

Aus dem Charité Centrum 10 für
Magen-, Darm-, Nieren- und Stoffwechselmedizin
Klinik für Urologie, Campus Virchow
Direktor: Professor Dr. med. Kurt Miller

Habilitationsschrift

Prognostische Faktoren des Prostatakarzinoms zur Vorhersage des postoperativen pathologischen Stadiums und des klinischen Outcome nach radikaler Prostatektomie

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Urologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Ahmed Magheli
geboren am 29.12.1974 in Lübeck

Eingereicht:	Oktober 2009
Dekanin :	Prof. Dr. med. Annette Grütters-Kieslich
1. Gutachter:	Prof. Dr. Hans Heinzer
2. Gutachter:	Prof. Dr. Jürgen Pannek

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Charakteristika des Prostatakarzinoms	5
1.2 Prognostische Modelle in der urologischen Onkologie	9
2. Zielstellung	12
3. Methodik	13
4. Eigene Arbeiten und Diskussion	15
4.1 Patientenalter	15
Magheli A et al: Impact of patient age on biochemical recurrence rates following radical prostatectomy. J Urol 2007; 178(5): 1933-7.	18
4.2 Body mass index – BMI	24
Magheli A et al: Impact of body mass index on biochemical recurrence rates after radical prostatectomy: an analysis utilizing propensity score matching. Urology 2008; 72(6): 1246-51.	26
4.3 Tumorlokalisierung	32
Magheli A et al: Importance of tumor location in patients with high preoperative prostate specific antigen levels (greater than 20 ng/ml) treated with radical prostatectomy. J Urol 2007; 178(4 Pt 1): 1311-5.	34
4.4 Subklassifikation des Tumorstadiums T1	39
Magheli A et al: Subclassification of clinical stage T1 prostate cancer: impact on biochemical recurrence following radical prostatectomy. J Urol 2007; 178(4 Pt 1): 1277-80.	41
4.5 PSA-Dichte im Vergleich zu PSA	46
Magheli A et al: Prostate specific antigen versus prostate specific antigen density as a prognosticator of pathological characteristics and biochemical recurrence following radical prostatectomy. J Urol 2008; 179(5): 1780-4.	48
5. Zusammenfassung und Ausblick	53

6. Literaturverzeichnis	57
7. Danksagung	64
8. Eidesstattliche Erklärung	65

Abkürzungen

PSA	-	prostataspezifisches Antigen
RP	-	Radikale Prostatektomie
ANN	-	artifizielles neuronales Netzwerk
PSAD	-	PSA-Dichte
TUR-P	-	Transurethrale Resektion der Prostata
BPH	-	Benigne Prostatahyperplasie
PCA	-	Prostatakarzinom

1. Einleitung

1.1 Charakteristika des Prostatakarzinoms

In der westlichen Welt ist das Prostatakarzinom das häufigste Malignom des Mannes. In den USA sind für das Jahr 2009 192.280 Neuerkrankungen und 27.360 Todesfälle für das Prostatakarzinom prognostiziert. (Jemal, Siegel et al 2009) Das geschätzte Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken beträgt 17,6% für Kaukasier und 20,6% für Afroamerikaner mit einem daraus resultierenden Risiko von 2,8% und 4,7% daran zu versterben.

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms erreichte 1992, fünf Jahre nach der Einführung des PSA als Screeningtest, ihren Höhepunkt. Bis 1995 fiel die Inzidenz und ist seither wieder im Ansteigen begriffen.

Das Alter bei Diagnosestellung ist selten jünger als 50 Jahre. Der Erkrankungsspeak fällt in ein Lebensalter zwischen 40 und 74 Jahren, wobei 85% aller Männer mit einem Prostatakarzinom in einem Alter von mehr als 65 Jahren diagnostiziert werden. Die Wahrscheinlichkeit, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, beträgt bei Männern jünger als 40 Jahre 1:10.000, bei Männern von 40-59 Jahren 1:41, bei Männern zwischen 60-69 Jahren 1:16 und bei über 70-jährigen 1:8. (Jemal, Siegel, Ward, Hao, Xu, Thun)

Mit der Einführung des PSA-Screenings wird jedoch eine immer größer werdende Anzahl an Patienten in einem jüngeren Lebensalter mit der Diagnose Prostatakrebs konfrontiert. (Carter, Epstein et al 1999; Smith, Bauer et al 2000) Interessanterweise wurde gleichzeitig postuliert, dass ein erhöhtes Patientenalter in der Regel mit einem aggressiveren Krebs und folglich erhöhten Raten an PSA-Versagen, d.h. einem Wiederansteigen des PSA-Wertes nach radikaler Prostatektomie und somit einem klinischen Rezidiv, einhergeht. (Freedland, Presti, Jr. et al 2003) Zwei aktuelle hochrangig publizierte Studien aus den USA und Europa haben gezeigt, dass das PSA-Screening einen eher mäßigen Einfluss auf das tumorspezifische Überleben hat. Dadurch ist die Kontroverse, wie mit älteren Patienten bezüglich des Screenings und vor allem nach der Diagnosestellung eines Prostatakarzinoms verfahren werden soll, neu entfacht. (Andriole, Crawford et al 2009; Schroder, Hugosson et al 2009) Eine Schwäche vorangegangener Studien, die den Einfluss des Alters auf die Krankheitsentstehung und Prognose untersucht haben, ist die Tatsache, dass die Kohorten mit höherem Alter bei radikaler Prostatektomie meist in einer früheren Ära

operiert wurden und somit die Übertragung auf ein aktuelles Patientenkollektiv nicht ohne weiteres möglich ist. (Freedland, Presti, Jr., Amling, Kane, Aronson, Dorey, Terris; Freedland, Presti, Jr. et al 2004)

Ähnlich genaue Daten wie aus den USA sind über die Zusammenhänge von Alter und Prostatakarzinominzidenz und Prognose für Deutschland nicht dokumentiert. Das Robert-Koch Institut schätzte die Mortalitätsrate für das Prostatakarzinom im Jahre 2003 auf 24,0 je 100.000 Einwohner bei einer Inzidenz von 58.574 Erkrankten pro Jahr. Die altersspezifische Mortalität ist ab einem Alter von 40 Jahren erfasst und stellt sich für Deutschland nach Angaben des Robert-Koch Institutes wie folgt dar (Robert Koch Institut: http://www.rki.de/cln_169/nn_203956/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Broschuere/Lokalisationen/C61,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/C61.pdf):

Alter (Jahre)	Mortalitätsrate je 100.000 der Bevölkerung
40-44	0,28
45-49	0,60
50-54	3,44
55-59	11,19
60-64	28,01
65-69	57,48
70-74	121,36
75-79	213,28
80-84	396,04
85 und älter	742,70

Obwohl die oben genannten Veränderungen des Patientenalters und Tumorstadiums bei Diagnosestellung durch die Einführung des PSA-Testes erheblich sind, bleibt anzumerken, dass PSA durchaus kein perfekter Tumormarker ist. So ist das PSA zwar weitgehend organspezifisch aber nicht tumorspezifisch. Erhöhungen des PSA-Wertes > 4,0 ng/ml, welcher heute als Grenzwert für eine weitergehende Diagnostik dient, können auch bei benignen Erkrankungen wie der benignen Prostatahyperplasie (BPH), bei Prostatitis oder nach Manipulation auftreten. Ferner

weisen bis zu 20% der Patienten mit einem „normalen“ PSA-Wert ein Prostatakarzinom auf.(Catalona, Smith et al 1991;Brawer, Chetner et al 1992) In diesem Zusammenhang sind Abkömmlinge des PSA zur Diagnosefindung und Prognosebestimmung untersucht worden. Zu den zwei wichtigsten in diesem Kontext zählen die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSAV – PSA velocity) und die PSA-Dichte (PSAD – PSA density). Während der Nutzen der PSAV in zahlreichen Studien nicht nur für die Diagnosefindung sondern auch für Prognose untersucht ist, wurde die PSAD bislang hauptsächlich als Hilfestellung für die Indikation zur Prostatabiopsie eingesetzt.(Sutcliffe, Hummel et al 2009;Vickers, Savage et al 2009;Loeb, Catalona 2007;Nixon, Brawer 1997;Stephan, Stroebel et al 2005) Initiale Untersuchungen haben zeigen können, dass die PSAD ähnlich wie das PSA ein Prädiktor für das klinische Outcome darstellt.(Jones, Koch et al 2006;Freedland, Wieder et al 2002) Ausstehend ist jedoch eine Untersuchung, die im direkten Vergleich die Genauigkeit von PSA und PSAD in Bezug auf postoperative pathologische Untersuchungsbefunde und biochemische Rezidivraten untersucht.

Zusätzlich zu den Veränderungen der Prostatakarzinominzidenz und – mortalität während der letzten Jahrzehnte hat sich auch das Stadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung geändert. Verantwortlich für diese Veränderungen wird im Wesentlichen die Entdeckung des PSA gemacht. Während vor der Einführung des PSA Testes ein erheblicher Anteil von Patienten bereits in lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadien diagnostiziert wurde, so stieg der Anteil derer mit lokal begrenzter Tumorerkrankung bei der Erstdiagnose zwischen 1988 und 1992 um 18,7% und danach um jährlich 9,8% bis 1995. Gleichzeitig sank der Anteil derer im metastasierten Stadium von 1992 bis 1995 jährlich um 17,5 %.(Derweesh, Kupelian et al 2004) Heutzutage stellen die Patienten mit einem klinischen Stadium T1 die Mehrheit der neu diagnostizierten Patienten dar. Das klinische Stadium T1 beschreibt ein organbegrenzt Karzinom, welches entweder durch eine transurethrale Resektion bzw. Adenomenukleation oder Stanzbiopsie der Prostata diagnostiziert wurde, und somit klinisch inapparent ist.

