Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) neu entdeckt

Warum es bisher nie zuverlässig Prostatakrebs feststellen konnte und wie es zum sensitiven und spezifischen Tumormarker wurde.

Hans-Heinrich Glättli

Zusammenfassung

PSA ist in Wirklichkeit ein sensitiver und spezifischer Tumormarker, d. h., es lässt mit hoher Treffsicherheit Kranke als Kranke und Gesunde als Gesunde erkennen.

Das neue Auswertungsverfahren basiert auf dem Verständnis, dass der Gehalt des Blutserums an PSA allgemein langfristig aus den beiden Einzelbeiträgen durch BPH (Benigne Prostata-Hyperplasie) und PCa (Prostata-Karzinom) resultiert. Es gestattet, diese beiden Beiträge quantitativ und in ihrer Abhängigkeit von der Zeit zu erkennen; spezielle Software unterstützt Diagnose und Prognose mittels auf einen Blick erfassbarer Graphiken.

1. Einleitung

Nach bester Kenntnis des Autors erschienen 1987 und 1989 die ersten Publikationen [19] und [20], welche den PSA-Wert (Gehalt des Blutserums an PSA) als zum praktisch nichtinvasiven Nachweis des Prostata-Karzinoms geeignet erkennen liessen. Die beiden Publikationen wurden später in Ref. [5] zusammengefasst, wobei vor allem deutlich zum Ausdruck kam, dass sowohl die gutartige Vergrösserung der Prostata (= Benigne Prostata-Hyperplasie = BPH) als auch das Prostata-Karzinom (= PCa) den PSA-Wert ansteigen lassen.

Dieser Umstand hat über 21 Jahre lang immer wieder zu falschem Verdacht geführt, indem man vermutete, in einem erhöhten PSA-Wert einen Hinweis auf behandlungswürdiges PCa vor sich zu haben. Dies gab oft Anlass einerseits zu wesentlicher Beunruhigung von Patienten und deren Angehörigen und andererseits zu kostspieligen Untersuchungen (z. B. Biopsien), die zum Glück oft mit negativem Resultat endeten.

Der Autor darf für sich in Anspruch nehmen, als erster die wahre Sachlage richtig er-kannt und dadurch, wie auch durch seine Software, das bisherige unsichere Diagnoseverfahren entscheidend und zum Wohl der Patienten verbessert zu haben.

1.1. Die alte Erkenntnis wird neu formuliert

Die im ersten Abschnitt der Einleitung enthaltene Feststellung

«Sowohl BPH (Benigne Prostata-Hyperplasie) als auch PCa (Prostata-Karzinom) können den PSA-Serumspiegel erhöhen»	**1a**

ist rasch zum Allgemeingut mit einer Beimischung von Resignation (siehe Ref. [1]) geworden; ändert man die Formulierung ein wenig (ohne ihre Aussage zu verfälschen!), so resultiert neu:

Weitere Informationen auf www.ortsgeschichte-kuesnacht.ch

«Der einzig direkt der Messung zugängliche PSA-Gesamtwert setzt sich aus zwei Beiträgen PSA_{BPH} (herrührend von BPH) und PSA_{PCa} (herrührend von PCa) zusammen.»	**1b**

1.2. Was jetzt sofort klar wird

Aus dem Anteil PSA_{BPH} dürfen wir nie auf PCa und aus der Komponente PSA_{PCa} dürfen wir ebenso wenig auf BPH schliessen. Weil wir aber aus der Kenntnis des einzig der Messung zugänglichen PSA-Gesamtwertes nicht einmal erraten können, ob sich dahinter eine oder zwei Komponenten verbergen, müssen wir uns etwas Neues einfallen lassen: Wir müssen vorerst in der Lage sein, zu erkennen, ob eine oder zwei Komponenten vorliegen, ferner müssen wir im Fall von zwei vorhandenen Komponenten den PSA-Wert in seine beiden Anteile aufspalten können, und in jedem Fall muss jeder Anteil noch richtig bezeichnet werden. Diese Aufgabe ist nicht ganz einfach (sonst wäre sie schon lange gelöst worden!): Die beiden Anteile lassen sich nämlich weder chemisch noch physikalisch unterscheiden!

1.3. Wie erfahren wir mehr über diese PSA-Komponenten?

Wir wissen z. B. von sehr einfachen (un- oder entdifferenzierten) Lebewesen, dass deren Zellen sich in fixen Intervallen teilen, wobei man kein Endziel in Form eines zu bildenden Organismus erkennen kann. Ein derartiges Verhalten bewirkt exponentielles Wachstum inbezug auf die Zeit. Auch BPH scheint eher einem mangelhaften Bauplan zu folgen. Wir versuchen uns deshalb einmal vorzustellen, dass das Wachstum sowohl von BPH als auch von PCa durch eine Exponentialfunktion beschrieben wird, was vorerst für viele einer kühnen Annahme entsprechen mag, deren Berechtigung natürlich noch zu beweisen ist.

