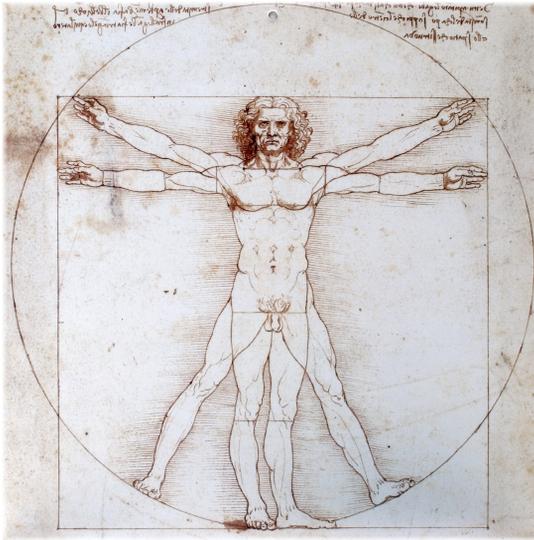


MEIKE MASTIAUX

Die Wertigkeit der systematischen randomisierten
Prostatatastanzbiopsie im klinischen Alltag an der
Urologischen Universitätsklinik der
Justus-Liebig-Universität



Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autoren dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2021

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2021

© 2021 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, 35396 GIESSEN, GERMANY
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Die Wertigkeit der systematischen randomisierten Prostatastanzbiopsie
im klinischen Alltag an der Urologischen Universitätsklinik
der Justus Liebig Universität**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Meike Mastiaux

aus Mechernich

Gießen 2019

Aus dem medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anästhesiologie und Urologie

Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie

der Justus Liebig Universität Gießen

Direktor : Prof. Dr. med. Florian Wagenlehner

Gutachter: PD Dr. med. Thorsten Diemer

Gutachter: Prof. Dr. med. Stefan Gattenlöhner

Tag der Disputation: 09.November 2020

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Das Prostatakarzinom	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Risikofaktoren	1
1.1.3 Früherkennung	2
1.1.4 Das Prostata spezifische Antigen	3
1.1.5 Die digital-rektale Untersuchung	4
1.1.6 Stanzbiopsie der Prostata.....	4
1.1.7 Histopathologische Klassifikation und Morphologie.....	5
1.1.8 Gleason Grading.....	6
1.2 Die gutartigen Erkrankungen der Prostata	7
1.2.1 Benigne Prostatahyperplasie.....	7
1.2.2 Akute Prostatitis.....	8
1.2.3 Chronische Prostatitis.....	8
1.2.4 Granulomatöse Prostatitis	9
1.2.5 Prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN)	9
1.3 Nomogramme.....	10
1.3.1 Nomogramme nach Kattan, Partin und Stephan	10
2 Formulierung der Fragestellung	11
3 Material und Methoden	12
3.1 Patientenauswahl.....	12
3.2 PSA Test.....	13
3.3 Transrektaler Ultraschall	13
3.4 Digital-rektale Untersuchung	14
3.5 Prostatastanzbiopsie.....	14
3.6 Charakterisierung der malignen Biopsiefunde	16
3.7 Charakterisierung der benignen Biopsiefunde	16
3.8 Datenerhebung und Datenverarbeitung	17
3.9 Statistische Methoden	17
4 Ergebnisse	18
4.1 Patientenkollektiv	18
4.2 Verteilung der PSA Werte.....	20
4.3 Verteilung der TRUS Werte	24
4.4 Ergebnisse der rektalen Untersuchung	29
4.5 Charakterisierung der malignen Biopsie Befunde	30
4.6 Charakterisierung der benignen Biopsie Befunde.....	33
4.7 Der Karzinomstatus in Abhängigkeit zum Alter	35
4.8 Logistische Regression	37
4.8.1 Das Alter des Patienten als Prädiktor	38
4.8.2 Der PSA Wert als Prädiktor	38
4.8.3 Der TRUS Wert als Prädiktor	38

4.8.4 Der rektale Tastbefund als Prädiktor	39
4.8.5 Die Parameter in Kombination als Prädiktoren	39
4.8.6 Die Regressionsgleichung.....	40
4.8.7 Interpretation der Odd Werte (Exp(B)).....	41
4.8.8 ROC Kurve	42
4.8.9 Nomogramm	44
5 Diskussion	45
5.1 Patientenkollektiv	45
5.2 Verteilung der PSA und TRUS Werte	47
5.3 Rektale Untersuchung.....	49
5.4 Karzinomstatus und Alter	49
5.5 PSA, TRUS und PSA Dichte in Abhängigkeit zum Karzinomstatus	51
5.6 Logistische Regression	52
5.6.1 Schlussfolgerung	59
6 Zusammenfassung.....	61
7 Summary.....	62
8 Abbildungsverzeichnis.....	63
9 Tabellenverzeichnis.....	64
10 Literaturverzeichnis	65
Erklärung zur Dissertation	82
Danksagung	83
Lebenslauf.....	84

1 Einleitung

1.1 Das Prostatakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist aktuell mit einem Anteil von 23 % an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland das häufigste Malignom bei Männern [1]. Als Sterbeursache liegt es mit 11,3% auf Platz 2 hinter Lungenkrebs [1].

War die Inzidenz von bösartigen Neubildungen der Prostata nach Etablierung des PSA Testes zunächst über mehrere Jahre kontinuierlich steigend, so wird seit 2011 eine rückläufige Zahl an Neuerkrankungen verzeichnet [1]. Die altersstandardisierte Sterberate hingegen zeigt sich recht konstant über die Jahre, mit leicht rückläufiger Tendenz bis 2007 und einem seither gleichbleibenden Verlauf [1].

1.1.2 Risikofaktoren

Als gesicherte Risikofaktoren, ein Prostatakarzinom zu entwickeln, gelten ein fortgeschrittenes Alter oder eine positive Familienanamnese [1], [61], [71].

Auch chronische Entzündungen und Geschlechtskrankheiten können dazu führen, dass Zellen der Prostata maligne entarten [41], [72]. Protektive Wirkung wird bestimmten Nahrungsbestandteilen, beispielsweise Phytoöstrogenen oder Lycopin, nachgesagt [62], [70]. Der Einfluss von Fettleibigkeit auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms wird kontrovers beurteilt [2]. Es gibt Hinweise darauf, das vorliegende Adipositas assoziiert sei mit dem Vorliegen eines bei Diagnosestellung eher aggressiven Karzinoms [88], [89], [92]. Konnten Wallström et al einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Quotienten aus Taillen- und Hüftumfang und dem Vorliegen eines Prostatakarzinoms herstellen [91], so wurde dieser in einer Metaanalyse von MacInnis et al negiert [90].

1.1.3 Früherkennung

Für das Prostatakarzinom existieren Möglichkeiten zur Früherkennung. Besteht bei einem Patienten der Wunsch, auf das Vorliegen der Erkrankung untersucht zu werden, so sollte ihm nach ausführlicher Erläuterung der Vor- und Nachteile die Bestimmung des PSA Wertes angeboten und die Kombination mit einer digital-rektalen Untersuchung empfohlen werden [2], [3], [5].

Der PSA Test zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität aus, in einer großen Studie von Auvinen et al wurde sie mit 87% bis 89% beschrieben [6].

Um die Spezifität des PSA Testes zu erhöhen, wird die zusätzliche Durchführung der digital-rektalen Untersuchung empfohlen [73].

Eine Prostatabiopsie zur weiteren Abklärung sollte sich den Untersuchungsergebnissen anschließen, wenn der gemessene PSA Wert in der Erstuntersuchung bei größer oder gleich 4 ng/ml liegt, ein karzinomverdächtiges Ergebnis in der digital-rektalen Untersuchung postuliert wird oder man einen auffälligen Anstieg des PSA Wertes in einer Folgeuntersuchung erhält [2]. Der ursprünglich 1994 von Catalona et al festgelegte PSA Grenzwert von 4 ng/ml als Kriterium für eine Biopsie [75] wird kritisch gesehen, da ein nicht unerheblicher Prozentsatz an Karzinomen mit einem PSA Wert kleiner 4 ng/ml einhergeht [17], [54], [69], [80].

Vielmehr kann kein eindeutiger PSA Wert verifiziert werden, ab dem eine Biopsie verlässlich zu Diagnose oder Ausschluss eines Karzinoms führt [17], [54], [78].

Als Richtlinie für einen auffälligen Anstieg des PSA Wertes in aufeinanderfolgenden Biopsien werden Erhöhungen um 0.35 ng/ml [96], 0.4 ng/ml [97] oder 0.75 ng/ml [10], [66], jeweils über einen Zeitraum von 12 Monaten, als grenzwertig vorgeschlagen, obwohl sich die PSA Dynamik in Form der Verdoppelungszeit und der Velocity nicht als verlässlicher Prädiktor für das Vorliegen eines Karzinoms hat etablieren können [31], [76]. Es gibt jedoch Hinweise, dass die PSA Velocity mit der Aggressivität eines diagnostizierten Prostatakarzinoms korreliert [17], [77]. Die PSA Velocity beschreibt die Änderung des PSA Wertes über einen definierten Zeitabschnitt [50].

1.1.4 Das Prostata spezifische Antigen

Nach seiner Entdeckung durch die forensische Medizin als Bestandteil des Seminalplasmas [51] wurde das Prostata spezifische Antigen im Jahre 1979 durch Wang et al aus dem Plasma isoliert und der Prostata und ihren Erkrankungen zugeordnet [49]. Erste Studien belegten diese Assoziation [52], [53].

Zunächst wurde das PSA als Verlaufsparemeter im Rahmen einer Karzinomkrankung genutzt [50]. 1994 wurde der PSA Test in Amerika als Teil der Screening Untersuchung auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms zugelassen [50], [75].

In Deutschland wird eine PSA Bestimmung zur Früherkennung nur auf Wunsch des Patienten und nach Information über das sich möglicherweise anschließende Procedere durchgeführt, da ein wirklicher Vorteil in Form eines verlängerten Überlebens noch nicht hinlänglich geklärt ist [55], [56], [57].

Beim Prostata spezifischen Antigen, auch bezeichnet als Kallikrein-related Peptidase 3, handelt es sich um eine Serin-Protease, welche zur Aufgabe hat, das Ejakulat zu verflüssigen [85]. Exprimiert wird es unter anderem aus dem Epithel der Prostata [85]. Auch bei Frauen kommt das PSA vor, es findet sich im hormonal beeinflussten Brustgewebe oder den paraurethralen Drüsen [85]. Die Mehrheit der Mamma Tumore geht mit einem messbaren PSA Wert einher [86]. Im Serum bei Männern liegt das PSA sowohl in freier als auch gebundener Form im Komplex mit dem Proteasen-Inhibitor α 1-Antichymotrypsin vor [85]. Die Konzentration des PSA im Blut ist nicht nur in Anwesenheit eines Karzinoms, sondern auch im Rahmen der benignen Erkrankungen, wie der Prostatahyperplasie oder der Prostatitis, erhöht [15], [65], [73]. Auch durch Medikamente oder Manipulation an der Prostata wird der PSA Wert beeinflusst [65].

Daraus ergibt sich, dass die Spezifität des PSA Testes im Hinblick auf die Detektion von Karzinomen nicht optimal ist [58], [73]. Kilpeläinen et al postulierten, dass 67,3% erhöhter PSA Werte mit einem Grenzwert bei 4 ng/ml im Rahmen einer Screening Untersuchung **nicht** mit einem Karzinom assoziiert waren [58].

1.1.5 Die digital-rektale Untersuchung

Bei der digital-rektalen Untersuchung werden die Oberfläche der Prostata, der umgebende Douglas Raum sowie die Darmschleimhaut abgetastet [81]. Gesucht wird nach knotigen und oder derben Veränderungen. Die Größe und Konsistenz des palpieren Gewebes werden ebenfalls beurteilt [81]. Jede Verhärtung des Prostatagewebes gilt als tumorsuspekt, die normale Prostata imponiert etwa kastaniengroß, elastisch und verschieblich zum umgebenden Gewebe [81].

Die digital-rektale Untersuchung ist Teil der Vorsorge und besitzt eine recht hohe Spezifität, sie reicht in 2 großen Metaanalysen von Mistry et al., 2003 und Hoogendam et al., 1999, bis zu 83% und 94% [3], [79]. Die Sensitivität fällt dagegen geringer aus, sie liegt bei 53% nach Mistry et al. und bei 59% gemäß Hoogendam et al. [3], [79].

1.1.6 Stanzbiopsie der Prostata

Bei der Stanzbiopsie der Prostata handelt es sich um einen operativen Eingriff, der einer schriftlichen Einwilligung des Patienten bedarf [2]. Als wichtigste Komplikation ist die Entwicklung von fieberhaften Infekten zu nennen, die in den letzten Jahren trotz Antibiotikaprophylaxe vornehmlich bei Patienten mit Begleiterkrankungen wie Diabetes zunehmend zu stationären Aufnahmen im Krankenhaus geführt hat [23], [28].

Sehr häufig, das heißt bis zu 22% treten Hämaturien und bis zu 50% Hämatospermien nach Biopsie auf [59]. Durch Verschleppung von Enterobakterien aus dem Rektum kann es zur Ausbildung einer akuten Prostatitis kommen [15].

Das effizienteste Verfahren, um ein vorhandenes Karzinom zu detektieren, ist die systematische 12-fache Quadranten-Biopsie [22]. Diese erfasst einen höheren Prozentsatz an Karzinomen als eine 6-fache Biopsie, eine Entnahme von mehr als 12 Proben erhöht den Anteil der gefundenen Karzinome nicht signifikant [22].

Die Probenentnahme wird in erster Linie über den transrektalen Ultraschall gesteuert [7]. Es empfiehlt sich, vor der Durchführung der Biopsie eine lokale Anästhesie durchzuführen [21].

1.1.7 Histopathologische Klassifikation und Morphologie

Zur Stadien Einteilung des Prostatakarzinoms wird die TNM Klassifikation der „International Union Contre Cancer“ (UICC) genutzt [12], [63].

pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Anhalt für Primärtumor
pT1	Klinisch inapparenter Tumor, nicht palpabel
pT1a	Inzidenteller Tumor in weniger oder gleich 5% des histologischen Präparates
pT1b	Inzidenteller Tumor in mehr als 5% des histologischen Präparates
pT1c	Durch Nadelbiopsie identifizierter Tumor
pT2	Palpabler Tumor begrenzt auf die Prostata
pT2a	Tumor in weniger oder gleich einer Lappenhälfte
pT2b	Tumor infiltriert mehr als die Hälfte eines Lappens
pT2c	Tumor in beiden Prostatalappen
pT3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
pT3a	Extrakapsuläre Tumorausbreitung (ein- oder beidseitig)
pT3b	Samenblaseninfiltration
pT4	Fixierter Tumor/Infiltration in andere Nachbarstrukturen als Samenblase (Blasenhal, Sphinkter externus, Rektum, Levator Muskulatur, Beckenwand)
pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
pN1	Regionale Lymphknotenmetastasen
pMX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
pM0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen
pM1a	Metastasen in nichtregionale Lymphknoten
pM1b	Metastasen in Knochen
pM1c	Metastasen anderer Lokalisation

Ein lokal begrenztes Prostatakarzinom befindet sich im Stadium T1-2 N0 M0.

Ein lokal fortgeschrittenes Karzinom beinhaltet die Stadien T3-4 N0 M0.

Liegen die Stadien N1-3 oder M1 vor, so bezeichnet man das Karzinom als fortgeschritten beziehungsweise als metastasiert [2].

Eine weitere Einteilung erfolgt gemäß der WHO Differenzierungsgrade [60], [63].

Tumorgrad	Beschreibung
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Niedrig differenziert
G4	Undifferenziert

Möchte man den Gleason Score einer Biopsie oder eines Präparates den Differenzierungsgraden zuteilen, ergibt sich folgende Relation [60] :

G1	=	Gleason 2-4
G2	=	Gleason 5-6
G3	=	Gleason 7-10

1.1.8 Gleason Grading

Die in den 1960er Jahren von Donald Gleason entwickelte histopathologische Einteilung für das Prostatakarzinom zählt heutzutage zu den wichtigsten Prognosefaktoren für die Erkrankung [11], [38], [64]. Als aussagekräftiges Selektionskriterium hat es großen Einfluss auf die Wahl der Therapie, da der ermittelte Gleason Grad mit dem Tumorstadium, dem Tumorzellen, dem Lymphknotenstatus und der Rezidiv- und Überlebensrate korreliert [11]. Entwickelt wurde das Gleason Grading für die histologische Beurteilung unbehandelter, primärer Prostatakarzinome, bei Metastasen oder bereits therapierten Tumoren verliert sich die prognostische Relevanz [11], [74].

Das Gleason Grading verwendet fünf verschiedene histologische Wachstums- und Differenzierungsmuster, die sogenannten Gleason Pattern [11]. Der Gleason Score einer Gewebeprobe ergibt sich aus der Addition der zwei häufigsten Pattern, wobei das an zweiter Stelle genannte Wachstumsmuster mindestens fünf Prozent des zu untersuchenden Gewebes ausmachen sollte [11]. Ist ein solcher Anteil nicht vorhanden, so wird das primär vorherrschende Muster verdoppelt [11]. Auf diese Weise lassen sich Gleason Scores erstellen, die von (1+1)2 bis (5+5)10 reichen [11].

Für Stanzbiopsien gilt, dass die Gleason Grade 1 und 2 nur mit größter Zurückhaltung diagnostiziert werden sollten [11], [64]. Diese Muster sind zum einen durch eine scharfe Begrenzung zu den umgebenden Drüsen charakterisiert, welche in einer Biopsie nicht ausreichend beurteilt werden kann [11]. Zum anderen finden sie sich in Tumoren der Transitionalzone, welche selten durch eine Biopsie erreicht, sondern eher inzidentell im Zuge einer TUR der Prostata reseziert werden [11], [74]. Verlässlich kann erst ein Gleason Grad 3 diagnostiziert werden [11]. Wird eine Prostatektomie durchgeführt und vergleicht man das Gleason Grading des Präparates mit der vorangegangenen Stanzbiopsie, so wird in der Biopsie häufiger untergraduier, im Mittel in 42% der Fälle [64], [74]. Die Rate an Übergraduierung ist deutlich niedriger, sie beträgt etwa 15% [74]. Gemeinsam mit der TNM Klassifikation und den chirurgischen Resektionsrändern nach Prostatektomie ist das Gleason Grading maßgebend für die Prognose eines Prostatakarzinoms [32], [38].

1.2 Die gutartigen Erkrankungen der Prostata

1.2.1 Benigne Prostatahyperplasie

Bei der Prostatahyperplasie handelt es sich um eine knotige Wucherung der Prostatadrüsen und umgebendem Stroma, welche zu einer Vergrößerung des gesamten Organs führt [12]. Bedingt wird diese Veränderung durch einen Mangel an Androgenen in der Prostata [12]. Die benigne Prostatahyperplasie sollte als rein histologische Bezeichnung genutzt werden und ist Teil des benignen Prostatasyndroms [35], [39].

Das benigne Prostatasyndrom umfasst die Relation von histologisch vergrößerter Prostata, einer Blasenauslassobstruktion und Symptomen des unteren Harntraktes [39].

Die Erkrankung ist in Deutschland weit verbreitet, klagten doch 29,3% der 50 bis 80-jährigen Männer über behandlungswürdige Symptome [40].

Das benigne Prostatasyndrom wird assoziiert mit dem metabolischen Syndrom [36]. Wahrscheinlich über eine Aktivitätszunahme des Sympathikus und eine negative Beeinflussung des Blutdruckprofils wird das benigne Prostatasyndrom zum Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen [37].

1.2.2 Akute Prostatitis

Die akute bakterielle Entzündung der Prostata zeichnet sich durch eine charakteristische Klinik aus. Die betroffenen Patienten leiden unter starken, perianal lokalisierten Schmerzen und haben oft hohes Fieber mit Schüttelfrost [12], [15]. Als schwerwiegendste Komplikation ist die Urosepsis zu nennen [12], [15]. Das Keimspektrum der akuten Prostatitis beinhaltet in erster Linie uropathogene Keime und Enterobakterien [12], [15]. Eine Infektion wird assoziiert mit Manipulationen am Urogenitaltrakt, Erkrankungen dessen, oder diagnostischen Prozeduren wie der transrektalen Biopsie der Prostata [12], [15]. Durch Urinkultur gelingt der Keimnachweis, die Therapie besteht in der Gabe von Antibiotika [15]. Regelhaft geht sie mit einer Erhöhung des PSA Wertes einher [15].

