	0,735	0,048	0,664-0,798

nicht in die Rubrik „Diagnose“ gehört, ist auch hier in diesem Zusammenhang eine vertiefende Diskussion des PSAV-Wertes angebracht. **Fünf Jahre nach der RPE lag die mittlere PSAV bei Männern mit Rezidiv bei 1,98 ng/ml/Jahr, bei Männern ohne Anzeichen eines Rezidivs dagegen bei 1,05 ng/ml/Jahr.**

Das mittlere Tumervolumen der Männer mit irgendeiner Form von Rezidiv nach RPE betrug 2,55 ± 4,17 cm³ gegenüber 0,94 ± 1,23 cm³ bei rezidivfreien Männern. Die mediane PSAV bei Männern mit einem Tumervolumen von mehr als 1,0 cm³ lag bei 2,03 ng/ml/Jahr gegenüber 1,1 ng/ml/Jahr bei einem Tumervolumen von 0,51-1,0 cm³. **Bei einem Volumen des Primärtumors von 0,5 cm³ oder weniger lag die PSAV bei 0,59 ng/ml/Jahr.** Diese Feststellungen sind in Tabelle 3-3 zusammengefasst[34].

Es ist klar, dass ein Verständnis der PSA-Wachstumsgeschwindigkeit nicht nur bei der Bestimmung des PK-Risikos eines Mannes hilfreich ist, sondern auch für die Einschätzung des Aggressivitätsgrades, der wiederum

Die PSA-Verdoppelungszeit (PSA-VZ)

In den vielen tausend PSAV- und PSA-VZ-Berechnungen, die ich gemacht habe, konnte ich immer wieder feststellen, wie wertvoll die Einbeziehung dieser beiden PSA-Abkömmlinge ist. PK-Zellen produzieren PSA, und die Anzahl der Krebszellen korreliert naturgemäß mit dem Tumervolumen, ebenso wie mit der Proliferations- (= Wachstums-) Rate der Krebszellenpopulation. Es liegt daher nahe, dass jede PSA-basierte Kennziffer – sei es die Anstiegsrate (PSAV, PSA-Verlauf, logarithmischer PSA-Anstieg) oder die PSA-VZ – wertvolle Erkenntnisse über den PK-Status eines Patienten während seines gesamten Krankheitsverlaufs vermitteln kann, von der Diagnose bis zum Tod. Aber trotzdem finde ich solche Berechnungen nur selten in den Krankenakten von PK-Patienten, trotz 25 Jahren Arbeit auf diesem Gebiet. Ich glaube, dass der Hauptgrund hierfür das Fehlen eines einfach zu benutzenden elektronischen Kalkulators ist, auf den mathematisch überforderte Ärzte, die mit PK zu tun haben, schnell und einfach zurückgreifen können.

Als ich diesen Artikel gerade zur Veröffentlichung einreichte, hatte ich das Glück, mich mit meinem Kollegen Luigi Benecchi austauschen zu können. Seine Gruppe präsentierte kürzlich auf dem AUA-Kongress (American Urological Association), der dieses Jahr in Orlando stattfand, ihre Erkenntnisse über den Wert des lnPSA-Anstieg¹⁶ (= der natürliche Logarithmus des PSA-Anstiegs). Wie in Tabelle 3-4 (als ROC-Analyse) gezeigt wird, fanden sie heraus, dass der lnPSA-Anstieg beim Erkennen von Männern mit PK gegenüber Vergleichspatienten bessere Ergebnisse erbringt als PSA, PSAV, PSA-Anstieg und PSA-VZ^[58,59].

Dr. Benecchi und seine Kollegen aus Parma/Italien stellen eine sehr benutzerfreundliche Software in Form einer Excel-Tabelle zur Verfügung, um diese Berechnungen durchzuführen. Diese Tabelle findet sich unter <http://www.urologiaparma.com/lnPSAslope.htm>.