Tumorstadium	Beschreibung
T1a	Inzidentell bei transurethraler Resektion oder Adenomenukleation der Prostata festgestelltes PCA (Karzinomanteil ≤ 5%)
T1b	Wie T1a, jedoch Karzinomanteil > 5%
T1c	Durch Stanzbiopsie der Prostata festgestelltes PCA (z.B. bei erhöhtem PSA-Wert)

Während in der Zeit vor Einführung des PSA-Testes bis zu 25% der Patienten mit einem T1a oder T1b Tumor auffielen, hat sich seit den 90-er Jahren die Verteilung zu Gunsten der T1c Tumoren verschoben.(Scardino 1989;Prout, Jr. 1973;Sheldon, Williams et al 1980;Schmidt, Mettlin et al 1986) Aktuell wird der Anteil von Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom im Stadium T1a/b mit circa 6-8% beziffert.(Helfand, Mongiu et al 2009;Jones, Follis et al 2009) Die Bedeutung der Subklassifikation für das klinische Outcome ist nicht eindeutig in der Literatur beantwortet.

Ähnlich verhält es sich mit der Tumorlokalisation. Obwohl mehr Karzinome mit früherem Tumorstadium entdeckt werden, präsentiert sich ein nicht unerheblicher Anteil mit signifikant höheren PSA-Werten. Generell gilt, dass Patienten mit sehr hohen PSA-Werten (>20 ng/ml) ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Rezidiv nach radikaler Prostatektomie tragen.(Magheli, Rais-Bahrami et al 2007;Gonzalez, Roehl et al 2004;Stephenson, Scardino et al 2006) Dennoch scheint ein nicht unerheblicher Anteil dieser Patienten von einer Radikaloperation zu profitieren. So deuten Berichte darauf hin, dass das 5-Jahres rezidivfreie Überleben zwischen 48-58% liegt.(Brandli, Koch et al 2003;Bastide, Kuefer et al 2006) Ein Grund für die zum Teil ermunternden hohen Heilungsraten ist wird auf Lokalisation des Tumors in der Prostata zurückgeführt. Normalerweise stellt die periphere Zone den Ursprung des Prostatakarzinoms dar. In einem gewissen Prozentsatz – die Angaben hierzu schwanken erheblich von 10-25% – gehen Prostatatumore allerdings auch von der anterior gelegenen Transitionalzone aus.(Augustin, Hammerer et al 2003;Noguchi, Stamey et al 2000;Stamey, Donaldson et al 1998;McNeal 1968;Greene, Wheeler et al 1991;Grignon, Sakr 1994;Van de Voorde, Van Poppel et al 1995)Im allgemeinen wird angenommen, dass Tumoren aus der Transitionalzone trotz höherer PSA Werte mit niedrigeren Gleason-scores im Grading und einem höheren Anteil von organbegrenzten Karzinomen und somit auch besseren Überlebensraten imponieren.(Noguchi, Stamey, Neal, Yemoto;Augustin, Erbersdobler et al 2003)Transitionalzonenkarzinome könnten somit im Vergleich zu peripheren Karzinomen bei erhöhten PSA Werten ein besseres klinisches und pathologisches Outcome haben. Suffiziente Studien mit ausreichenden Patientenzahlen fehlen allerdings, um dieses wissenschaftlich fundiert zu bestätigen.

Ein besorgniserregender Trend, der sich durch alle Fachbereiche der Medizin zieht und in jüngster Zeit vermehrt untersucht wird, stellt die Zunahme an

übergewichtigen Patienten dar. So werden beispielsweise in den USA 17% der Kinder und Jugendlichen als Übergewichtig beschrieben; bei den Erwachsenen sind es sogar bis zu 32%.(Ogden, Carroll et al 2006) Es ist seit langem bekannt, dass die Übergewichtigkeit einen deutlichen Risikofaktor für die Entstehung von Diabetes, koronarer Herzkrankheit und arteriellem Hypertonus darstellt.(Mokdad, Ford et al 2003) Gleichsam konnte ein Zusammenhang von Übergewicht und dem Auftreten von verschiedenen malignen Grundleiden hergestellt werden. Hierzu zählen das Endometrium-, Nieren-, Gallenblasen- und Colonkarzinom.(Carroll 1998) Für das Prostatakarzinom sind die Aussagen der bislang durchgeführten Studien sehr divergent.(Amling, Kane et al 2001;Amling, Riffenburgh et al 2004;Mydlo, Tieng et al 2001;Freedland, Aronson et al 2004) Die meisten der aufgeführten Untersuchungen beziehen sich auf erhöhte Inzidenzraten des Prostatakarzinoms bei Übergewichtigen, einige auch auf das pathologische Stadium. Klinisches outcome mit ausreichendem follow-up ist kaum untersucht. Es gibt jedoch Hinweise dafür, dass Übergewichtigkeit mit schlechteren Ergebnissen bezüglich der Rezidivfreiheit nach radikaler Prostatektomie assoziiert ist.(Freedland, Grubb et al 2005)

1.2 Prognostische Modelle in der urologischen Onkologie

Aussagen über die Prognose einer Erkrankung sind für die Patienten oft wichtiger als die Diagnose und Therapie selbst.(Rothwell 2008) Allerdings sind prognostische Modelle nicht nur für den Patienten von Wichtigkeit sondern stellen auch gerade für den behandelnden Arzt unverzichtbare Werkzeuge dar.(Rothwell) So kann beispielsweise beim Prostatakarzinom nach Radikaloperation die Vorhersage einer hohen Wahrscheinlichkeit für ein Lokalrezidiv eine adjuvante lokale Radiatio des kleinen Beckens oder eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine systemische Dissemination potentiell eine adjuvante systemische Therapie triggern.(Sutcliffe, Hummel, Simpson, Young, Rees, Wilkinson, Hamdy, Clarke, Staffurth;Skinner, Glode 2003)

Daher liegt ein wesentlicher Schwerpunkt der aktuellen medizinischen Forschung in der Erhebung, Aufarbeitung und Auswertung von Patientendaten. Bei malignen Erkrankungen sind meist die Heilungsrate, das Gesamtüberleben, die Rezidivfreiheit und die Lebensqualität Zielgrößen. Typische Einflussfaktoren stellen Alter, Gewicht, Komorbiditäten, Tumorstadium, Tumormarker, Lebensgewohnheiten und Ähnliches

dar. Zudem wird als wesentlicher Faktor in vielen Studien die Therapieart als Einflussgröße einbezogen. Da bei allen Krebserkrankungen das Outcome nicht auf einzelne Faktoren reduziert werden kann, werden meist multifaktorielle oder multivariable Modelle zur Prognosebestimmung eingesetzt.

Beim Prostatakarzinom sind vor allem zwei onkologische Endpunkte von Interesse: Zum einen das pathologische Stadium nach Entfernung der Prostata, welches die Evaluation auf Organbegrenztheit, die Invasion der Prostatakapsel und der Samenblasen und einen Befall der entfernten Lymphknoten mit einbezieht. Zum anderen ist das klinische outcome von Bedeutung, gemessen an der biochemischen Rezidivfreiheit sowie dem gesamt- und tumorspezifischen Überleben.(Vollmer 1996) Die Voraussetzungen für ein qualitativ gutes Vorhersagemodell sind nach Altman et al wie folgt (Riley, Sauerbrei et al 2009;Altman 2004):

- Sämtliche relevanten klinischen Parameter sollten für einen Einschluss in das Modell getestet worden sein.
- Es sollte für die behandelnden Ärzte einfach sein, die notwendigen Patientendaten zu akquirieren, um so zeitnah und ohne wesentlichen Aufwand die Wahrscheinlichkeiten zu generieren und die Entscheidungsfindung zu vereinfachen.
- Die notwendigen Patientendaten sollten verlässlich zu erheben sein.
- Modelle sollten so gewählt sein, dass zufällige cut-offs für kontinuierliche Daten vermieden werden. Eine Kategorisierung erscheint in vielen Fällen sinnvoll.
- Die Modellstruktur sollte einfach nachvollziehbar sein.
- Die Schlussfolgerungen eines prädiktiven Modells sollten einfach zu verstehen sein.
- Das statistische Modell muss korrekt angewendet werden.
- Es sollte klar sein, dass die Einfachheit eines Modells die Annahme bei klinisch tätigen Ärzten erheblich erhöht.