Die akute bakterielle Prostatitis bildet die erste von insgesamt vier Kategorien des Prostatitissyndroms, die Einteilung wurde festgelegt durch die National Institutes of Health [18].

1.2.3 Chronische Prostatitis

Bei der chronischen Entzündung der Prostata wird die bakterielle von der abakteriellen Form unterschieden [12]. Die bakterielle chronische Entzündung äußert sich klinisch vielfältig, die Symptome reichen von Schmerzen im anorektalen und Genitalbereich über Harnwegsinfektion mitsamt Miktionsbeschwerden bis hin zu Einschränkungen der Sexualfunktion [15]. Zur Diagnosestellung erforderlich ist die Durchführung einer Vier Gläser Probe [15]. Mittels dieser gelingt der Nachweis von Leukozyten im Prostatasekret und von pathogenen Keimen [15]. Die Therapie besteht in der Verabreichung von Antibiotika [15]. Die chronisch bakterielle Prostatitis bildet Kategorie Zwei des Prostatitissyndroms [18].

Häufiger verbreitet ist jedoch die abakterielle Prostatitis, sie fungiert unter der Bezeichnung des chronischen Beckenschmerzsyndroms als Kategorie Drei des Prostatitissyndroms [12], [15]. Kann kein bakterieller Erregernachweis erbracht werden, treten die klinischen Beschwerden zur Diagnosestellung in den Vordergrund [15].

Wird akzidentell, zum Beispiel im Rahmen einer TUR, eine entzündliche Veränderung des Prostatagewebes festgestellt, wird eine asymptomatische Prostatitis diagnostiziert [15]. Diese bildet die vierte Kategorie des Prostatitissyndroms [15].

Eine chronische Entzündung der Prostata kann über inflammatorische Zytokine zu einer Kanzerogenese führen [42]. Als Reaktion auf eine chronische Entzündung entsteht im Gewebe

eine proliferative inflammatorische Atrophie (PIA), die für den Pathologen eine mögliche Vorläuferläsion der High Grade PIN, der Vorstufe zum Karzinom, darstellt [41], [42].

1.2.4 Granulomatöse Prostatitis

Bei der granulomatösen Form der Entzündung werden vermehrt mehrkernige Riesenzellen, eosinophile Granulozyten, Histiozyten und Fibroblasten gebildet [12].

Ursächlich ist ein akzidenteller Austritt des Prostatasekrets ins Interstitium, dies geschieht durch Manipulation an der Prostata, beispielsweise im Rahmen einer transurethralen Resektion [12]. Bei der digital rektalen Untersuchung ist eine granulomatös entzündlich veränderte Prostata einem Karzinom sehr ähnlich [12]. Ferner ist die Prostatitis tuberculosa als Differentialdiagnose zu berücksichtigen [12].

1.2.5 Prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN)

Normale Prostatadrüsen bestehen aus einer außenliegenden Schicht aus Basalzellen und einer innenliegenden Schicht aus sekretorischen Zellen [64]. Das Hauptmerkmal eines Prostatakarzinoms ist das Fehlen der Basalzellschicht [64].

Die prostatistische intraepitheliale Neoplasie ist eine Vorstufe des Prostatakarzinoms [64].

Sie ist charakterisiert durch das Vorhandensein zellulärer Atypien bei noch erhaltener Basalzellschicht [64]. Das Risiko, dass sich aus einer PIN ein Karzinom entwickelt, wird derzeit mit 20-30% beschrieben [64]. Für den optimalen Zeitpunkt einer Folgebiopsie gibt es keine konkreten Vorgaben, da das Risiko für einen Krankheitsprogress individuell variiert und bisher noch nicht anhand eindeutiger Kriterien beurteilt werden kann [64].

1.3 Nomogramme

Für nahezu jedes Stadium der Erkrankung eines Prostatakarzinompatienten können an den Punkten, an denen Entscheidungen zu therapeutischen Schritten zu fällen sind, Nomogramme mit zu Rate gezogen werden [20]. Ein Nomogramm stellt definitionsgemäß eine zweidimensionale graphische Anschauung einer mathematischen Funktion dar, die auf mindestens zwei Variablen fußt [20]. Es bietet eine auf Statistik basierende Antwort auf eine Fragestellung, die individuell für jeden Patienten neu formuliert werden kann [20]. Der Arzt erhält somit ein objektives Ergebnis, welches er in die Entscheidungsfindung integrieren kann [20]. Dem Patienten wird durch die Erstellung eines individuellen Risikoprofils die Möglichkeit gegeben, mit besserem Verständnis auch selbst an der Therapieentscheidung teil zu haben, was sich positiv auf den psychologischen Aspekt der Diagnose auszuwirken scheint [20], [102], [103].

1.3.1 Nomogramme nach Kattan, Partin und Stephan

In den vergangenen Jahren wurden einige Nomogramme entwickelt, welche Bezug nehmen zu unterschiedlichen Stadien einer Prostatakarzinomerkrankung und damit verbundenen Fragestellungen. Als Beispiele zu nennen wären die von Kattan et al entwickelten Nomogramme zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nach radikaler Prostatektomie [13], [48]; die Partin Tables, welche sich mit den pathologischen Charakteristika des Tumors im Prostatektomiepräparat beschäftigen [26], [27] oder die Nomogramme nach Stephan, welche darauf zielen, die Detektionsrate von Prostatakarzinomen zu erhöhen und im Zuge der Diagnostik unnötige Biopsien zu vermeiden [33], [34]. Die Nomogramme nach Kattan und Partin wurden wiederholt anhand externer Patientenkohorten validiert [24], [25], [29], [30], [46]. Das Nomogramm nach Stephan wird in der urologischen Universitätsklinik Berlin in aktualisierter Version unter Berücksichtigung verschiedener PSA Messsysteme [45] in der klinischen Routine eingesetzt und steht über das Internet ärztlichen Anwendern zur Verfügung.

2 Formulierung der Fragestellung

Ein zentrales Problem der Früherkennung des Prostatakarzinoms in Deutschland ist die, wahrscheinlich durch das Screening bedingte, steigende Inzidenz der Erkrankung ohne adäquate Reduktion der karzinomspezifischen Mortalitätsrate [1].

Die Frage nach der Effektivität in Bezug auf einen Überlebensvorteil durch ein durchgeführtes Screening konnte auch nach Beendigung der zwei größten Studien zu diesem Thema nicht hinreichend beantwortet werden [98], [99], [116].

Sicher ist, dass die Früherkennung sich in erster Linie auf den PSA Wert stützt [2]. Aufgrund seiner mangelhaften Spezifität werden vermehrt Biopsien durchgeführt, die benigne Veränderungen der Prostata oder in-signifikante Prostatakarzinome nachweisen [65].

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist es, die Effektivität des Prostatakarzinom Screenings durch die Parameter gesamt-PSA, TRUS-Volumen, digital-rektalem Tast-Befund und Alter des Mannes in Bezug auf die Detektion von Malignomen an der Urologischen Universitätsklinik Gießen zu untersuchen. Als Zielparame-ter wird hierzu der histologische Befund der durchgeführten, transrektalen 12-fach Prostatastanze analysiert.

Durch die Nutzung statistischer Analysen soll geprüft werden, ob ein prädiktiver Zusammenhang für die klinischen Parameter besteht, um per ODDS-Ratio die Notwendigkeit einer transrektalen Stanzbiopsie an der Prostata vorherzusagen. In der Konsequenz soll damit der Anteil unnötiger Biopsien reduziert werden und die Rate an echten Karzinomdiagnosen optimiert werden.

Nomogramme, oder vielmehr ihre Basis in Form von logistischer Regression oder artifiziellem neuronalem Netzwerk, konnten zeigen, das ihr jeweiliges mathematisches Modell zur Prädiktion für ein Prostatakarzinom dem alleinigen PSA Wert als Prädiktor deutlich überlegen ist [104]. Diese Untersuchung soll daher im Idealfall ein gesichertes Modell liefern, das unnötige Biopsien reduziert und die diagnostische Sicherheit zum Nachweis eines Prostatakarzinoms erhöht und für den klinischen Alltag anwendungstaugliche Ergebnisse liefert.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenauswahl

Insgesamt wurden für die vorliegende Arbeit 765 Stanzbiopsien der Prostata ausgewertet, entnommen von Männern, die sich im Zeitraum 2000 bis 2006 in der Urologischen Universitätsklinik Gießen in Behandlung befanden. Die Konsultation erfolgte im Rahmen einer gewünschten Krebsvorsorge oder aufgrund von Beschwerden des unteren Harntraktes.

Die Männer waren jeweils zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 30 und 88 Jahren alt. Der Großteil der Untersuchungen, 67,2% (n=514/765), wurde in der Altersgruppe zwischen 60 bis 75 Jahren durchgeführt.

Bei allen Männern wurde eine Stanzbiopsie der Prostata entnommen; zu 85% (n=650/765) handelte es sich dabei um eine Erstbiopsie. In die Auswertung mit eingeschlossen wurden ebenfalls zu 15% (n=115/765) die zugehörigen Folgebiopsien, sofern es sich in der Vorbiopsie um ein benignes Ergebnis gehandelt hatte (**Tabelle 1**). Ein bereits bekanntes Prostatakarzinom führte zum Ausschluss.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig primäre Biopsie	650	85,0	85,0	85,0
zweite Biopsie	87	11,4	11,4	96,3
dritte Biopsie	19	2,5	2,5	98,8
vierte Biopsie	6	,8	,8	99,6
fünfte Biopsie	2	,3	,3	99,9
sechste Biopsie	1	,1	,1	100,0
Gesamt	765	100,0	100,0	

Tabelle 1 : Die Verteilung von Erst- und Folgebiopsien. In 85% der Biopsien handelte es sich um eine Erstbiopsie.

3.2 PSA Test

Bezüglich der PSA Messwerte gab es keine Einschränkungen, ein PSA Wert konnte in 88,6% (n=678/765) der Fälle den Biopsien zugeordnet werden. Die Werte wurden zur Auswertung klassiert in die Bereiche 0-4 ng/ml, 4-10 ng/ml, 10-100 ng/ml und >100 ng/ml.

Die Bestimmung des PSA Wertes erfolgte aus dem Serum. Die Blutproben wurden in der urologischen Ambulanz entnommen und anschließend im Zentrallabor der Universitätsklinik Gießen aufgearbeitet. Nach dem Abzentrifugieren des Serums wurde das PSA mit dem Messsystem „Centaur“ der Firma Siemens bestimmt.

3.3 Transrektaler Ultraschall

Zur Sonographie der Prostata wurde das Combison 420 Ultraschall Gerät verwendet.

Die Berechnung des Prostatavolumens erfolgte gemäß der Ellipsoid Formel (Höhe*Breite*Länge* $\pi/6$), die Untersuchung wurde durch einen erfahrenen Urologen durchgeführt.

Ein TRUS Wert konnte zu 82,9% (n=634/765) den Patienten vor Biopsie zugeordnet werden. Die Messergebnisse wurden unterteilt in drei Kategorien. Die erste Kategorie umfasste die physiologische Größe bis zu 25 ml. Die zweite beinhaltete die Volumina zwischen 25 und 60 ml, die bei benigner Histologie einer transurethralen Resektion zugänglich wären. In der dritten Gruppe fanden sich die Prostatae größer 60 ml.

3.4 Digital-rektale Untersuchung

Ein Befund der rektalen Untersuchung konnte bei 72,3% (n=553/765) der Biopsien ermittelt werden.

Es wurde zwischen einem suspekten und einem normalen Tastbefund unterschieden. Ein normaler Tastbefund beschrieb eine gut abgrenzbare Prostata ohne jegliche Induration mit Verschieblichkeit zum umgebenden Gewebe.

3.5 Prostatastanzbiopsie

Der Entscheidung zur Stanzbiopsie lag entweder ein PSA Wert oberhalb des Grenzwertes von 4 ng/ml, ein tumorsuspekter Befund in der rektalen Untersuchung oder das Vorliegen beider Kriterien zugrunde.

Sämtliche Patienten erhielten am Behandlungstag vor Durchführung der Prozedur eine antibiotische Prophylaxe. Zu diesem Zweck wurden Chinolone verabreicht. Die Antibiose wurde post interventionem einmalig wiederholt. Die Biopsie wurde unter sonographischer Kontrolle entnommen.

Die Anzahl der jeweiligen Stanzzyylinder zur histologischen Diagnosesicherung konnte in 89,8% (n=687/765) der Fälle zugeordnet werden. Am häufigsten, zu 75,5% (n=519/687), wurde eine 12-fache Biopsie entnommen. Eine 24-fache Biopsie wurde in 14,3% (n=98/687) der Fälle durchgeführt. Bei 2,2% (n=15/687) der Männer hatte man sich für eine sechsfache Biopsie entschieden (**Tabelle 2**).

Anzahl der Stanzzyylinder		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	2	1	,1	,1	,1
	4	2	,3	,3	,4
	6	15	2,0	2,2	2,6
	7	2	,3	,3	2,9
	8	10	1,3	1,5	4,4
	9	4	,5	,6	4,9
	10	1	,1	,1	5,1
	11	1	,1	,1	5,2
	12	519	67,8	75,5	80,8
	13	16	2,1	2,3	83,1
	14	3	,4	,4	83,6
	18	1	,1	,1	83,7
	20	2	,3	,3	84,0
	23	2	,3	,3	84,3
	24	98	12,8	14,3	98,5
	25	5	,7	,7	99,3
26	1	,1	,1	99,4	
30	1	,1	,1	99,6	
33	1	,1	,1	99,7	
36	2	,3	,3	100,0	
Gesamt		687	89,8	100,0	
Fehlend	System	78	10,2		
Gesamt		765	100,0		

Tabelle 2 : Anzahl der entnommenen Stanzzyylinder. In 75,5% hatte man eine Biopsie mit Entnahme von zwölf Stanzzyindern durchgeführt.

3.6 Charakterisierung der malignen Biopsiefunde

In den 765 Biopsien konnte zu 40,8% (n=312/765) ein Karzinom detektiert werden.

Bei Vorliegen einer malignen Histologie wurden die Anzahl der positiven Stanzes, der Gleason Score sowie die WHO Grading Einteilung des gefundenen Karzinoms erfasst.

Die histopathologische Untersuchung des Gewebes erfolgte durch Pathologen der Universitätsklinik Gießen.

Eine Angabe zum Gleason Grading wurde in 69,8% (n=218/312) der Fälle gemacht, das WHO Grading des gefundenen Tumors wurde in 97,7% (n=305/312) angegeben.

Die Anzahl der Tumor enthaltenden Stanzes konnte in 76,6% (n=239/312) eruiert werden.

Am häufigsten, zu 19,7% (n=47/239), fanden sich in nur einem Stanzzyylinder der gesamten Biopsie maligne Zellen.

3.7 Charakterisierung der benignen Biopsiefunde

59,2% (n=453/765) der durchgeführten Biopsien wiesen eine benigne Histologie auf.

Hatte die Biopsie eine benigne Diagnose zur Folge, so wurden das Vorliegen einer benignen Hyperplasie sowie einer akuten, chronischen oder granulomatösen Prostatitis erfasst. Ebenfalls dokumentiert wurde die Präsenz einer intraepithelialen Neoplasie.

Die histopathologischen Diagnosen wurden erhoben durch Pathologen der Universitätsklinik Gießen.

Aussagen bezüglich der histologischen Differenzierung der Gewebe in Form einer benignen Prostatahyperplasie, einer akuten, chronischen oder granulomatösen Entzündung konnte in 98,4% (n=446/453) der Fälle getroffen werden.

Eine intraepitheliale Neoplasie wurde nur in 6,2% (n=28/453) der benignen Biopsie Ergebnisse diagnostiziert. Hier erfolgte die weitere Differenzierung in low und high grade Neoplasie.

3.8 Datenerhebung und Datenverarbeitung

Sämtliche relevante Daten wurden aus den Patientenakten extrahiert. Die Patientenberichte wurden entweder im elektronischen Archiv über einen zentralen Netzwerkarbeitsplatz oder in schriftlicher Form eingesehen. Die Befunde des pathologischen Instituts wurden gänzlich am Netzwerkarbeitsplatz abgefragt.

Die gesammelten Datensätze wurden anschließend mithilfe einer einheitlichen Eingabemaske in Microsoft Office gebündelt und in pseudonymisierter Form gespeichert, so dass eine Personenzuordnung in diesem Datensatz für Dritte ohne die Stammdatei unmöglich war. Zur weiteren statistischen Auswertung wurden die Daten in das Statistikprogramm SPSS exportiert. Alle Auswertungen erfolgten im pseudonymisierten Datenmodus.

3.9 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Programmes SPSS.

Als Methoden der deskriptiven Statistik wurden sämtliche Daten in Tabellen geordnet und graphisch in Form von Histogrammen dargestellt. Aufgrund des großen Umfangs des Datensatzes wurden die untersuchten Parameter nach klinischen Aspekten in variabler Breite klassiert. Zur explorativen Datenanalyse wurden Stem and Leaf Plots erstellt und die Verteilung der Werte in Form von Box Whisker Plots visualisiert.

Bei fehlender Normalverteilung kam der Mann-Whitney-U Test zur Auswertung zur Anwendung. Wurden die Parameter in Form von Kreuztabellen einander gegenüber gestellt, so wurde der Chi-Quadrat Test angewandt.

Schließlich wurden die Daten der Primärbiopsien einer logistischen Regressionsanalyse unterzogen. Die Fähigkeit der logistischen Regression zur Differenzierung zwischen malignem und benignem Outcome wurde in Form einer ROC Kurve dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Es wurden 765 Stanzbiopsien der Prostata bei Patienten, die sich zwischen 2000 und 2006 in der Urologischen Universitätsklinik Gießen in ambulanter oder stationärer Behandlung befanden, gewonnen.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Prostatabiopsie zwischen 30 und 88 Jahren alt. Am häufigsten, zu 25,2% (n=193/765), wurde den Männern im Alter zwischen 65 und 70 Jahren eine Biopsie entnommen.

67,2% (n=514/765) der Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 60 bis 75 Jahre alt (**Tabelle 3 und Abbildung 1**).

Alter in Jahren	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig kleiner 50	17	2,2	2,2	2,2
50 bis 55	35	4,6	4,6	6,8
55 bis 60	80	10,5	10,5	17,3
60 bis 65	163	21,3	21,3	38,6
65 bis 70	193	25,2	25,2	63,8
70 bis 75	158	20,7	20,7	84,4
75 bis 80	93	12,2	12,2	96,6
größer 80	26	3,4	3,4	100,0
Gesamt	765	100,0	100,0	

Tabelle 3 : Altersverteilung bei Biopsie Entnahme

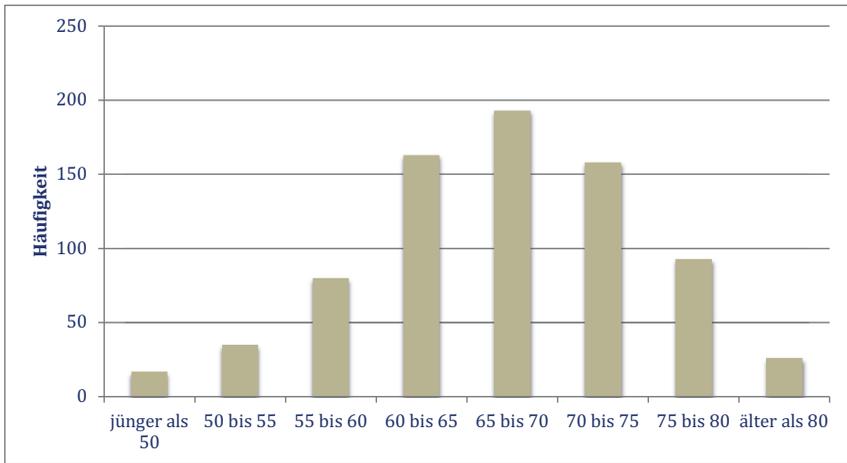


Abbildung 1 : Altersverteilung bei Biopsie Entnahme

In 40,8% (n=312/765) der Biopsien konnte ein Prostatakarzinom nachgewiesen werden, in 59,2% (n=453/765) wies die Biopsie ein benignes Ergebnis auf.

Die Patienten, bei denen ein Karzinom diagnostiziert wurde, waren zwischen 46 und 85 Jahren alt, im Median 67,9 Jahre. Patienten mit benigner Erkrankung waren zum Zeitpunkt der Biopsie zwischen 30 und 88 Jahren, im Median 66,3 Jahre, alt

(Abbildung 2).