Aufpassen muss man, weil für diese Berechnung immer dasselbe Labormethode (Assay-Typ) benutzt werden muss^[35,36], um (1) die Blutentnahmen immer entweder vor- oder nachmittags zu machen, weil es Berichte über tageszeitabhängige PSA-Unterschiede gibt^[37], (2) genügend viele Blutentnahmen in sinnvollen Intervallen zu machen (mindestens drei PSA-Werte im Abstand von idealerweise sechs Monaten), und (3) sicher-

16 lnPSA-Anstieg = der natürliche Logarithmus des PSA-Anstiegs [Anm. d. Übers.]

zustellen, dass in den 48 Stunden vor den Blutentnahmen keine Ejakulation stattfand^[38,39]. Fahrradfahren und andere Dinge (wie in Kapitel 1 erwähnt), die den PSA-Wert erhöhen könnten, bleiben ein kontroverses Thema^[40-49]. Ich vermeide das Thema, indem ich Patienten auffordere, vor der Blutabnahme jegliche Unsicherheit schaffenden Betätigung zu unterlassen und Ärzte daran erinnern, die Blutabnahme immer *vor* einer Prostata-Abtastung vorzunehmen.

Tabelle 3-5: Auswirkung einer kurzen PSADT (12 Monate) auf den kumulativen PSA-Anstieg. Trotz eines niedrigen PSA-Wertes im Jahr 2000 betrug der PSA-Wert binnen fünf Jahren 32,0 und drei Jahre später 256 ng/ml.

Datum	PSA	PSAV ng/ml/Jahr	PSAVZ Monate
1.1.2000	1,0		
		0,0997	12,00
1.1.2001	2,0		
		2,0000	11,97
1.1.2002	4,0		
		4,0000	11,97
1.1.2003	8,0		
		8,0000	11,97
1.1.2004	16,0		
		15,9560	12,00
1.1.2005	32,0		
		32,0000	11,97
1.1.2006	64,0		
		64,0000	11,97
1.1.2007	128,0		
		128,0000	11,97
1.1.2008	256,0		

Bekanntermaßen haben PSA-basierte Berechnungen keinen Wert, wenn die Werte wegen einer Prostatitis auf und ab gehen oder durch einen 5-alpha-Reduktase-Hemmern wie Finasterid (Proscar) oder Dutasterid (Avodart) verringert sind. Wenn das PSA nach Einnahme solcher Medikamente seinen Nadir erreicht hat, haben die PSA-Werte eine neue Bedeutung, und es können entsprechende Berechnungen angestellt werden.

Viele, die sich mit PK beschäftigen, würden zustimmen, dass eine PSA-VZ von weniger als sechs Monaten mit einem hochaggressiven PK und einem hohen PK-Sterberisiko korreliert. In einer Studie von Egawa et al. mit Patienten, bei denen PK diagnostiziert worden war, korrelierte eine PSA-VZ von unter drei Jahren mit einem pathologischen T3-Stadium bei RPE^[50]. Der Einfluss einer kurzen PSA-VZ auf die PSA-Progression wird in Tabelle 3-5 anhand eines hypothetischen Patienten

mit einem Anfangs-PSA von nur 1,0 ng/ml dargestellt.

Im Zusammenhang mit der Nutzung der PSA-VZ als Hochrisikofaktor bei der PK-Diagnose kann ich mich nicht an einen einzigen Patienten erinnern, der bei einer PSA-VZ von <12 Jahre (gemessen auf Basis einer genügenden Anzahl von Werten von demselben Labor/Assay) nicht letztendlich PK bekommen hätte. Aber ganz klar: Wir müssen uns ja nicht an einem einzigen PSA-Verlaufs-Parameter orientieren, sondern können **viele Daten nutzen wie z.B. fPSA-Q, PK-3, rektale Prostauntersuchung, Auftreten von PK in der Familie, PSA-Verlauf und PSA-Wachstumsgeschwindigkeit, um festzulegen, ob systematische, gezielte Biopsien gemacht werden sollten.**