Prognostische Modelle für nicht zeitabhängige Zielvariablen sind meist von einer logistischen Regressionsanalyse abgeleitet, während bei Modellen mit zeitabhängigen Zielvariablen – hauptsächlich verwendet für Überlebensanalysen – univariat die Kaplan-Meier Analyse und multivariat die Cox Regression zur Anwendung kommen.(Altman, Bland 1998;Schmoor, Sauerbrei et al 2000;Vollmer) Diese zwei Standardverfahren sind auch bei der vorliegenden Arbeit verwendet

worden. Zusammenfassend handelt es sich bei multivariablen Regressionsmodellen um etablierte Werkzeuge für die Analyse klinischer Daten. Die logistische Regression liefert die Vorhersage einer Auftretenswahrscheinlichkeit für eine binären Zielvariable (z.B. extraprostatitisches Wachstum ja –nein) in Abhängigkeit von einer bestimmten Anzahl von Kovariablen. Als Ergebnis wird in der Regel eine odds ratio (OR) und ein p-Wert angegeben. Die OR gibt das Risiko an, mit dem eine Person, die ein bestimmtes Merkmal aufweist, die Zielvariable aufweist im Vergleich zu einer Person, die dieses Merkmal nicht besitzt. Wenn also beispielsweise in der logistischen Regressionsanalyse ein PSA-Wert größer 10 ng/ml im Vergleich zu kleiner oder gleich 10 ng/ml eine OR von 1,8 für die Zielvariable extrakapsuläres Wachstum des Prostatakarzinoms aufweist, dann haben Patienten mit einem PSA-Wert von größer 10 ng/ml ein 1,8-fach erhöhtes Risiko in der histologischen Untersuchung für ein extrakapsuläres Tumorwachstum verglichen mit Patienten, die einen PSA-Wert von kleiner oder gleich 10 ng/ml haben. Ähnlich verhält es sich mit der Cox Regressionsanalyse. Da hierbei zeitabhängige Variablen in die Analyse einbezogen werden, wird die Cox –Regression zur Modellierung von Überlebenszeiten benutzt und als Survival Analysis bezeichnet. Grundlage ist die sogenannte Hazardfunktion nach Cox. Die Hazardratio (HR) repräsentiert ähnlich wie die OR ein relatives Risiko für eine Merkmalsausprägung, dass ein definiertes Ereignis – z.B. Tumorrezidiv, Tod – eintritt.(Clark, Bradburn et al 2003)

Andere, häufig in der urologischen Literatur angewendete Modelle, die bei der aktuellen Arbeit nicht zum Einsatz gekommen sind, stellen Artifizielle Neuronale Netzwerke (ANN) und Nomogramme sowie Überlebenstabellen dar.(Stephan, Xu et al 2006;Khan, Partin 2003;Touijer, Scardino 2009)

2. Zielstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand eines großen Patientenkollektives von mehr als 15.000 Patienten, die sich im Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA, einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben, die Bedeutung folgender klinischer Parameter für die Vorhersage von pathologischem Stadium und klinischem outcome herauszustellen:

- Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation
- Body mass index (BMI)
- Tumorlokalisation (anterior vs. Posterior)
- Subklassifikation des Stadiums cT1 (T1a, T1b, T1c)
- PSA-Dichte im Vergleich zu PSA allein

3. Methodik

Für Details der Methodik sei auf die entsprechenden im Anhang beigefügten Publikationen und den vorangegangenen Abschnitt „2. Prognostische Modelle in der urologischen Urologie“ verwiesen.

Eine spezielle statistische Methode – propensity score matching - kam in den Publikationen „Impact of body mass index on biochemical recurrence after radical prostatectomy: an analysis utilizing propensity score matching“ und „Impact of patient age on biochemical recurrence rates following radical prostatectomy“ zur Anwendung.

Hierzu gilt es den Hintergrund für die Anwendung dieser speziellen statistischen Methode kurz zu erläutern: Ein Problem vorangegangener Studien, die den Einfluss des BMI auf das postoperative outcome nach radikaler Prostatektomie untersucht haben, ist die Tatsache, dass die „dickeren“ Patienten generell in einer früheren Ära operiert wurden. Damit geht einher, dass bei diesem Kollektiv aufgrund des früheren nicht regelhaft angewandten PSA-Screenings meist ein deutlich höherer PSA-Wert und folglich auch fortgeschrittenere Tumorstadien vorlagen. Zudem lag in vorangegangenen Studien bei den übergewichtigen Patienten das Alter meist über dem von Normalgewichtigen. Somit ist ein suffizienter Vergleich bezüglich des outcome nach radikaler Prostatektomie von übergewichtigen mit normalgewichtigen Patienten nicht erfolgt.

Ein möglicher Ansatz, um die oben genannten Limitationen zu überwinden, ist matching. Hierbei werden „statistische Zwillingspaare“ gebildet. Jedem Übergewichtigen wird ein Normalgewichtiger als Matching-Partner zugeordnet. Dieser entspricht oder ähnelt zumindest seinem Partner in Bezug auf die für das Matching ausgewählten Kovariablen. Propensity score matching hat gegenüber dem konventionellen Matching den Vorteil, dass eine Vielzahl von Kovariablen, für die „gematcht“ werden soll, aufgenommen werden kann. Dabei wird zunächst über eine logistische Regression die Wahrscheinlichkeit berechnet, in der Übergewichtigen oder Normalgewichtigen Gruppe zu sein und als sogenannte „predicted probability“ gespeichert. Als Kovariablen galten bei uns: Alter bei Operation, präoperativer PSA-Wert, Operationsjahr, Gleason-score der Biopsie und klinisches Tumorstadium. Hiernach werden Paare der beiden zu matchenden Gruppen mit Hilfe möglichst nah beieinander liegender predicted probabilities gebildet. Die Vorteile dieses Verfahrens

sind, dass eine große Anzahl von Kovariablen in das Matching einbezogen werden kann und dass bei den Kovariablen durch die zwischengeschaltete logistische Regression die Wichtigkeit für die Gruppenzugehörigkeit mit berücksichtigt wird. (Rubin 2004; Rubin 1997; Magheli, Rais-Bahrami et al 2008)

Das Matching wurde mit einer Computeranwendung für SPSS von Painter durchgeführt. (Painter 2009)

4. Eigene Arbeiten und Diskussion

4.1 Patientenalter

Magheli A, Rais-Bahrami S, Humphreys EB, Peck HJ, Trock BJ, Gonzalzo ML. Impact of patient age on biochemical recurrence rates following radical prostatectomy. J Urol 2007; 178(5): 1933-7.

In dieser Studie wurden insgesamt mehr als 14.800 Patienten, die wegen eines Prostatakarzinoms radikal prostatektomiert wurden, auf ihre Einschlusskriterien überprüft. Insgesamt wurden 435 Patienten identifiziert, welche komplette klinische Daten und ein Alter jünger als 45 Jahre aufwiesen. Diese wurden nach o.g. Methode des propensity score matching mit jeweils 435 Patienten der Altersgruppe 46-55, 55-65 und > 65 Jahre für folgende präoperative Parameter gematcht:

- Rasse
- Präoperativer PSA-Wert
- Operationsjahr
- Gleason Grad der Biopsie
- Klinische Tumorstadium

Bezüglich des outcome nach radialer Prostatektomie stellt die von uns untersuchte Kohorte das größte bislang veröffentlichte Patientenkollektiv in der Literatur dar.

Die Auswertung zeigte, dass jüngere Patienten in der Regel einen besser differenzierten Tumor aufwiesen ($p < 0,001$), weniger Raten an positiven Schnitträndern hatten ($p = 0,035$) und sich durch weniger extraprostatitisches Wachstum des Prostatakarzinoms auswiesen ($p < 0,001$). Bezüglich des Lymphknotenbefalls ($p = 0,850$) oder Samenblaseninvasion ($p = 0,560$) bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen.

In der univariaten und multivariaten Cox Regressionsanalyse war das Alter des Patienten kein Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv; lediglich pathologisches Tumorstadium, Prostatektomie Gleason Grad, positive Schnittränder und präoperatives PSA waren unabhängige Prädiktoren für ein Tumorrezidiv.

Interessanterweise ist in einer vorangegangenen Analyse (Daten nicht veröffentlicht) an dem gesamten Patientenkollektiv ohne Matching das Alter als Prädiktor eines Tumorrezidivs identifiziert worden. Dieses deutet darauf hin, dass unsere Untersuchungsergebnisse ohne Matching verfälscht worden wären.

Durch die Einführung des PSA-Testes werden immer mehr jüngere Männer mit einem Prostatakarzinom identifiziert. Traditionell waren Patienten mit Prostatakarzinom 65 Jahre und älter. Bei jüngeren Patienten hielt es sich in der Zeit vor dem PSA-Screening meist um extrem schlecht differenzierte seltene Erkrankungen in häufig bereits metastasiertem Stadium.(Johnson, Lanieri, Jr. et al 1972;TJADEN, CULP et al 1965) Heutzutage stellen die Patienten mit organbegrenztem Tumor den Großteil der jungen Patienten mit PCA dar. Ihr outcome ist nicht hinreichend untersucht.

Ähnlich wie in unseren Untersuchungsergebnissen konnten auch Freedland und Siddiqui in ihren Analysen zeigen, dass jüngere Patienten im Vergleich zu älteren bei besserem postoperativem pathologischem Ergebnis, keinen Unterschied in den Tumorrezidivraten aufwiesen.(Freedland, Presti, Jr., Kane, Aronson, Terris, Dorey, Amling;Siddiqui, Sengupta et al 2006)

Im Gegensatz hierzu wiesen Smith et al. nach, dass ein jüngeres Alter zwar mit besseren pathologischen Operationsergebnissen einhergeht, gleichzeitig aber auch niedrigere Tumorrezidivraten resultierten. (Smith, Bauer, Connelly, Seay, Kane, Foley, Thrasher, Kusuda, Moul)

Khan et al wiesen hingegen bei ähnlichen Ergebnissen wie die eingangs erwähnten Studien bezüglich pathologischem Stadium für ältere Patienten –signifikant schlechtere Tumorrezidivraten nach. Ein Hauptproblem bei dem Vergleich der genannten Studien ist das erheblich differierende Studiendesign: Zum einen weicht der cut-off für „junge Patienten“ erheblich voneinander ab. Die Spanne der bedeutsamen Studien erstreckt sich von 40 bis 65 Jahre.(Ruska, Partin et al 1999;Freedman, Hanlon et al 1996) Zum anderen sind in allen bedeutsamen vorangegangenen Studien Analysen nicht von gepaarten Kohorten durchgeführt worden. Die diskrepanten Ergebnisse sind dadurch zu erklären, dass bei den Patienten aus früheren Ären nachweislich höhere PSA-Werte, fortgeschrittenere Tumorstadien und damit eine deutlich schlechtere Prognose vorlag und aktuell zudem ein Trend zu einem jüngeren Patientenalter bei Erstdiagnose besteht.

