

Aus der Klinik für Urologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Body-Mass-Index – ein einflussnehmender Faktor bei der Prognose des Prostatakarzinoms?

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Sabrina Marquardt
aus Potsdam

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. C. Stephan
2. Prof. Dr. med. M. Schrader
3. Prof. Dr. med. D. Schnorr

Datum der Promotion: 30.11.2012

Für Micha

Inhalt

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	8
1.1 Das Prostatakarzinom	8
1.1.1 Epidemiologie	8
1.1.2 Risikofaktoren und protektive Faktoren	8
1.1.3 Diagnostik	10
1.1.4 Staging	13
1.1.5 Therapie	16
1.2 Der Body-Mass-Index	19
1.3 Zielsetzung	20
2 Material und Methoden	22
2.1 Patientenkollektiv	22
2.2 Methodik	25
2.3 Statistische Methoden	26
3 Ergebnisse	28
3.1 Deskriptive Statistik	28
3.2 Der BMI im Test	31
4 Diskussion	39
4.1 Vergleich mit anderen Studien	39
4.2 Stärken und Schwächen der eigenen Arbeit	46
5 Zusammenfassung	49
6 Literaturverzeichnis	51
7 Eidesstattliche Erklärung	60
8 Lebenslauf	61
9 Danksagung	62

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die fünf Gleason-Grade	12
Abbildung 2: Gewichtsklassen in Abhängigkeit vom BMI	20
Abbildung 3: Einteilung aller 1879 Patienten in drei BMI-Gruppen.....	30
Abbildung 4: Boxplot der BMI der Patienten, die in den Jahren 1999-2007 prostatektomiert wurden	32
Abbildung 5: Vergleich zwischen Biopsat und Prostatektomiepräparat hinsichtlich des Gleason-Scores in den drei BMI-Gruppen.....	34
Abbildung 6: Unterteilung der 309 Patienten mit Rezidiv in drei BMI-Gruppen.....	35
Abbildung 7: Darstellung der PSA beziehungsweise %fPSA-Werte bei Patienten mit und ohne Rezidiv.....	36
Abbildung 8: Cox-Regression	37
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms	14
Tabelle 2: Patientenverteilung in den Jahren 1999 bis 2007	22
Tabelle 3: Einteilung der Patienten in drei BMI-Gruppen	23
Tabelle 4: Einteilung der Patienten nach Befund der Absetzungsränder	23
Tabelle 5: Einteilung der Patienten nach Gleason-Score	23
Tabelle 6: Einteilung der Patienten nach Ausdehnung des Tumors (extrakapsuläres Wachstum)	24
Tabelle 7: Einteilung der Patienten nach Ausdehnung des Tumors (Samenblaseninfiltration)	24
Tabelle 8: Einteilung der Patienten nach biochemischem Rezidiv	25
Tabelle 9: Charakteristik der 1879 Patienten	29
Tabelle 10: Verteilung der einzelnen Gleason-Scores	33

Abkürzungsverzeichnis

%fPSA	PSA-Quotient
BMI	Body-Mass-Index
CT	Computertomographie
DRU	digital-rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
fPSA	freies prostata-spezifisches Antigen
GS	Gleason-Score
ISUP	Internationale Gesellschaft für urologische Pathologie
KI	Konfidenzintervall
LK	Lymphknoten
µg	Mikrogramm
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
ng	Nanogramm
PCa	Prostatakarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RP	radikale Prostatektomie
r_s	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
SNP	single nucleotide polymorphism
TRUS	transrektaler Ultraschall
UICC	Union for International Cancer Control

1 Einleitung

1.1 Das Prostatakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) ist mit 14% aller neu diagnostizierten Karzinome die zweithäufigste bösartige Tumorerkrankung und mit 6% die sechsthäufigste zum Tode führende Krebserkrankung des Mannes weltweit [4–6]. In Deutschland stellt es sogar die häufigste Krebsneuerkrankung und nach dem Bronchial- und Darmkarzinom die dritthäufigste Krebstodesursache des Mannes dar. Weltweit gibt es starke Schwankungen bezüglich der Inzidenz. Die niedrigsten Inzidenzraten zeigen China und andere asiatische Länder. Die höchste Inzidenzrate dahingegen ist in den USA, Kanada und den skandinavischen Ländern zu finden [7]. Innerhalb der Vereinigten Staaten von Amerika sind Schwarze häufiger als Weiße (275 vs. 173/100.000) betroffen [8].

Unabhängig vom Alter beträgt die Inzidenz in Deutschland 110/100.000. Bei den unter 55-Jährigen erkranken weniger als 80/100.000, wohingegen die Erkrankungsrate auf über 700/100.000 bei den 75-79-Jährigen ansteigt [5]. Das Durchschnittsalter, in dem Männer erkranken, liegt bei ungefähr 70 Jahren. Es handelt sich demnach um eine Erkrankung des vorwiegend älteren Mannes. Jährlich versterben ca.12.000 Männer am PCa, was circa 10% aller zum Tode führenden Tumorerkrankungen des Mannes entspricht [5,9,10].