Es ist wichtig, eine gesicherte PK-Diagnose zu bekommen, selbst wenn „definitive“ (d. h. potenziell kurative) Behandlungsoptionen wie z. B. RPE, RT, Kryotherapie oder HIFU *nicht* zur Anwendung kommen. Weil PK mit vielen anderen medizinischen Problemen so eng verbunden ist, die einen Einfluss auf Krankheiten und Sterberisiko haben, kann eine frühzeitige Diagnose und zutreffende Einstufung des PK zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität und Lebensdauer eines Mannes führen. Daher sollte eine frühzeitige PK-Diagnose dazu genutzt werden, sich sorgfältig über den Knochenstatus, Nieren- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, das Hormonsystem, die Erektionsfähigkeit, den Urinfluss und neurodegenerative Erkrankungen zu informieren, um die wichtigsten damit verbundenen Aspekte zu nennen.

Die meisten zur PSA-VZ veröffentlichten Studien bewerten ihren Nutzen im Zusammenhang mit dem Ansprechen des Patienten auf lokale Therapien wie RPE oder RT bzw. auch auf Salvage- oder Androgenentzugstherapien. 1998 bestimmten McLaren et al. die PSA-VZ beim Beobachten von 113 unbehandelten Männern mit PK. Bei dieser Multivariat-Analyse¹⁷ wurde festgestellt, dass die PSA-VZ stark mit der klinischen Progression ($p < 0,0001$), der Stadiumsprogression ($p = 0,01$) und der Zeitspanne bis zur Behandlung ($p = 0,0001$) korrelierte. Wie in Abb. 3-7 gezeigt, war bei ca. 50 % der Patienten, die eine PSA-VZ von weniger als 18 Monaten hatten, innerhalb von sechs Monaten eine Progression zu verzeichnen^[51].

Vor noch nicht so langer Zeit haben auch Klotz et al. die PSA-VZ als einen der Maßstäbe benutzt, um PK-Patienten im Zusammenhang mit „Active Surveillance“ (AS) einzuschätzen. Sie wählten einen PSA-VZ-Grenzwert von mehr als drei Jahren als einen der Parameter aus, um Patienten dem AS-Arm zuzuführen, während jenen mit einer PSA-VZ von weniger als drei Jahren geraten wurde, sich einer radikalen Therapie zu unterziehen. Die mittlere PSA-VZ der beteiligten 231 Patienten betrug 7,0 Jahre^[52].

17 Ein statistisches Verfahren zur mathematischen Näherung für eine Vorhersage [Anm. d. Übers.]

Bei den Patienten der AS-Gruppe wurde der PSA-Wert engmaschig überwacht, und es erfolgten Rebiopsien nach ein, vier, sieben und zehn Jahren.

In einer anderen Versuchsreihe an Patienten, bei denen auf diese Weise verfahren worden war, waren 65 % nach acht Jahren noch ohne Behandlung, und die PK-spezifische Überlebensrate nach acht Jahren betrug 99,3 %.

Wenn man also die PSA-VZ in dieser Weise bei bereits PK-diagnostizierten Männern nutzt, dann liegt es nahe, dass dieser Ansatz ganz oder teilweise bei Männern verwendet werden kann, bei denen die rechtzeitige PK-Diagnose Anlass zur Sorge gibt.

Ich habe diesen Ansatz als Teil eines „Risiko-bewertungs-Pakets“ benutzt und finde, dass ein PSA-VZ-Grenzwert von <12 Jahren zusammen mit anderen Beigaben des ärztlichen Detektivs (wie PSAV, PSA-Verlauf, PSAD, rektaler Tastbefund, PCA-3, fPSA-Q, familiärer Brust- oder Prostatakrebs), gut geeignet ist, um die Männer zu identifizieren, bei denen gezielte Untersuchungen angebracht sind, um die Frage „PK ja oder nein“ abzuklären. Das Optimieren dieser Beurteilung erfordert ein Verständnis für die Notwendigkeit, über viele biologische Variablen (biologische Daten) zu verfügen, um ein überlegenes Profil der Krankheit zu erhalten. Denn:

Wenn es aussieht wie eine Ente, sich bewegt wie eine Ente, quakt wie eine Ente, Schwimmhäute und Federn hat, dann kann man ziemlich sicher sein, dass es auch eine Ente ist.