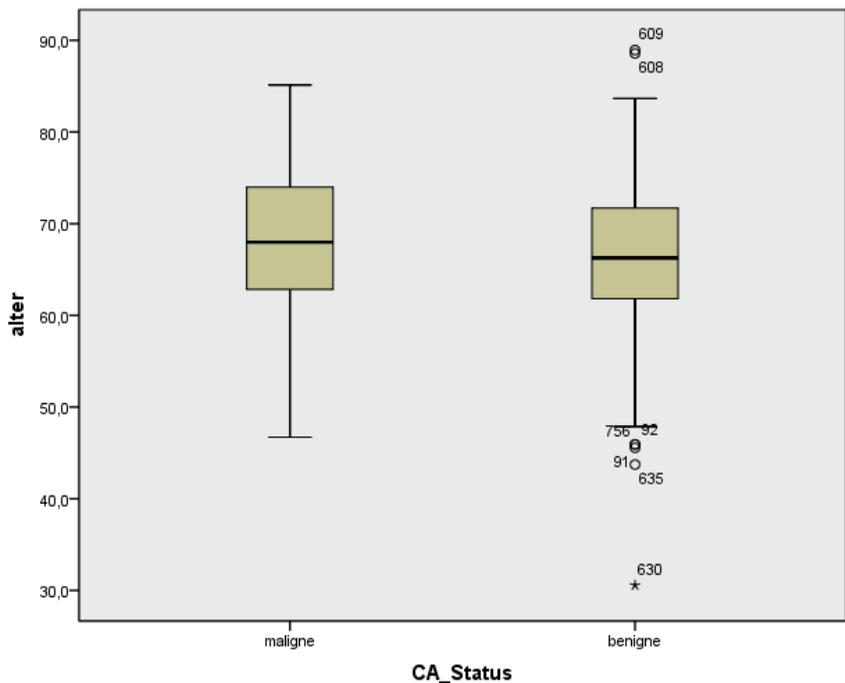


Abbildung 2 : Die Patienten, bei denen ein Karzinom diagnostiziert wurde, waren signifikant älter als die Männer, die benigne erkrankt waren ($p=0,011$).

4.2 Verteilung der PSA Werte

Zur Auswertung wurden die PSA Werte in 4 Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe umfasste PSA Werte von 0 bis 4 ng/ml. In der zweiten Gruppe wurden die PSA Werte zwischen 4 und 10 ng/ml zusammengefasst. Gruppe 3 beinhaltet die Werte zwischen 10 und 100 ng/ml. Schließlich umfasste die vierte Gruppe die PSA Werte >100 ng/ml (**Abbildung 3**).

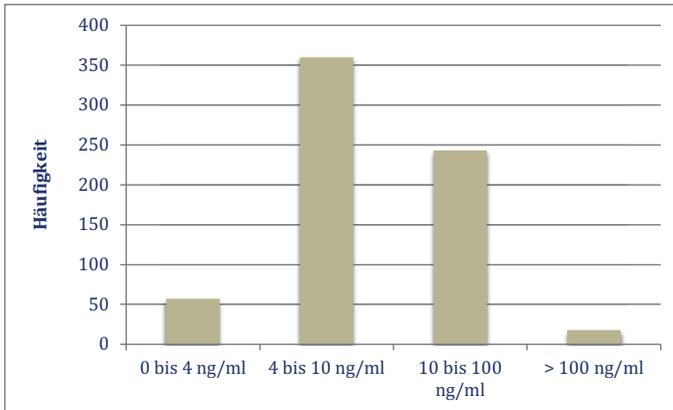


Abbildung 3 : Die Verteilung der PSA Werte in die vier Gruppen.

Zusätzlich zur Klassierung der PSA Werte wurde anschließend nach benigner Erkrankung und Karzinom gruppiert (**Abbildung 4**). Hierbei ergab sich in einer Kreuztabellen-Analyse, dass 678 Biopsien ausgewertet werden konnten. In der Gruppe von 0 bis 4 ng/ml PSA lagen $n=57/678$ Biopsien (8,4%). 9 dieser Biopsien hatten ein malignes Ergebnis erbracht, 48 eine benigne Erkrankung detektiert. In der PSA Gruppe 4 bis 10 ng/ml befanden sich $n=360/678$ Biopsien (53,1%). Es wurden 102 Karzinome und 258 benigne Erkrankungen gefunden. Auf die PSA Gruppe 10 bis 100 ng/ml entfielen $n=243/678$ Biopsien (35,8%). Diese gliederten sich in 116 maligne und 127 benigne Histologien. Schließlich befanden sich $n=18/678$ Biopsien (2,7%) in der Gruppe der PSA Werte größer 100 ng/ml. Diese hatten ausschließlich zur Karzinomdiagnose geführt (**Abbildung 4 und Tabelle 4**).

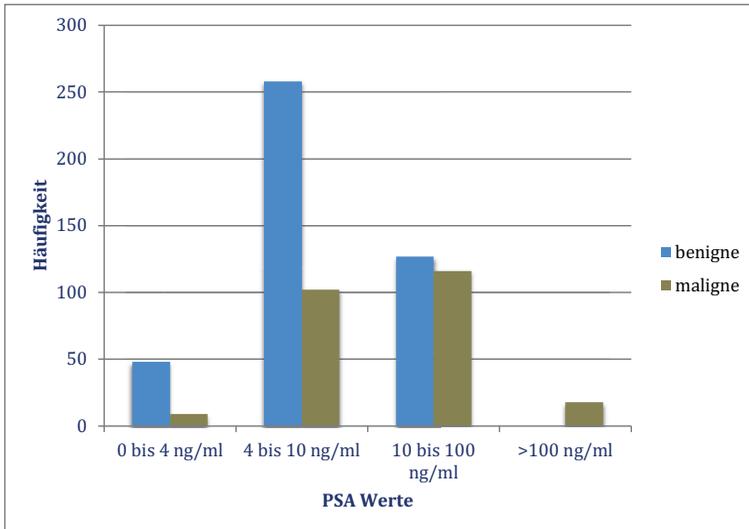


Abbildung 4 : Verhältnis von benignen und malignen Erkrankungen in Bezug zum PSA Wert

In den niedrigen PSA Bereichen zwischen 0 und 10 ng/ml waren die gemessenen Werte in der Mehrheit mit einem benignen Befund assoziiert, zu 84,2% (n=48/57) im Bereich zwischen 0 und 4 ng/ml und zu 71,7% (n=258/360) im Bereich zwischen 4 bis 10 ng/ml. Dies bedeutet trotzdem eine respektable Rate an detektierten Karzinomen im PSA Bereich zwischen 0 und 4 ng/ml, die 15,8% betrug (n=9/57). Die Karzinom Detektionsrate im PSA Bereich zwischen 4 und 10 ng/ml betrug 28,3% (n=102/360).

Lag der PSA Wert zwischen 10 und 100 ng/ml, so war die Verteilung nahezu ausgeglichen. Zu 47,7% (n=116/243) waren PSA Werte in diesem Bereich mit einem Karzinom assoziiert und zu 52,3% (n=127/243) mit einer benignen Erkrankung.

Der größte Anteil aller untersuchten Männer, 38,1% (n=258/678), hatte einen PSA Wert zwischen 4 und 10 ng/ml und ein benignes Ergebnis der Prostatastanzbiopsie (**Tabelle 4**).

Karzinomstatus * PSA Wert(Klassiert) Kreuztabelle

			PSA Wert(Klassiert)		
			0 bis 4	4 bis 10	10 bis 100
Ca Status	maligne	Anzahl	9	102	116
		% innerhalb von Ca Status	3,7%	41,6%	47,3%
		% innerhalb von PSA Wert(Klassiert)	15,8%	28,3%	47,7%
		% der Gesamtzahl	1,3%	15,0%	17,1%
	benigne	Anzahl	48	258	127
		% innerhalb von Ca Status	11,1%	59,6%	29,3%
		% innerhalb von PSA Wert(Klassiert)	84,2%	71,7%	52,3%
		% der Gesamtzahl	7,1%	38,1%	18,7%
Gesamt	Anzahl	57	360	243	
	% innerhalb von Ca Status	8,4%	53,1%	35,8%	
	% innerhalb von PSA Wert(Klassiert)	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	8,4%	53,1%	35,8%	

			PSA Wert(Klassiert)	
			größer 100	Gesamt
Ca Status	maligne	Anzahl	18	245
		% innerhalb von Ca Status	7,3%	100,0%
		% innerhalb von PSA Wert(Klassiert)	100,0%	36,1%
		% der Gesamtzahl	2,7%	36,1%
	benigne	Anzahl	0	433
		% innerhalb von Ca Status	0%	100,0%
		% innerhalb von PSA Wert(Klassiert)	0%	63,9%
		% der Gesamtzahl	0%	63,9%
Gesamt	Anzahl	18	678	
	% innerhalb von Ca Status	2,7%	100,0%	
	% innerhalb von PSA Wert(Klassiert)	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	2,7%	100,0%	

Tabelle 4 : Verhältnis von malignen zu benignen Erkrankungen in Beziehung zum PSA Wert

War das Ergebnis der Stanzbiopsie maligne, so betrug der PSA Wert vor Biopsie im Median 11,8 ng/ml. Innerhalb der Gruppe der Karzinome gingen 3,7% (n=9/245) mit einem PSA Wert zwischen 0 bis 4 ng/ml, 41,6% (n=102/245) mit einem PSA Wert zwischen 4 und 10 ng/ml, 47,3% (n=116/245) mit einem PSA Wert zwischen 10 und 100 ng/ml und 7,3% (n=18/245) mit einem PSA Wert größer 100 ng/ml einher.

Hatte die Biopsie eine benigne Histologie erbracht, so betrug der PSA Wert vor Biopsie im Median 7,6 ng/ml. Benigne Erkrankungen waren zu 11,1% (n=48/433) mit einem PSA Wert zwischen 0 und 4 ng/ml, zu 59,6% (n=258/433) mit einem PSA Wert zwischen 4 und 10 ng/ml und zu 29,3% (n=127/433) mit einem PSA Wert zwischen 10 und 100 ng/ml assoziiert (**Tabelle 4**).

4.3 Verteilung der TRUS Werte

Auch die TRUS Werte wurden in Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe umfasste Prostatae mit einem physiologischen Volumen von bis zu 25 ml, die zweite Gruppe beinhaltet Prostatae mit einem Volumen zwischen 25 und 60 ml, die dritte Gruppe schließlich umfasste alle Prostatae größer 60 ml (**Abbildung 5**).

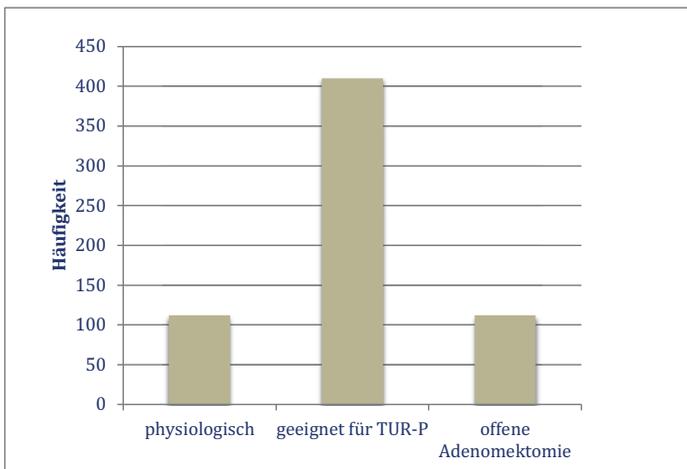


Abbildung 5 : Die Verteilung der TRUS Werte

Die Beziehung zwischen dem Karzinomstatus und der Größe der Prostata im Ultraschall wurde in Form einer Kreuztabelle dargestellt (**Tabelle 5**).

In der Gesamtheit konnten 634 Biopsien ausgewertet werden. Einem physiologischen Volumen bis zu 25 ml konnten n=112/634 Prostatae zugeordnet werden (17,7%). 55 dieser Biopsien hatten ein Karzinom zur Folge, 57 eine benigne Erkrankung. Einem Volumen zwischen 25 und 60 ml waren n=410/634 der Prostatae zugehörig (64,7%). In diesem Bereich wurden 145 Karzinome gefunden und 265 benigne Erkrankungen. Ein Volumen größer 60 ml wiesen n=112/634 Prostatae auf (17,7%). Es wurden 18 Karzinome und 94 benigne Erkrankungen gefunden (**Abbildung 6 und Tabelle 5**).

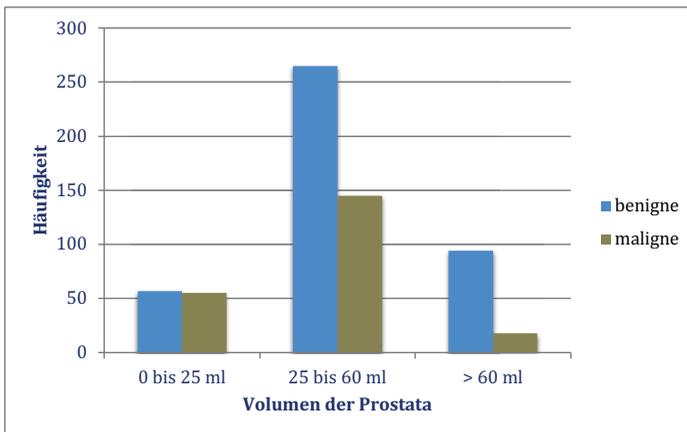


Abbildung 6 : Verhältnis von benignen und malignen Erkrankungen in Bezug zum TRUS Wert

Karzinomstatus * TRUS Wert(Klassiert) Kreuztabelle

			TRUS WERT(Klassiert)		
			physiologisch	geeignet für TURP	offene Adenomektomie
Ca Status	maligne	Anzahl	55	145	18
		% innerhalb von Ca Status	25,2%	66,5%	8,3%
		% innerhalb von TRUS Wert(Klassiert)	49,1%	35,4%	16,1%
		% der Gesamtzahl	8,7%	22,9%	2,8%
	benigne	Anzahl	57	265	94
		% innerhalb von Ca Status	13,7%	63,7%	22,6%
		% innerhalb von TRUS Wert(Klassiert)	50,9%	64,6%	83,9%
		% der Gesamtzahl	9,0%	41,8%	14,8%
		Gesamt		Anzahl	112
		% innerhalb von Ca Status	17,7%	64,7%	17,7%
		% innerhalb von TRUS Wert(Klassiert)	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	17,7%	64,7%	17,7%

Karzinomstatus * TRUS Wert(Klassiert) Kreuztabelle

				Gesamt
Ca Status	maligne	Anzahl		218
		% innerhalb von Ca Status		100,0%
		% innerhalb von TRUS Wert(Klassiert)		34,4%
		% der Gesamtzahl		34,4%
	benigne	Anzahl		416
		% innerhalb von Ca Status		100,0%
		% innerhalb von TRUS Wert(Klassiert)		65,6%
		% der Gesamtzahl		65,6%
		Gesamt		Anzahl
		% innerhalb von Ca Status	100,0%	
		% innerhalb von TRUS Wert(Klassiert)	100,0%	
		% der Gesamtzahl	100,0%	

Tabelle 5 : Verhältnis von malignen zu benignen Erkrankungen in Beziehung zum TRUS Wert

Je größer das Volumen der Prostata, desto wahrscheinlicher war das Vorliegen einer benignen Erkrankung. Der höchste Anteil an Karzinomen, 49,1% (n=55/112), fand sich in physiologisch großen Prostatae. Wurde ein Volumen zwischen 25 und 60 ml gemessen, so war dieses zu 64,6% (n=265/410) mit einer benignen Histologie assoziiert. War die Prostata größer als 60 ml, so wurde in 83,9% (n=94/112) eine benigne Diagnose gestellt.

Der Hauptteil aller Patienten, 41,8% (n=265/634), hatte eine Prostata in der Größenordnung zwischen 25 und 60 ml und eine benigne Erkrankung. Die zweitstärkste Gruppe, 22,9% (n=145/634), bildeten Männer mit einer ebenso großen Prostata und einem Karzinom.

Bei malignen Prozessen der Prostata wies die Prostata sonographisch vor Entnahme der Biopsie eine Größe von im Median 32 ml auf (**Abbildung 7**). Lag ein Karzinom vor, so war das Volumen der Prostata zu 66,5% (n=145/218) auf 25 bis 60 ml berechnet worden. Physiologisch war sie in 25,2% (n=55/218). Nur zu 8,3% (n=18/218) waren Volumina größer 60 ml mit einem Karzinom assoziiert.

Bei benignen Erkrankungen hatte die vorherige Messung eine Größe von im Median 40 ml ergeben (**Abbildung 7**). Zu 63,7% (n=265/416) war die Prostata zwischen 25 und 60 ml groß. 22,6% (n=94/416) der benignen Diagnosen gingen mit einer Größe von mehr als 60 ml einher. In 13,7% (n=57/416) war die Prostata nicht vergrößert.

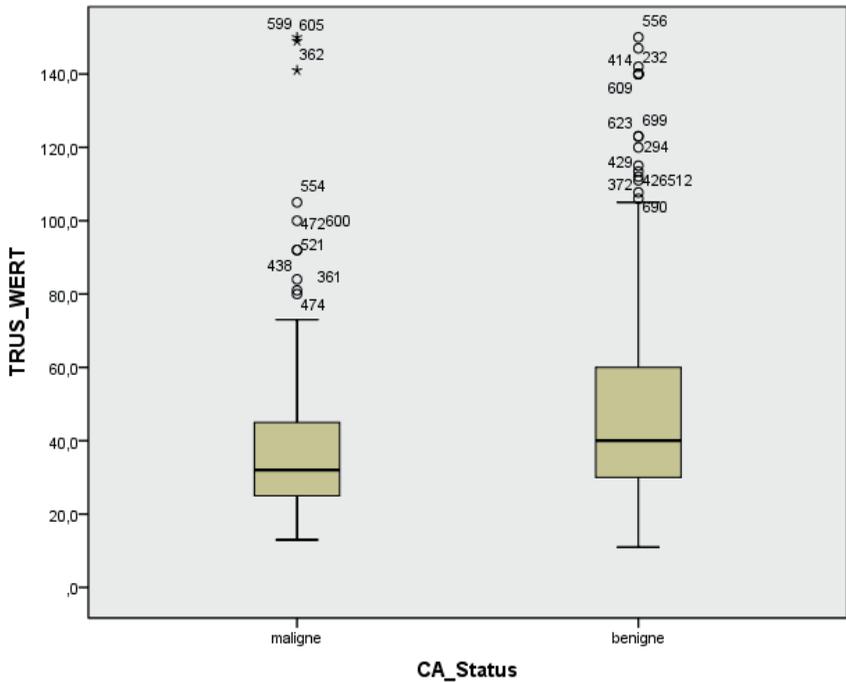


Abbildung 7: Lag ein Karzinom vor, so war die Prostata im Median mit 32 ml versus 40 ml in der Volumetrie signifikant kleiner ($p < 0,05$).

Die PSA Dichte als Quotient aus PSA Wert und Volumen der Prostata betrug bei Prostatakarzinomen im Median 0,33 im Gegensatz zu einem Median von 0,17 bei benignen Prozessen und war damit signifikant höher ($p < 0,05$).

4.4 Ergebnisse der rektalen Untersuchung

Insgesamt konnte 553 der 765 Biopsien ein Ergebnis der rektalen Untersuchung zugeordnet werden. Es wurden n=208/553 (37,6%) suspekten und n=345/553 (62,4%) normale Befunde erhoben (**Tabelle 6**). N=193/553 Biopsien (34,9%) erbrachten eine maligne Histologie, n=360/553 Biopsien (65,1%) eine benigne Diagnose (**Tabelle 7**).

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	normal	345	45,1	62,4	62,4
	suspekt	208	27,2	37,6	100,0
	Gesamt	553	72,3	100,0	
Fehlend	System	212	27,7		
Gesamt		765	100,0		

Tabelle 6 : Verhältnis von normalen und suspekten Ergebnissen der digital-rektalen Untersuchung

Innerhalb der Gruppe der Männer, dessen Stanzbiopsie ein malignes Ergebnis zur Folge gehabt hatte, war in n=113/193 der Fälle (58,5%) zuvor ein suspekter Tastbefund beschrieben worden, in n=80/193 der Fälle (41,5%) hatte sich keine Auffälligkeit gezeigt. Bei den Patienten mit benigner Erkrankung hatte die rektale Untersuchung in n=265/360 (73.6%) zuvor einen normalen Tastbefund ergeben. In n=95/360 (26.4%) der Fälle wurde vor der Biopsie Entnahme ein suspekter Befund in der Tastuntersuchung beschrieben (**Tabelle 7**).