1.1.2 Risikofaktoren und protektive Faktoren

Die Ätiologie des PCa ist weitgehend unbekannt. Es werden jedoch eine Reihe von Einflussfaktoren diskutiert [11].

Das Alter ist einer der wichtigsten Risikofaktoren, um ein PCa zu entwickeln. Mehr als 90% der am Prostatakarzinom erkrankten Patienten sind bei Diagnosestellung über 60 Jahre alt. Autopsiestudien belegen, dass bei 85% der Männer, die älter als 85 Jahre waren, ein solches Karzinom histologisch nachzuweisen war [10].

Die großen Schwankungen innerhalb der Inzidenz verschiedener Länder lassen auf einen Einfluss der Lebensgewohnheiten, insbesondere der Ernährung, schließen. Dabei

gehen mehrere Studien [12–14] davon aus, dass eine erhöhte Aufnahme von Fleisch- und Milchprodukten mit einem erhöhten Risiko zur Entstehung beziehungsweise einem schnelleren Fortschreiten eines bereits bestehenden PCa assoziiert sind. Der erhöhten Aufnahme von Gemüse, insbesondere Tomaten, und der fettreduzierten Ernährung wird hierbei eine protektive Wirkung zugeschrieben [12].

Migrationsstudien haben gezeigt, dass das Risiko an einem PCa zu erkranken bei einem in die USA eingewanderten Japaner im Vergleich zu einem Daheimgebliebenen zwar erhöht ist, jedoch erreicht er nicht das Risiko eines Amerikaners [7]. Daraus lässt sich schließen, dass nicht nur die Lebensgewohnheiten für diese Verteilung darauf zurückzuführen sind, sondern auch für verschiedene ethnische Gruppen unterschiedliche Erkrankungsrisiken gelten.

Ein weiterer Risikofaktor für die Entwicklung eines PCa ist die familiäre Disposition. Ist ein Verwandter ersten Grades betroffen, so steigt das Risiko, selbst zu erkranken, um das Zwei- bis Dreifache an. Eine zusätzliche Erhöhung des Risikos wird beschrieben, wenn jener Verwandte bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre alt war. Kommen weitere Verwandte ersten Grades mit frühem Erkrankungsalter hinzu, steigt das Risiko abermals an. Dabei ist die Gefahr zu erkranken für einen Bruder höher als für einen Sohn. Allerdings trifft diese familiäre Häufung nur auf ungefähr 10% der Fälle zu [10].

Es ist gelungen mehrere Gene zu identifizieren, die mit dem Auftreten eines Prostatakarzinoms in Verbindung gebracht werden. Mehrere Studien beschäftigen sich mit SNPs (single nucleotide polymorphism), also mit der Veränderung von einzelnen Basenpaaren in einem DNA-Strang [15–18]. Vermutlich wird das PCa durch mehrere veränderte Gene verursacht, die sich gegenseitig beeinflussen. [19,20].

Die Rolle der Steroidhormone als einflussnehmender Faktor in der Entstehung des Karzinoms ist nicht beweiskräftig [20]. In einer Übersichtsarbeit von Bosland et al. konnten sowohl die Serumkonzentrationen von Testosteron und Östrogen als auch Polymorphismen im Gen des Androgenrezeptors als Risikofaktor heraus gearbeitet werden [20]. Jedoch konnten eine Übersichtsarbeit von Roddam et al. [21] und eine prospektive Studie von Weiss et al. [22] keinen Zusammenhang zwischen der Konzentration von Androgenen und dem Erkrankungsrisiko zeigen.

1.1.3 Diagnostik

Da das Karzinom meist in der peripheren Zone der Prostata lokalisiert ist, verursacht es nur selten Beschwerden. Symptome wie Knochenschmerzen, Miktionsbeschwerden oder Hämospemie lassen auf ein fortgeschrittenes Stadium schließen [23].

Deshalb ist es umso wichtiger, die Krankheit in einem frühen Stadium zu diagnostizieren, da somit die Chance auf Heilung weitaus größer ist. In Deutschland haben gesetzlich versicherte Männer ab 45 Jahren im Rahmen der Krebsfrüherkennung einen jährlichen Anspruch auf eine Untersuchung der Genitalorgane und einer Tastuntersuchung der Prostata [10]. Bei der digital-rektalen Untersuchung (DRU) gelten knotige Veränderungen auf der sonst glatten Oberfläche als karzinomverdächtig und implizieren weitere diagnostische Maßnahmen. Allerdings bleibt ein Anteil der Tumoren bei der DRU unerkannt, welche aufgrund von anderen suspekten diagnostischen Parametern bei einer Biopsie gesichert werden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass ein negativer Tastbefund ein Karzinom nicht ausschließt [23]. Die DRU wird nicht als alleinige Frühuntersuchungsmethode zur Diagnostik eines PCa empfohlen [24].