Wir haben gewährleistet, dass die verglichenen Patientengruppen bezüglich der präoperativen Ausgangssituation ähnlich waren.

Dies geht jedoch auch mit deutlichen Limitierungen einher. So wurde das Matchen für das Operationsjahr durch einen erheblich reduzierten Nachbetrachtungszeitraum erkauft. Ein Medianes follow-up von nur 3 Jahren ist für eine Untersuchung nach RP

sehr kurz. Ein längerer Nachbeobachtungszeitraum könnte durchaus zu anderen Untersuchungsergebnissen führen. Außerdem sind andere unter Umständen wichtige Faktoren wie molekularbiologische oder tumorbiologische Aspekte von uns nicht berücksichtigt worden.

Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass das Patientenalter keinen Einfluss auf die Tumorrezidivraten nach RP hat, sondern eher einen Surrogatmarker für bereits bekannte Prädiktoren darstellt.

4.2 Body mass index - BMI

Magheli A, Rais-Bahrami S, Trock BJ, Humphreys EB, Partin AW, Han M, Gonzalzo ML. Impact of body mass index on biochemical recurrence rates after radical prostatectomy: an analysis utilizing propensity score matching.

Urology 2008; 72(6): 1246-51.

In dieser Studie wurden nach einem ähnlichen Konzept wie bei der vorangegangenen („Impact of patient age on biochemical recurrence rates following radical prostatectomy“) die Auswirkungen des BMI auf das postoperative outcome anhand von durch propensity scores gematchten Kohorten untersucht. Das Patientenkollektiv war das gleiche.

Eine Stratifizierung nach BMI ist wie folgt durchgeführt worden:

- BMI < 25 kg/m² - normalgewichtig: 1.877 Patienten
- BMI 25 - 29,9 kg/m² - übergewichtig: 1.877 Patienten
- BMI ≥ 30 kg/m² - fettleibig: 1.877 Patienten

Ebenso wie in der Studie, die den Einfluss des Patientenalters auf das Outcome untersucht hat, stellt auch die vorliegende Untersuchung das bislang größte untersuchte Kollektiv an Übergewichtigen nach RP in der Weltliteratur dar.

Wir konnten zeigen, dass normalgewichtige Patienten im Vergleich zu übergewichtigen und fettleibigen signifikant niedrigere Prostatektomie Gleason Grade ($p = 0,021$), seltener positive Schnittränder ($p < 0,001$) und selteneres extraprostatitisches Wachstum ($p < 0,001$) aufwiesen. Nicht signifikant waren die Unterschiede im Samenblasen- ($p = 0,142$) und Lymphknotenbefall ($p = 0,226$).

In der Überlebensanalyse stellten sich BMI, Alter, Biopsie Gleason Grad, präoperativer PSA-Wert und klinisches Tumorstadium als unabhängige Prädiktoren für ein biochemisches Rezidiv heraus. Übergewichtige hatten im Vergleich zu Normalgewichtigen ein 1,3-faches und Fettleibige sogar ein 2-faches Risiko, ein biochemisches Rezidiv zu erfahren.

Unsere Beobachtungen stimmen mit denen von anderen Autoren überein. Beispielsweise haben Bassett et al. nachweisen können, dass der BMI ein unabhängiger Prädiktor eines biochemischen Rezidivs in der multivariaten Analyse war. (Bassett, Cooperberg et al 2005) Allerdings weist diese Studie durch ihre

fehlende Adjustierung für postoperative pathologische Parameter erhebliche Limitierungen auf.

Die Arbeitsgruppe um Freedland et al., die diesbezüglich weltweit am meisten publiziert hat, konnte in einer hochrangig veröffentlichten Analyse aus dem Jahre 2004 nachweisen, dass Fettleibigkeit mit schlechteren postoperativen pathologischen Ergebnissen und konsekutiv auch höheren biochemischen Rezidivraten assoziiert war. (Freedland, Aronson, Kane, Presti, Jr., Amling, Elashoff, Terris) Grundsätzlich stimmen diese Ergebnisse mit unseren überein. Interessanterweise stellte Herr Freedland heraus, dass der gravierendste Unterschied bezüglich des biochemischen Rezidivs zwischen Normalgewichtigen und Fettleibigen bestand (HR für Fettleibige: 1,99). Übergewichtige und leicht Fettleibige hatten nur ein leicht erhöhtes biochemisches Rezidivrisiko gegenüber Normalgewichtigen (HR für Übergewichtige: 0,90 und leicht Fettleibige: 1,19). Da in unserer Analyse eine genauere Stratifizierung des BMI nicht erfolgte, um die statistische Aussagefähigkeit nicht einzuschränken, ist ein exakter Vergleich der Ergebnisse Freedlands mit unseren nicht möglich. Die Grundaussagen decken sich jedoch.

Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass in der vorliegenden Arbeit, ähnlich wie in vorangegangenen Arbeiten, wesentliche andere mit Übergewichtigkeit häufig vergesellschaftete Komorbiditäten unberücksichtigt blieben. So ist durchaus möglich, dass auch der Diabetes mellitus, der arterielle Hypertonus und andere Komplexe des metabolischen Syndroms einen Einfluss auf das biochemische Rezidiv gehabt haben können. (Rose, Haffner et al 2007; Pasanisi, Berrino et al 2006) Außerdem sind verschiedene hormonelle Faktoren wie Östrogene, Testosteron, Insulin, Leptin und Adiponektin, die bei Übergewichtigen alteriert sein können, unberücksichtigt geblieben.

Zusammenfassend lässt sich die Aussage treffen, dass ein erhöhter BMI mit signifikant schlechterem postoperativem Tumorstadium und ungünstigeren biochemischen Rezidivraten assoziiert ist. Dies gilt es auch im präoperativen beratenden Patientengespräch zu berücksichtigen.

4.3 Tumorlokalisation

Magheli A, Rais-Bahrami S, Peck HJ, Walsh PC, Epstein JI, Trock BJ, Gonzalgo ML. Importance of tumor location in patients with high preoperative prostate specific antigen levels (greater than 20 ng/ml) treated with radical prostatectomy. J Urol 2007; 178(4 Pt 1): 1311-5.

Wie einleitend erwähnt, scheint die Tumorlokalisation gerade bei Patienten mit sehr hohen präoperativen PSA-Werten eine erhebliche Rolle für die Prognose zu spielen. Ein großes Problem in der Bewertung dieses speziellen Patientenkollektives stellt die Tatsache dar, dass Patienten mit erheblich erhöhten PSA-Werten an den meisten Zentren nicht als ideale Kandidaten für ein operatives Vorgehen angesehen werden und somit die Auswertung von suffizienten Patientenzahlen mit dieser speziellen Fragestellung in der Literatur sehr dünn gesät ist.

Von insgesamt 265 Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von mehr als 20 ng/ml wiesen 50 (19%) eine anteriore und 215 (81%) eine posteriore Tumorlokalisation auf. Im Vergleich zu Patienten mit posteriorem Tumor hatten Patienten mit einem anterioren Tumor ein niedrigeres klinisches Stadium ($p = 0,006$) und weniger häufig einen Samenblasenbefall ($p < 0,001$). Obwohl eine anteriore Tumorlokalisation in der univariaten Analyse ein signifikanter Prädiktor für eine biochemisches Tumorrezidiv war ($p = 0,020$), ließ sich dieser statistische Vorhersagewert in der multivariaten Analyse nicht halten ($p = 0,553$). Unabhängige Prädiktoren für ein biochemisches Rezidiv blieben lediglich Prostatektomie Gleason Grad ($p = 0,004$) und pathologisches Tumorstadium ($p < 0,001$). Unsere 5-Jahres Raten für biochemische Rezidivfreiheit lagen insgesamt unabhängig von der Tumorlokalisation bei 47%. Für anteriore und posteriore Tumoren betrug die biochemische Rezidivrate 62% und 45%.

Diese Daten stimmen mit zuvor veröffentlichten Ergebnissen überein. So konnten Noguchi et al und Brandli et al 5-Jahres Raten für biochemische Rezidivfreiheit von 39% und 48% berichten. Eine ähnliche Rate haben Bastide et al. nachgewiesen (58%).(Bastide, Kuefer, Loeffler, de, Gschwend, Hautmann)

Noguchi et al. haben in der Subgruppenanalyse nach Tumorlokalisation für Patienten mit anteriorem Tumor ein 5-Jahres rezidivfreies Überleben von 71% beschrieben, im Gegensatz hierzu nur ein 49-prozentiges rezidivfreies Überleben für Patienten mit posteriorem Tumor.(Noguchi, Stamey, Neal, Yemoto) Diese ebenfalls signifikanten

Unterschiede decken sich mit unseren Analysen. Leider blieb eine multivariate Analyse aus und somit ist ein Vergleich zu unseren Ergebnissen nicht in letzter Konsequenz möglich.