Die Attraktivität dieser Hypothese liegt in der Einfachheit der Exponentialfunktion: Lediglich *drei Bestimmungsstücke* reichen, um in einem speziellen Fall eine derartige Funktion eindeutig festzulegen: Es genügen z. B. ein Punkt (vorgegeben durch den *PSA-Wert* und das *dazugehörige Alter)* und die *ermittelte Verdoppelungszeit* (die Natur muss immer dazu tendieren, einfach und wirkungsvoll zu sein!).

Wir wissen auch, dass sich BPH im Vergleich zu PCa wesentlich langsamer entwickelt, d. h., es steht uns hier tatsächlich ein Unterscheidungsmerkmal zur Verfügung.

Natürlich werden wir die Zweckmässigkeit der obigen Annahmen als erstes sofort nachkontrollieren, bevor wir zu weiteren Überlegungen ansetzen:

1.4. Sind PSA_{BPH} und PSA_{PCa} exponentiell von der Zeit abhängig?

Diese Überprüfung nehmen wir der Einfachheit halber mithilfe graphischer Darstellungen vor; Bild 1 zeigt einen ersten Fall, bei welchem BPH sicher nicht mitspielen kann.

Verwendet wurde die weitverbreitete Darstellung mit linearen Skalen entlang beider Achsen. Die den PSA-Verlauf darstellende, immer steiler ansteigende rote Kurve entspricht dem, was im Fall einer Exponentialfunktion allgemein erwartet wird. Für eine genauere Prüfung müssten die Werte aber in aufwendiger Weise rechnerisch überprüft

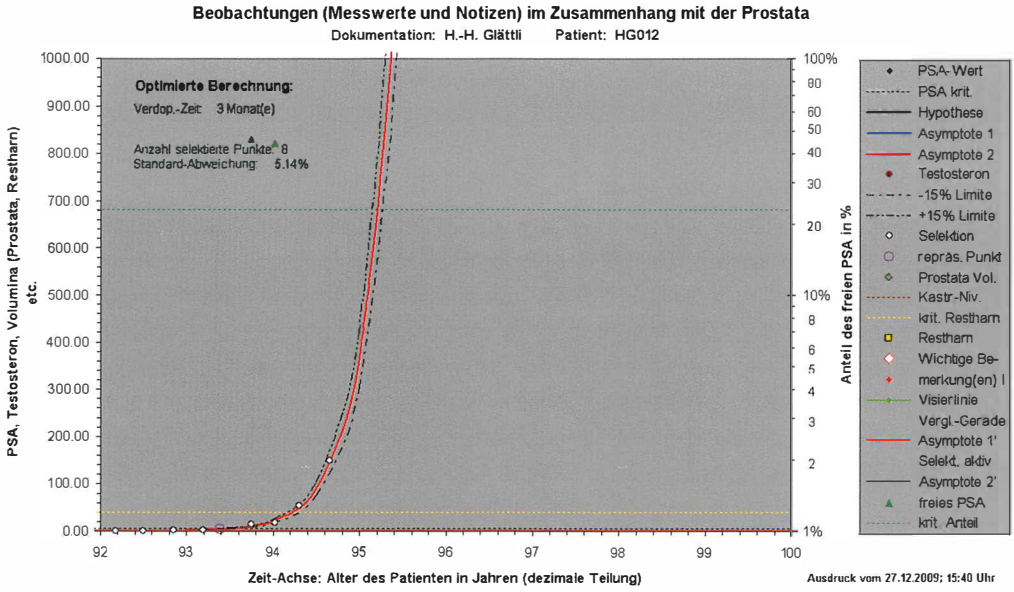

Bild 1: Zeitliches Verhalten des PSA-Wertes bei Rezidiv nach Radikal-Prostatektomie

werden, da ein genügend genaues Erkennen der numerischen Werte aus derartigen Graphiken im Bereich niedriger PSA-Werte gar nicht möglich ist.

Es gibt aber ein viel besseres Mittel zum raschen Überprüfen, ob eine Exponentialfunktion vorliegt: Man wählt eine einfach-logarithmische Darstellung!

In derartigen Graphiken weist die horizontale Zeitachse wiederum eine lineare Teilung auf; entlang der senkrechten PSA-Achse findet man jedoch eine logarithmische