Die PSA-Dichte (PSAD)

Die PSAD errechnet sich als Quotient aus Gesamt-PSA und Prostatavolumen. Letzteres wird praktisch immer mittels TRUSP (Transrektale Ultraschalluntersuchung der Prostata) bestimmt, aber es gibt auch einige Veröffentlichung über die PSAD, die die Ergebnisse einer MRT (Magnetresonanztomografie) benutzen^[53]. Nach meiner Erfahrung ist die PSAD ein weiteres hilfreiches Stück Information, sowohl wenn es darum geht, festzustellen, ob PK vorliegt, als auch bezüglich der Prognose, wenn der PK-Verdacht sich durch eine Gewebeuntersuchung nach der Biopsie bestätigt.

Auf der Webseite des PCRI (www.pcri.org) findet sich unter <http://www.prostate-cancer.org/tools/software/tumorvol.html> eine Excel-Tabelle, die auf Basis von Gesamt-PSA, PSA-Durchsickern und Prostatavolumen das Tumolvolumen berechnet. Ein integraler Bestandteil dieser Berechnung ist die Formel, dass „Prostatavolumen x 0,067“ den PSA-Anteil ergibt, der vom gutartigen Prostatagewebe produziert wird. Zieht man diesen „gutartigen“ PSA-Anteil vom Gesamt-PSA ab, dürfte der Rest das Mehr an PSA sein, dass vom PK produziert wird – vorausgesetzt, dass keine Entzündung vorliegt. Der Ausdruck „PSA-Durchsickern“ berücksichtigt die Feststellung, dass bei höherem Gleason-Score weniger PSA in das Blut sickert^[6]. Der Quotient aus

überschüssigem PSA dividiert durch die PSA-Leckage wird darum zum Berechnen des Tumolvolumens genutzt^[54].

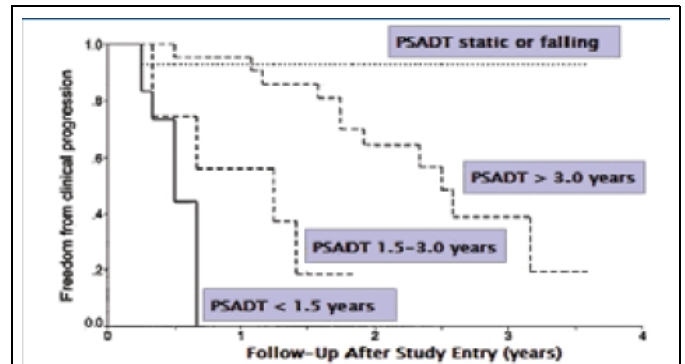


Abb. 3-7: Eine flache PSAVZ (PSADT) korreliert mit klinischer Stabilität

Bei Patienten, die sich für Active Surveillance entschieden hatten, zeigten sich stabile DRE-Befunde, wenn die PSAVZ-Berechnungen gleichbleibende oder fallende Ergebnisse ergaben. Selbst bei denen, die eine PSAVZ von > 3 Jahren aufwiesen, zeigten sich bei etwa der Hälfte nach 2,5 Jahren Hinweise auf eine klinische Progression. Modifiziert nach McLaren et al.^[51].

Ich habe dies als durchaus hilfreich empfunden, und das Ergebnis stimmte oft in hohem Maße mit den pathologischen Befunden überein, wenn später eine RPE durchgeführt wurde. Ich glaube, dass beim Thema PSAD immer berücksichtigt werden sollte, dass das Prostatavolumen die Menge des „gutartigen“ PSA bestimmt, während der PK für das Mehr an PSA verantwortlich ist. In Tabelle 3-6 zeigen wir denselben PSA-Wert von 6,0 ng/ml bei vier Männern, deren Prostatavolumen 20, 40, 60 bzw. 80 cm³ beträgt. Das „böartige“ PSA dividiert durch eine PSA-Leckage von 4,26 (bei einem angenommenen Gleason-Score von 6) ergibt das Tumolvolumen.

Dabei ist der PK in der kleinen Prostata bei einem gegebenen PSA-Wert bedenklicher als in der großen 80-cm³-Prostata.