In einer neueren Studie haben Chun et al. bei insgesamt 1.262 Patienten Tumorlokalisation und postoperatives outcome verglichen.(Chun, Briganti et al 2007) Bei einer Prävalenz von 9,1% an anterioren Tumoren, wiesen diese signifikant höhere präoperative PSA-Werte, höhere Prostatektomie Gleason Grade und seltenere Samenblaseninvasion auf. Gleichmaßen wie in der eigenen Studie bestanden keine Unterschiede bezüglich des extraprostatatischen Wachstums. Interessanterweise konnten Chun et al unsere Unterschiede im rezidivfreien Überleben in der univariaten Analyse nicht reproduzieren. In der multivariaten Analyse deckten sich unsere Resultate jedoch wieder. Einschränkend bleibt anzumerken, dass in der Studie von Chun et al Patienten aus dem gesamten PSA-Spektrum eingeschlossen wurden und eine Subgruppenanalyse von Patienten mit hohen PSA-Werten – für welche die Tumorlokalisation bekanntermaßen die größte Rolle zu spielen scheint- ausblieb.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Patienten mit hohen präoperativen PSA-Werten erwartungsgemäß ungünstige pathologische Parameter und hohe biochemische Rezidivraten aufweisen. Nichts desto trotz sollte erwähnt werden, dass rund 50% der Patienten nach 5 Jahren rezidivfrei sind und somit mit großer Wahrscheinlichkeit als geheilt eingestuft werden können. Eine anteriore Tumorlokalisation erklärt hohe präoperative PSA-Werte mit niedrigem klinischem Tumorstadium und ist – einzeln betrachtet - im Vergleich zur posterioren Tumorlokalisation mit verbesserten biochemischen Rezidivraten assoziiert.

4.4 Subklassifikation des Tumorstadiums T1

Magheli A, Rais-Bahrami S, Carter HB, Peck HJ, Epstein JI, Gonzalgo ML. Subclassification of clinical stage T1 prostate cancer: impact on biochemical recurrence following radical prostatectomy. J Urol 2007; 178(4 Pt 1): 1277-80.

Ziel dieser Untersuchung war es, die aus historischen Gründen heraus entstandene Subklassifikation des klinischen Tumorstadium T1 auf seine Gültigkeit und prognostische Aussagefähigkeit zu untersuchen.

Insgesamt sind 8.658 Patienten mit einem T1 Prostatakarzinom in diese Untersuchung eingegangen, davon 85 mit einem T1a, 156 mit einem T1b und 8.417 mit einem T1c Tumor. Patienten mit einem klinischen Tumorstadium T1a hatten gegenüber Patienten mit dem Tumorstadium T1b oder T1c deutlich bessere postoperative pathologische Ergebnisse inklusive niedrigeren Prostatektomie Gleason Grade ($p < 0,001$), weniger extrakapsulärem Wachstum ($p < 0,001$), seltenerem Lymphknotenbefall ($p < 0,001$) und weniger positiven Schnitträndern ($p = 0,006$). In der univariaten Überlebensanalyse war das Tumorstadium T1a mit deutlich niedrigeren 5-Jahres Rezidivraten behaftet als die Tumorstadien T1b oder T1c ($p = 0,006$). In der multivariaten Cox Regressionsanalyse hingegen war die Subklassifikation des Tumorstadiums T1 kein unabhängiger Prädiktor eines Tumorrezidivs mehr ($p = 0,321$).

Interessanterweise gibt es für die vorliegende Studie kaum zu vergleichende Literatur. Dieses liegt zum einen daran, dass die Patienten mit T1a/b Tumor früher zumeist konservativ behandelt wurden und somit post-RP Daten nicht zur Verfügung stehen. Zum anderen liegt es an der Tatsache, dass aktuell bei benigner Prostatahyperplasie häufiger ablativ Verfahren (z.B. Laserresektion der Prostata) durchgeführt werden und somit diese frühen Tumorstadien aufgrund der fehlenden histologischen Untersuchung nicht mehr regelhaft diagnostiziert werden.

In den Jahren 2008 und 2009, also nach Veröffentlichung o.g. Studie, erschienen weitere Publikationen zum gleichen Thema.

Hefland et al. fanden in Übereinstimmung mit unserer Untersuchung, dass Patienten mit T1a/b Prostatakarzinom deutlich niedrigere präoperative PSA-Werte, niedrigere Prostatektomie Gleason Grade und weniger extraprostatitisches Wachstum im Vergleich zu Patienten mit T1c Tumor aufwiesen. (Hefland, Mongiu, Kan, Kim, Loeb, Roehl, Meeks, Smith, Catalona) Unterschiede bezüglich biochemischer Rezidivraten

wurden nicht nachgewiesen. Einschränkend bleibt bei dieser Studie zu erwähnen, dass die Patientenzahlen mit T1a (29 Patienten) und T1b (83 Patienten) Tumoren sehr niedrig waren..

Zwei weitere Studien mit noch geringeren Patientenzahlen haben leicht abweichende Resultate ergeben. Melchior beschrieb bei 26 Patienten (17 T1a, 9 T1b) mit einem klinischen T1 Tumor eine signifikante Anzahl mit pathologisch aggressiven Tumoren.(Melchior, Hadaschik et al 2009) So ist bei einem Drittel der Patienten ein upgrading, d.h. höhere Gleason Grade im RP-Präparat verglichen zum TUR-P Präparat, aufgetreten. Allerdings ist diese kleine Studie aufgrund der fehlenden Überlebensanalyse und aufgrund des differierenden Studiendesigns mit unserer Untersuchung nur bedingt vergleichbar.

Teber et al untersuchten insgesamt 55 Patienten mit einem cT1 Prostatakarzinom und konnten bei diesen – gemessen am Tumolvolumen – bei 83,6% einen klinisch signifikanten Tumor nachweisen.(Teber, Cresswell et al 2009) Die einzigen Unterschiede zwischen den Patienten mit T1a/b und T1c Tumoren, die sich einer RP unterzogen haben, waren Tumolvolumen, Operationsdauer und Kontinenzraten nach 3 Monaten. Überlebensanalysen wurden ebenfalls nicht durchgeführt.

Zusammenfassend ist zu berichten, dass Patienten mit T1a Tumoren verglichen mit Patienten mit T1b/c Tumoren deutlich niedrigere biochemische Rezidivraten aufweisen. Dieses sollte mit den Patienten, bei denen ein inzidentelles PCA nach TUR-P diagnostiziert wurde, besprochen werden. Allerdings gilt es hierbei den präoperative PSA-Wert und den Gleason Grad im TUR-P Präparat zu berücksichtigen, da das Tumorstadium im multivariaten Modell seinen prädiktiven Wert einbüßt.

4.5 PSA-Dichte im Vergleich zu PSA

Magheli A, Rais-Bahrami S, Trock BJ, Humphreys EB, Partin AW, Han M, Gonzalgo ML. Prostate specific antigen versus prostate specific antigen density as a prognosticator of pathological characteristics and biochemical recurrence following radical prostatectomy. J Urol 2008; 179(5): 1780-4.

In diese Untersuchung sind 13.434 Männer mit einem Prostatakarzinom eingegangen, die sich einer RP unterzogen haben. Es wurde eine Stratifizierung der Patienten nach Gleason Grad (<7, 7, und >7) unternommen und klinische sowie pathologische Parameter verglichen.

Die PSA-Dichte (PSAD) war zur Vorhersage des extraprostatatischen Wachstums und des biochemischen Rezidivs bei Patienten mit einem Biopsie Gleason Grad von <7 besser als das PSA allein ($p < 0,001$). Interessanterweise war bei einem Gleason Grad von 7 das PSA ein besserer Prädiktor als die PSAD für die Vorhersage einer Samenblasenbeteiligung ($p < 0,001$), Lymphknoteninvasion ($p = 0,017$) und eines biochemischen Rezidivs ($p < 0,001$). Für Patienten mit hohen Gleason Graden (Gleason Grad >7) fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, was die Vorhersagewahrscheinlichkeit von pathologischem oder biochemischem outcome angeht.

Eine Erklärung für die Ergebnisse könnte sein, dass bei Prostatakarzinomen mit niedrigen Gleason Graden nachgewiesenermaßen ein relativ höherer Anteil des gesamten PSA von der benignen Prostatahyperplasie der Drüse stammt als bei Karzinomen mit hohen Gleason Graden. (Thompson, Pauler et al 2004) Bei gleichzeitig insgesamt niedrigen PSA-Werten von low-grade Prostatakarzinomen scheint eine verminderter prädiktiver Wert des PSA eine logische Konsequenz. Kundu et al haben kürzlich berichtet, dass die PSAD-Messung nützlich war, um aggressivere Prostatakarzinome zu identifizieren. (Kundu, Roehl et al 2007) Die Autoren haben herausgestellt, dass die PSAD vor allem mit der Rate an positiven Schnitträndern, dem Prostatektomie Gleason Grad, dem Tumolvolumen, der PSAV in dem Jahr vor der Operation und dem biochemischen Rezidiv assoziiert war. Dieses stimmt mit unseren Untersuchungen überein, ist allerdings auch nicht verwunderlich, da PSA und PSAD naturgemäß eng korrelieren und PSA bekannt für seine Aussagekraft bezüglich o.g. Parameter ist. Die interessante Frage, ob PSAD dem PSA überlegen ist, wurde nicht beantwortet.