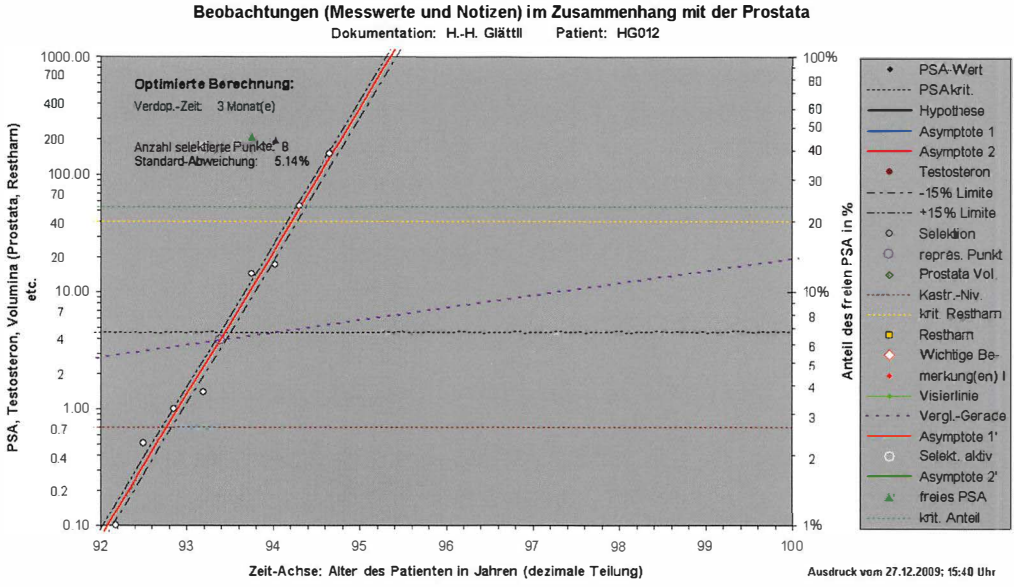

Bild 2: Dasselbe Verhalten wie in Bild 1, jedoch in einfach-logarithmischer Darstellung

Weitere Informationen auf www.ortsgeschichte-kuesnacht.ch

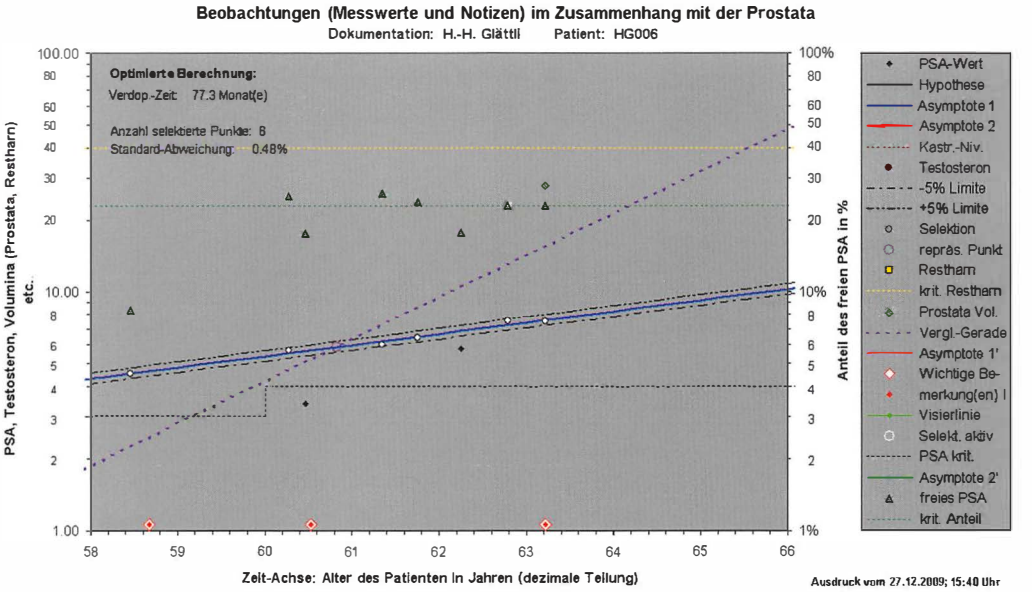

Bild 3: Zeitliches Verhalten des PSA-Gesamtwertes, wenn lediglich BPH dazu beiträgt

Skala. Dies führt dazu, dass eine Exponentialfunktion durch eine Gerade abgebildet wird, was von Auge ausserordentlich rasch und sicher zu erkennen ist.

Gleichzeitig lassen sich die PSA-Werte über den gesamten Bereich optisch mit konstantem relativem Auflösungsvermögen erfassen, was bei linearen Skalen entlang beider Achsen nicht möglich ist und einen schweren Nachteil darstellt.

Bild 2 zeigt nochmals dieselben Verhältnisse wie in Bild 1 auf die neue, besser geeignete Art und Weise; man beachte den Bereich von .1 ng/ml bis beinahe 150 ng/ml.

Bild 3 zeigt noch einen ersten Fall von BPH; dass es sich hierbei wirklich um BPH handelt, wird durch drei negative Biopsien bewiesen, auf welche die drei rot-weiss-roten Hinweismarken nahe dem unteren Diagrammrand verweisen.

Wiederum ist die eine Exponentialfunktion darstellende Gerade als solche äusserst rasch und eindeutig zu erkennen. Deren Steilheit ist ein direktes Mass für die Verdoppelungsfrequenz, d. h. für die Anzahl Verdoppelungen pro Jahr. Sie steht in einer sehr einfachen Beziehung zur Verdoppelungszeit in Monaten:

Verdoppelungsfrequenz pro Jahr = 12 / Verdoppelungszeit in Monaten.	**(2)**

Alle Messpunkte liegen unverkennbar innerhalb eines Bereiches von ±5% der durch Ausgleichsrechnung als wahrscheinlichste Darstellung des Verlaufs der PSA-Werte ermittelten Geraden: Die gutartige Vergrösserung der Prostata folgt also gemäss ihrer Natur offensichtlich ebenfalls eindeutig einer exponentiellen Abhängigkeit von der Zeit, was jederzeit durch beliebig viele weitere Beispiele bewiesen werden kann.