Ein weiteres diagnostisches Werkzeug ist das Prostata-spezifische Antigen (PSA) [25]. Hierbei handelt es sich um ein Protein, welches von den Zellen der Prostata gebildet und in die Seminalflüssigkeit zum Zwecke der Verflüssigung abgegeben wird. Das gesamte PSA zirkuliert im Serum in nur geringen Konzentrationen und liegt in freier Form (fPSA) oder an Proteaseinhibitoren gebunden vor. Hierbei kommen Komplexe mit α 1-Antichymotrypsin, α 2-Makroglobulin und α 1-Antitrypsin vor, um nur die wesentlichen zu nennen [26,27]. Der Gesamt-PSA-Wert bis zu 4 ng/ml galt bisher als normwertig, wobei Thompson et al. beobachteten, dass die Prävalenz eines PCas bei PSA-Werten unter 4 ng/ml noch immer bei 15% liegt [28]. Auch Crawford et al. [29] beobachteten eine 15-fach höhere Rate an Karzinomen bei Männern, deren initiale PSA-Werte größer als 1,5 ng/ml maßen. Eine Erhöhung des PSA-Wertes kann sowohl auf eine Entzündung oder gutartige Vergrößerung der Prostata als auch auf ein Karzinom hindeuten. Werte ab 10 ng/ml gelten als hoch karzinomsuspekt. Die Bestimmung des freien PSA (fPSA) ist eine Möglichkeit, PSA-Werte in der sogenannten „diagnostischen Grauzone“ (2-10 ng/ml) besser differenzieren zu können. Durch die separate Bestimmung von fPSA und Gesamt-PSA ist es möglich, den PSA-Quotienten oder die PSA-Ratio (%fPSA) zu berechnen. Dieser Wert stellt den Anteil von fPSA am Gesamt-PSA dar und wird in Prozent angegeben. Sowohl das fPSA als auch der %fPSA sind im

Falle eines Karzinoms erniedrigt, wobei nur der %fPSA klinisch relevant ist. Eine Festlegung auf einen Schwellenwert des %fPSA ist schwierig, da dieser unter anderem auch vom angewandten Testverfahren abhängt. Jedoch liegen die häufig verwendeten Werte zwischen 15% und 25% [30]. Bis heute bleibt umstritten, ob ein flächendeckendes PSA-Screening die Mortalitätsrate senken kann [31,32]. Auswertung zur europäischen Studie zur Detektion des PCa zeigten, dass die Mortalität sinkt [33,34], während Andriole et al. in der US-amerikanischen Studie (PLCO) mit 44 versus 50 Todesfällen in den Gruppen mit PSA-Screening (85%) und mit weniger PSA-Screening (aber immerhin noch 52%) keinen Unterschied aufzeigen konnten [35,36].

Neben der DRU und dem PSA werden weitere Untersuchungen bei Verdacht auf ein PCa angewandt. Der transrektale Ultraschall (TRUS) stellt eine bildgebende Untersuchungsmöglichkeit dar. Hierbei wird der Schallkopf in das Rektum eingeführt, so dass die Prostata in der Regel in zwei Ebenen (transversal und sagittal) abgebildet werden kann. Dabei werden Größe, Form, Außenkontur und Echogenität beurteilt. Die Mehrzahl der Karzinome stellt sich echoarm dar, obwohl dieses Kriterium nicht karzinomspezifisches ist, sondern vielmehr auch auf Entzündung oder Atrophie hindeutet. Die Hälfte der nicht palpablen Tumoren, deren Durchmesser mehr als einen Zentimeter beträgt, sind im TRUS nicht darstellbar. Die Beurteilung der Bilder ist stark abhängig vom Untersuchenden, dessen Erfahrung und Ausbildungsstand. Zudem tragen unbefriedigende Sensitivität und geringe Spezifität dazu bei, dass seine Rolle in der Früherkennung deutlich geschmälert wird. Die eigentliche Funktion des TRUS heutzutage liegt in der Steuerung der Biopsie [23] und der Ermittlung der Prostatagröße. Ein Karzinomverdacht kann durch die Bestimmung der Prostatadichte (PSA-Density:PSA/Prostatavolumen) erhärtet werden [37,38], jedoch schließt auch ein Wert im Normbereich ein Karzinom nicht aus [23,39].

Die Prostatabiopsie ist ein Verfahren, welches unter Ultraschallsicht eine Gewebentnahme mittels einer Hohlnadel erlaubt, um den Karzinomverdacht histologisch zu sichern. Dabei werden mindestens 6, besser aber 8-12 Gewebstanzen entnommen [32,40–42]. Komplikationen dieser Methode sind vor allem Blutungen und postinterventionelle Infektionen [23]. Das gewonnene Material wird anschließend aufgearbeitet und durch einen Pathologen histologisch beurteilt. Hierfür wird die Gleason-Klassifikation [1] benutzt, bei welcher der Entdifferenzierungsgrad (der Grad

an Abweichung vom Ursprungsgewebe) bewertet wird, wobei Grad 1 dem prostatichen Normalgewebe am stärksten entspricht und Grad 5 dem am entdifferenziertesten.