Jones et al wiesen nach, dass die PSAD signifikant mit dem Patientenalter, dem Prostatagewicht, dem Tumolvolumen, dem Prostatektomie Gleason Grad, dem positivem Schnittrand und dem biochemischem Rezidiv assoziiert war.(Jones, Koch, Bunde, Cheng) In der Receiver-operating curve Analyse (ROC) konnte die PSAD gegenüber dem PSA keinen zusätzlichen Informationsgewinn liefern. Diese fehlende Signifikanz in o.g. Studie lässt sich unter Umständen mit der kleinen Patientengruppe, die untersucht wurde, erklären.

Freedland et al. stellten die PSAD als einen unabhängigen Prädiktor von positiven Schnitträndern, nicht-organbegrenzter Tumorausdehnung und biochemischem Rezidiv nach RP heraus.(Freedland, Wieder, Jack, Dorey, deKernion, Aronson) Eine Überlegenheit der PSAD im Vergleich zum PSA konnte allerdings nicht identifiziert werden. Da allerdings eine Stratifizierung nach Tumorgrad nicht erfolgte, ist die Vergleichbarkeit zu unserer Studie limitiert.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die PSAD, welche bislang im Wesentlichen für die Detektion von Prostatakarzinomen und weniger für die Prognosebestimmung eingesetzt wurde, ein hervorragendes Werkzeug zur Prädiktion von pathologischem und klinischem outcome nach RP darstellt. Insbesondere bei low-grade Karzinomen ist die PSAD dem PSA für die Vorhersage von biochemischen Rezidiven überlegen.

5. Zusammenfassung und Ausblick

In dem letzten Abschnitt dieser Arbeit möchte ich meine Untersuchungsergebnisse kurz zusammenfassen und geplante Projekte skizzieren.

Meine Arbeit beruht auf den in den letzten Jahren als Erstautor in peer reviewed Zeitschriften veröffentlichten Arbeiten zum Thema prognostische Faktoren beim Prostatakarzinom.

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung bei Männern in der westlichen Welt.(Jemal, Siegel, Ward, Hao, Xu, Thun) Trotz verbesserter Vorsorge und zeitgemäßer Therapie erfahren bis zu 35% der Männer ein Tumorrezidiv innerhalb von 10 Jahren nach Therapiebeginn.(Pound, Partin et al 1999) Die Identifizierung von Patienten, die ein erhöhtes Risiko für ein Tumorrezidiv aufweisen, ist von höchstem Interesse, damit beispielsweise eine adjuvante Therapie angeboten werden kann.

Ein Nachteil bei der Untersuchung von Patienten, die sich einer RP bei Prostatakarzinom unterzogen haben, sind die sehr langen Nachsorgeintervalle, welche notwendig sind, um suffiziente Aussagen treffen zu können. Daher beruhen die meisten Untersuchungen wie auch meine auf retrospektiven Datenanalysen.

Bei meinen Untersuchungen habe ich besonderen Wert auf eine gute Reproduzierbarkeit und einfache klinische Applikation der Ergebnisse gelegt. Es wurden nur Parameter in die Analyse einbezogen, die üblicherweise in allen Kliniken, die Prostatakarzinome behandeln, erfasst werden. Für die Anwendung an den eigenen Patienten sind keine aufwendigen Kalkulationen oder sonstige Hilfsmittel notwendig.

Zudem habe ich durch die bislang in der Urologie noch nicht angewandte Methode des propensity score matchings versucht, die Limitation fast aller zu dem Thema Prostatakarzinom durchgeführten Untersuchungen zu reduzieren: den retrospektiven Charakter der Untersuchungen mit dem daraus resultierenden Bias.

Durch das propensity score matching ist es möglich, trotz retrospektivem Studiendesign einige Charakteristika einer randomisierten Studie zu replizieren und somit eine Balance der gemessenen Parameter in den gematchten Gruppen hervorzurufen, so dass die Verteilung der gemessenen Variablen zwischen den untersuchten Gruppen ähnlich ist.(Austin 2008)

Das Zeitalter des zuletzt in hochrangigen wissenschaftlichen Zeitschriften als sehr kritisch beurteilten PSA-Screenings hat zu einer deutlich erhöhten Inzidenz des

Prostatakarzinoms geführt. Dieses hat zu einer relativ höheren Anzahl von jüngeren Männern, die früher meist nur bei sehr fortgeschrittenen Tumorstadien auffielen und älteren Männern, die früher aufgrund fehlender medizinischer Konsequenzen nicht untersucht wurden, mit Prostatakarzinomen geführt. In unserer Untersuchung der Bedeutung des Patientenalters zum Operationszeitpunkt konnten wir unter Zuhilfenahme des propensity score matchings nachweisen, dass jüngere Patienten zwar signifikant bessere pathologische Resultate und somit auch niedrigere Tumorrezidivraten nach RP aufweisen. Allerdings scheint das Alter hierbei nur als Surrogatmarker für eine zu einem früheren Zeitpunkt stattgehabte Diagnose zu fungieren, da in der multivariaten Analyse das Alter kein unabhängiger Prädiktor des Krankheitsverlaufes ist.

Bei aktuell immer höheren Raten von Übergewicht und Fettleibigkeit in der Bevölkerung der westlichen Welt ist für kardiovaskuläre Erkrankungen und eine Vielzahl von malignen Erkrankungen der negative Einfluss des erhöhten BMI auf das Outcome beschrieben. Für Patienten mit Übergewicht (BMI 25-29,9 kg/m²) oder Fettleibigkeit (BMI ≥ 30 kg/m²) wurde nachgewiesen, dass sowohl das pathologische Stadium nach RP als auch die biochemischen Rezidivraten im Vergleich zu Normalgewichtigen statistisch signifikant schlechter sind.(Magheli, Rais-Bahrami, Trock, Humphreys, Partin, Han, Gonzalgo) So haben Übergewichtige verglichen mit Normalgewichtigen ein 1,3-faches und Fettleibige sogar ein 2-faches Risiko, ein biochemisches Rezidiv nach RP zu entwickeln. Im Gegensatz zu unserer Untersuchung des Alterseinflusses auf die Rezidivraten, hat diese Aussage auch im multivariaten Modell Bestand. Limitierend muss hinzugefügt werden, dass eine weitere interessante Fragestellung, nämlich ob es durch eine postoperative Gewichtsreduktion zur Verbesserung der Rezidivraten kommen kann, aufgrund fehlender Daten leider unbeantwortet bleiben musste.

Für Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von > 20 ng/ml (Normbereich bis 4,0 ng/ml) haben wir nachgewiesen, dass die Tumorlokalisation – anterior vs. posterior – mit erheblichen Differenzen bezüglich des pathologischen Stadiums und des biochemischen Rezidivs behaftet ist. Patienten mit dem klassischen posterioren, von rektal palpablem Tumor, haben erwartungsgemäß ein höheres klinisches Tumorstadium, da anteriore Tumoren nur bei sehr großer Tumorlast von rektal palpabel sind.(Magheli, Rais-Bahrami, Peck, Walsh, Epstein, Trock, Gonzalgo) Zudem haben sich posteriore Tumoren – auch dieses ist aufgrund der

Tumorlokalisation nicht überraschend – durch einen verminderten Samenblasenbefall ausgezeichnet. Patienten mit anterioren Tumoren hatten signifikant niedrigere Tumorrezidive in der univariaten Analyse. Im multivariablen Modell unter Berücksichtigung anderer Prädiktoren (PSA, Gleason Grad, klinisches Stadium, Rase, Alter) geht der prädiktive Wert der Tumorlokalisation jedoch verloren. Es bleibt als Fazit für den Patienten mit hohen PSA-Werten (PSA >20 ng/ml), dass eine Heilung – unabhängig von der Tumorlokalisation – in circa 50% durch eine RP gewährleistet werden kann und dass eine anteriore Tumorlokalisation grundsätzlich eher mit einer besseren Prognose vergesellschaftet ist, so sich nicht andere Prädiktoren durch schlechte Werte auszeichnen.

Die Subklassifikation des klinischen Tumorstadiums T1 hat einen historischen Hintergrund: Vor der Zeit der Vorsorgeuntersuchungen und des PSA-Screenings, ein nicht unerheblicher Anteil von Prostatakarzinomen (bis zu 25%) durch eine TUR-P diagnostiziert worden. Diese Karzinome bezeichnet man als inzidentelle Karzinome (T1a \leq 5% Karzinomgewebe; T1b > 5% Karzinomgewebe). Heutzutage werden die meisten Karzinome durch Stanzbiopsie bei erhöhtem PSA-Wert entdeckt (T1c). Die Untersuchung dieser Subklassifikation hat ergeben, dass Patienten mit einem T1a-Tumor einen signifikant niedrigeren Gleason Grade, nach RP ein besseres postoperatives Tumorstadium, und weniger positive Schnittränder aufweisen.(Magheli, Rais-Bahrami et al 2007) Dies führt zu signifikant besseren biochemischen Rezidivraten nach RP. Der unabhängige prädiktive Wert dieser Subklassifikation konnte allerdings nicht in der multivariaten Analyse bestehen. Zusammenfassend muss also gesagt werden, dass die Subklassifikation des Tumorstadium T1, gerechtfertigt ist, da sie prognostisch relevant ist, andere Prognosefaktoren bei der Patientenberatung allerdings unbedingt Berücksichtigung finden müssen.