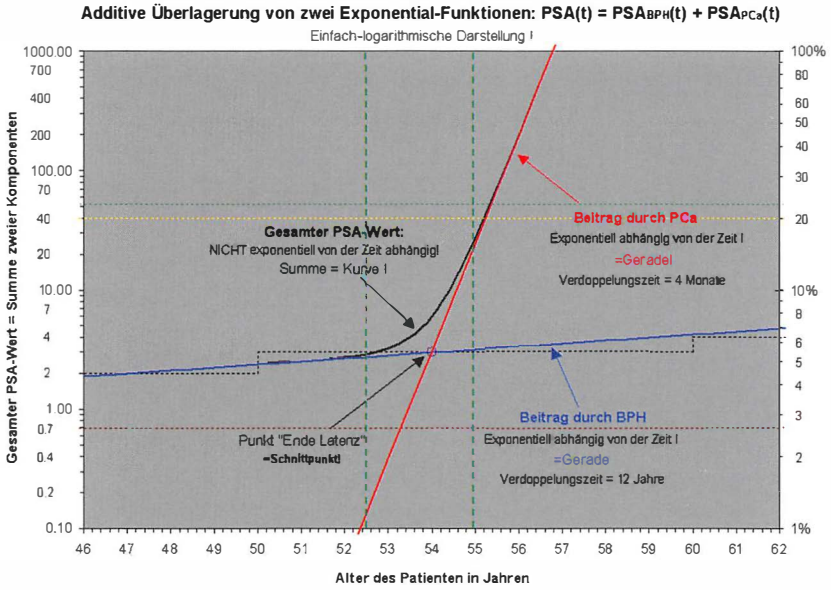

Bild 4: Summe von zwei Exponentialfunktionen in einfach-logarithmischer Darstellung

1.5. Wie sieht die Summe von zwei Exponentialfunktionen aus?

Im nächsten Schritt wollen wir uns eine Vorstellung davon verschaffen, wie die Summe von zwei Exponentialkurven aussehen kann. Sie wird uns helfen, rasch die wichtigsten Merkmale von Sequenzen gemessener PSA-Gesamtwerte zu erkennen.

Bild 4 zeigt ein solches Beispiel, das die Software des Verfassers erstellt hat. **Die Summe (schwarze Kurve) zweier Exponentialfunktionen (blaue und rote Gerade) wird nicht mehr durch eine Gerade dargestellt und entspricht deshalb auch nicht mehr einer Exponentialfunktion! Eine Gerade bedeutet also, dass nur eine einzige exponentiell verlaufende Komponente vorliegt, eine nach oben konkave schwarze Linie weist auf das Vorhandensein von zwei derartigen Komponenten hin.**

Wir erkennen folgendes: Weit links des Schnittpunktes der blauen und roten Geraden fällt die schwarze Summenkurve mit der blauen Geraden zusammen; weit rechts vom Schnittpunkt, den wir vorläufig einmal mit der Bezeichnung «Ende Latenz» versehen haben, fällt die schwarze Summenkurve mit der roten Geraden zusammen.

Dazwischen befindet sich ein durch zwei grüne gestrichelte Geraden eingegrenzter Streifen, mit dem es folgende Bewandtnis hat: Nur innerhalb dieses Streifens wirken sich *beide* Komponenten, wie sie durch die blaue und die rote Gerade dargestellt werden, erkennbar auf die schwarze Summenkurve aus!

Wenn wir diese letztere in die beiden Komponenten zerlegen wollen, so kann dies nur innerhalb dieses Streifens möglich und erforderlich sein, und die rechnerische Analyse wird nur in diesem Bereich ein nichttriviales Resultat liefern: Nur in diesem schmalen Fenster können wir gleichzeitig zurück in die Vergangenheit blicken und/oder die Zukunft erahnen.

Wenn wir früh genug vorsorglich den Verlauf des PSA-Wertes überwachen, werden wir also ein exponentielles Verhalten feststellen, und gleichermassen werden wir ein ex-

Weitere Informationen auf www.ortsgeschichte-kuesnacht.ch

ponentielles Wachstum antreffen, wenn wir sehr (oder zu) spät (!) mit Messen beginnen oder unsere Beobachtung ohne Therapie genügend lange fortsetzen würden.

Mit anderen Worten heisst dies auch, dass im Falle des Auftretens einer neueren kürzeren Verdoppelungszeit diese letztere bald dominant wird und die bisherige Erinnerung an die Vergangenheit auslöscht.

1.6. Einen beobachteten PSA-Verlauf analysieren

Natürlich ist es nicht unser Ziel, aus den in der Regel gar nicht direkt beobachtbaren Verläufen der einzelnen Komponenten den resultierenden PSA-Gesamtwert zu ermitteln: Solches geschieht ja in unserem Körper dauernd und automatisch; vielmehr möchten wir aus einer Reihe von Messungen des PSA-Gesamtwertes auf die sich darin ausdrückenden, von BPH und/oder PCa herrührenden Komponenten schliessen.