Aber dieselben Prinzipien sollte man auch bei der Frage nach der Wahrscheinlichkeit sehr ernst nehmen, ob bei einem Mann möglicherweise ein biologisch signifikanter PK zu diagnostizieren ist.

Mein Ratschlag ist es, sich so viele wie möglich der vorhandenen biologischen Variablen anzuschauen und ihre Bedeutung für ein aussagekräftiges Gesamtbild abzuwägen. Ist die PSAD 0,15 oder größer? Und wenn ja, wie sieht es mit dem fPSA-Q, der PSA-VZ, der PSA-Anstiegszeit und möglichst auch noch mit dem PSA-Verlauf aus? Nutzen Sie möglichst viele solcher Parameter, parallel zur Prüfung der Familienhistorie, rektalen Tastbefunden und berechnen Sie sogar ein Tumolvolumen unter der Annahme, Sie hätten PK. Legen Sie Ihrer Berechnung dabei den am häufigsten anzutreffenden Gleason-Score 6 zugrunde. In den allermeisten Fällen, so zeigt es die Literatur, hat die PSAD ihren Wert

bei der PK-Diagnose.

Kawai et al. haben gezeigt, dass bei Grenzwerten von 0,15 für die PSAD und 25 % für den fPSA-Q die Kombination dieser beiden biologischen Parameter zu einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 46,5 % führten. Das bedeutet, dass es ca. 50 % falsch-positive PK-Annahmen gäbe, wenn eine Biopsie keine Anzeichen von PK zeigen würde^[55].

Fragen der Bildgebung bei der PK-Diagnose

- Veränderungen bei der Technik und den Eigenschaften (schwarzweiß gegen Farbdoppler gegen kontrastverstärkten Doppler) der TRUSP (transrektalen Ultraschalluntersuchung der Prostata)
- Veränderungen bei den Fachkenntnissen der Fach-

Tabelle 3-6: Das errechnete Tumolvolumen auf das Drüsenvolumen bezogen bei einem bestimmten PSA-Wert. Die unten dargestellten Berechnungen basieren auf einer Gleason-Summe von 3+3, zu dem eine PSA-Leckage von 4,26 ng/ml gehört. Die Darstellung beruht auf der Arbeit von Aihara et al.^[6]. Ein großes Drüsenvolumen mit einer niedrigen PSAD würde mit einem biologisch insignifikanten PK einhergehen, wenn ein Grenzwert von 0,5 cm³ zugrunde gelegt würde.

Drüsenvolumen cm ³	Gesamt-PSA ng/ml	PSAD ng/ml/Jahr	Gutartiges PSA ng/ml	Bösartiges PSA ng/ml	Errechnetes Tumolvolumen cm ³
20	6,0	0,30	1,34	4,66	1,09
40	6,0	0,15	2,68	3,32	0,78
50	6,0	0,12	3,35	2,65	0,62
80	6,0	0,075	5,36	0,64	0,15

Eine PSAD von >0,15 bei gleichzeitigem PSA-Anstieg von >0,75 ng/ml/Jahr bedeutete eine 3,5-fache Wahrscheinlichkeit, PK vorzufinden verglichen mit Werten von <0,15 bzw. <0,75^[56]. Gohji et al. berichteten über eine Sensitivität von 70 % und eine Spezifität von 67 % hinsichtlich einer PK-Diagnose, wenn die PSAD bei 0,18 oder höher lag.