In der letzten hier aufgeführten Untersuchung wurde die PSA-Dichte (PSAD) als wertvolles zusätzliches Instrument zur Prognoseabschätzung bei Patienten nach RP herausgestellt. Dieses ist insbesondere wichtig, weil die PSAD bislang meist nur zur Indikationsstellung für eine Prostatabiopsie herangezogen wurde. Es wurde nachgewiesen, dass die PSAD bei Patienten mit low-grade Karzinomen (Gleason Grad \leq 6) gegenüber dem PSA eine signifikant höhere Aussagekraft für die Vorhersage eines biochemischen Rezidivs hat.(Magheli, Rais-Bahrami et al 2008)

Inwieweit sich diese statistische Signifikanz klinisch durchsetzen kann, müssen zukünftige Studien zeigen.

Die vorangegangenen Studien beruhen auf Analysen an einem Patientenkollektiv des Johns Hopkins Hospitals, Baltimore, USA. Ziel meiner gegenwärtigen Arbeit ist es, zusammen mit der Arbeitsgruppe Prostatakarzinom an der Charité Campus Mitte, eine vorbestehende Datenbank von Patienten, die sich einer laparoskopischen Prostatektomie an unserem Standort unterzogen haben, weiter auszubauen und mit einer Gewebedatenbank zu vernetzen. Somit könnten dann die klinischen Arbeiten durch entsprechende molekularbiologische Untersuchungen und potentielle neue Marker ergänzt werden. Des Weiteren sollen in Kooperation mit der biostatistischen Abteilung der Charité verschiedene prognostische Modelle – auch unter Einbeziehung molekularer Marker – auf ihre Vorhersagequalität untersucht werden. Dazu gehören die ANN sowie Nomogramme und score counts. Ein entsprechender Antrag an die Stiftung Urologische Forschung erhielt dazu im Oktober 2009 einen positiven Förderbescheid (Stephan C, Lein M, Magheli A, Moritz A, Cammann H und Meyer H. Prognosemodelle für Patienten mit einem Prostatakarzinom auf der Basis artifizieller neuronaler Netzwerke).

6. Literaturverzeichnis

1. Altman DG (2004) Improving design and analysis of research: lessons from clinical research. *Altern.Lab Anim* 32 Suppl 2:31-39
2. Altman DG, Bland JM (1998) Time to event (survival) data. *BMJ* 317:468-469
3. Amling CL, Kane CJ, Riffenburgh RH, Ward JF, Roberts JL, Lance RS, Friedrichs PA, Moul JW (2001) Relationship between obesity and race in predicting adverse pathologic variables in patients undergoing radical prostatectomy. *Urology* 58:723-728
4. Amling CL, Riffenburgh RH, Sun L, Moul JW, Lance RS, Kusuda L, Sexton WJ, Soderdahl DW, Donahue TF, Foley JP, Chung AK, McLeod DG (2004) Pathologic variables and recurrence rates as related to obesity and race in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J.Clin.Oncol.* 22:439-445
5. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, III, 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 (2009) Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N.Engl.J.Med.* 360:1310-1319
6. Augustin H, Erbersdobler A, Graefen M, Fernandez S, Palisaar J, Huland H, Hammerer P (2003) Biochemical recurrence following radical prostatectomy: a comparison between prostate cancers located in different anatomical zones. *Prostate* 55:48-54
7. Augustin H, Hammerer PG, Blonski J, Graefen M, Palisaar J, Daghofer F, Huland H, Erbersdobler A (2003) Zonal location of prostate cancer: significance for disease-free survival after radical prostatectomy? *Urology* 62:79-85
8. Austin PC (2008) A critical appraisal of propensity-score matching in the medical literature between 1996 and 2003. *Stat.Med.* 27:2037-2049
9. Bassett WW, Cooperberg MR, Sadetsky N, Silva S, DuChane J, Pasta DJ, Chan JM, Anast JW, Carroll PR, Kane CJ (2005) Impact of obesity on prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: data from CaPSURE. *Urology* 66:1060-1065
10. Bastide C, Kuefer R, Loeffler M, de PR, Gschwend J, Hautmann R (2006) The role of radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer and a prostate-specific antigen level >20 ng/ml. *Prostate Cancer Prostatic.Dis.* 9:239-244
11. Brandli DW, Koch MO, Foster RS, Bihle R, Gardner TA (2003) Biochemical disease-free survival in patients with a high prostate-specific antigen level (20-

100 ng/mL) and clinically localized prostate cancer after radical prostatectomy. *BJU.Int.* 92:19-22

12. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH (1992) Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J.Urol.* 147:841-845
13. Carroll KK (1998) Obesity as a risk factor for certain types of cancer. *Lipids* 33:1055-1059
14. Carter HB, Epstein JI, Partin AW (1999) Influence of age and prostate-specific antigen on the chance of curable prostate cancer among men with nonpalpable disease. *Urology* 53:126-130
15. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL (1991) Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N.Engl.J.Med.* 324:1156-1161
16. Chun FK, Briganti A, Jeldres C, Erbersdobler A, Schlomm T, Steuber T, Gallina A, Walz J, Perrotte P, Huland H, Graefen M, Karakiewicz PI (2007) Zonal origin of localized prostate cancer does not affect the rate of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur.Urol.* 51:949-955
17. Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG (2003) Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. *Br.J.Cancer* 89:232-238
18. Derweesh IH, Kupelian PA, Zippe C, Levin HS, Brainard J, Magi-Galluzzi C, Myles J, Reuther AM, Klein EA (2004) Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. *Urol.Oncol.* 22:300-306
19. Freedland SJ, Aronson WJ, Kane CJ, Presti JC, Jr., Amling CL, Elashoff D, Terris MK (2004) Impact of obesity on biochemical control after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: a report by the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database study group. *J.Clin.Oncol.* 22:446-453
20. Freedland SJ, Grubb KA, Yiu SK, Humphreys EB, Nielsen ME, Mangold LA, Isaacs WB, Partin AW (2005) Obesity and risk of biochemical progression following radical prostatectomy at a tertiary care referral center. *J.Urol.* 174:919-922
21. Freedland SJ, Presti JC, Jr., Amling CL, Kane CJ, Aronson WJ, Dorey F, Terris MK (2003) Time trends in biochemical recurrence after radical prostatectomy: results of the SEARCH database. *Urology* 61:736-741
22. Freedland SJ, Presti JC, Jr., Kane CJ, Aronson WJ, Terris MK, Dorey F, Amling CL (2004) Do younger men have better biochemical outcomes after radical prostatectomy? *Urology* 63:518-522
23. Freedland SJ, Wieder JA, Jack GS, Dorey F, deKernion JB, Aronson WJ (2002) Improved risk stratification for biochemical recurrence after radical

prostatectomy using a novel risk group system based on prostate specific antigen density and biopsy Gleason score. *J.Urol.* 168:110-115

24. Freedman GM, Hanlon AL, Lee WR, Hanks GE (1996) Young patients with prostate cancer have an outcome justifying their treatment with external beam radiation. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 35:243-250
25. Gonzalez CM, Roehl KA, Antenor JV, Blunt LW, Han M, Catalona WJ (2004) Preoperative PSA level significantly associated with interval to biochemical progression after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 64:723-728
26. Greene DR, Wheeler TM, Egawa S, Dunn JK, Scardino PT (1991) A comparison of the morphological features of cancer arising in the transition zone and in the peripheral zone of the prostate. *J.Urol.* 146:1069-1076
27. Grignon DJ, Sakr WA (1994) Zonal origin of prostatic adenocarcinoma: are there biologic differences between transition zone and peripheral zone adenocarcinomas of the prostate gland? *J.Cell Biochem.Suppl* 19:267-269
28. Helfand BT, Mongiu AK, Kan D, Kim DY, Loeb S, Roehl KA, Meeks JJ, Smith ND, Catalona WJ (2009) Outcomes of radical prostatectomy for patients with clinical stage T1a and T1b disease. *BJU.Int.* 104:304-309
29. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ (2009) Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J.Clin.* 59:225-249
30. Johnson DE, Lanieri JP, Jr., Ayala AG (1972) Prostatic adenocarcinoma occurring in men under 50 years of age. *J.Surg.Oncol.* 4:207-216
31. Jones JS, Follis HW, Johnson JR (2009) Probability of finding T1a and T1b (incidental) prostate cancer during TURP has decreased in the PSA era. *Prostate Cancer Prostatic.Dis.* 12:57-60
32. Jones TD, Koch MO, Bunde PJ, Cheng L (2006) Is prostate-specific antigen (PSA) density better than the preoperative PSA level in predicting early biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy? *BJU.Int.* 97:480-484
33. Khan MA, Partin AW (2003) Partin tables: past and present. *BJU.Int.* 92:7-11
34. Kundu SD, Roehl KA, Yu X, Antenor JA, Suarez BK, Catalona WJ (2007) Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness. *J.Urol.* 177:505-509
35. Loeb S, Catalona WJ (2007) Prostate-specific antigen in clinical practice. *Cancer Lett.* 249:30-39
36. Magheli A, Rais-Bahrami S, Carter HB, Peck HJ, Epstein JI, Gonzalgo ML (2007) Subclassification of clinical stage T1 prostate cancer: impact on biochemical recurrence following radical prostatectomy. *J.Urol.* 178:1277-1280
37. Magheli A, Rais-Bahrami S, Peck HJ, Walsh PC, Epstein JI, Trock BJ, Gonzalgo ML (2007) Importance of tumor location in patients with high

preoperative prostate specific antigen levels (greater than 20 ng/ml) treated with radical prostatectomy. *J.Urol.* 178:1311-1315