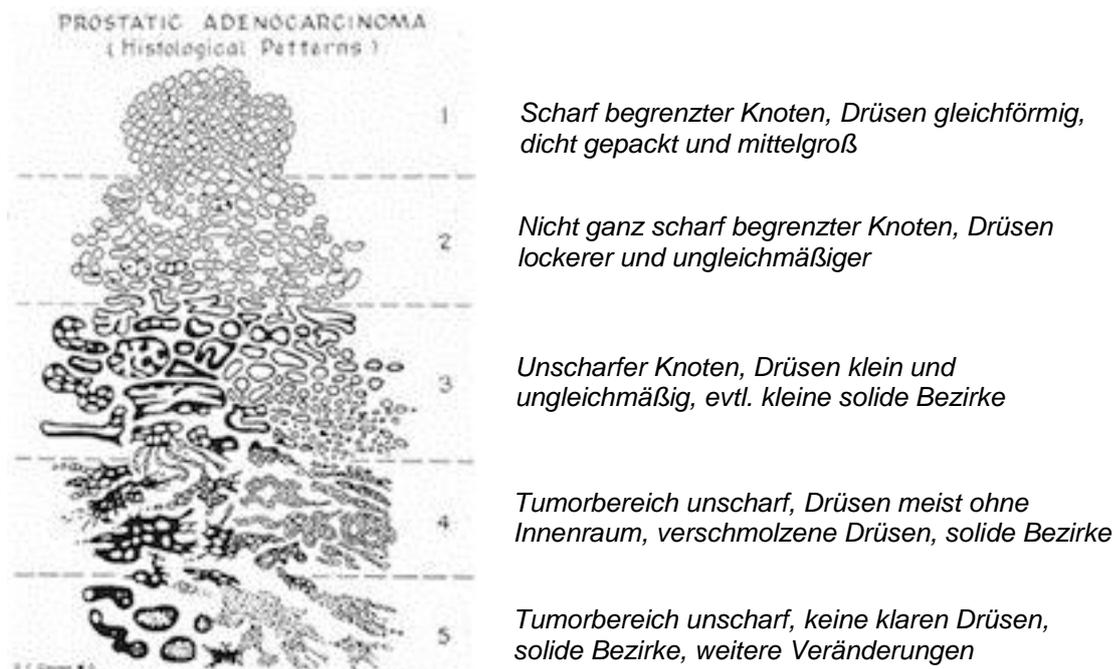


Abbildung 1: Die fünf Gleason-Grade [1], modifiziert nach Amin [2]

Dazu wird der quantitativ dominierende Drüsentyp mit dem am entdifferenziertesten Wert addiert und ergibt den Gleason-Score (GS). Je niedriger der Score, desto besser ist der Tumor differenziert [32]. Wird beispielsweise in einem Biopsiepräparat der Gleason Grad 3 am häufigsten und das am schlechtesten differenzierte Gewebe als Grad 5 ermittelt, so ergibt sich ein Wert von $3+5=8$. Die Gleason-Klassifikation wird nicht nur bei Gewebeproben durch Biopsien, sondern auch bei Prostatektomiepräparaten angewandt, allerdings werden dabei die beiden häufigsten Wachstumsmuster angegeben. Zur Beschreibung kleinerer, schlechter differenzierter Tumorareale bedient man sich teilweise des tertiären Gleason. Die Gleason-Klassifikation ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren [43]. Während 77% der Männer mit einem GS kleiner sieben nach zehn Jahren rezidivfrei sind, so sind es nur 32%, bei denen der GS größer als sieben war. Ebenso macht es einen großen Unterschied, ob ein Gleason von $3+4=7$ oder $4+3=7$ vorliegt. Das rezidivfreie 10-Jahres-Überleben unterscheidet sich um 14 Prozentpunkte (64 vs. 50%) zwischen diesen zwei Gruppen [44].

Andere Verfahren

Eine Reihe von neueren Verfahren wie zum Beispiel 3D-Ultraschall, Elastographie und MRT gestützte Biopsie befinden sich in klinischer Erprobung [45,46].

1.1.4 Staging

Das Staging (oder auch Stadieneinteilung) dient der Erfassung und Beurteilung der Tumorausdehnung und ist somit Basis der Therapieplanung.

Wie auch bei anderen Krebserkrankungen wird beim PCa die von der Union for International Cancer Control (UICC) geführte TNM-Klassifikation benutzt, um die genaue Ausdehnung des Tumors im Körper zu erfassen. TNM ist eine Abkürzung für T=Tumor, N=Nodes (Lymphknoten=LK) und M=Metastasen. In Tabelle 1 ist diese Klassifikation für das PCa genauer dargestellt.