Dies entsprach einer Sensitivität von 0,59 und einer Spezifität von 0,74 für die digital rektale Untersuchung in der untersuchten Patientengruppe

	Karzinom Status maligne	Karzinom Status benigne	Gesamt
Suspekter Tastbefund	113	95	208
Normaler Tastbefund	80	265	345
Gesamt	193	360	553

Tabelle 7 : Verhältnis vom Ergebnis der Tastuntersuchung in Bezug zum Karzinomstatus

4.5 Charakterisierung der malignen Biopsie Befunde

Bei Vorliegen eines malignen Biopsie Ergebnisses wurde die Anzahl der Stanzzyylinder einer Biopsie, welche maligne entartete Zellen enthalten hatten, erfasst. Angaben hierzu fanden sich zu 239 der 312 Biopsien mit malignem Ergebnis.

Am häufigsten, zu 19,7% (n=47/239), war nur ein Stanzzyylinder einer durchgeführten Biopsie tumortragend. In 64,4% (n=154/239) konnten maligne Zellen in einem bis fünf Stanzzyлиндern entdeckt werden (**Abbildung 8 und Tabelle 8**).

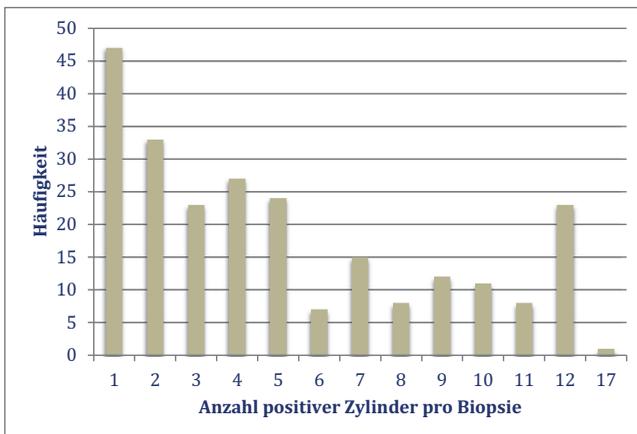


Abbildung 8 : Am häufigsten, zu 19,7%, enthielt nur einer der Stanzzyylinder maligne entartete Zellen.

Positive Zylinder/Biopsie	Häufigkeit	Prozent
1	47	19,7%
2	33	13,8%
3	23	9,6%
4	27	11,3%
5	24	10,0%
6	7	2,9%
7	15	6,3%
8	8	3,3%
9	12	5,0%
10	11	4,6%
11	8	3,3%
12	23	9,6%
17	1	0,4%
Gesamt	239	100%
Fehlend	73	
Gesamte Anzahl der Biopsien mit malignem Ergebnis	312	

Tabelle 8 : Anzahl der positiven Stanzzylinder pro Biopsie

Angaben bezüglich der histologisch pathologischen Bewertung der maligne entarteten Zellen in Form des Gleason Gradings wurden in 218 der 312 malignen Biopsie Ergebnisse gemacht. Am häufigsten, in n=103/218 der Fälle (47,2%), wurde an erster Stelle der Gleason Pattern 3 vergeben. An zweiter Stelle wurde das Gewebe am häufigsten ebenfalls mit dem Gleason Pattern 3 bewertet. Dies geschah in n=91/218 (41,7%) der Fälle. In der Summe wurden der Gleason Score 6 und 7 zu gleichen Teilen, je n=52/218 (23,8%), am häufigsten vergeben (**Tabelle 9**).

Gleason Pattern 1	Häufigkeit	Prozent	Gleason Pattern 2	Häufigkeit	Prozent
1	15	6,9%	1	7	3,2%
2	55	25,2%	2	57	26,1%
3	103	47,2%	3	91	41,7%
4	31	14,2%	4	52	23,9%
5	14	6,4%	5	11	5,0%
Gesamt	218	100%	Gesamt	218	100%

Gleason Summe	Häufigkeit	Prozent
2	3	1,4%
3	16	7,3%
4	25	11,5%
5	39	17,9%
6	52	23,8%
7	52	23,8%
8	22	10,1%
9	9	4,1%
10	0	
Gesamt	218	100%

Tabelle 9 : Verteilung der Gleason Pattern und Gleason Scores

Der Differenzierungsgrad der entarteten Zellen wurde in 305 von 312 histologischen Befunden beschrieben. Demnach waren n=56/305 (18,4%) der gefundenen Karzinome gut differenziert (GI), n=156/305 (51,1%) mittelgradig differenziert (GII) und n=93/305 (30,5%) niedrig differenziert (GIII) (**Abbildung 9**).

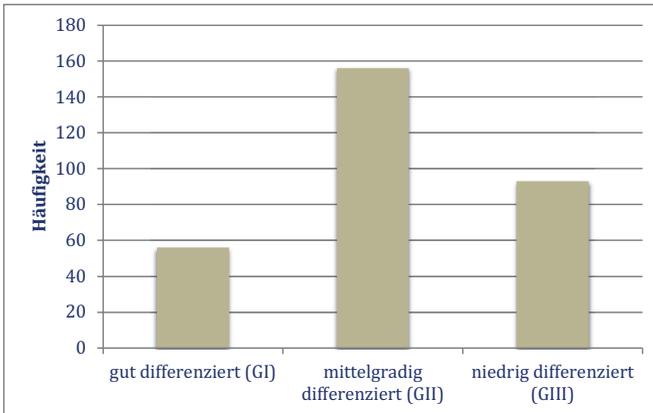


Abbildung 9: Verteilung der Differenzierungsgrade

4.6 Charakterisierung der benignen Biopsie Befunde

Eine histopathologische Differenzierung der benignen Biopsie Befunde konnte in 446 von 453 benignen Biopsie Ergebnissen erfasst werden (98,4%). Diese Untersuchung ergab, dass in vielen Stanzbiopsien unterschiedliche Differenzierungen nebeneinander vorlagen. Aus diesem Grund werden in der Summe der Häufigkeiten des jeweiligen Subtyps mehr als 100% erreicht. Das Vorliegen einer benignen Prostatahyperplasie wurde in nahezu allen histopathologischen Befunden, $n=439/446$ (98,4%), beschrieben. An einer akuten Entzündung der Prostata litten $n=162/446$ (36,3%) der Männer. Anzeichen einer chronischen Prostatitis fand sich in $n=367/446$ (82,3%) der Fälle. Eine granulomatöse Entzündung wurde bei $n=24/446$ (5,4%) Männern diagnostiziert (**Abbildung 10**).

In geringer Fallzahl, $n=28/446$ (6,3%), wurde die Präsenz einer intraepithelialen Neoplasie beschrieben. Lag eine solche vor, so wurde sie in 75% ($n=21/28$) als low grade Neoplasie und in 25% ($n=7/28$) als high grade Neoplasie bewertet (**Abbildung 11**).

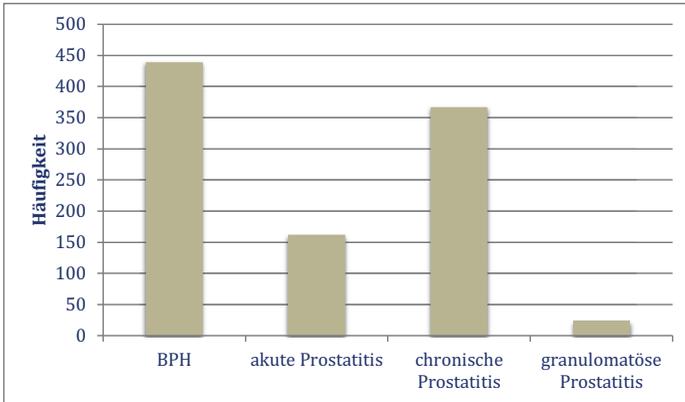


Abbildung 10: Die histopathologische Differenzierung der benignen Biopsie Befunde

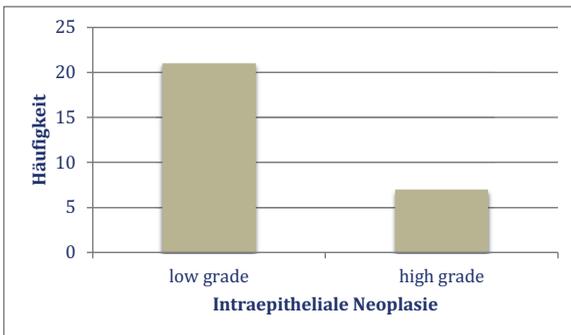


Abbildung 11: Ausprägungen der intraepithelialen Neoplasie

4.7 Der Karzinomstatus in Abhängigkeit zum Alter

Die optimale Früherkennung eines Prostatakarzinoms detektiert organbegrenzte, aggressive Karzinome in Männern mit einer Lebenserwartung von noch mindestens 10-15 Jahren [2]. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Grenze beim biologischen Lebensalter von 75 Jahren gesetzt.

Die Kreuztabelle zeigt, dass in der Darstellung der Beziehung vom Karzinomstatus zum Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Biopsie alle 765 Biopsien ausgewertet werden konnten. In der Gruppe jünger 75 Jahre befanden sich $n=646/765$ Männer (84,4%). Innerhalb dieser 646 Biopsien fanden sich 249 Karzinome und 397 benigne Erkrankungen. In der Gruppe älter 75 Jahre befanden sich $n=119/765$ Männer (15,6%). Die 119 Biopsien gliederten sich in 63 Karzinome und 56 benigne Erkrankungen (**Abbildung 12 und Tabelle 10**).

Innerhalb der Gruppe der Männer, die zum Zeitpunkt der Biopsie älter waren als 75 Jahre, zeigte sich also ein deutlicher höherer Anteil an malignen Diagnosen (52,9% versus 38,5%).

Betrachtet man die Gesamtheit der Männer, bei denen ein Karzinom diagnostiziert worden war ($n=312/765$), waren 79,8% ($n=249/312$) zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 75 Jahre und wären, rein beschränkt auf das biologische Lebensalter, einer kurativen Therapie zugänglich gewesen.

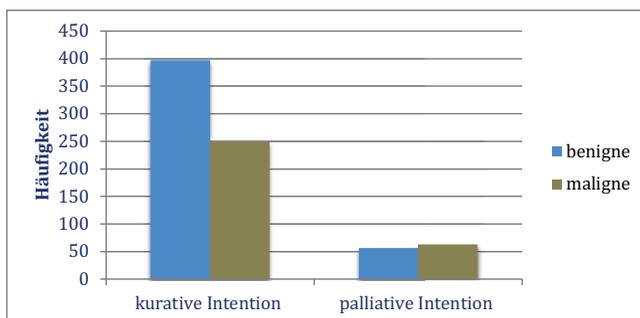


Abbildung 12: Beziehung von Alter zu Karzinomstatus

Karzinomstatus * Klassierung <75 versus > 75 Kreuztabelle

			Klassierung <75 versus > 75		Gesamt
			kurative Intention	palliative Intention	
Ca Status	maligne	Anzahl	249	63	312
		% innerhalb von Ca Status	79,8%	20,2%	100,0%
		% innerhalb von Klassierung <75 versus > 75	38,5%	52,9%	40,8%
		% der Gesamtzahl	32,5%	8,2%	40,8%
	benigne	Anzahl	397	56	453
		% innerhalb von Ca Status	87,6%	12,4%	100,0%
		% innerhalb von Klassierung <75 versus > 75	61,5%	47,1%	59,2%
		% der Gesamtzahl	51,9%	7,3%	59,2%
Gesamt		Anzahl	646	119	765
		% innerhalb von Ca Status	84,4%	15,6%	100,0%
		% innerhalb von Klassierung <75 versus > 75	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	84,4%	15,6%	100,0%

Tabelle 10 : Die Altersverteilung in Bezug auf den Karzinomstatus

4.8 Logistische Regression

Mithilfe der logistischen Regression lassen sich Wahrscheinlichkeiten berechnen. In der vorliegenden Arbeit sollte anhand der Konstellation der vorab bestimmten Parameter berechnet werden, wie hoch die Wahrscheinlichkeit liegt, dass in dieser Stanzbiopsie ein Karzinom gefunden wird. Die Parameter, welche auf einen möglichen Kausalzusammenhang mit der Diagnose Prostatakarzinom in der Biopsie hin untersucht werden sollten, waren das Alter des Patienten, der PSA Wert im Serum, die Größe der Prostata im Ultraschall sowie der Befund der rektalen Untersuchung.

Da in vergleichbaren Arbeiten die Wahrscheinlichkeit gesucht wurde, mit der eine Primärbioptie ein positives Ergebnis, sprich die Diagnose Prostatakarzinom, erbrachte, wurden auch in der vorliegenden Arbeit für die logistische Regression nur die Datensätze der 650 Primärbioptien verwendet.

Aufgrund fehlender Werte standen 427 alle vier Parameter enthaltenden Datensätze zur Berechnung des endgültigen Modells zur Verfügung. Innerhalb dieser 427 Biopsien fanden sich 271 benigne und 156 maligne Ergebnisse. Die empfohlene Indikation zur Biopsie hatte also zu 63.5% ein benignes Ergebnis und zu 36.5% ein Karzinom zur Konsequenz, was einer Spezifität von 36,5% entspricht.

Nach der Testung jeder einzelnen Variable hinsichtlich ihrer Relevanz in der logistischen Regression wurden anschließend alle vier Variablen gemeinsam auf ihre Fähigkeit als Prädiktoren hin überprüft. Keine der vier Variablen wies einen Signifikanzwert >0.05 auf, was bedeutet, dass alle Variablen sehr gute Prädiktoren darstellten (**Tabelle 12**).

4.8.1 Das Alter des Patienten als Prädiktor

In die Analyse einbezogen wurden 637 Datensätze. Diese gliederten sich in 273 maligne und 364 benigne Ergebnisse der Biopsien. Wählte man das Alter als Prädiktor, so gelang es dem Modell beim Trennwert 0,50 ;45 aus 273 Malignomen richtig zuzuordnen. Dies entsprach einem korrekten Prozentsatz von 16,5% richtiger Antworten. Auf der anderen Seite konnte die Mehrheit der benignen Ergebnisse korrekt vorhergesagt werden, hier lag die Quote richtig vorhergesehener Fälle bei 89,6% ($n=326/364$). Dem Prädiktor Alter wurde im Wald Test ein signifikanter Einfluss bestätigt ($p=0,001$). Insgesamt lag die Trefferquote des Modells bei 58,2%.

4.8.2 Der PSA Wert als Prädiktor

Zur Berechnung des Einflusses des PSA Wertes umfasste der Datensatz 560 Fälle. Diese beinhalteten 213 Malignome und 347 benigne Erkrankungen. Mit dem PSA Wert als Prädiktor wurden beim Cut Off von 0.50 29,1% ($n=62/213$) der Karzinome korrekt vorhergesagt und 94,5% ($n=328/347$) der benignen Biopsie Ergebnisse. Insgesamt wies das Modell eine Quote von 69,6% richtiger Vorhersagen auf. Der PSA Wert wurde als signifikant bewertet ($p=0,000$).

4.8.3 Der TRUS Wert als Prädiktor

In die logistische Regression, welche den TRUS Wert als Prädiktor untersuchte, gingen 525 Datensätze ein. Diese beinhalteten 190 Karzinome und 335 benigne Histologien. Es gelang, 4,2% ($n=8/190$) der Karzinome richtig zuzuordnen und 98,8% ($n=331/335$) der benignen Erkrankungen (Trennwert 0,50). Insgesamt verfügte das Modell über eine Rate von 64,6% korrekter Zuordnungen. Auch dem TRUS Wert bestätigte der Wald Test statistische Signifikanz ($p=0,000$).

4.8.4 Der rektale Tastbefund als Prädiktor

Schließlich wurde der rektale Befund in seiner Funktion als alleiniger Prädiktor des Biopsie Ergebnisses untersucht. Hier gingen 458 Fälle in die Analyse ein, darunter 165 Karzinome und 293 benigne Ergebnisse. Dem Modell gelang unter der Annahme des Trennwertes 0,50 eine korrekte Zuordnung von 63% (n=104/165) der malignen Erkrankungen und von 71,3% (n=209/293) der benignen Biopsie Ergebnisse. Insgesamt konnten mit Hilfe des Tastbefundes als Prädiktor 68,3% der Fälle korrekt zugeordnet werden. Der rektale Tastbefund wurde als signifikant bewertet (p=0,000).

4.8.5 Die Parameter in Kombination als Prädiktoren

In der Regressionsanalyse, die alle vier Variablen mit einbezog, konnten 77.8% aller Fälle richtig zugeordnet werden (Akkuratesse). Die Vorhersagekraft der Kombination der Parameter war also den jeweils einzelnen Parametern überlegen. Erreicht wurde eine Spezifität von 0,91 und eine Sensitivität von 0,55, das Modell ordnete 246 der 271 benignen Fälle sowie 86 der 156 malignen Fälle korrekt zu. Diese Zuordnung geschah unter der Annahme, dass sich der Trennwert bei 0.50 befand (**Tabelle 11**).

Der Trennwert gibt an, ab welchem Wert der Patient einer bestimmten Kategorie zugeordnet wird. Errechnete das Modell eine Wahrscheinlichkeit <0.50, so wurde der Patient der benignen Kategorie zugeordnet. Lag die errechnete Wahrscheinlichkeit >0.50, so erfolgte die Einteilung in die maligne Kategorie.

	Vorhersagewert			
Beobachtet	Karzinom Status		Prozentsatz richtig	
	benigne	maligne		
Karzinom Status	benigne	246	25	90,8
	maligne	70	86	55,1
Gesamtprozentsatz			77,8	

Der Trennwert ist 0,500

Tabelle 11: Klassifikationstabelle der multivariaten logistischen Regression bei einem Trennwert von 0,500

4.8.6 Die Regressionsgleichung

	B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Alter	0,045	0,016	7,569	1	0,006	1,046
PSA Wert	0,096	0,018	28,333	1	0,000	1,101
TRUS Wert	-0,034	0,007	23,682	1	0,000	0,967
Rektaler Tastbefund	-0,999	0,244	16,687	1	0,000	0,368
Konstante	-2,754	1,083	6,468	1	0,011	0,064

Tabelle 12: Die Variablen in der Gleichung der multivariaten Regressionsanalyse

Diese Tabelle zeigt die Regressionskoeffizienten (B) und die entsprechenden Odd Werte, deren entlogarithmierte Form ((Exp(B)).

Mithilfe der Regressionskoeffizienten kann man die Regressionsgleichung aufstellen, welche die Berechnung der Wahrscheinlichkeit des Karzinomnachweises ($p(y=1)$) in der Biopsie möglich macht. Sie lautet:

$$\text{logit} = (-2.754) + (0.045 * \text{Alter}) + (0.096 * \text{PSA-Wert}) + ((-0.034) * \text{TRUS Wert}) \\ + ((-0.999) * \text{rektaler Befund})$$

mit : rektaler Befund suspekt = 0 und unauffällig = 1

Gefolgt von:

$$p(y=1) = \frac{e^{\text{logit}}}{1 + (e^{\text{logit}})}$$

4.8.7 Interpretation der Odd Werte (Exp(B))

Aus den Odd Werten lassen sich zweierlei Schlüsse ziehen. Zum einen geben sie die Richtung an, in die sich die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein eines Karzinoms durch Veränderungen des Parameters bewegt.

Ein Odd Wert von 1 würde bedeuten, dass die Variable keinen Einfluss nimmt. Liegt der Odd Wert über 1, besteht eine positive Korrelation, liegt er unter 1, so besteht ein negativer Zusammenhang.

Betrachtet man die vorliegenden Ergebnisse, bedeutet dies konkret:

Die Wahrscheinlichkeit, dass in der Biopsie ein Karzinom diagnostiziert wird, ist umso höher, wenn der Patient einen suspekten Tastbefund aufweist, je älter er ist, je höher der PSA Wert liegt und je kleiner die Prostata im TRUS gemessen wird.

Die zweite Interpretation, die die Odd Werte zulassen, ist die Höhe des Einflusses des Parameters. Je weiter der Wert von 1 entfernt liegt, desto größer ist der Einfluss, der von der Variablen ausgeht.