38. Magheli A, Rais-Bahrami S, Trock BJ, Humphreys EB, Partin AW, Han M, Gonzalgo ML (2008) Impact of body mass index on biochemical recurrence rates after radical prostatectomy: an analysis utilizing propensity score matching. *Urology* 72:1246-1251
39. Magheli A, Rais-Bahrami S, Trock BJ, Humphreys EB, Partin AW, Han M, Gonzalgo ML (2008) Prostate specific antigen versus prostate specific antigen density as a prognosticator of pathological characteristics and biochemical recurrence following radical prostatectomy. *J.Urol.* 179:1780-1784
40. McNeal JE (1968) Regional morphology and pathology of the prostate. *Am.J.Clin.Pathol.* 49:347-357
41. Melchior S, Hadaschik B, Thuroff S, Thomas C, Gillitzer R, Thuroff J (2009) Outcome of radical prostatectomy for incidental carcinoma of the prostate. *BJU.Int.* 103:1478-1481
42. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS (2003) Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 289:76-79
43. Mydlo JH, Tieng NL, Volpe MA, Chaiken R, Kral JG (2001) A pilot study analyzing PSA, serum testosterone, lipid profile, body mass index and race in a small sample of patients with and without carcinoma of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic.Dis.* 4:101-105
44. Nixon RG, Brawer MK (1997) Enhancing the specificity of prostate-specific antigen (PSA): an overview of PSA density, velocity and age-specific reference ranges. *Br.J.Urol.* 79 Suppl 1:61-67
45. Noguchi M, Stamey TA, Neal JE, Yemoto CE (2000) An analysis of 148 consecutive transition zone cancers: clinical and histological characteristics. *J.Urol.* 163:1751-1755
46. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM (2006) Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 295:1549-1555
47. Painter, J. Propensity score matching for SPSS. 2009. Ref Type: Online Source
48. Pasanisi P, Berrino F, De PM, Venturelli E, Mastroianni A, Panico S (2006) Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. *Int.J.Cancer* 119:236-238
49. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC (1999) Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 281:1591-1597

50. Prout GR, Jr. (1973) Proceedings: Diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *Cancer* 32:1096-1103
51. Riley RD, Sauerbrei W, Altman DG (2009) Prognostic markers in cancer: the evolution of evidence from single studies to meta-analysis, and beyond. *Br.J.Cancer* 100:1219-1229
52. Rose DP, Haffner SM, Baillargeon J (2007) Adiposity, the metabolic syndrome, and breast cancer in African-American and white American women. *Endocr.Rev.* 28:763-777
53. Rothwell PM (2008) Prognostic models. *Pract.Neurol.* 8:242-253
54. Rubin DB (1997) Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Ann.Intern.Med.* 127:757-763
55. Rubin DB (2004) On principles for modeling propensity scores in medical research. *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* 13:855-857
56. Ruska KM, Partin AW, Epstein JI, Kahane H (1999) Adenocarcinoma of the prostate in men younger than 40 years of age: diagnosis and treatment with emphasis on radical prostatectomy findings. *Urology* 53:1179-1183
57. Scardino PT (1989) Early detection of prostate cancer. *Urol.Clin.North Am.* 16:635-655
58. Schmidt JD, Mettlin CJ, Natarajan N, Peace BB, Beart RW, Jr., Winchester DP, Murphy GP (1986) Trends in patterns of care for prostatic cancer, 1974-1983: results of surveys by the American College of Surgeons. *J.Urol.* 136:416-421
59. Schmoor C, Sauerbrei W, Schumacher M (2000) Sample size considerations for the evaluation of prognostic factors in survival analysis. *Stat.Med.* 19:441-452
60. Schroder 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, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A (2009) Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N.Engl.J.Med.* 360:1320-1328
61. Sheldon CA, Williams RD, Fraley EE (1980) Incidental carcinoma of the prostate: a review of the literature and critical reappraisal of classification. *J.Urol.* 124:626-631
62. Siddiqui SA, Sengupta S, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibovich BC, Myers RP, Zincke H, Blute ML (2006) Impact of patient age at treatment on outcome following radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J.Urol.* 175:952-957
63. Skinner EC, Glode LM (2003) High-risk localized prostate cancer: primary surgery and adjuvant therapy. *Urol.Oncol.* 21:219-227

64. Smith CV, Bauer JJ, Connelly RR, Seay T, Kane C, Foley J, Thrasher JB, Kusuda L, Moul JW (2000) Prostate cancer in men age 50 years or younger: a review of the Department of Defense Center for Prostate Disease Research multicenter prostate cancer database. *J.Urol.* 164:1964-1967
65. Stamey TA, Donaldson AN, Yemoto CE, McNeal JE, Sozen S, Gill H (1998) Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical retropubic prostatectomy: epidemiologic significance of annual changes. *J.Urol.* 160:2412-2417
66. Stephan C, Stroebel G, Heinau M, Lenz A, Roemer A, Lein M, Schnorr D, Loening SA, Jung K (2005) 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* 104:993-1003
67. Stephan C, Xu C, Brown DA, Breit SN, Michael A, Nakamura T, Diamandis EP, Meyer H, Cammann H, Jung K (2006) Three new serum markers for prostate cancer detection within a percent free PSA-based artificial neural network. *Prostate* 66:651-659
68. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Dotan ZA, Fearn PA, Kattan MW (2006) Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J.Natl.Cancer Inst.* 98:715-717
69. Sutcliffe P, Hummel S, Simpson E, Young T, Rees A, Wilkinson A, Hamdy F, Clarke N, Staffurth J (2009) Use of classical and novel biomarkers as prognostic risk factors for localised prostate cancer: a systematic review. *Health Technol.Assess.* 13:iii, xi-iiiixiii
70. Teber D, Cresswell J, Ates M, Erdogru T, Hruza M, Gozen AS, Rassweiler J (2009) Laparoscopic radical prostatectomy in clinical T1a and T1b prostate cancer: oncologic and functional outcomes--a matched-pair analysis. *Urology* 73:577-581
71. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA, Jr. (2004) Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N.Engl.J.Med.* 350:2239-2246
72. TJADEN HB, CULP DA, FLOCKS RH (1965) CLINICAL ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE IN PATIENTS UNDER 50 YEARS OF AGE. *J.Urol.* 93:618-621
73. Touijer K, Scardino PT (2009) Nomograms for staging, prognosis, and predicting treatment outcomes. *Cancer* 115:3107-3111
74. Van de Voorde WM, Van Poppel HP, Verbeken EK, Oyen RH, Baert LV, Lauweryns JM (1995) Morphologic and neuroendocrine features of adenocarcinoma arising in the transition zone and in the peripheral zone of the prostate. *Mod.Pathol.* 8:591-598

75. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H (2009) Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J.Clin.Oncol.* 27:398-403
76. Vollmer RT (1996) Multivariate statistical analysis for pathologist. Part I, The logistic model. *Am.J.Clin.Pathol.* 105:115-126

7. Danksagung

Für meine Habilitation schulde ich sehr vielen Menschen einen herzlichen Dank:

Prof. Dr. Kurt Miller für die Möglichkeit zur Habilitation.

Prof. Dr. Wolfgang Schulze und Dr. Wolf-Hartmut Weiske für die Betreuung während meiner Doktorarbeit und die Heranführung an das wissenschaftliche Arbeiten. Insbesondere Herrn Dr. Weiske für die vorbildliche Vorbereitung einer wissenschaftlich nutzbaren Datenbank, Hilfestellung durch einmaliges Expertenwissen und die selbstlose enge Kooperation.

Prof. Dr. Jürgen Pannek für seinen Einsatz, der meinen Forschungsaufenthalt in dem Johns Hopkins Hospital in Baltimore, USA, erst möglich gemacht hat.

Prof. Dr. Joachim Noldus für seine aktive Unterstützung meiner Forschungsvorhaben in den USA.

Dr. Eddy Leman und Prof. Mark Gonzalgo für das Mentorship in basiswissenschaftlicher und klinischer Forschung.

Dr. Soroush Rais-Bahrami für die enge Kooperation und Unterstützung bei zahlreichen wissenschaftlichen Projekten.

Prof. Patrick C. Walsh für die einzigartige Vorbildfunktion und zahlreichen guten Ratschläge sowie wertvollen beruflichen und privaten Diskussionen.

Prof. Robert Getzenberg für die Möglichkeit, in seinem Labor im Johns Hopkins Hospital basiswissenschaftliche Forschung zu betreiben.

PD Dr. Carsten Stephan und Muna Magheli für ihre Korrekturvorschläge der vorliegenden Arbeit.

Dr. Carsten Kempkensteffen für seine stets gute Laune und Unterstützung, wenn diese gebraucht wurde.

Dr. Stefan Hinz für seine Freundschaft und immerwährende konstruktive Zusammenarbeit an zahllosen Projekten, seine konstruktive Kritik und viele Ideen, die immer wieder den nötigen Aufschwung gegeben haben.

Meine Eltern, Dres. Abougrara und Elisabeth Magheli für die nicht aufzuwiegende emotionale und finanzielle Unterstützung in allen Lebenslagen. Ohne sie wäre die Habilitation niemals möglich gewesen.

Meiner Frau, Dr. Nikola Magheli, die mich stets bestärkt hat, wenn ich Zweifel hatte und mir die ganze Zeit den Rücken frei gehalten hat. Ihr sei diese Arbeit gewidmet.

8. Eidesstattliche Erklärung gemäß § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern / Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

Dr. Ahmed Magheli

Berlin, den 13.10.2009