Die hier vorgestellten Werkzeuge stellen sinnvolle Annahmen dar, die zu funktionieren scheinen, wenn es bei einem Mann um die Realität von PK geht. Ebenso wie die Krebszellpopulation exponentiell wächst, tut das der PSA-Wert. Dies führt zu erhöhter PSA-Wachstumsgeschwindigkeit und steilerem PSA-Anstieg, mit der Folge einer sich verkürzender PSA-Verdoppelungszeit. So wie das PSA bei vorhandenem PK ansteigt, so steigt auch die PSAD. Wenn dies unbemerkt geschieht, dann wird durch eine rektale Tastuntersuchung erst dann etwas gefunden, wenn das tastbare Tumolvolumen schon groß genug dafür ist. Zeitlich gesehen mindert das die Chance, einen noch organbegrenzten Tumor vorzufinden. Es verwundert, dass die oben beschriebenen Parameter nicht so oft Verwendung finden, wie sie sollten, obwohl der transrektale Ultraschall seit etwa 1985 und das PSA seit 1987 genutzt werden können, und die Entwicklung und Anwendung von KNNs, die diese Variablen einbeziehen, selten sind. Ich habe die Hoffnung, dass die führenden Verwender von KNNs bei PK auch weiterhin neue Programme liefern werden, die ihren Nutzen bei der Diagnose und der Klassifizierung von PK zeigen. Es ist geplant, dass sich zukünftige Folgen dieser Serie „Was wir in den letzten zehn Jahren über den Prostatakrebs (PK) gelernt haben sollten“ mit den folgenden Themen beschäftigen werden:

ärzte für Ultraschalldiagnostik (die Wahl eines Könners wird ein Thema).

- Notwendigkeit einer Standardisierung der TRUSP-Berichte
- Fehlende Anwendung der Magnetresonanztomografie mit rektaler Spule und Spektroskopie sowie die fehlende Zulassung der FDA1 von 3-Tesla-Geräten (nützlich für das Bestimmen von Zielarealen, die biopsiert werden müssen).
- Themen der Pathologie bei der PK-Diagnose
- Die systematische 5-Regionen-Biopsie sollte Vorschrift sein,
- Pathologen und Urologen versagen bei der genauen örtlichen anatomischen Zuordnung der Stanzproben, verwechseln manchmal sogar links und rechts.
- Notwendigkeit der Zulassung von Experten für die PK-Pathologie
- Notwendigkeit einer Standardisierung der Biopsieberichte
- Einbeziehung von PCA-3 and EPCA (early prostate cancer antigen2)

Schrifttum zu Teil 3

1. Thompson IM, Tangen CM, Parnes HL, et al: Does the level of prostate cancer risk affect cancer prevention with finasteride? Urology 71:854-7, 2008.
2. Thomas LN, Douglas RC, Lazier CB, et al: Levels of 5alpha-reductase type 1 and type 2 are increased in localized high grade compared to low grade prostate cancer. J Urol 179:147-51, 2008.
3. Redman MW, Tangen C, Goodman P, et al: Finasteride does not increase the risk of high-grade prostate cancer: a bias-adjusted modeling approach. Cancer Prev Res Online, 2008.