Den größten Einfluss in der logistischen Regression nahm bei Betrachtung der Odd Werte das Ergebnis der rektalen Untersuchung (Odd Wert 0,368).

An zweiter Stelle steht der PSA Wert (Odd Wert 1,101), welcher auch bereits in der deskriptiven Statistik bei malignem Ergebnis der Biopsie im Median signifikant höher lag als bei benigner Histologie (11.8 ng/ml versus 7.6 ng/ml).

Höheres Alter (Odd Wert 1,046) wurde als Hauptrisikofaktor für ein Prostatakarzinom bestätigt [2], [71].

Bei einem Karzinom war die Prostata in der Volumetrie im Median kleiner als bei einer benignen Erkrankung (32ml versus 40ml). Auch diese Richtung des Einflusses wurde in der logistischen Regression bestätigt (Odd Wert 0,967).

4.8.8 ROC Kurve

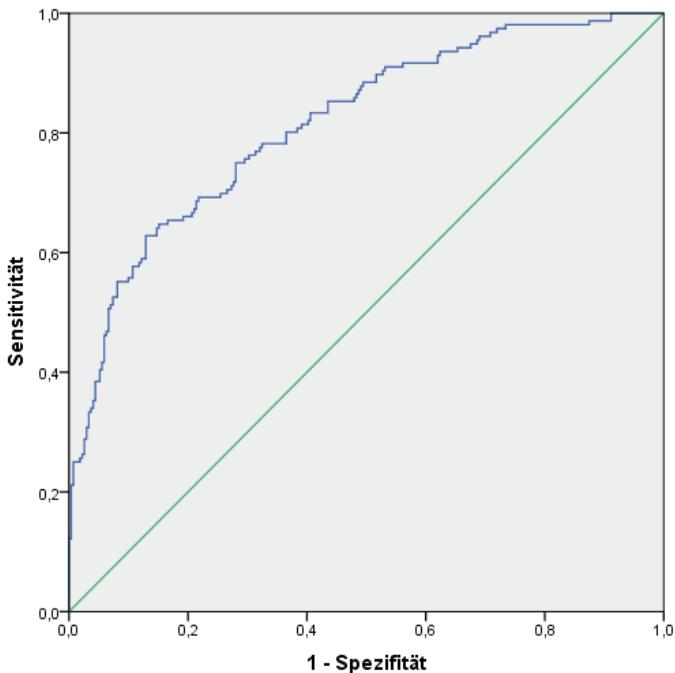


Abbildung 13: ROC Kurve

Die ROC Kurve spiegelt die Eigenschaft der logistischen Regression in ihrer Funktion als Klassifikator wider. Sie entsteht dadurch, dass für jede mithilfe der Regressionsgleichung berechnete Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Karzinoms in der Biopsie die resultierende Richtig-Positiv (Sensitivität) und Falsch-Positiv (1-Spezifität) Rate als Punkt markiert wird.

Die Fläche unter der Kurve beträgt 0.816 (95% Konfidenzintervall 0.774 bis 0.858).

Betrachtet man die Klassifikationstabelle der Regressionsanalyse (**Tabelle 11**), so bedeutet dieses: erfolgt eine Biopsie bei einer errechneten Wahrscheinlichkeit von 0,50, fände man 55% der Karzinome und 91% der benignen Erkrankungen.

Der optimale Trennpunkt, an dem die Summe aus Sensitivität und Spezifität maximal ist, lag bei 0,45. An diesem Punkt wurden vom Modell 62% der Karzinome und 87% der benignen Erkrankungen korrekt zugeordnet.

Unter zu Hilfenahme der logistischen Regression sollte die Effizienz der Prostatakarzinomvorsorge verbessert werden. Es galt, den höchstmöglichen Anteil der Karzinome finden, ohne die Patienten mit benignen Erkrankungen einer Biopsie zuführen zu müssen.

Um 95% der Karzinome mithilfe der Regressionsgleichung zu detektieren, müsste man eine Stanzbiopsie ab einer Wahrscheinlichkeit von 0,15 durchführen. Bei diesem Trennwert liegt die Sensitivität bei 0,95, die Spezifität bei 0,31. Gleichzeitig hätte man also 31% der Patienten mit benigner Diagnose eine Biopsie erspart. Konkret bedeutet das im vorliegenden Datensatz, dass bei 84 Männern mit benigner Diagnose keine Biopsie durchgeführt worden wäre.

4.8.9 Nomogramm

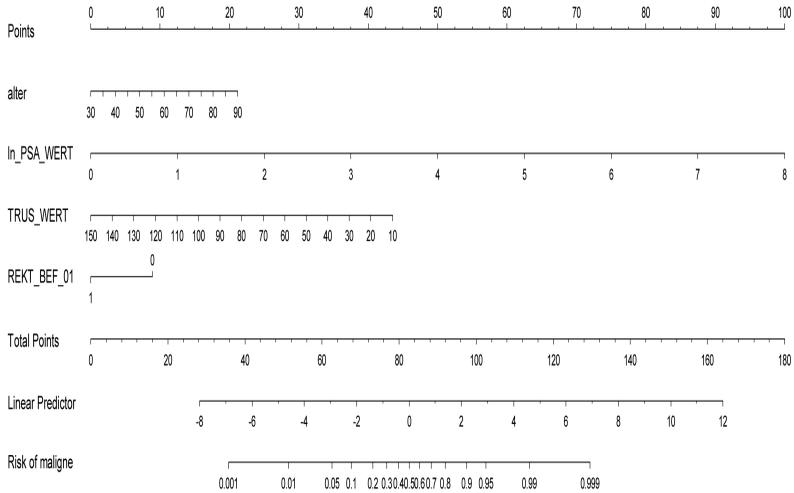


Abbildung 14: Nomogramm basierend auf der logistischen Regression

5 Diskussion

5.1 Patientenkollektiv

Die für die vorliegende Arbeit verwendeten Daten stammen von Männern, die sich in den Jahren 2000 bis 2006 in urologischer Behandlung in der Universitätsklinik Gießen befanden. Der Hauptanteil der Männer, 25,2% (n=193/765), war zum Zeitpunkt der Konsultation zwischen 65 und 70 Jahren alt. Die Patienten, bei denen ein Prostatakarzinom diagnostiziert worden war, waren im Median 67,9 Jahre und damit signifikant älter als die Patienten, die an einer benignen Erkrankung litten und zum Zeitpunkt der Biopsie zur Diagnosestellung im Median 66,2 Jahre alt gewesen waren.

Das beobachtete Patientenkollektiv lässt sich mit den vom Robert Koch Institut veröffentlichten Daten des Krebsregisters dieser Jahre vergleichen, so wurde für die Jahre 2005 und 2006 ein mittleres Erkrankungsalter für das Prostatakarzinom von 69 Jahren postuliert [95]. Im Jahre 2008 wurde für das Land Hessen ein mittleres Erkrankungsalter von 70 Jahren angegeben [67]. Das gemeinsame Krebsregister Berlins und der Neuen Bundesländer zeigte, dass das Prostatakarzinom in der Altersgruppe von 65 bis 69 Jahren im Vergleich mit anderen Altersgruppen mit 29% den höchsten Anteil an allen Krebsneuerkrankungen im Jahr 2006 verzeichnete [68].

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 40,8% (n=312/765) aller untersuchter Männer ein Karzinom nachgewiesen, 59,2% (n=453/765) der Männer hatten eine benigne Erkrankung. Die Indikation zur Biopsie zum Ausschluss eines Prostatakarzinoms fußte auf einem auffälligen Befund in der rektalen Untersuchung, einem PSA Wert größer oder gleich 4 ng/ml oder beidem. Auch in dem für die logistische Regressionsanalyse verwendeten Datensatz, welcher aufgrund fehlender Werte hatte reduziert werden müssen, fanden sich zu 36,5% Karzinome und zu 63,5% benigne Erkrankungen der Prostata.

Diese Verteilung mit dem hohen Anteil an Biopsien mit benignem Ergebnis, welche jedoch gemäß vorangegangenen, vor allem PSA Wert basiertem, Screening indiziert gewesen waren, bestätigte sich durchgehend in der Literatur.

In einer Arbeit von Clark et al zur Wertigkeit klinischer Parameter als Prädiktoren einer positiven Prostatabiopsie wurde bei 41% der insgesamt 1330 untersuchten Männer ein Karzinom diagnostiziert, 59% der Männer wiesen benigne Befunde auf [93].

Palmerola et al beobachteten 2012 in einer Studie zur Wertigkeit der rektalen Untersuchung zur Karzinomdetektion in einer etwa gleich großen Kohorte von 806 Männern in 38% (n=306) der Fälle Prostatakarzinome, während die Männer in 62% (n=500) benigne erkrankt waren [87]. Die Kriterien, die zur Entnahme einer Biopsie führten, waren dieselben, welche auch dieser Arbeit zu Grunde lagen [87]. Im Übrigen beschrieben die Autoren, dass 64% der untersuchten Patienten (n=516) vor der Biopsie einen normalen Tastbefund hatten, während zu 36% (n=290) suspekta Befunde beschrieben worden waren [87]. Ähnliche Relation wurde auch in der vorliegenden Arbeit gefunden, 62,4% (n=345/553) der Tastbefunde waren unauffällige und 37,6% (n=208/553) waren suspekt.

Luboldt et al untersuchten 1115 Männer auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms und konnten die Diagnose in 23,5% der Fälle bestätigen [82]. Die Indikation zur Biopsie war auch in dieser Studie ein suspekter Befund in der rektalen Untersuchung, ein PSA bei mindestens 4 ng/ml oder die Kombination aus beidem [82]. Die vergleichsweise niedrige Detektionsrate in dieser Studie erklärt sich womöglich dadurch, dass in 46% der Fälle weniger als sechs Stanzzyylinder pro Biopsie entnommen worden waren, in 47% sechsfach biopsiert wurde und nur in 7% der Fälle mehr als sechs Stanzzyylinder untersucht worden waren [82]. In der vorliegenden Arbeit wurden zu 75,5% zwölf Stanzzyylinder entnommen. Sechsfach oder weniger wurde nur in 2,6% der Fälle biopsiert. Zudem hatten wir beobachten können, dass, im Falle eines malignen Biopsie Ergebnisses, am häufigsten, das heißt zu 19,7%, nur ein Stanzzyylinder der gesamten Biopsie tumortragend gewesen war. In 64,4% der tumordetektierenden Biopsien enthielten einer bis fünf Zylinder maligne Zellen. Die Chance, ein kleines, organbegrenzt Karzinom durch eine Biopsie zu finden, wird sich also durch eine höhere Anzahl entnommener Zylinder erhöhen.

Borden et al, welche sich auf den Stellenwert der digital-rektalen Untersuchung in der Detektion von Prostatakarzinomen fokussiert hatten, fanden innerhalb einer etwa gleich großen Gruppe von 790 Männern zu 41% (n=320) Karzinome und zu 59% (n=470) benigne Erkrankungen [125]. Auch hier waren der Biopsie die gleichen Indikationen vorausgegangen wie in der vorliegenden Arbeit [125].

5.2 Verteilung der PSA und TRUS Werte

53,1% der untersuchten Patienten wiesen vor Biopsie einen PSA Wert zwischen 4 und 10 ng/ml auf, im Bereich von 0 bis 4 ng/ml befanden sich 8,4% der Werte und auf die Spanne zwischen 10 und 100 ng/ml entfielen 35,8% der gemessenen PSA Werte. Ein PSA Wert größer 100 ng/ml wurde bei 2,7% der Männer gemessen.

Eine Arbeit von Potter et al, welche die Bedeutung von Alter, PSA Wert und rektalem Tastbefund für die Detektion eines Karzinoms untersuchte, fand 18,9% der PSA Werte im Bereich von 0 bis 4 ng/ml, 58,8% im Bereich von 4 bis 10 ng/ml und 22,3% im Bereich von 10ng/ml bis zum maximalen Wert von 118 ng/ml [112]. Das beschriebene Patientenkollektiv hatte eine Indikation zur Biopsie, welche neben den auch in der vorliegenden Arbeit geltenden Kriterien zusätzlich die PSA velocity und eine positive Familienanamnese mit eingeschlossen hatte [112].

Waren in unserem Datensatz die PSA Werte zwischen 0 und 10 ng/ml in deutlicher Mehrheit mit einem benignen Befund assoziiert, so war die Verteilung in unserem Patientenkollektiv zwischen 10 und 100 ng/ml nahezu ausgeglichen. In 47,7% gingen die PSA Werte dieses Bereichs mit einem Prostatakarzinom einher und in 52,3% mit einer benignen Erkrankung. PSA Werte größer 100 ng/ml, zu 2,7% vorhanden, waren vollständig mit einem Karzinom assoziiert.

Gerstenbluth et al beschäftigten sich 2002 mit der Frage, ob es, analog zum Grenzwert für das PSA in niedrigen Bereichen, einen oberen Grenzwert gibt, ab dem die Diagnose eines Prostatakarzinoms gesichert ist [110]. Sie untersuchten die Rate an detektierten Prostatakarzinomen bei Männern mit einem PSA Wert ab 20 ng/ml [110]. Hierzu griffen sie auf Patientendaten zurück, welche einem Kollektiv von 1250 Männern zugehörig waren, bei denen eine 8- bis 12-fache Stanzbiopsie indiziert gewesen war aufgrund eines suspekten Tastbefundes und/oder einem PSA Wert von mindestens 4 ng/ml [110]. Nur 187 dieser Männer, das entspricht 15%, wiesen ein PSA von größer oder gleich 20 ng/ml auf [110]. Von diesen 187 Männern hatten laut Gerstenbluth et al jedoch 163 Männer, das entspricht 87,2%, ein Karzinom [110]. Diese Rate an Karzinomfindung erscheint ungewöhnlich hoch.

In einer Übersichtsarbeit von Börgermann et al wird die Rate an Prostatakarzinomen in den PSA Bereichen ab 10 ng/ml mit 30-50% angegeben [65]. Auch Catalona et al formulierten,

dass die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Karzinoms ab einem PSA Wert von 10 ng/ml bei 50% läge [75]. Diese Ergebnisse decken sich mit den von uns erhobenen Daten.

Eine nach wie vor nicht zu beantwortende Frage betrifft die Existenz eines optimalen Grenzwertes für das PSA, ab dem man eine Biopsie empfehlen sollte. Aktuell genutzt wird der von Catalona et al. etablierte Wert von 4 ng/ml [75]. Thompson et al. untersuchten im Rahmen des Prostate Cancer Prevention Trial 2950 Männer, die einen PSA Wert kleiner 4 ng/ml und gleichzeitig keinen suspekten Tastbefund aufwiesen, auf die Präsenz eines Prostatakarzinoms [69]. Die Rate an detektierten Karzinomen in einer sechsfachen Biopsie betrug 15,2% [69].

Ahyai et al wählten den gleichen Ansatz wie Thompson et al [69] und fanden in einer Population von 855 Männern in 23,1% Prostatakarzinome [80]. Sie führten in 60,5% der Fälle zehnfache Biopsien aus [80].

Auch in der vorliegenden Arbeit, welche nicht ausschließlich auf niedrige PSA Bereiche fokussiert war, betrug der Anteil der Karzinome im PSA Bereich zwischen 0 und 4 ng/ml 15,8%. Bemerkenswert ist jedoch, dass in den beiden Studien von Thompson et al [69] und Ahyai et al [80] Männer biopsiert wurden, welche im Rahmen des konventionellen Screenings keine Indikation zur Biopsie gehabt hätten. Hierdurch erscheint die Rate an detektierten Karzinomen noch gewichtiger. In unserer Population hatte immerhin ein suspekter Tastbefund in Kombination mit einem PSA zwischen 0 und 4 ng/ml zu der Biopsie geführt.

Je größer die Prostata in der sonographischen Volumetrie erschien, desto eher war sie mit einer benignen Erkrankung assoziiert. Der höchste Anteil an Karzinomen, 49,1%, fand sich in physiologischen Prostatae. Im Bereich der Volumina zwischen 25 und 60 ml lag zu 64,6% eine benigne Erkrankung vor, im Bereich über 60 ml war die Diagnose zu 83,9% benigne. Wurde ein Karzinom diagnostiziert, so war die Prostata in der Ultraschall Untersuchung signifikant kleiner mit 32 ml versus 40 ml ($p < 0,05$).

Die gleiche Relation wurde 2007 von Bruno et al beschrieben, unter den untersuchten 1072 Patienten fand sich eine durchschnittliche Größe von 62 ml bei einer benignen Erkrankung im Gegensatz zu einer mittleren Größe von 46 ml begleitend zu einem detektierten Karzinom [83]. Bei einer Arbeit von Stephan et al betrug die Größe der Prostata im transrektalen Ultraschall im Median 30 ml bei Vorliegen eines Malignoms gegenüber 43 ml bei benigner Hyperplasie [94]. Borden et al zeigten in ihrer untersuchten Patientengruppe von 790 Männern, dass die Prostata im Falle eines malignen Biopsie Ergebnisses zuvor im Median 36,7 ml maß und damit

signifikant kleiner gewesen war als bei benigner Erkrankung [125]. Bei benignem Ergebnis der Biopsie hatte man zuvor eine Größe von 45,3 ml gemessen [125].

5.3 Rektale Untersuchung

In der vorliegenden Arbeit betrug die Sensitivität der digital-rektalen Untersuchung 59%, die Spezifität lag bei 74%.

In einer Metaanalyse untersuchten Mistry et al die Qualifikation von PSA und digital-rektaler Untersuchung als Screening Marker für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms [3]. Zu diesem Zweck wurden 13 Studien ausgewählt, in diesen betrug die Sensitivität für die rektale Untersuchung im Schnitt 53,2% [3]. Die Spezifität dieser Untersuchung betrug 83,6% [3]. Hoogendam et al fanden in ihrer Metaanalyse, die 14 Studien beinhaltet, eine Sensitivität von 59% und eine Spezifität von 94% [79].

Trotz der Subjektivität dieser Untersuchung, die eine gewisse Spannweite der gefundenen Ergebnisse erklärt, sind die vorliegenden Daten vergleichbar mit den Ergebnissen beider großen Metaanalysen.

5.4 Karzinomstatus und Alter

Um einen kurativen Therapieansatz anbieten zu können, muss nicht nur das zu behandelnde Karzinom gewisse Kriterien erfüllen, auch der betroffene Patient sollte für eine solche Therapie in Frage kommen. Neben bestehenden Grunderkrankungen spielt auch das Alter des Mannes und die damit verbundene Lebenserwartung eine gewisse Rolle. Allein auf das biologische Lebensalter als Kriterium beschränkt, wurde eine Grenze in der vorliegenden Arbeit bei 75 Lebensjahren gezogen. 84,4% aller biopsierten Männer waren jünger als 75 Jahre. Innerhalb dieser Gruppe lag zu 38,5% ein Karzinom und zu 61,5% eine benigne Erkrankung vor. Luboldt et al wählten für ihre Studie dasselbe Alter als obere Grenze und fanden eine Verteilung von 23,5% Karzinomen und 76,5% benignen Erkrankungen [82]. Die Kriterien, die zur Entnahme einer Biopsie geführt hatten, waren ebenfalls dieselben [82]. Die Ursache der vergleichsweise niedrigen Karzinomdetektionsrate wurde bereits diskutiert.

Die steigende Inzidenz von Prostatakarzinomen mit zunehmendem Alter [1], [67], [68], die das Alter zum Hauptrisikofaktor für das Prostatakarzinom machen [2], [71], wird durch das gefundene Verhältnis von Karzinom und benigner Erkrankung in unserem Datensatz bei

Männern über 75 Jahren deutlich. In dieser Altersgruppe lag zu 52,9% ein Karzinom und zu 47,1% eine benigne Diagnose vor.

Diese Verteilung betrachtend sollte man die Problematik der Überdiagnose nicht unerwähnt lassen. Das PSA-basierte Screening findet auch Karzinome, die klinisch inapparent geblieben und aufgrund derer die Männer nicht verstorben wären [2], [118], [119]. Im Rahmen der ERSPC publizierte Daten zeigen, dass die Rate an Überdiagnosen mit dem Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in positiver Korrelation verläuft [119]. Betrug das Alter zum Zeitpunkt des Screenings 55 Jahre, so lag die Rate an Überdiagnosen bei 27% [119]. War der Mann zum Zeitpunkt des Screenings 75 Jahre alt, so war dies mit einer Überdiagnose-Rate von 56% vergesellschaftet [119].