Dank besonderer mathematischer Eigenschaften von Exponentialfunktionen ist dies eindeutig möglich, und das Verfahren hierzu ist sogar relativ einfach, obwohl es nicht in wenigen Sätzen beschrieben werden kann. Es benötigt aber einige Rechenleistung und erfordert hierzu entsprechende Software, mit welcher der Schreibende sein hier dargestelltes Verfahren ergänzt und dadurch dessen praktischen Einsatz ermöglicht hat. Auf eine Beschreibung soll an dieser Stelle aus Platzgründen verzichtet werden.

1.7. Die mögliche Ursache eines exponentiellen PSA-Anstiegs

Was uns jetzt noch für den praktischen Einsatz fehlt, ist die Möglichkeit, auf die Ursache eines exponentiellen Anstiegs des PSA-Wertes zu schliessen, um dadurch weitgehend beobachterunabhängige Hinweise zu erhalten, ob PCa involviert ist und deswegen therapeutische Massnahmen in Betracht zu ziehen sind.

Zu derartigen Schlüssen führen uns Überlegungen der folgenden Art: Damit PCa nachweisbar ist, muss ein minimaler Volumenanteil von Krebszellen gemessen am Volumen der Prostata vorliegen, wozu ein Karzinom nach bisherigen Kenntnissen etwa 28 bis 30 Verdoppelungszeiten benötigt. Dies ist nur dann möglich, wenn die zuletzt festgestellte Verdoppelungszeit nicht länger als ein kritischer Wert ist, den die Software aus dem Volumen der Prostata und der Differenz von aktuellem Alter des Patienten und dem Pubertätsalter errechnet. Dieser kritische Wert wird in Form einer violetten, gestrichelten Vergleichsgeraden mit entsprechender Steigung in die Graphiken eingezeichnet. Eine Gerade mit geringerer Steilheit wird blau oder grün eingezeichnet und deutet auf BPH, eine steiler ansteigende Gerade wird orange oder rot erscheinen und ist als Hinweis auf mögliches PCa zu werten.

Diese Vergleichsgerade und entsprechende Interpretationen wurden bereits in die als Beispiele dienenden Bilder 2 und 3 eingeschmuggelt: Sie sollen den Leser ein wenig darauf vorbereiten, was alles sich noch aus dem neuen Verständnis des PSA-Wertes herausholen lässt oder sich daraus entwickeln könnte (siehe hierzu Ref. [5]). Im folgenden Teil 2 werden wir unter anderem zwei besonders interessanten kommentierten Beispielen aus der Praxis und dabei regelmässig Angaben von korrekt ermittelten Verdoppelungszeiten begegnen, was ebenfalls zu den grossen Verdiensten des neuen Verfahrens gehört.

2. Einführung zu den Beispielen aus der Praxis

Im folgenden werden einige charakteristische Beispiele aus der Praxis gezeigt.

Es sei nochmals darauf aufmerksam gemacht, dass die in den Diagrammen für Geraden und Kurven verwendeten Farben nicht auf freier Wahl oder Zufall beruhen: Sie sind vielmehr mit automatischen Diagnose/Prognose-Vorschlägen verbunden: Blau und grün weisen in Richtung BPH, orange und rot deuten auf mögliches PCa.

Als kurze Rückblende auf den ersten Teil sei nochmals erwähnt, dass für den Fall, in welchem sich die Messpunkte innerhalb eines natürlichen Verlaufs entlang einer imaginären Geraden aufreihen, mit *einer einzigen Komponente* zu rechnen ist, die einen exponentiellen Anstieg des PSA-Wertes bewirkt. Eine nach oben konkave schwarze Kurve lässt auf *zwei* gleichzeitig erkennbare exponentielle Anstiege schliessen.

Nebst der Analyse der Entwicklung des PSA-Wertes inbezug auf zwei Komponenten ermöglicht das neue Verfahren eine Aussage von besonderer Wichtigkeit: Für jede nachgewiesene Komponente wird noch die dazugehörige Verdoppelungsfrequenz (bzw. die Verdoppelungszeit) bestimmt, und zwar nicht eine bedeutungslose Pseudo-Verdoppelungszeit, sondern ein Charakteristikum, wie es sich z. B. am Anfang von BPH oder nach einem Übergang in Form einer Kurve zu einer neuen (höheren) Verdoppelungsfrequenz im Fall von PCa im Endeffekt einstellt, was deutlich einem Blick in die Zukunft entspricht.

Liegen die Messpunkte entlang einer Geraden, so ist die Bestimmung der Verdoppelungsfrequenz oder -zeit einfach: Die Software legt mit Hilfe der zu minimisierenden Summe der Quadrate über den Abweichungen der Messpunkte die am besten passende Gerade und berechnet deren Steigung mit Hilfe einer Gleichung/Formel, die freundlicherweise in diesem (und nur in diesem!) Fall tatsächlich eingesetzt werden darf, um die massgebende Verdoppelungsfrequenz oder -zeit zu erhalten.