Einleitung

Stadium		Beschreibung
Tx		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T1		klinisch nicht erkennbarer Tumor (nicht tastbar, nicht bildgebend sichtbar)
	T1a	zufälliger histologischer Befund in <5% des resezierten Gewebes
	T1b	zufälliger histologischer Befund in >5% des resezierten Gewebes
	T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. nach erhöhtem PSA)
T2		Tumor auf Prostata begrenzt
	T2a	Tumor befällt weniger als die Hälfte eines Lappens
	T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
	T2c	Tumor in beiden Lappen
T3, T4		lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom
	T3a	Tumor hat die Prostatakapsel durchbrochen (ein-oder beidseitig)
	T3b	Tumor infiltriert die Samenblasen
	T4	Tumor infiltriert Blasenhal, Schließmuskel, Rektum und/oder ist an der Beckenwand fixiert
Nx		regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N1		regionäre Lymphknotenmetastasen (= im kleinen Becken, unterhalb der Bifurkation der Aa. iliaca communis)
Mx		Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.
M1		Fernmetastasen
	M1a	nichtregionäre Lymphknotenmetastasen
	M1b	Knochenmetastasen
	M1c	andere Fernmetastasen bzw. multiple Fernmetastasen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (nach Haag et.al [3] modifiziert)

Um diese bestimmen zu können stehen verschiedene Methoden zur Verfügung.

Transrektaler Ultraschall

Mit dem TRUS ist es zwar möglich, ein organüberschreitendes Wachstum zu diagnostizieren. Aufgrund der zu geringen Sensitivität und Spezifität spielt diese Untersuchungsmöglichkeit jedoch hinsichtlich der lokalen Progression nur eine untergeordnete Rolle [46].

Computertomographie (CT)

Die CT hat für die Darstellung des Tumors und seiner lokalen Ausdehnung nahezu keine Bedeutung, da das prostatistische Gewebe mit dieser Form der Bildgebung nur mäßig darstellbar ist. Die Hauptfunktion der CT ist das LK-Staging [46], wobei auch hier nicht empfohlen wird, alle Männer hinsichtlich ihres LK-Status zu untersuchen, da ein LK-befall bei einem Primärtumor $\leq T_2$, PSA < 10 ng/ml und einem GS von ≤ 6 als sehr unwahrscheinlich gilt. Die histologische Untersuchung nach operativer LK-Entfernung ist die einzige zuverlässige Methode zur Feststellung des LK-Status [32]. Die Rolle der CT kombiniert mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET; nuklearmedizinisches Verfahren zur funktionellen Bildgebung) bleibt in Hinblick auf Tumorausdehnung, LK-Befall und Fernmetastasen umstritten [46,47].

Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Kombination aus coronalen, sagittalen und transversalen MRT-Bildern ermöglicht eine Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung. Je nach Studie betragen die Sensitivitäts- beziehungsweise Spezifitätsraten der Detektion von extrakapsulärem Wachstum und Samenblaseninfiltrationen 13-95% beziehungsweise 49-97% und 23-80% beziehungsweise 81-99%. Wird die MRT mit der MR-Spektroskopie (ein Verfahren, bei dem gesundes Gewebe von Tumorgewebe anhand von metabolischen Veränderungen unterschieden wird) kombiniert, kann die Beurteilung des Tumors weiter verbessert werden. In Bezug auf das LK-Staging zeigt das MRT keine Vorteile gegenüber der CT. Empfohlen wird diese Methode nur in der Diagnostik des PCa bei (mehrfach) negativen Befund in der Biopsie oder auffälligen PSA-Werten [46].

Skelettszintigraphie

Die Skelettszintigraphie ist die Methode der ersten Wahl bei der Detektion von Knochenmetastasen. Hierbei handelt es sich um ein nuklearmedizinisches Verfahren, bei dem radioaktiv markierte Substanzen intravenös verabreicht werden. Diese reichern sich im Zielorgan an und machen somit Anteile des Skeletts mit erhöhtem Knochenstoffwechsel sichtbar. Allerdings finden sich bei weniger als einem Prozent der Männer mit PSA-Werten unter 10 ng/ml Knochenmetastasen, so dass die European Association of Urology (EAU) diese Untersuchungsmethode erst bei einem PSA-Wert von höher als 20 ng/ml und/oder bei symptomatischen Beschwerden wie

Rückenschmerzen empfiehlt [32]. Die Szintigraphie zeigt eine 28% höhere Sensitivität als konventionelle Röntgenaufnahmen. Wird die Bildgebung stattdessen mit einem SPECT (Untersuchung basierend auf dem Prinzip der Szintigraphie, die Schnittbilder anfertigt) durchgeführt, kann die Sensitivität, Knochenmetastasen zu diagnostizieren, nochmals erhöht werden [46].