In einer Studie von Draisma et al, bezogen auf Daten aus 15 Jahren PSA-basiertem Screening in der US-amerikanischen Bevölkerung, werden Überdiagnose-Raten von 23-42% angegeben [118].

Aber kann man sich sicher sein, dass ein detektiertes Karzinom klinisch inapparent bleibt und für den Patienten keine Einschränkung seiner Lebenszeit bedeutet? Sun et al werteten 2014 die Daten von mehr als 67000 Männern aus im Hinblick auf die Effektivität von radikaler Prostatektomie, Radiotherapie und abwartender Haltung in Bezug auf das Überleben bei Patienten mit nicht metastasiertem Prostatakarzinom [124]. Sie konnten zeigen, dass die radikale Prostatektomie bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die beste Therapieoption darstellte [124]. So wiesen Patienten nach chirurgischer Therapie sowohl die höchste 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate als auch die niedrigste karzinomspezifische Mortalitätsrate auf [124]. Umgekehrt war abwartendes Verhalten bei Männern mit einer Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren bei Diagnosestellung die Therapieoption, die für den Patienten mit der niedrigsten Chance auf Überleben und der höchsten, karzinomspezifischen Mortalität vergesellschaftet war [124]. Sowohl die chirurgische als auch die Radiotherapie bedeuteten einen etwa gleichwertigen Benefit für diese Patienten [124].

Die Früherkennung einer Krankheit mit potentiell letalem Ausgang zielt primär darauf ab, diese Erkrankung in einem Stadium zu diagnostizieren, indem sie noch heilbar ist.

In unserem Patientenkollektiv betrug das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose Prostatakarzinom im Median 67,9 Jahre. Insgesamt waren 79,8% aller Männer, bei denen eine maligne Erkrankung diagnostiziert wurde, jünger als 75 Jahre. Die Ergebnisse von Sun et al betrachtend

[124], scheint die Erkrankung bei unseren Patienten zu einem Zeitpunkt entdeckt, an dem eine kurative Therapie durchaus als Option zu betrachten ist.

5.5 PSA, TRUS und PSA Dichte in Abhängigkeit zum Karzinomstatus

Bei einem malignen Befund in der Biopsie war der PSA Wert zuvor im Median mit 11,8 ng/ml signifikant höher im Vergleich zu einem Median bei 7,6 ng/ml begleitend zu einer benignen Diagnose ($p < 0,05$). Gleiche Relation wurde 2005 von Stephan et al beobachtet; so betrug der PSA Wert eines Karzinoms vor Biopsie im Median 8,2 ng/ml [94]. Bei einer benignen Erkrankung wurde vor Gewebeentnahme ein PSA Wert im Median bei 5,9 ng/ml gemessen [94]. Ein maximaler PSA Wert von 20 ng/ml als obere Grenze dieser Studie mag die im Vergleich geringeren absoluten Werte erklären [94].

Auch in den niedrigen PSA Bereichen zwischen 0 und 4 ng/ml fanden Thompson et al bereits einen im Vergleich signifikant höheren PSA Wert bei malignem Biopsie Ergebnis [69].

Die PSA Dichte wird in ihrer Eigenschaft zur Detektion von Prostatakarzinomen gerne als zusätzlicher Entscheidungsfaktor zu Rate gezogen. In der vorliegenden Arbeit war die PSA Dichte bei Vorliegen eines Karzinoms im Median mit 0,33 signifikant höher im Vergleich mit den benignen Erkrankungen ($p < 0,05$). Bei diesen lag die PSA Dichte im Median bei 0,17.

In einer Studie von Benson et al betrug die PSA Dichte, die mit einem Karzinom assoziiert war, im Mittel 0,581 [84]. Bei den benignen Erkrankungen konnte eine PSA Dichte von 0,044 errechnet werden [84]. Allerdings lag diesen Ergebnissen nur ein sehr kleines Patientenkollektiv mit 61 Männern zugrunde [84]. Das Volumen der Prostata wurde im Falle eines Karzinoms anhand des Prostatektomiepräparates errechnet, bei den benignen erkrankten Männern wurde das Volumen im MRT bestimmt [84].

Bei Stephan et al fand sich in einer Untersuchung an 1809 Männern eine PSA Dichte von im Median 0,26 in Begleitung eines Karzinoms und einer Dichte von 0,13 im Bezug zu einer benignen Hyperplasie [94]. In die Studie mit eingeschlossen wurden Patienten, welche einen PSA Wert zwischen 2 und 20 ng/ml aufwiesen [94]. Untersucht wurde die Wertigkeit der PSA Dichte zur Differenzierung von benigner Erkrankung und Karzinom in dem erwähnten PSA Bereich [94]. Besonders in den niedrigen PSA Bereichen kleiner 4 ng/ml erwies sich die Dichte als signifikante Hilfe [94].

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse einer Studie von Thompson et al zur Prävalenz von Prostatakarzinomen im Bereich von 0 bis 4 ng/ml [69]. Sie fanden keinen signifikanten Unterschied der PSA Dichte [69].

Einzug in die Leitlinie hat die PSA Dichte als Parameter zur Entscheidungsfindung pro oder contra Prostatabiopsie nicht erhalten [2].

5.6 Logistische Regression

Seit geraumer Zeit werden statistische Verfahren genutzt, um die Effizienz des Prostatakarzinom Screenings zu verbessern. Eines dieser Verfahren ist die logistische Regression. Mit ihrer Hilfe kann die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Ereignisses in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussgrößen berechnet werden [101].

Die Überlegenheit dieser statistischen Verfahren im Vergleich zur Nutzung der Parameter im Einzelnen wurde nachgewiesen [104].

Die Parameter, welche in der vorliegenden Arbeit auf ihre Fähigkeit zur Prädiktion hin untersucht wurden, waren das Alter des Patienten, der PSA Wert im Serum, die Größe der Prostata im Ultraschall sowie das Ergebnis der rektalen Untersuchung.

Diese Parameter werden standardmäßig bis heute bei jedem Patienten erhoben, der sich zur urologischen Diagnostik vorstellt und entsprechen, mit Ausnahme des Prostata Volumens, den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Urologie [2].

Zunächst wurden die Parameter im Einzelnen in der logistischen Regression auf ihre Wertigkeit als Prädiktoren untersucht. Allen wurde statistische Signifikanz bestätigt.

Die sich anschließende Regressionsanalyse basierend auf allen vier Parametern erbrachte einen Gesamtprozentsatz von 77.8% korrekt zugeordneten Fällen, mit einer Sensitivität von 0.55 und einer Spezifität von 0.91. Die Kombination der Parameter ermöglichte eine präzisere Vorhersage des Biopsie Ergebnisses als die Nutzung der Parameter im Einzelnen.

Anhand der ROC Kurve ließen sich die gewünschten Werte für die Sensitivität und Spezifität festlegen.

Der optimale Grenzwert betrug 0,45. Hier erreichte das Modell seine maximale Sensitivität von 0,62 und die gleichzeitig maximale Spezifität von 0,87.

In der Prostatakarzinomvorsorge geht es aber darum, die höchstmögliche Rate an Karzinomen zu detektieren und gleichzeitig den Patienten mit benigner Erkrankung eine Biopsie zu ersparen.

Führt man eine Biopsie durch bei einer errechneten Wahrscheinlichkeit von 0,15, so erreicht das Modell an diesem Punkt eine Sensitivität von 0,95 und eine Spezifität von 0,31. Man detektiert also 95% der Karzinome und hat zu gleicher Zeit 31% unnötige Biopsien vermieden.

Die AUC betrug 0.816 (95% Konfidenzintervall 0.774 bis 0.858).

Das erste Nomogramm wurde 1999 von Eastham et al entwickelt [107]. Untersucht wurde eine Population von 700 Männern, darunter 255 Afroamerikaner [107]. Die Eingangsvariablen der logistischen Regression waren das Alter der Patienten, die Rasse, der rektale Untersuchungsbefund sowie der PSA Wert [107]. Da man nur PSA Werte zwischen 0 und 4 ng/ml sowie nur suspekta Tastbefunde auswählte und überdies ausschließlich 6-fach Biopsien bei einem hohen Anteil (36,4%) afroamerikanischer Männer durchgeführt wurden [107], sind die Ergebnisse nicht gut mit den erhobenen Daten dieser Arbeit vergleichbar. Das Modell erzielte im Übrigen eine gute Diskrimination mit einer AUC von 0.75 [107].

Karakiewicz et al entwickelten 2005 zwei Nomogramme, basierend auf logistischer Regression, zur Prädiktion eines malignen Befundes in einer sechsfachen Prostatabiopsie [106]. Die Eingangsvariablen der ersten Regressionsanalyse waren das Alter, das Ergebnis der rektalen Untersuchung mit den Ausprägungen suspekt oder unauffällig sowie der PSA Wert [106]. Die zweite Regressionsanalyse, entwickelt anhand einer zweiten Patientenkohorte, schloss zusätzlich noch das freie PSA mit ein [106]. Für das PSA wurde eine Obergrenze von 50 ng/ml angegeben [106]. Beide Modelle wurden extern validiert [106]. So erreichte das erste Modell vor der Validierung eine AUC von 0,70, nach Validierung eine AUC von 0,69 [106]. Das zweite Modell wies eine bessere Fähigkeit zur Diskrimination auf, die AUC betrug 0,78 vor Validierung und 0,77 danach [106].

Ein Vorteil dieser Regressionsanalyse im Vergleich zur vorliegenden Arbeit ist sicherlich in der viel größeren Zahl der verwendeten Datensätze zu sehen, welche eine externe Validierung möglich gemacht hatte. Unsere Patientenkohorte war vom Umfang her zu klein, um eine Validierung durchzuführen. Daher kann nicht abschließend beurteilt werden, ob sich die gute AUC von 0,816 hätte reproduzieren lassen.

Die Größe der Prostata im TRUS wurde von Karakiewicz et al nicht als Prädiktor genutzt [106]. Die Autoren argumentierten, dass eine Ultraschalluntersuchung der Prostata in Ihren Institutionen bereits unmittelbar mit der Durchführung einer Biopsie verknüpft sei und sie die Verwendung dieses Parameters daher als unpraktikabel erachtet hatten [106].

Die Verwendung des Anteils des freien PSA hatte jedoch zu einer Verbesserung der Prädiktion geführt [106]. Dieser Parameter wurde hingegen in der vorliegenden Arbeit nicht genutzt, da er zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch sehr unregelmäßig im Rahmen der Karzinomvorsorge erhoben wurde.

Im Patientenkollektiv, welches der Erstellung des ersten Nomogramms diente, betrug die Karzinomdetektionsrate 35,2% [106], in der vorliegenden Arbeit 36,5%.

Die Indikationen zur Biopsie waren dieselben in beiden Arbeiten [106].

Der Anteil suspekter Tastbefunde in dieser Kohorte wird bei Karakiewicz et al mit 37.2% angegeben und lag damit nur knapp unter dem Anteil von 40.5% suspekter Befunde im vorliegenden Datensatz.

Betrachtet man den Einfluss, den die Eingangsvariablen in der logistischen Regression von Karakiewicz et al nahmen, so wurde dem rektalen Tastbefund die höchste Priorität eingeräumt, gefolgt vom PSA Wert, gefolgt vom Alter [106]. Das gleiche Verhältnis hatten auch wir beobachten können. Der Anteil des freien PSA hatte im zweiten Modell von Karakiewicz et al den zweithöchsten Einfluss [106], die Größe der Prostata im TRUS hatte in unserem Modell im Vergleich den niedrigsten Einfluss auf das Ergebnis.

Kawakami et al entwickelten 2008 sowohl Modelle basierend auf logistischer Regression als auch auf artifiziellem neuronalen Netzwerk zur Prädiktion der Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms in einer primären Prostatabiopsie [108].

Sie verglichen Modelle basierend auf den Eingangsvariablen Alter, rektaler Tastbefund, PSA und freies PSA mit Modellen, welche zusätzlich noch die Größe der Prostata und suspektes Erscheinen der Drüse im Ultraschall als Prädiktoren verwendeten [108].

Die logistische Regression war dem artifiziellem neuronalen Netzwerk in dieser Arbeit in allen untersuchten Punkten überlegen [108]. Die zusätzlichen Informationen, welche der transrektale Ultraschall erbrachte, führten zu höheren prädiktiven Eigenschaften [108]. Auch in der vorliegenden Arbeit wurde die Größe der Prostata im TRUS als signifikanter Prädiktor bestätigt.

So erreichte das beste Modell von Kawakami et al, basierend auf logistischer Regression und mit Eingangsvariablen inklusive TRUS, vor externer Validierung eine AUC von 0,804, und danach eine AUC von 0,79 [108]. Trotz der hohen Anzahl an Stanzzyllindern pro Biopsie; Kawakami et al hatten im Median 23 Zylinder entnommen, betrug die Karzinomdetektionsrate 37.2% [108], und damit nur geringfügig mehr als 36.5% in der vorliegenden Arbeit. Dies unterstützt die These, dass eine höhere Anzahl an Stanzzyllindern als 12 Biopsien die Karzinomdetektionsrate nicht signifikant erhöht [22]. Hinzu kommt noch, dass die Autoren angaben, eine Biopsie bereits ab einem PSA Wert von 2.5 ng/ml durchzuführen [108]. Eine Erklärung für die vergleichsweise geringe Anzahl positiver Biopsien könnte sein, dass

Kawakami et al einen Wert von 20 ng/ml als Obergrenze für den PSA Wert definiert hatten [108].

Auch das Modell von Kawakami et al hat gegenüber der vorliegenden Arbeit den Vorteil, dass die zugrundeliegende Patientenkohorte mit 1083 Männern mehr als doppelt so groß war, und damit sowohl eine interne als auch eine externe Validierung an einer zweiten Kohorte von 426 Männern durchgeführt werden konnte [108].

Kawakami et al führten in Ihrer Arbeit an, wie hoch die jeweilige Spezifität Ihrer Modelle bei gegebener Sensitivität von 99%, 97% sowie 95% war [108]. Auf diese Weise konnten Sie zeigen, dass das beste Nomogramm in der Lage war, jeweils 3,9%, 13,5% sowie 18,8% unnötige Biopsien zu vermeiden [108]. In der vorliegenden Arbeit betrug die Spezifität bei den geforderten Sensitivitäten 99%, 97%, 95% jeweils 9%, 27% sowie 31%.

2001 entwickelten Potter et al ein Nomogramm basierend auf logistischer Regression, welches die Eingangsvariablen Alter, PSA Wert und Ergebnis der rektalen Untersuchung verwendete [112]. Anhand der Konstellation der Parameter sollte die Wahrscheinlichkeit für das Auffinden eines Karzinoms in der Biopsie bestimmt werden [112]. Das zugrundeliegende Patientenkollektiv war mit 2054 Männern wieder um ein vielfaches größer als das der vorliegenden Arbeit. Die Indikationen zur Biopsie waren jedoch dieselben, schlossen in der Arbeit von Potter et al jedoch zusätzlich noch die PSA velocity sowie die Familienanamnese mit ein [112]. Die Karzinomdetektionsrate betrug bei Potter et al nur 24,25%, durchgeführt wurden 6-fache Biopsien [112]. Ein suspekter Tastbefund wurde nur in 13,5% erhoben [112]. Trotz der niedrigen Rate an suspekten Tastbefunden, in der vorliegenden Arbeit betrug diese 40,5%; erwies sich der Parameter in der logistischen Regression als entscheidungskräftigster mit einem Odd Wert von 3.68 [112]. Auch in unserer Regressionsanalyse war der rektale Tastbefund der Parameter mit dem größten Einfluss gewesen. Eine Validierung hatte auch bei Potter et al nicht stattgefunden [112]. Eine ROC Kurven Analyse zur Bewertung der Regression in ihrer Funktion als Klassifikator wurde von Potter et al ebenfalls nicht erwähnt, die Ergebnisse wurden in Form eines Wahrscheinlichkeitsnomogramms dargestellt [112].

Garzotto et al entwickelten 2003 ein Modell zur Detektion eines Prostatakarzinoms in der Biopsie basierend auf den Eingangsvariablen PSA Dichte, rektalem Tastbefund, auffälligem Befund im Ultraschall sowie Alter des Patienten [111]. Die Autoren wählten eine obere Grenze von 10 ng/ml für den PSA Wert [111]. Sie argumentierten, dass die Wahrscheinlichkeit, ein Prostatakarzinom in der Biopsie zu detektieren, größer 50% sei, wenn der PSA Wert bei

mindestens 10 ng/ml liegt, und bezogen sich dabei auf die Ergebnisse einer Studie von Catalona et al [75]. Garzotto et al fokussierten sich auf den PSA Bereich zwischen 4 und 10 ng/ml, in diesem Bereich bestünde eine Karzinom Detektionsrate von 25%; die Mehrheit der erhöhten PSA Werte sei mit einer benignen Erkrankung verbunden [111], [113]. Garzotto et al detektierten innerhalb ihres Patientenguts 23,7% Karzinome im PSA Bereich von 0 bis 10 ng/ml [111].

In der vorliegenden Arbeit fanden sich innerhalb des PSA Bereiches 0 bis 4 ng/ml zu 15,8% Karzinome, im Bereich 4 bis 10 ng/ml waren die PSA Werte zu 28,3% mit einem Prostatakarzinom assoziiert. Ab einem PSA Wert von 10 ng/ml betrug Rate an Malignom tragenden Biopsien 47,7%. Die Verteilung, von der Garzotto et al mit Verweis auf verwendete Literatur ausgingen, entsprach der innerhalb unseres Patientenkollektivs.

Der Parameter mit dem stärksten Einfluss in der logistischen Regression war die PSA Dichte [111]. Da dieser Parameter den direkten Quotienten aus PSA Wert und Größe der Prostata im TRUS darstellt, und wir beide Parameter als eigenständige Variablen genutzt hatten, wurde die Dichte von uns nicht als Eingangsvariable gewählt. Unabhängig von der Regressionsanalyse wurde jedoch festgestellt, dass die PSA Dichte im vorliegenden Datensatz bei malignen Erkrankungen der Prostata im Median 0,33 betrug und damit signifikant höher war im Vergleich zum Median von 0,17 bei benignen Erkrankungen.

Bei Garzotto et al wurde die PSA Dichte noch genauer charakterisiert, den höchsten Einfluss in der Regression, assoziiert mit steigendem Karzinom Risiko, hatte die PSA Dichte mit einem Wert größer 0.27 [111].

Der Parameter mit dem zweitgrößten Einfluss in der Regressionsanalyse von Garzotto et al war jedoch auch wieder der rektale Tastbefund [111].

Wieder einen großen Vorteil bedeutete die Größe des Datensatzes, anhand von 927 Patienten wurde die Regressionsanalyse durchgeführt, anhand von 263 Patienten wurde diese intern validiert [111]. Das Modell von Garzotto et al erreichte eine AUC von 0.73.

Schließlich gaben Garzotto et al die Sensitivität und Spezifität ihrer Regressionsanalyse beim Trennpunkt von 10% Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Karzinoms an; sie argumentierten, dies entspräche näherungsweise der Wahrscheinlichkeit für ein Karzinom in der Biopsie bei einem PSA Wert von 4 ng/ml [111]. So fanden sie eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 24% [111]. Vergleicht man dieses Ergebnis mit unserer Regression, so finden wir bei einem Cut Off Wert von 0,10 eine Sensitivität von 98% und eine Spezifität von 15%. Mit unserem Modell würde man also 98% der Karzinome finden, während 15% der

gesunden Patienten eine Biopsie erspart geblieben wäre. Die Detektionsrate wäre bei uns im Vergleich höher, mehr Biopsien hätten allerdings Garzotto et al gespart [111].

Finne et al entwickelten Nomogramme zur Vorhersage einer positiven Prostatabiopsie basierend auf den Eingangsvariablen PSA, Anteil des freien PSA, Volumen der Prostata im TRUS und Ergebnis der rektalen Untersuchung [114]. Das Alter, welches in unserer Regressionsanalyse als Parameter zwar signifikant, aber in seiner Priorität an letzter Stelle stand, wurde bei Finne et al bei fehlender Signifikanz nicht in die Regressionsanalyse aufgenommen [114]. Dies mag darauf zurück zu führen sein, dass Finne et al ausschließlich Männer im Alter von 55-67 Jahren in Ihre Studie eingeschlossen hatten [114]. In unserem Datensatz betrug die Spanne 30 bis 88 Jahre.

Ebenso wählten die Autoren einen engen PSA Bereich, so wurden nur Männer untersucht, welche ein PSA zwischen 4 und 20 ng/ml aufwiesen [114].