4. Pinsky P, Parnes H, Ford L: Estimating rates of true highgrade disease in the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Prev Res Online*, 2008.
5. Lucia MS, Darke AK, Goodman P, et al: Pathologic characteristics of cancers detected in the Prostate Cancer Prevention Trial: implications for prostate cancer detection and chemoprevention. *Cancer Prev Res Online*, 2008.
6. Aihara M, Lebovitz RM, Wheeler TM, et al: Prostate specific antigen and Gleason grade: an immunohistochemical study of prostate cancer. *J Urol* 151:1558-64, 1994.
7. Smith MR, McGovern FJ, Fallon MA, et al: Low bone mineral density in hormone-naïve men with prostate carcinoma. *Cancer* 91:2238-45, 2001.
8. Burnett JR, Vasikaran SD: Cardiovascular disease and osteoporosis: is there a link between lipids and bone? *Ann Clin Biochem* 39:203-10, 2002.
9. Carr JJ, Register TC, Hsu FC, et al: Calcified atherosclerotic plaque and bone mineral density in type 2 diabetes: The diabetes heart study. *Bone* 42:43-52, 2008.
10. Demer LL: Boning Up (or Down) on Statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:1565-1566, 2001.
11. Parhami F, Basseri B, Hwang J, et al: High-density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ Res* 91:570-6, 2002.
12. Parhami F, Garfinkel A, Demer LL: Role of Lipids in Osteoporosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:2346-2348, 2000.
13. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, et al: Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:680-7, 1997.
14. Watkins BA, Li Y, Lippman HE, et al: Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Skeletal Health. *Experimental Biology and Medicine* 226:485-497, 2001.
15. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, et al: Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 96:1755-60, 1997.
16. Game X, Vincendeau S, Palascak R, et al: Total and free serum prostate specific antigen levels during the first month of acute prostatitis. *Eur Urol* 43:702-5, 2003.
17. Jung K, Meyer A, Lein M, et al: Ratio of free-to-total prostate specific antigen in serum cannot distinguish patients with prostate cancer from those with chronic inflammation of the prostate. *J Urol*. 159:1595-8, 1998.
18. Nadler RB, Collins MM, Probert KJ, et al: Prostatespecific antigen test in diagnostic evaluation of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 67:337-42, 2006.
19. Scattoni V, Raber M, Montorsi F, et al: Percent of free serum prostate-specific antigen and histological findings in patients undergoing open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 36:621-30, 1999.
20. Villers A, Chautard D: [Free PSA: its routine use is premature in the screening of prostatic cancer]. *Prog Urol*. 10:618-21, 2000.
21. Finne P, Auvinen A, Aro J, et al: Estimation of prostate cancer risk on the basis of total and free prostate-specific antigen, prostate volume and digital rectal examination. *Eur Urol* 41:619-26; discussion 626-7, 2002.
22. Lujan M, Paez A, Miravalles E, et al: Prostate cancer detection is also relevant in low prostate specific antigen ranges. *Eur Urol* 45:155-9, 2004.
23. Recker F, Kwiatkowski MK, Huber A, et al: Prospective detection of clinically relevant prostate cancer in the prostate specific antigen range 1 to 3 ng/ml combined with free-to-total ratio 20% or less: the Aarau experience. *J Urol* 166:851-5, 2001.
24. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK: Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 277:1452-5, 1997.
25. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, et al: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 274:1214-20, 1995.
26. Pearson JD, Luderer AA, Metter EJ, et al: Longitudinal analysis of serial measurements of free and total PSA among men with and without prostatic cancer. *Urology* 48:4-9, 1996.
27. Chen YT, Luderer AA, Thiel RP, et al: Using proportions of free to total prostate-specific antigen, age, and total prostate-specific antigen to predict the probability of prostate cancer. *Urology* 47:518-24, 1996.
28. Babaian RJ, Fritsche HA, Zhang Z, et al: Evaluation of ProstAsure index in the detection of prostate cancer: a preliminary report. *Urology* 51:132-6, 1998.
29. Babaian RJ, Fritsche H, Ayala A, et al: Performance of a neural network in detecting prostate cancer in the prostate-specific antigen reflex range of 2.5 to 4.0 ng/mL. *Urology* 56:1000-6, 2000.
30. Olshansky SJ, Carnes BA: Ever since Gompertz. *Demography* 34:1-15, 1997.
31. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 267:2215-20, 1992.
32. Berger AP, Deibl M, Strasak A, et al: Large-scale study of clinical impact of PSA velocity: long-term PSA kinetics as method of differentiating men with from those without prostate cancer. *Urology* 69:134-8, 2007.

33. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, et al: Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 351:125-35, 2004.
34. Berger AP, Deibl M, Strasak A, et al: Relapse after radical prostatectomy correlates with preoperative PSA velocity and tumor volume: results from a screening population. *Urology* 68:1067-71, 2006.
35. Komatsu K, Wehner N, Prestigiacomo AF, et al: Physiologic (intraindividual) variation of serum prostatespecific antigen in 814 men from a screening population. *Urology* 47:343-6, 1996.
36. Zhang L, Loblaw A, Klotz L: Modeling prostate specific antigen kinetics in patients on active surveillance. *J Urol* 176:1392-7; discussion 1397-8, 2006.
37. Mermall H, Sothorn RB, Kanabrocki EL, et al: Temporal (circadian) and functional relationship between prostate-specific antigen and testosterone in healthy men. *Urology* 46:45-53, 1995.
38. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ: Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology* 50:239-43, 1997.
39. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, et al: Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 47:511-6, 1996.
40. Batislam E, Arik AI, Karakoc A, et al: Effect of transurethral indwelling catheter on serum prostate-specific antigen level in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 49:50-4, 1997.
41. Erdogan K, Gurdal M, Tekin A, et al: The effect of urethral catheterisation on serum prostate-specific antigen levels in male patients with acute urinary retention. *Yonsei Med J* 44:676-8, 2003.
42. Hua LX, Wu HF, Sui YG, et al: [The effect of acute urinary retention on serum prostate specific antigen concentration]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 8:134-5, 2002.
43. Kratz A, Lewandrowski KB, Siegel AJ, et al: Effect of marathon running on total and free serum prostatespecific antigen concentrations. *Arch Pathol Lab Med* 127:345-8, 2003.
44. Lechevallier E, Eghazarian C, Ortega JC, et al: Effect of digital rectal examination on serum complexed and free prostate-specific antigen and percentage of free prostatespecific antigen. *Urology* 54:857-61, 1999.
45. Luboldt HJ, Peck KD, Oberpenning F, et al: Bicycle riding has no important impact on total and free prostatespecific antigen serum levels in older men. *Urology* 61:1177-80, 2003.
46. Oremek GM, Seiffert UB: Physical activity releases prostate-specific antigen (PSA) from the prostate gland into blood and increases serum PSA concentrations. *Clin Chem* 42:691-5, 1996.
47. Ornstein DK, Rao GS, Smith DS, et al: Effect of digital rectal examination and needle biopsy on serum total and percentage of free prostate specific antigen levels. *J Urol* 157:195-8, 1997.
48. Rodriguez-Rubio FI, Robles JE, Gonzalez A, et al: Effect of digital rectal examination and flexible cystoscopy on free and total prostate-specific antigen, and the percentage of free prostate-specific antigen. Differences between two PSA assays. *Eur Urol* 33:255-60, 1998.
49. Ulman C, Buyukyazi G, Taneli F, et al: Recreational and master athletic activity does not affect free and total prostate-specific antigen levels but lowers the free-to-total prostate-specific antigen ratio. *J Int Med Res* 32:583-9, 2004.
50. Egawa S, Arai Y, Tobisu K, et al: Use of pretreatment prostate-specific antigen doubling time to predict outcome after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 3:269-274, 2000.
51. McLaren DB, McKenzie M, Duncan G, et al: Watchful waiting or watchful progression?: Prostate specific antigen doubling times and clinical behavior in patients with early untreated prostate carcinoma. *Cancer* 82:342-8, 1998.
52. Klotz L: Active surveillance with selective delayed intervention: a biologically nuanced approach to favorablerisk prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2:106-10, 2003.
53. Graser A, Heuck AF, Sommer B, et al: MRI-based PSA density and PSA density of the transitional zone compared with PSA alone: correlation with prostate cancer Gleason score. *J Comput Assist Tomogr* 30:891-5, 2006.
54. D'Amico AV, Chang H, Holupka E, et al: Calculated prostate cancer volume: the optimal predictor of actual cancer volume and pathologic stage. *Urology* 49:385-91, 1997.
55. Kawai M, Okajima K, Kobayashi K, et al: [Combined use of PSA density and free to total PSA ratio for cancer detection from patients with PSA elevations]. *Hinyokika Kiyo* 52:113-7, 2006.
56. Keetch DW, McMurtry JM, Smith DS, et al: Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies. *J Urol* 156:428-31, 1996.
57. Gohji K, Nomi M, Egawa S, et al: Detection of prostate carcinoma using prostate specific antigen, its density, and the density of the transition zone in Japanese men with intermediate serum prostate specific antigen concentrations. *Cancer* 79:1969-76, 1997.
58. Benecchi L, Pieri AM, Pastizzaro CD, et al: LnPSA slope. *J Urol* 179:644-645, Abst 1877, 2008.
59. Benecchi L, Pieri AM, Destro Pastizzaro C, et al: Optimal measure of PSA kinetics to identify prostate cancer. *Urology* 71:390-4, 2008.

(Wird fortgesetzt)