1.1.5 Therapie

Nach dem Erhalt der Diagnose steht dem betroffenen Patienten eine große Auswahl an therapeutischen Möglichkeiten zur Verfügung. Dazu gehören neben operativen Verfahren auch strahlentherapeutische Behandlungsoptionen und die Hormonentzugstherapie. Des Weiteren gibt es die Möglichkeit des „Aktiven Beobachtens“ (Active Surveillance). Die Einteilung in Risikogruppen nach D'Amico [48] kann als Entscheidungshilfe für individuelle Therapieplanung dienen:

- »**Low Risk**«: PSA \leq 10, Gleason-Summe \leq 6, klinisches Stadium T1c, T2a
- »**Intermediate Risk**«: PSA \leq 20, Gleason-Summe \leq 7, klinisches Stadium T2b
- »**High Risk**«: PSA $>$ 20, Gleason-Summe \geq 8, klinisches Stadium \geq T2c

Active Surveillance

In den S3-Leitlinien zu Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des PCa [24] ist das Aktive Beobachten eine Therapiemöglichkeit, da gut differenzierte Karzinome, ob behandelt oder nicht, eine sehr gute Prognose haben. Diese Methode wird neben anderen kurativen Ansätzen Patienten der Low-Risk-Gruppe empfohlen. Ziel dieser Strategie ist es, durch engmaschige Kontrollen (PSA-Wert, DRU und Biopsie) eine sich ändernde Tumorbilologie zu erkennen und somit rechtzeitig den kurativen Behandlungsansatz zu beginnen. Durch dieses Vorgehen können Übertherapien vermieden werden. Der Weg des Aktiven Beobachtens sollte bei einem GS $>$ 6 oder einer PSA-Verdopplungszeit $<$ 3 Jahren verlassen werden. Demgegenüber steht die Methode des Beobachten und Abwartens (Watchful Waiting), bei der erst bei symptomatischer Progression therapiert wird. Diese wird Patienten empfohlen, die nicht für eine kurative Therapie ($>$ 70 Jahre, höhere Komorbiditäten) in Frage kommen.

Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie (RP) ist ein operativer Eingriff, der die Entfernung der Prostata, der Samenblasen und je nach Risiko auch der regionalen Lymphknoten beinhaltet. Die Operation kann retropubisch, perineal, laparoskopisch oder auch roboterassistiert durchgeführt werden. Diese Behandlungsstrategie konnte als einzige Methode gegenüber dem Watchful Waiting einen Vorteil im prostataspezifischen Überleben zeigen [32,49]. Anwendung findet sie sowohl beim lokal begrenzten als auch beim lokal fortgeschrittenen Tumor [24,49].

Da Tumorgewebe im Absetzungsrand (R_1 -Resektion) mit einer erhöhten Gefahr eines Rezidivs einhergeht, sind tumorfreie Resektionsränder (R_0 -Resektion) Ziel der Operation. Sofern keine (Mikro-) Metastasen vorhanden sind, führt eine R_0 -Resektion zur Heilung, also zur Tumorfreiheit bis zum Lebensende. Ein biochemisches Rezidiv, das heisst ein Wiederanstieg des PSA kann allerdings auch noch nach über 10 Jahren postoperativ auftreten.

Bei dem potenzerhaltenden Verfahren wird das Gefäß-Nerven-Bündel, welches die erektile Funktion ermöglicht, geschont. Allerdings steigt hierbei das Risiko einer R_1 -Resektion an. Nach den S3-Leitlinien [24] sollte der Patient selbst entscheiden, welches Risiko einer R_1 -Resektion er bereit ist einzugehen. Dem gegenüber stehen die EAU Guidelines, die bei Patienten mit hohem Risiko für extrakapsuläres Wachstum diese Methode als Kontraindikation festlegen [32]. Shikanov et al. beobachteten keinen Unterschied in der Rezidivrate zwischen Patienten, deren positive Absetzungsränder kleiner als ein Millimeter waren und jenen mit tumorfreien Rändern [50].

Eine allgemeine Empfehlung zur Lymphadenektomie (LK-Entfernung) wird nicht gegeben. Vielmehr muss zwischen dem Risiko von Komplikationen einer Entfernung (Lymphozele, Thrombose) und einem diagnostischen Vorteil abgewogen werden [24]. Die EAU Richtlinien empfehlen eine Lymphadenektomie bei Patienten der „Intermediate“ und „High Risk“ Gruppe [32].

Strahlentherapie

Die Bestrahlung kann sowohl bei Patienten mit lokal begrenztem Tumor als auch bei denen mit fortgeschrittenen Stadien angewandt werden. Sie erfolgt entweder perkutan oder mittels Implantation radioaktiver Partikel in das prostatiche Gewebe (Brachytherapie) [24]. Low-Risk-Patienten haben nach einer Strahlentherapie ähnlich

geringe Rezidivquoten wie Patienten, die radikal prostatektomiert wurden. [51]. Sowohl Patienten, die nicht operabel sind, als auch High-Risk-Patienten profitieren von hohen Strahlendosen. Mit einer Radiotherapie erhöht sich allerdings auch das Risiko eines Harnblasen- beziehungsweise Rektumkarzinoms [51].

Hormontherapie

Das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) wird physiologisch vom Hypothalamus pulsatil abgegeben. Dadurch wird die Hypophyse angeregt, luteinisierendes Hormon (LH) und Follikel stimulierendes Hormon (FSH) auszuschütten, woraufhin die Testosteronproduktion in den Hoden stimuliert wird.