Die Verteilung von malignen und benignen Biopsie Ergebnissen zeigte 25,4% Karzinome und 73,6% benigne Erkrankungen, insgesamt wurden 758 Männer untersucht [114]. Es wurden 6-fach Biopsien durchgeführt [114].

Auf die Erstellung einer ROC Kurve wurde verzichtet, das Ergebnis wurde, ähnlich wie bei Potter et al [112], in Form von Wahrscheinlichkeitsnomogrammen dargestellt [114].

In der logistischen Regression nahm der Anteil des freien PSA den größten Einfluss [114], gleiches wurde von Karakiewicz et al [106] beobachtet. Das Ergebnis der rektalen Untersuchung war der Parameter mit dem zweitgrößten Einfluss, gefolgt von PSA und Größe der Prostata im TRUS [114].

Finne et al postulierten, begründet durch die eigens erhobenen Daten, dass der PSA Wert von 4 ng/ml einer Wahrscheinlichkeit von 0,18 errechnet durch ihre Regression entspräche [114]. Sie gaben an, hätte man bei dieser Wahrscheinlichkeit eine Biopsie durchgeführt, so hätte man mithilfe des Nomogramms 84% der Karzinome detektiert, und dabei 55% weniger Biopsien durchgeführt [114]. In unserer Regression hätten wir, beim Cut Off Wert 0,18, 92% der Karzinome detektiert und hätten 38% unnötige Biopsien vermieden.

In der vorliegenden Arbeit betrug die Karzinomdetektionsrate im PSA Bereich 0 bis 4 ng/ml 15,8%. Thompson et al entwickelten 2006 ein Nomogramm, welches die Karzinomwahrscheinlichkeit in einer Biopsie errechnen sollte, abhängig von PSA Werten im niedrigen Bereich [115]. Das Nomogramm entstand im Rahmen des Prostate Cancer Prevention Trial, die verwendete Population bestand aus 5519 Männern, 88,6% dieser Männer hatten PSA

Werte zwischen 0 und 4 ng/ml, nur 11,4% der PSA Werte lagen über 4 ng/ml, und weniger als 1% über 10 ng/ml [115].

Die Karzinomdetektionsrate in der gesamten Population betrug 21,9%, die Detektionsrate im Bereich zwischen 0 und 4 ng/ml 16,5%. Anhand eines Gleason Scores von mindestens 7 definierten die Autoren „high grade“ Karzinome, deren Anteil in der gesamten Population 4,7% betrug [115].

Die Variablen, welche in der logistischen Regression Signifikanz aufwiesen, waren das Ergebnis der rektalen Untersuchung, der PSA Wert, das Vorhandensein mindestens einer vorangegangenen, negativen Biopsie sowie eine positive Familienanamnese für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms [115].

Der Parameter mit dem größten Einfluss auf das Ergebnis war auch in der Regressionsanalyse von Thompson et al das Ergebnis der rektalen Untersuchung mit einem Odd Wert von 2.47 [115]. Den zweitgrößten Einfluss auf das Ergebnis nahm der PSA Wert mit einem Odd Wert von 2.34 [115]. Gleiche Relation konnte in unserer Analyse beobachtet werden.

Das Alter fand aufgrund fehlender Signifikanz keinen Eingang in die logistische Regression, wie auch in der Arbeit von Finne et al [114], [115]. Die Altersspanne der Kohorte von Thompson et al betrug 55 Jahre und älter, 47,1% der Männer waren älter als 70 Jahre [115].

Der Faktor, welcher den drittgrößten Einfluss auf das Ergebnis der Biopsie nahm, war das Vorhandensein von mindestens einer vorangegangenen, negativen Biopsie [115]. War eine solche Biopsie durchgeführt worden, so senkte dies die Wahrscheinlichkeit für die Detektion eines Karzinoms signifikant (Odd Wert 0,64, $p < 0.001$) [115]. Der Datensatz, welcher zur Erstellung der Regressionsanalyse gedient hatte, beinhaltete zu 88,3% primäre Biopsien [115]. Insgesamt erreichte das Modell von Thompson et al eine AUC von 0,702 [115].

5.6.1 Schlussfolgerung

Ein Schwachpunkt unserer Regressionsanalyse ist sicherlich der geringe Umfang des zur Verfügung stehenden Patientenkollektivs und die damit verbundene fehlende Möglichkeit zur Validierung. Dies mindert die gute AUC von 0,816, welche idealerweise durch externe Validierung -der Anwendung unseres Modells in einem anderen Datensatz als jenem, aus dem es entstanden ist- hätte bestätigt werden müssen [20], [104].

Wurde in den verglichenen Regressionsanalysen extern validiert, so war die AUC nach erfolgter Validierung geringer, so gesehen in den zwei Modellen von Karakiewicz et al [106] und bei Kawakami et al [108].

Das Alter des Patienten war in unserer Regressionsanalyse zwar ein signifikanter Prädiktor ($p=0,006$), lag in seiner Gewichtung jedoch an dritter von vier Positionen (Odd Wert 1,046).

Ebenso gesehen wurde dieses im Modell von Garzotto et al [111]. An letzter Stelle in der Priorität stand das Alter in den Modellen von Karakiewicz et al [106] und Potter et al [112]. Keine Signifikanz erreichte der Parameter bei Finne et al [114] und Thompson et al [115]. Ursächlich hierfür könnte sein, dass fortschreitendes Alter nicht nur als Risikofaktor für ein Karzinom fungiert [2], [71], sondern auch wesentlich an der Entwicklung der benignen Erkrankungen beteiligt ist [39], [40].

Aber überschreitet nun die Kombination der Parameter die prädiktiven Eigenschaften des PSA Wertes für sich allein genommen? Für unser Modell gesprochen schon; betrug doch die Trefferquote bei einem Trennwert von 0,50 für den PSA Wert alleine 69,6%. Die Kombination der Prädiktoren erbrachte eine Steigerung der Trefferquote bei gleichem Trennwert auf 77,8%. Kein anderer Parameter in der univariaten Analyse kam dieser Quote näher. In der Regressionsanalyse war der PSA Wert der Parameter mit dem zweithöchsten Einfluss ($p=0,000$; Odd Wert 1,101).

Einen direkten Vergleich zwischen der Vorhersagekraft der Regressionsanalyse und der des PSA Wertes alleine zeigen nur zwei der verglichenen Arbeiten.

Garzotto et al beschrieben die Akkuratessse ihres Modells mit 73%, das PSA alleine hatte eine Vorhersagegenauigkeit von 62% erreicht [111]. Thompson et al gaben die Genauigkeit ihres Modells mit 70,2% an, demgegenüber stellten sie die Trefferquote des PSA Wertes, welche bei

67,8% gelegen hatte [115]. Die Autoren selber schlussfolgerten, dass die gewählten Eingangsvariablen suspekter Tastbefund, positive Familienanamnese und vorangegangene, negative Biopsie im von ihnen gewählten niedrigen PSA Bereich die Sensitivität und Spezifität des PSA Wertes nicht signifikant zu steigern vermochten [115].

Die Größe der Prostata im transrektalen Ultraschall war in unserer Regressionsanalyse zwar der Parameter mit dem geringsten Einfluss (Odd Wert 0.967), wurde jedoch als signifikanter Prädiktor bestätigt ($p=0,000$). Nur Finne et al [114] und Kawakami et al [108] hatten den Parameter als Variable in ihrer logistischen Regression verwendet; bei Kawakami et al hatte die Hinzunahme der Prostatagröße im direkten Vergleich zu einer verbesserten Prädiktionsfähigkeit des Modells geführt [108].

Im Allgemeinen ist die Größe der Prostata nicht irrelevant für die Detektion von Karzinomen. Es werden, wie auch in unserem Datensatz, mehr Karzinome in kleineren Drüsen gefunden [83], [94], [104], [121], [125], und dies scheint nicht nur mit der höheren Wahrscheinlichkeit assoziiert zu sein, durch Biopsien in weniger Gewebevolumen maligne entartete Bereiche zu erfassen [120], [121].

Schließlich hat sich das Ergebnis der rektalen Untersuchung als der Prädiktor mit der höchsten Gewichtung erwiesen ($p=0,000$; Odd Wert 0,368). Ebenfalls höchsten Einfluss auf das Ergebnis der Regressionsanalyse hatte der Parameter in den Modellen von Karakiewicz et al [106], Potter et al [112] und Thompson et al [115] genommen. In den Modellen von Garzotto et al [111] und Finne et al [114] war das Ergebnis der rektalen Untersuchung die Variable mit dem zweithöchsten Einfluss auf das Ergebnis.

Ein Nachteil der rektalen Untersuchung ist ihre Subjektivität und die damit verbundene Untersucher-abhängige Variabilität. Diese fällt jedoch, wie zu erwarten, unter Urologen geringer aus als beispielsweise zwischen Allgemeinmedizinern und Urologen, und scheint in vertretbarem Maß zu sein [122], [123].

Somit hat sich die rektale Tastuntersuchung als einfach durchzuführender, hilfreicher und verlässlicher Parameter, nicht nur innerhalb unseres Patientenkollektivs, sondern auch in anderen Arbeiten, erwiesen [106], [111], [112], [114], [115], [125]. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in der Empfehlung zur Durchführung dieser Untersuchung als Ergänzung zur Bestimmung des PSA Wertes in der Leitlinie wider [2].

6 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist derzeit das häufigste Malignom bei Männern in Deutschland.

Besteht der Wunsch nach Früherkennung, so sollte dem Mann ein PSA Test in Kombination mit einer digital rektalen Tastuntersuchung angeboten werden.

Häufig führt jedoch die eine Biopsie indizierende Konstellation aus PSA Wert und rektalem Tastbefund zum Nachweis einer benignen Veränderung der Prostata.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Effektivität des Prostatakarzinom Screenings in Bezug auf die Detektion von Malignomen an der Urologischen Universitätsklinik Gießen.

Analysiert wurden 765 Stanzbiopsien der Prostata, zu 85% (n=650/765) Erstbiopsien, zu 15% (n=115/765) Folgebiopsien. Das Patientenkollektiv war zwischen 30 und 88 Jahren alt. Zielparameter war das histologische Ergebnis der transrektalen Biopsie.

Als Parameter vor Biopsie Entnahme wurden das Gesamt PSA, der TRUS Wert, das Ergebnis der rektalen Untersuchung und das Alter des Mannes erfasst.

Es wurden n=312/765 (40,8%) Karzinome und n=453/765 (59,2%) benigne Erkrankungen detektiert. Männer, bei denen ein Karzinom diagnostiziert wurde, waren signifikant älter als Männer mit benigner Diagnose (67,9 vs 66,3 Jahre, p=0,011). Die Karzinomdetektionsrate in den PSA Bereichen 0-4 ng/ml, 4-10 ng/ml, 10-100 ng/ml und >100 ng/ml betrug 15,8%, 28,3%, 47,7% und 100%. Mit steigendem Volumen der Prostata erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer benignen Erkrankung, so betrug die Karzinomdetektionsrate in den Bereichen 0-25ml, 25-60ml und >60ml 49,1%, 35,4% und 16,1%. Die Sensitivität der rektalen Untersuchung betrug 0,59, die Spezifität belief sich auf 0,74.

Um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang besteht zwischen der Parameterkonstellation vor Biopsie Entnahme und der Dignität des entnommenen Gewebes, wurden die Datensätze der primären Biopsien einer logistischen Regressionsanalyse unterzogen.

Alle Parameter in der logistischen Regression hatten relevanten Einfluss auf das Biopsie Ergebnis, die höchste Gewichtung hatte der rektale Tastbefund.

Beim Trennwert von 0,50 erreichte das endgültige Modell eine Sensitivität von 0,55 und eine Spezifität von 0,91. Die AUC der ROC Kurve betrug 0,816.

7 Summary

Prostate cancer is at present the most commonly diagnosed cancer in men in Germany.

The recommendation for early detection of prostate cancer includes the measurement of total prostate specific antigen in combination with digital rectal examination.

Often the combination indicating prostate biopsy leads to the detection of benign prostatic disease.

In our study, we investigated the effectiveness of screening for prostate cancer, focussing on finding malignant disease, at the department for urology, Gießen university hospital. Therefore, we analyzed 765 prostate biopsies, in 85% primary biopsies (n=650/765), in 15% following biopsies (n=115/765). Men were between 30 and 88 years of age. Target parameter was the histological finding on prostate biopsy.

Diagnostic variables used were total prostate specific antigen level, prostate volume, result of digital rectal examination (suspicious vs nonsuspicious) and age.

Overall prostate cancer detection rate was 40,8% (n=312/765), whereas 59,2% (n=453/765) of the biopsies showed benign disease. Men diagnosed with prostate cancer were significantly older than men suffering benign disease (67,9 vs 66,3 years of age, p=0,011). Prostate cancer detection rates within PSA ranges 0-4 ng/ml, 4-10 ng/ml, 10-100 ng/ml and >100 ng/ml were 15,8%, 28,3%, 47,7% and 100%. The larger the prostate gland, the higher was the probability of being diagnosed with benign prostatic disease. Prostate cancer detection rates within TRUS ranges 0-25 ml, 25-60ml and >60ml were 49,1%, 35,4% and 16,1%. The sensitivity of the digital rectal examination was 0,59, the specificity of the examination was 0,74.

To figure out whether combining the diagnostic variables could improve predictive accuracy in finding prostate cancer on biopsy, we performed logistic regression analysis.

All variables were significant predictors for cancer on biopsy, with digital rectal examination having highest impact. At cut off value 0,50, the sensitivity and specificity of the model were 0,55 and 0,91. The area under the receiver operating curve for the model was 0,816.

8 Abbildungsverzeichnis

Abb 1	Altersverteilung bei Biopsie Entnahme	19
Abb 2	Karzinomstatus und Alter	20
Abb 3	Verteilung der PSA Werte in die vier Gruppen	21
Abb 4	Karzinomstatus und PSA Wert	22
Abb 5	Verteilung der TRUS Werte	24
Abb 6	Karzinomstatus und TRUS Wert	25
Abb 7	Verhältnis von Karzinomstatus und TRUS Wert	28
Abb 8	Anzahl positiver Zylinder pro Biopsie	30
Abb 9	Verteilung der Differenzierungsgrade	33
Abb 10	Die histopathologische Differenzierung der benignen Biopsie Befunde	34
Abb 11	Ausprägungen der intraepithelialen Neoplasie	34
Abb 12	Alter und Therapieansatz	35
Abb 13	Die ROC Kurve	42
Abb 14	Nomogramm	44

9 Tabellenverzeichnis

Tab 1	Die Verteilung von Erst- und Folgebiopsien	12
Tab 2	Anzahl der entnommenen Stanzzyylinder	15
Tab 3	Altersverteilung bei Biopsie Entnahme	18
Tab 4	Karzinomstatus und PSA Wert	23
Tab 5	Karzinomstatus und TRUS Wert	26
Tab 6	Verteilung von normalen und suspekten Ergebnissen der digital rektalen Untersuchung	29
Tab 7	Karzinomstatus und Ergebnis der digital rektalen Untersuchung	30
Tab 8	Anzahl positiver Zylinder pro Biopsie	31
Tab 9	Verteilung der Gleason Pattern und Gleason Scores	32
Tab 10	Alter und Therapieansatz	36
Tab 11	Klassifikationstabelle der multivariaten logistischen Regression	39
Tab 12	Die Variablen in der Gleichung der multivariaten logistischen Regression	40

10 Literaturverzeichnis

- [1] Krebs in Deutschland 2013/2014. Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Robert Koch-Institut, Berlin. 11.Ausgabe 2017;16-17,92-95.
- [2] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL.
<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>
- [3] Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate specific antigen and digital rectal examination as screening test for prostate carcinoma. J Am Board Fam Practice 2003;16(2):95-101.
- [4] McLernon DJ, Donnan PT, Gray M, Weller , Sullivan F. Receiver operating characteristics of the prostate specific antigen test in an unselected population. J Med Screen 2006;13(2):102-107.
- [5] Candas B, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Suburu RE, Levesque J, Brousseau G, Belanger A, Labrie F. Evaluation of prostate specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. Prostate 2000;45(1):19-35.
- [6] Auvinen A, Maattanen L, Finne P, Stenman UH, Aro J, Juusela H, Rannikko S, Tammela TL, Hakama M. Test sensitivity of prostate specific antigen in the finnish randomized prostate cancer screening trial. Int J Cancer 2004;111(6):940-943.
- [7] Palisaar J, Eggert T, Graefen M, Haese A, Huland H. Transrectal ultrasound-guided punch biopsies of the prostate. Indication, technique, results and complications. Urologe A 2003;42(9):1188-1195.

- [8] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. EAU guidelines on prostate cancer. 2012. Available from: <https://www.urotoday.com/categories/1134-prostate-cancer/50861-guidelines-on>
- [9] Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures : a systematic review. *Eur Urol* 2008;54(6):1270-1286.
- [10] Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267(16):2215-2220.
- [11] Bonkhoff H. Gleason Grading. *Pathologe* 2005;26:422-432.
- [12] Riede U, Werner M, Schaefer H. Allgemeine und spezielle Pathologie. 5.Auflage 2004;Thieme Verlag Stuttgart: 929-935.
- [13] Kattan M.W., Eastham J.A., Stapleton A.M.F., Wheeler T.M., Scardino P.T. A preoperative Nomogram for Disease Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(10):766-771.
- [14] Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski, RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen CM, AUA Prostate Cancer Clinical Guidelines Update Panel. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007;177(6):2106-2131.
- [15] Wagenlehner F, Schneider H, Weidner W. Prostatitisyndrom. Pragmatische Diagnose und Therapie. *Urologe* 2007;46:185-198.

- [16] Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE, SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(18):1708-1717.
- [17] Schröder FH, Carter HB, Wolters T, van den Bergh RC, Gosselaar C, Bangma CH, Roobol MJ. Early detection of prostate cancer in 2007. Part 1 : PSA and PSA kinetics. *Eur Urol* 2008;53(3):468-477.
- [18] Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999;282(3):236-237.
- [19] Brüggemann M, Horenkamp D, Klakow-Franck R, Koch D, Rheinberger P, Schiffner R, Wetzel H, Zorn U. Kassenärztliche Bundesvereinigung und Bundesärztekammer. Health Technology Assessment zur permanenten interstitiellen Brachytherapie. 2005;52-68:92-168.
- [20] Shahrokh FS, Kattan MW, Vickers AJ, Karakiewicz PI, Scardino PT. Critical review of prostate cancer predictive tools. *Future Oncol* 2009;5(10):1555-1584.
- [21] Hergan L, Kashefi C, Parsons JK. Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound guided prostate biopsy : a meta analysis. *Urology* 2007;69(3):520-525.
- [22] Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006;175(5):1605-1612.
- [23] Carignan A, Roussy JF, Lapointe V, Valiquette L, Sabbagh R, Pepin J. Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies : Time to reassess antimicrobial prophylaxis? *Eur Urol* 2012; 62(3):453-459.

- [24] Partin AW, Mangold LA, Lamm D, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843-848.
- [25] Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, Epstein JI, Walsh PC, Trock BJ, Partin AW. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin Tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU International* 2013;111(1):22-29.
- [26] Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150(1):110-114.
- [27] Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathologic stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277(18):1445-1451.
- [28] Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schröder FH, Roobol MJ. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol* 2012;61(6):1110-1114.
- [29] Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69(6):1095-1101.

- [30] Naito S, Kuroiwa K, Kinukawa N, Goto K, Koga H, Ogawa O, Murai M, Shiraishi T; Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer Investigators. Validation of Partin tables and development of a preoperative nomogram for Japanese patients with clinically localized prostate cancer using 2005 International Society of Urological Pathology consensus on Gleason Grading : data from the Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer. *J Urol* 2008;180(3):904-909.
- [31] Raaijmakers R, Wildhagen MF, Ito K, Paez A, de Vries SH, Roobol MJ, Schröder FH. Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate cancer, section Rotterdam. *Urology* 2004;63(2):316-320.
- [32] Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients : long term results. *J Urol* 2004;172(3):910-914.
- [33] Stephan C, Cammann H, Semjonow A, Diamandis EP, Wymenga LFA, Lein M, Sinha P, Loening SA, Jung K. Multicenter Evaluation of an Artificial Neural Network to increase the Prostate Cancer Detection Rate and reduce unnecessary biopsies. *Clinical Chemistry* 2002;48(8):1279-1287.
- [34] Stephan C, Jung K, Cammann H, Vogel B, Brux B, Kristiansen G, Rudolph B, Hauptmann S, Lein M, Schnorr D, Sinha P, Loening SA. An artificial neural network considerably improves the diagnostic power of percent free prostate-specific antigen in prostate cancer diagnosis: results of a 5-year investigation. *Int J Cancer* 2002;99(3):466-473.
- [35] Jonas U, Gabouev AI, Herrmann TRW, Höfner K, Michel MC, Alschibaja M, Hartung R. Benigne Prostatahyperplasie. *Urology* 2006;45:134-144.
- [36] Sarma AV, Parsons JK, McVary K, Wei JT. Diabetes and benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms-what do we know? *J Urol* 2009;182(6):32-37.