Ist eine Kurve zu erwarten, so wird das Vorgehen ein wenig komplizierter: Etwas vereinfacht erklärt, muss die Software durch die vorliegenden Messpunkte wiederum mit der oben angedeuteten minimisierten Summe der Quadrate über den Abweichungen der Messpunkte von der «idealen» Linie eine glatte Kurve erzeugen und hernach diese Kurve in zwei Exponentialfunktionen zerlegen.

Auf diese Weise erhalten wir zwei Geraden, für welche wir aus ihren Steigungen wiederum die dazugehörenden Verdoppelungsfrequenzen bzw. -zeiten berechnen können, um daraus automatisch Vorschläge zur medizinischen Interpretation abzuleiten.

Wir wollen an dieser Stelle nicht auf alle Details des anzuwendenden Verfahrens ein-gehen: Es würde allein viel mehr Seiten füllen, als der ganze hiermit vorliegende, wesentlich gekürzte Bericht; wir schauen uns deshalb lieber einige Beispiele aus der Praxis an.

Die gezeigten Beispiele selbst stellen bei weitem keinen vollständigen Katalog der möglichen Fälle und Anwendungen dar: Teilweise entsprechen sie relativ häufig anzutreffenden Beobachtungen, teilweise handelt es sich um seltenere Fälle, die einen Begriff von der Vielfalt der leicht interpretierbaren Erscheinungen geben sollen.

Das Verfahren samt Software dürfte derzeit auch noch nicht am Ende des Erfassens aller Möglichkeiten angelangt sein: Gegenwärtig laufen z. B. noch Studien, die sich mit systematischen Effekten befassen, die Streuungen vortäuschen können.

Weitere Informationen auf www.ortsgeschichte-kuesnacht.ch

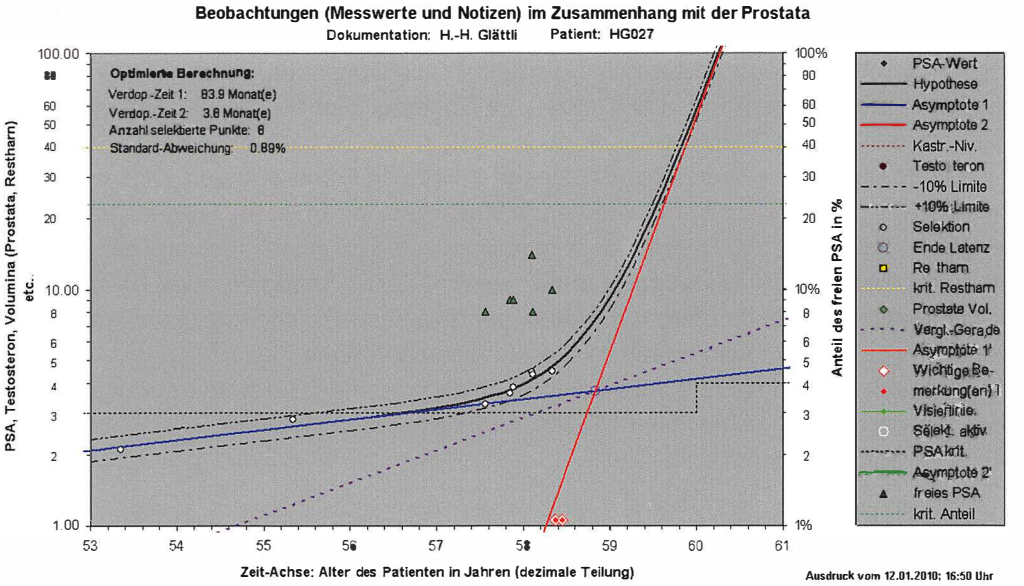

Bild 5: Früherkennung eines Prostata-Karzinoms

2.1. bis 2.4. Vier Beispiele aus der Praxis

Zwei einfache Beispiele aus der Praxis sind bereits in Bild 1 und 2 sowie in Bild 3 des ersten Teils enthalten und werden auch daselbst kommentiert.

Bild 5 zeigt einen dritten, wesentlich interessanteren Fall aus der Praxis: Innerhalb weniger Monate nach dem zufälligen Überschreiten des altersabhängigen «Grenzwertes»