Da sowohl gesunde als auch tumorveränderte Prostatazellen auf die Stimulation durch Androgene angewiesen sind, stellt der Eingriff in jenen Hormonhaushalt einen weiteren Angriffspunkt dar. Hierfür stehen mehrere Substanzklassen zur Verfügung.

GnRH-Analoga (zum Beispiel Leuprorelin) werden als Depot verabreicht, so dass es zu einer kontinuierlichen anstatt zu einer pulsatilen Hormonabgabe kommt. Als Folge wird die Hormonfreisetzung gehemmt.

Eine weitere Möglichkeit stellt die Gabe von Antiandrogenen (Flutamid) dar. Sie konkurrieren mit dem eigentlichen Testosteron um die Bindung am Rezeptor und verhindern somit die Testosteronwirkung.

Die GnRH-Antagonisten binden kompetitiv am GnRH-Rezeptor in der Hypophyse, die daraufhin weniger LH und FSH zur Verfügung stellt. Die Folge ist eine herabgesetzte Testosteronproduktion. Ein Präparat dieser Klasse ist Degarelix, welches erst im Jahr 2009 in Deutschland zugelassen wurde. Crawford et al. beobachten einen deutlichen Vorteil des Degarelix im PSA-progressionsfreien-Überleben gegenüber der GnRH-Analogongabe [52].

In den S3-Leitlinien [24] wird nur eine Empfehlung zur Hormontherapie bei einer PSA-Verdopplungszeit von weniger als drei Monaten, symptomatischer lokaler Progression und nachgewiesener Fernmetastasierung gegeben.

Chemotherapie

Handelt es sich um einen androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Tumor, kann sich der Patient einer Chemotherapie unterziehen. Diese Therapieform hat

palliativen Charakter und ist mit mehr Nebenwirkungen als die Hormontherapie behaftet. Die Gabe von z. B. Docetaxel bei symptomatischen Patienten kann zwar Symptome lindern, jedoch ist der positive Einfluss auf das Überleben mit einem Vorteil von ca. 3 Monaten relativ gering [53]. Derzeit gibt es sehr viele Substanzen für die Therapie nach Docetaxel-Versagen (z. B. Abiraterone), die entweder gerade zugelassen worden sind oder in Phase-III-Studien getestet werden.

Andere Verfahren

Hyperthermie, Kryotherapie und hochintensivierter fokussierter Ultraschall werden in den S3-Leitlinien in keinem Stadium empfohlen [24].

1.2 Der Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index (BMI) ist ein allgemein akzeptiertes Maß für die Bewertung des Körpergewichtes eines Menschen in Relation zu seiner Körpergröße. Er wird wie folgt berechnet:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m}^2\text{)}}$$

Dabei gelten laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) [54] Werte < 18,5 kg/m² als untergewichtig und zwischen 18,5 und 24,99 kg/m² als idealgewichtig. Das Übergewicht wird mit BMI-Werten zwischen 25 und 29,9 kg/m² definiert. Wird bei einem Menschen ein höherer Index berechnet, so gilt er als adipös. Die Adipositas wird zusätzlich in drei Schweregrade unterteilt, wobei Grad 1 einem BMI von 30-34,99 kg/m² und Grad 2 von 35-39,99 kg/m² entspricht. Von extremer Adipositas beziehungsweise Adipositas dritten Grades spricht man bei Werten ≥ 40 kg/m². In Abbildung 2 werden Gewichtsklassen in Abhängigkeit vom BMI dargestellt.

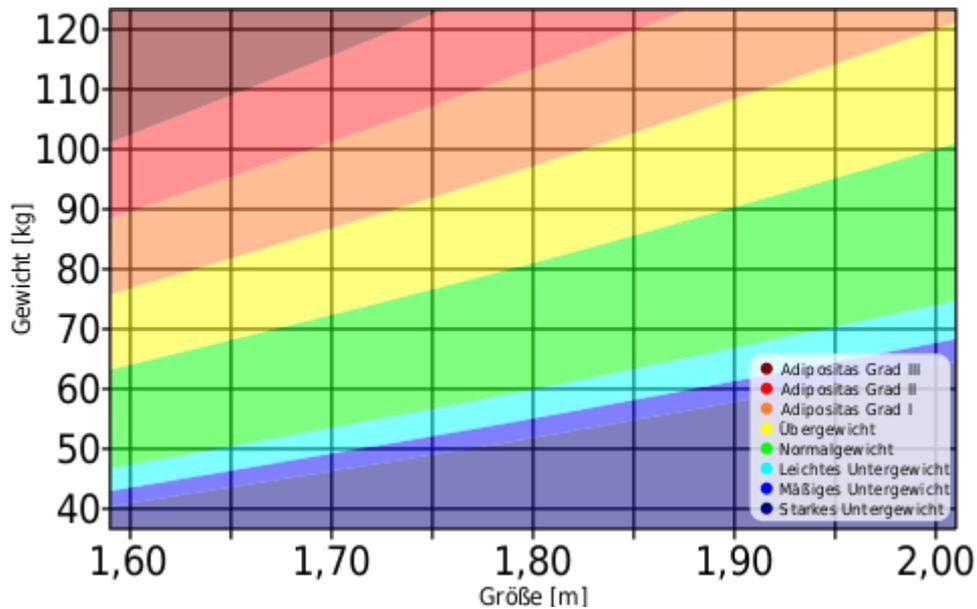


Abbildung 2: Gewichtsklassen in Abhängigkeit vom BMI [100]