- [37] Karatas OF, Bayrak O, Cimentepe E, Unal D. An insidious risk factor for cardiovascular disease: benign prostatic hyperplasia. *Int J Cardiol* 2010;144(3):452.
- [38] Epstein JL. An update of the Gleason grading system. *J Urol* 2010;183(2):433- 440.
- [39] Berges R, Dreikorn K, Höfner K, Madersbacher S, Michel MC, Muschter R, Oelke M, Reich O, Rulf W, Tschuschke C, Tunn U. Diagnostik und Differentialdiagnostik des benignen Prostatasyndroms (BPS). Leitlinien der Deutschen Urologen. *Urologe* 2009 ;48:1356-1364.
- [40] Berges RR, Pientka L, Höfner K, Senge T, Jonas U. Male lower urinary tract symptoms and related health care seeking in Germany. *Eur Urol* 2001;39(6):682-687.
- [41] Wagenlehner FM, Elkahwaji JE, Algaba F, Bjerklund-Johansen T, Naber KG, Hartung R, Weidner W. The role of inflammation and infection in the pathogenesis of prostate carcinoma. *BJU Int* 2007;100(4):733-737.
- [42] Wittschieber D, Schenkenberg S, Dietel M, Erbersdobler A. Die Bedeutung der chronischen Prostatitis für die Pathogenese des Prostatakarzinoms. *Urologe* 2010;49:947-951.
- [43] D' Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969-974.
- [44] Stephan C, Vogel B, Cammann H, Lein M, Klevecka V, Sinha P, Kristiansen G, Schnorr D, Jung K, Loening SA. Nutzung von artifiziellen neuronalen Netzwerken zur Risikoabschätzung eines Prostatakarzinoms. *Urologe* 2003;42:1221-1229.

- [45] Stephan C, Cammann H, Meyer HA, Müller C, Deger S, Lein M, Jung K. An artificial neural network for five different assay systems of prostate-specific antigen in prostate cancer diagnostics. *BJU International* 2008;102:799-805.
- [46] Graefen M, Karakiewicz PI, Cadiannos I, Hammerer PG, Haese A, Palisaar J, Fernandez S, Noldus J, Erbersdobler A, Huland H, Scardino PT, Kattan MW. A validation of two preoperative nomograms predicting recurrence following radical prostatectomy in a cohort of European men. *Urol Oncol* 2002;7(4):141-146.
- [47] Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, Quinn DI, Henshall SM, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD, Klein E, Kupelian P, Skinner DG, Lieskovsky G, Bochner B, Huland H, Hammerer PG, Haese A, Erbersdobler A, Eastham JA, de Kernion J, Cangiano T, Schröder FH, Wildhagen MF, van der Kwast TH, Scardino PT, Kattan MW. International validation of a preoperative nomogram for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3206-3212.
- [48] Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1499-1507.
- [49] Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a Human Prostate-specific Antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-163.
- [50] Loeb S, Catalona WJ. Prostate-specific antigen in clinical practice. *Cancer Letters* 2007;249:30-39.
- [51] Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. Some physico-chemical characteristics of „ γ -seminoprotein“, an antigen component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. *VII, Nihon Hoigaku Zasshi* 1971;25:322.
- [52] Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res.* 1980;40:24-28.

- [53] Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909.
- [54] Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, Parnes HL, Coltman CA. Operating characteristics of Prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA* 2005;294(1):66-70.
- [55] Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD. Mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360(13):1310-1319.
- [56] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Maattanen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, Blijenberg BG, Moss SM, de Konig HJ, Auvinen A. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360(13):1320-1328.
- [57] Lin K, Croswell JM, Koenig H, Lam C, Maltz A. Prostate-Specific antigen based screening for Prostate Cancer: An evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force (Internet). Rockville (MD) : Agency for Healthcare Research and Quality (US);2011. (Evidence Syntheses, No.90)
Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK82303/>
- [58] Kilpeläinen TP, Tammela TLJ, Määttä L, Kujala P, Stenman UH, Ala-Opas M, Murtola TJ, Auvinen A. False-positive screening results in the Finnish prostate cancer screening trial. *Br J Cancer* 2010;102(3):469-474.
- [59] Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schröder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 2002;60(5):826-830.

- [60] Breul J, Zimmermann F, Dettmar P, Paul R. Manual Urogenitale Tumore. Prostatakarzinom. Tumorzentrum München. W. Zuckschwerdt Verlag München, 3.Auflage 2003;1-42.
- [61] Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003;97(8):1894-1903.
- [62] Ozasa K, Nakao M, Watanabe Y, Hayashi K, Miki T, Mikami K, Mori M, Sakauchi F, Washio M, Ito Y, Suzuki K, Wakai K, Tamakoshi A, JACC Study Group. Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men. *Cancer Sci* 2004;95(1):65-71.
- [63] Miller K, Hinz S. TNM und andere Prognosesysteme. *Urologie* 2010;18:516.
- [64] Köllermann J, Sauter G. Histologische Diagnostik an der Prostatastanziopsie. *Urologe* 2009;48:305-313.
- [65] Bürgermann C, Sieverding M, Fornara P, Graefen M, Hammerer P, Semjonov A, Schröder F, Rübber H. PSA 2010 – Aufbruch in eine neue Ära der Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Urologe* 2006;45:127-133.
- [66] Potter SR, Carter HB. The role of prostate specific antigen velocity in prostate cancer early detection. *Curr Urol Rep* 2000;1(1):15-19.
- [67] Hessisches Sozialministerium. Krebs in Hessen, Inzidenz und Mortalität 2008. Erster Jahresbericht des hessischen Krebsregisters 2012;30-31.
- [68] Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005/2006 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters (Jahresbericht). Berlin 2009;102-107.

- [69] Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia S, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford D, Crowley JJ, Coltman CA. Prevalence of Prostate Cancer among men with a prostate specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350(22):2239-2246.
- [70] Wertz K. Lycopene effects contributing to prostate health. *Nutr Cancer* 2009;61(6):775-783.
- [71] Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol* 2012;4:1-11.
- [72] Cheng I, Witte JS, Jacobsen SJ, Haque R, Quinn VP, Quesenberry CP, Caan BJ, Van Den Eeden SK. Prostatitis, sexually transmitted diseases, and prostate cancer: the California Men's Health Study. *PLoS One* 2010;5(1):e8736.
- [73] Mäattänen L, Hakama M, Tammela TL, Ruutu M, Ala-Opas M, Juusela H, Martikainen P, Stenman UH, Auvinen A. Specificity of serum prostate-specific antigen determination in the Finnish prostate cancer screening trial. *Br J Cancer* 2007;96(1):56-60.
- [74] Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Modern Pathology* 2004;17:292-306.
- [75] Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6.630 men. *J Urol* 1994;151(5):1283-1290.
- [76] Vickers AJ, Wolters T, Savage CJ, Cronin AM, O'Brien MF, Roobol MJ, Aus G, Scardino PT, Hugosson J, Schröder FH, Lilja H. Prostate specific antigen velocity does not aid prostate cancer detection in men with prior negative biopsy. *J Urol* 2010;184(3):907-912.

- [77] Loeb S, Sutherland DE, D'Amico AV, Roehl KA, Catalona WJ. PSA velocity is associated with gleason score in radical prostatectomy specimen: marker for prostate cancer aggressiveness. *Urology* 2008;72(5):1116-1120.
- [78] McLernon DJ, Donnan PT, Gray M, Weller D, Sullivan F. Receiver operating characteristics of the prostate specific antigen test in an unselected population. *J Med Screen* 2006;13(2):102-107.
- [79] Hoogendam A, Buntinx F, deVet H. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract* 1999;16(6):621-626.
- [80] Ahyai SA, Graefen M, Steuber T, Haese A, Schlomm T, Walz J, Köllermann J, Briganti A, Zacharias M, Friedrich MG, Karakiewicz PI, Montorsi F, Huland H, Chun FK. Contemporary prostate cancer prevalence among T1c biopsy-referred men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *Eur Urol* 2008;53(4):750-757.
- [81] Sökeland, Schulze, Rübben. *Urologie verstehen-Lernen-Anwenden*. 13.Auflage 2004; Thieme Verlag Stuttgart:60-61.
- [82] Luboldt HJ, Bex A, Swoboda A, Hüsing J, Rübben H. Early detection of prostate cancer in Germany: a study using digital rectal examination and 4.0 ng/ml prostate-specific antigen as cutoff. *Eur Urol* 2001;39:131-137.
- [83] Bruno JJ 2nd, Armenakas NA, Fracchia JA. Influence of prostate volume and percent free prostate specific antigen on prostate cancer detection in men with a total prostate specific antigen of 2,6 to 10,0 ng/ml. *J Urol* 2007;177(5):1741-1744.
- [84] Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. Prostatic specific antigen density : a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):815-816.

- [85] Black MH, Giai M, Ponzone R, Sismondi P, Yu H, Diamandis EP. Serum total and free prostate-specific antigen for breast cancer diagnosis in women. *Clin Cancer Res* 2000;6(2):467-473.
- [86] Yu H, Diamandis EP, Levesque M, Giai M, Roagna R, Ponzone R, Sismondi P, Monne M, Croce CM. Prostate specific antigen in breast cancer, benign breast disease and normal breast tissue. *Breast Cancer Res Treat* 1996;40(2):171-178.
- [87] Palmerola R, Smith P, Elliot V, Reese CT, Mahon FB, Harpster LE, Icitovic N, Raman JD. The digital rectal examination (DRE) remains important – outcomes from a contemporary cohort of men undergoing an initial 12-18 core prostate needle Biopsy. *Can J Urol* 2012;19(6):6542-6547.
- [88] Fowke JH, Motley SS, Concepcion RS, Penson DF, Barocas DA. Obesity, body composition, and prostate cancer. *BMC Cancer* 2012;12:23.
- [89] Kristal AR, Gong Z. Obesity and prostate cancer mortality. *Future Oncol* 2007;3(5):557-567.
- [90] MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk : systematic review and meta regression analysis. *Cancer Causes Control* 2006;17(8):989-1003.
- [91] Wallström P, Bjartell A, Gullberg B, Olsson H, Wirfält E. A prospective Swedish study on body size, body composition, diabetes, and prostate cancer risk. *Br J Cancer* 2009;100(11):1799-1805.
- [92] Freedland SJ, Sun L, Kane CJ, Presti JC Jr, Terris MK, Amling CL, Moul JW, Aronson WJ. Obesity and oncological outcome after radical prostatectomy : impact of prostate specific antigen based prostate cancer screening : results from the Shared Equal Access Region Cancer Hospital and Duke Prostate Center databases. *BJU Int* 2008;102(8):969-974.

- [93] Clark TW, Goldenberg L, Cooperberg PL, Wong AD, Singer J. Stratification of prostate-specific antigen level and results of transrectal ultrasonography and digital rectal examination as predictors of positive prostate biopsy. *Can Assoc Radiol J* 1997;48(4):252-258.
- [94] Stephan C, Stroebel G, Heinau M, Lenz A, Roemer A, Lein M, Schnorr D, Loening SA, Jung K. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of <4 ng/ml. *Cancer* 2005;104(5):993-1003.
- [95] Robert Koch Institut, Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung, Krebs in Deutschland 2005/2006, Häufigkeiten und Trends.
7. aktualisierte Auflage 2010;12-13,72-75.
- [96] Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A. Detection of life threatening prostate cancer with prostate specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1521-1527.
- [97] Loeb S, Roehl KA, Catalona WJ, Nadler RB. Prostate specific antigen velocity threshold for predicting prostate cancer in young men. *J Urol* 2007;177(3):899-902.
- [98] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Dennis LJ, Recker F, Paez A, Maattanen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der KT, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A. Prostate cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366(11):981-990.
- [99] Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hsing AW, Izmirlian G, Pinsky PF, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening trial : mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(2):125-132.

- [100] Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Löfman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial : 20 year follow-up. *BMJ* 2011;342:d1539.
- [101] Hall A. Logistische Regression (2011). Aus dem Bundesinstitut für Berufsbildung Abt.2.2 : Qualifikation, berufliche Integration und Erwerbstätigkeit. Lehrveranstaltung „Empirische Forschung und Politikberatung“
www.bibb.de
- [102] Davison BJ, Goldenberg SL. Decision regret and quality of life after participating in medical decision making for early stage prostate cancer. *BJU International* 2003;91(1):14-17.
- [103] Davison BJ, Goldenberg SL, Gleave ME, Degner LF. Provision of individualized information to men and their partners to facilitate treatment decision making in prostate cancer. *Oncol Nurs Forum* 2003;30(1):107-114.
- [104] Schröder F, Kattan MW. The comparability of models for predicting the risk of a positive prostate biopsy with prostate specific antigen alone : a systematic review. *Eur Urol* 2008;54(2):274-290.
- [105] Kawamura K, Suzuki H, Kamiya N, Imamoto T, Yano M, Miura J, Shimbo M, Suzuki N, Nakatsu H, Ichikawa T. Development of a new nomogram for predicting the probability of a positive initial prostate biopsy in Japanese patients with serum PSA levels less than 10 ng/ml. *Int J Urol* 2008;15(7):598-603.
- [106] Karakiewicz P, Benayoun S, Kattan MW, Perrotte P, Valiquette L, Scardino PT, Cagiannos I, Heinzer H, Tanguay S, Aprikian A, Huland H, Graefen M. Development and validation of a nomogram predicting the outcome of prostate biopsy based on patient age, digital rectal examination and serum prostate specific antigen. *J Urol* 2005;173(6):1930-1934.

- [107] Eastham JA, May R, Robertson JL, Sartor O, Kattan MW. Development of a nomogram that predicts the probability of a positive prostate biopsy in men with an abnormal digital rectal examination and a prostate specific antigen between 0 and 4 ng/ml. *Urology* 1999;54(4):709-713.
- [108] Kawakami S, Numao N, Okubo Y, Koga F, Yamamoto S, Saito K, Fujii Y, Yonese J, Masuda H, Kihara K, Fukui I. Development, validation, and head-to-head comparison of logistic regression based nomograms and artificial neural network models predicting prostate cancer on initial extended biopsy. *European Urology* 2008;54:601-611.
- [109] Finne P, Finne R, Bangma C, Hugosson J, Hakama M, Auvinen A, Stenman UH. Algorithms based on prostate specific antigen (PSA), free PSA, digital rectal examination and prostate volume reduce false positive PSA results in prostate cancer screening. *Int J Cancer* 2004;111:310-315.
- [110] Gerstenbluth RE, Seftel AD, Hampel N, Oefelein MG, Resnick MI. The accuracy of the increased prostate specific antigen level (greater than or equal to 20 ng/ml) in predicting prostate cancer : is biopsy always required? *J Urol* 2002;168(5):1990-1993.
- [111] Garzotto M, Hudson RG, Peters L, Hsieh Y, Barrera E, Mori M, Beer TM, Klein T. Predictive modeling for the presence of prostate carcinoma using clinical, laboratory, and ultrasound parameters in patients with prostate specific antigen levels less or equal 10 ng/ml. *Cancer* 2003;98:1417-1422.
- [112] Potter SR, Horniger W, Tinzl M, Bartsch G, Partin AW. Age, prostate-specific antigen, and digital rectal examination as determinants of the probability of having prostate cancer. *Urology* 2001;57:1100-1104.
- [113] Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease : a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542-1547.

- [114] Finne P, Auvinen A, Aro J, Juusela H, Määttänen L, Ranniko S, Hakama M, Teuvo T, Stenman U-H. Estimation of prostate cancer risk on the basis of total and free prostate-specific antigen, prostate volume and digital rectal examination. *European Urology* 2002;41:619-627.
- [115] Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Scott Lucia M, Feng Z, Parnes HL, Coltman CA Jr. Assessing prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(8):529-534.
- [116] Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA Testings in the PLCO Trial. *N Engl J Med* 2016;374:1795-1796.
- [117] Vickers AJ, Cronin AM, Björk T, Manjer J, Nilsson PM, Dahlin A, Bjartell A, Scardino PT, Ulmert D, Lilja H. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer : case-control study. *BMJ* 2010;341:c4521.
- [118] Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, Feuer E, De Koning HJ. Lead time and overdiagnosis in prostate specific antigen screening: Importance of methods and context. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2009;101(6):374-383.
- [119] Draisma G, Boer R, Otto SJ, Van der Crujjsen IW, Damhuis RAM, Schröder FH, De Koning HJ. Lead times and overdiagnosis due to prostate specific antigen screening : estimates from the European Randomized Study of screening for prostate cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2003;95(12):868-878.
- [120] Ung JO, San Francisco IF, Regan MM, DeWolf WC, Olumi AF. The relationship of prostate gland volume to extended needle biopsy on prostate cancer detection. *J Urol* 2003;169(1):130-135.
- [121] Kobayashi T, Mitsumori K, Kawahara T, Nishizawa K, Ogura K, Ide Y. Prostate gland volume is a strong predictor of biopsy results in men 70 years or older with prostate specific antigen levels of 2.0-10.0 ng/ml. *Int J Urol* 2005;12(11):969-975.

- [122] Walsh AL, Considine SW, Thomas AZ, Lynch TH, Manecksha RP. Digital rectal examination in primary care is important for early detection of prostate cancer : a retrospective cohort analysis study. *Br J Gen Pract* 2014;64(629):783-787.
- [123] Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology* 1995;45(1):70-74.
- [124] Sun M, Sammon JD, Becker A, Roghmann F, Tian Z, Kim SP, Larouche A, Abdollah F, Hu JC, Karakiewicz PI, Trinh Q. Radical prostatectomy vs radiotherapy vs observation among older patients with clinically localized prostate cancer : a comparative effectiveness evaluation. *BJU Int* 2014;113(2):200-208.
- [125] Borden LS, Wright JL, Kim J, Latchamsetty K, Porter CR. An abnormal digital rectal examination is an independent predictor of Gleason ≥ 7 prostate cancer in men undergoing initial prostate biopsy: a prospective study of 790 men. *BJU Int* : 2007 Mar : 99(3) : 559-563.

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Gießen, den 09. November 2020

Ort, Datum



Unterschrift

Danksagung

Mein herzlicher Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Weidner für die Überlassung des Promotionsthemas sowie Herrn Prof. Dr. med. Florian Wagenlehner für die weiterführende Möglichkeit zu der endgültigen Fertigstellung der Arbeit.

Ganz besonders danke ich Herrn PD Dr. med. Thorsten Diemer aufrichtig für seine Unterstützung; ohne seine Person wäre eine Realisierung der Arbeit nicht möglich gewesen. Für seine prompte, sehr kompetente Hilfe und stets freundliche Art bin ich außerordentlich dankbar und weiß dies sehr zu schätzen! Ohne seine Unterstützung wären viele Jahre Arbeit umsonst gewesen – mein herzlichster Dank dafür!

Sehr herzlich danke ich weiterhin Herrn Dr. med. Gerson Lüdecke für die ausdauernde und stets bereichernde Betreuung der Arbeit sowie für seine unverzichtbare Unterstützung bei der statistischen Bearbeitung der Daten.

Herzlicher Dank gebührt weiterhin Frau Christine Scheibelhut sowie Herrn Dr. Jörn Pons-Kühnemann für Ihre kompetente Hilfe bei der statistischen Bearbeitung und Auswertung.

Schlußendlich danke ich aufrichtig meinem privaten Umfeld, allen voran meinen Eltern und meinem Bruder, für ihren unermüdlichen Beistand, die Ermöglichung meiner Ausbildung, was nicht selbstverständlich ist; und ihrem liebevollen Interesse an allem, was ich tue.

Vielen herzlichen Dank auch all meinen Freunden, die mich über die ganzen Jahre der Fertigstellung begleitet und immer wieder ermutigt haben, und durch Ihr konstruktives Zutun bis zuletzt maßgeblich an der Entstehung dieser Arbeit beteiligt waren!

Lebenslauf

Der Inhalt wurde aus Datenschutzgründen entfernt.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6821-9