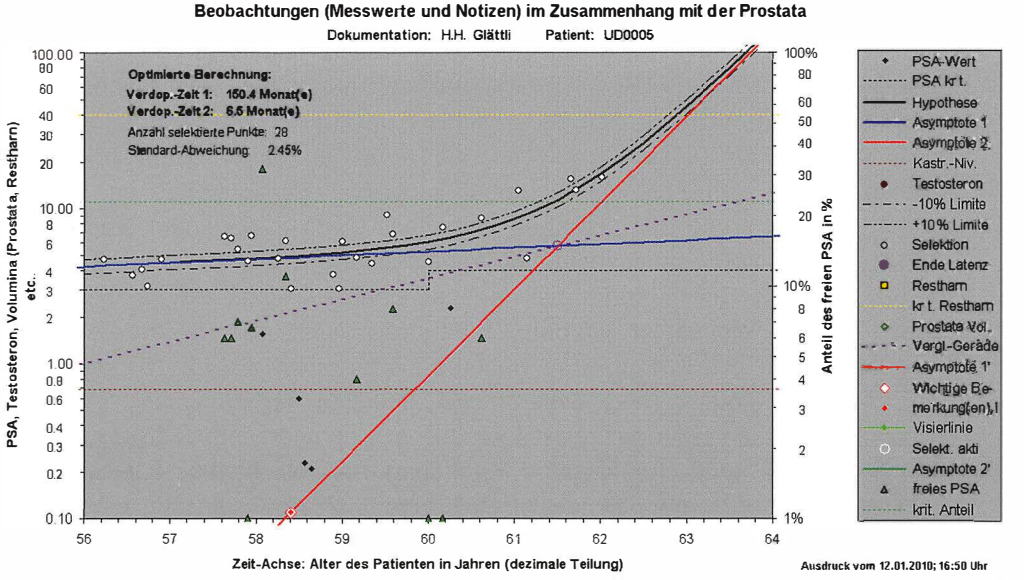

Bild 6: Früherkennung eines Prostata-Karzinoms

nach Ref. [4] lässt die rote Gerade die Wahrscheinlichkeit eines Prostata-Karzinoms mit einer eher etwas kurzen Verdoppelungszeit von 3,6 Monaten erkennen. Die beiden rot-weiss-roten Doppelrauten weisen auf die beiden nachfolgenden, wichtigen Vermerke in der Tabelle für Messwerte und für Notizen: eine positive Biopsie und die Radikal-Prostatektomie als kurative Therapie.

Bild 6 zeigt einen weiteren gleich gelagerten Fall von Früherkennung. Dieses Beispiel zeigt, wie gut die Software stark streuende Messwerte verarbeitet. Diese starken Streuungen sind auch der Grund dafür, dass man nicht sofort zu einer kurativen Therapie griff, sondern noch weitere Messungen abwarten wollte. Die gezeigten zwei Beispiele der Früherkennung von PCa stellen nur einen sehr kleinen Ausschnitt aus den vielfältigen neuen Anwendungsmöglichkeiten des revolutionären Verfahrens dar.

Diese Kurzfassung beruht auf einer weit umfangreicheren Gesamtdarstellung des Autors von derzeit 136 Seiten mit 10 Tabellen und 81 Abbildungen als Beispiele aus über 1300 Patientendossiers.

3. Einige Konsequenzen des neuen Verständnisses des PSA-Wertes

Wie bereits weiter oben erwähnt, löst das neue Verständnis inbezug auf das bisher Vorhandene geradezu ein Erdbeben aus. Wir dürfen aber nie vergessen, dass frühere Irrtümer (wenn sie einmal als solche erkannt sind!) die notwendigen Wegbereiter für ein späteres besseres Verständnis sind: Wir wollen deshalb diesen Wegbereitern dafür dankbar sein, dass sie mutig genug waren, das Risiko von Irrtümern auf sich zu nehmen und damit Nachfolgern die Basis zu weiteren Fortschritten vorzubereiten.

Wir können die neu auftauchenden oder endgültig bestätigten Konsequenzen auf unvollständige Art etwa folgendermassen zusammenfassen:

3.1. Das Verfahren liefert eine Diagnose und Prognose zugleich, und dies in völlig neuer Form als Graphik, die auf einen Blick mit all ihren Aussagen erfasst wird.

3.2. Ein einzelner isolierter PSA-Wert sagt praktisch nichts aus. Aus mehreren Beobachtungen im Verlaufe der Zeit resultiert unvergleichlich mehr Information, weil wir nunmehr wissen, welches die einzelnen durch BPH oder PCa bedingten Anteile am PSA-Wert sind und ihr zeitliches Verhalten kennen.

3.3. Zur Charakterisierung des zeitlichen Verhaltens eines PCa genügt eine einzige Angabe: Die *korrekt* berechnete Verdoppelungsfrequenz oder -zeit! (Die weitherum bekannte Gleichung/Formel darf nur innerhalb eines exponentiellen An- oder Abstiegs eingesetzt werden, andernfalls liefert sie Pseudo-Verdoppelungszeiten, die aus Prinzip ohne weiteres bis zu einem Faktor 10 oder 20 zu lang ausfallen können und dadurch die Situation verharmlosen! – Die oft falsch berechnete Verdoppelungszeit war bisher eine unerkannte Fehlerquelle!)

3.4. Die neuerdings mögliche korrekte Ermittlung der Wachstums-«Geschwindigkeit» in Form der Verdoppelungszeit stellt eine wichtige Ergänzung der Biopsie zum Erkennen der Behandlungsbedürftigkeit eines Prostata-Karzinoms dar.

3.5. Bisherige Kriterien zum Erkennen eines Prostata-Karzinoms aus Messungen des PSA-Wertes werden aus einfachen Gründen ungültig: die PSA-Anstiegs-

Weitere Informationen auf www.ortsgeschichte-kuesnacht.ch

geschwindigkeit zum Beispiel, weil sie erwiesenermassen nie eine Konstante sein kann (im Bereich sehr tiefer PSA-Werte ist sie übrigens unempfindlich und bei hohen PSA-Werten resultiert automatisch ein falsch-positiver Hinweis auf PCa!).

3.6. Das Prostata-Volumen wird zu einer wichtigen Beobachtungsgrösse, obwohl dessen Bestimmung nicht häufig erforderlich ist.

3.7. Auch die zeitliche Disposition der Messungen des PSA-Wertes ist wichtig. Messungen in kurzen oder unregelmässigen Abständen sind zum Beispiel wenig sinnvoll.

Auch aus der Anwendung des Verfahrens «PSA Alert» selbst resultieren viele wichtige Erfahrungen, die uns bisher nicht zugänglich waren: Sie sind derart vielseitig, dass der Einsatz entsprechender Spezialisten zur Auswertung immer deutlicher ins Auge gefasst werden muss!

4. Einige Literaturangaben

Nur wenige Literaturstellen aus dem nachfolgenden Verzeichnis werden in diesem stark gekürzten Text erwähnt; kurze Angaben zum Inhalt sollen aber interessierten Lesern weiterhelfen.

[1] Stamey TA: PSA Era is Over in Predicting Prostate Cancer Risk. Journal of Urology, October 2004; 172, 1297–1301
Dokumentiert die Enttäuschung über die mittels Beobachtungen des PSA-Wertes bisher erreichten Resultate; neigt sogar zum Verzicht auf PSA als Beobachtungsgrösse.

[2] Roobol-Bouts M.J.: Prostate Cancer Screening Tests and Algorithms. Thesis (Department of Urology at the Erasmus Medical Centre Rotterdam, 2005)
Erkennt und formuliert notwendige Schritte für bessere Auswertung des Serumgehalts an PSA.

[3a] Duesberg Peter: Krebsentstehung; Spektrum der Wissenschaft, Oktober 2008, 56–64
Überzeugt mit seiner Darstellung von PCa als Folge von Chromosomen-Aberration(en).

[3b] Duesberg Peter: Is cancer a genetic or a chromosomal disease? Talk delivered at a symposium »Prognostische und therapeutische Bedeutung der DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom», University of Bremen, Bremen, Germany, May 12, 2005 (siehe [3a])

[4] Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al.: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. JAMA. 1993; 270: 860–4
Führte die altersabhängigen, aber nicht besseren PSA-Grenzwerte ein.

[5] Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA.: Observations on the Doubling Time of Prostate Cancer. Cancer, Vol. 71, No. 6, March 15, 1993
Betont die für den Nachweis von PCa erforderliche Notwendigkeit eines minimalen PCa-Volumens; weist auf die Möglichkeit exponentiellen Wachstums hin und verwendet (weit in die Zukunft weisend!) den Logarithmus des PSA-Wertes in graphischen Darstellungen.

[6] Kumar-Sinha Chandan, Tomlins Scott A., Chinnaiyan Arul M.: Recurrent gene fusions in prostate cancer; Nature Reviews/Cancer Volume 8, July 2008, 497–511
Erklärt den auch vom Verfasser gezogenen Schluss «Kein PCa ohne vorherige BPH».

[7] Sakr W.A., Grignon D.J., Haas G.P., Heilbrun L.K., Pontes J.E., and Crissman J.D.: Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. Eur. Urol, 30; 138, 1996
Untersucht die Prostata von Unfallopfern histologisch und findet mit steigendem Alter bereits ab 20 Jahren immer höhere Anteile von Männern, die Krebszellen oder deren Vorläufer aufweisen. Es muss offenbar auch Fälle von PCa geben, die nicht manifest werden!

[8] Rich A.R.: On the frequency of occurence of occult carcinoma of the prostate, J. Urol, 33: 215, 1935
Auch hier wird beobachtet, dass die nachgewiesene Existenz von Krebszellen in der Prostata nicht notwendigerweise zum manifesten Status führen muss.

[19] Stamey TA, MacNeal JE, Freiha FS, Redwine E.: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987; 317, October, 909–16
Vorläufer zu [5]:
1. PSA-Wert ist proportional zum PCa-Volumen intra- und/oder extracapsulär,
2. PSA-Wert ist proportional zum Volumen von Hyperplasie (kein PCa) und
3. PSA-Wert ist empfindlich auf Restgewebe und Rezidiv nach Therapie.
Quantitative Angabe: Ein cm^3 BPH erhöht den PSA-Wert um 0,3 ng/ml.

[20] Stamey TA, Kabalin JN, MacNeal JE, Freiha FS, Redwine E. et al.: Prostate-specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate: II. Radical prostatectomy treated patients. J Urol 141, May 1989; 1076–83
Vorläufer zu [5] mit der quantitativen Angabe: Ein cm^3 PCa erhöht den PSA-Wert um 3,5 ng/ml.