1.3 Zielsetzung

Adipositas ist ein zunehmendes Problem der industrialisierten Länder. In Deutschland sind nur ein Drittel aller Männer normalgewichtig. In der Altersgruppe von 60-69 Jahren ist ein Anteil von über 80% an übergewichtigen Männern zu verzeichnen [55]. Folge- und Begleiterkrankungen der Adipositas reichen von kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz) und Stoffwechselstörungen (Diabetes mellitus Typ II) über degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates (z. B. Coxarthrose) bis hin zu erhöhtem Erkrankungsrisiko verschiedenster maligner Tumorerkrankungen, wie zum Beispiel Darm-, Ovarial- und Endometriumkarzinom [55–57].

Der Zusammenhang zwischen der Adipositas und dem PCa ist noch weitgehend unklar. In den Studien von Andersson et al. [58] und Engeland et al. [59] konnte gezeigt werden, dass mit steigendem BMI das Risiko, an einem PCa zu erkranken, wächst. Demgegenüber stehen Studien von Stocks et al. [60] und Renehan et al. [61], die keinen beziehungsweise nur einen schwachen Zusammenhang aufzeigen konnten. Giovannucci et al. [62] beobachteten gar ein geringeres Erkrankungsrisiko für Männer, deren BMI mehr als 30 kg/m² betrug.

Ähnlich uneinheitlich sind Untersuchungen mit der zentralen Fragestellung, ob adipöse Männer niedrigere PSA-Werte aufweisen. Zwei Studien [89,99] untersuchten diesen Zusammenhang und ergaben, dass der PSA-Wert mit steigendem BMI sinkt. Banez und Kollegen machten bereits zuvor die gleiche Beobachtung und postulierten, dass dies auf ein größeres Plasmavolumen bei Übergewichtigen zurückzuführen ist [63]. In einer anderen Studie wird vorgeschlagen, für Adipöse den PSA-Grenzwert für eine Biopsieindikation zu senken [64]. Wohingegen andere Studien keinen Zusammenhang zwischen BMI und PSA beziehungsweise %fPSA beobachten konnten [65–67].

Siddiqui et al. fanden in Untersuchungen heraus, dass dickleibige Männer einen höheren GS aufweisen. Zudem sind R₁-Resektionen und Samenblaseninfiltrationen bei Adipösen häufiger als bei den normalgewichtigen Betroffenen [67]. Andere Studien konnten allerdings keine höheren GS oder Unterschiede im Staging zwischen den verschiedenen BMI-Gruppen ausfindig machen [68–70].

Des Weiteren wurde in mehreren Studien untersucht, ob der BMI ein prognostischer Marker ist, um ein biochemisches Rezidiv nach RP vorherzusagen. Wie auch bei den anderen Fragestellungen sind sich die Wissenschaftler diesbezüglich uneinig. Während die Arbeitsgruppen um Magheli und Hisasue [71,72] berichten, dass der BMI ein starker unabhängiger Vorhersageparameter für ein biochemisches Rezidiv ist, konnten van Roermund und Kollegen [73] dem BMI keine Fähigkeit als prognostischen Prädiktor zusprechen.

Bei den bereits erwähnten Studien handelt es sich hauptsächlich um ausländische Studien beziehungsweise länderübergreifende Arbeiten und die Datenlage für Deutschland ist bisher sehr überschaubar. Deshalb soll Ziel dieser Arbeit sein, Ergebnisse von Patienten aus dem deutschsprachigen Raum zu erhalten, die mittels laparoskopischer Operationstechnik prostatektomiert wurden. Im Mittelpunkt der Untersuchung steht hierbei, ob der BMI Einfluss auf ein biochemisches Rezidiv hat. Dabei werden zusätzlich Aspekte des präoperativen PSA-Wertes beziehungsweise %fPSA und des Prostatavolumens berücksichtigt.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In dieser Arbeit untersuchten wir retrospektiv die Daten aller 1923 Patienten, die im Zeitraum von 1999 bis 2007 in der Charité – Campus Mitte aufgrund eines bioptisch gesicherten Karzinoms prostatektomiert wurden. Die Operationen wurden alle laparoskopisch, teilweise roboterassistiert durchgeführt.

Dabei verteilten sich die Patienten auf die beobachteten Jahre wie folgt:

Jahr	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Anzahl	32	123	165	195	262	272	163	293	272

Tabelle 2: Patientenverteilung in den Jahren 1999 bis 2007

Neben den allgemeinen Daten wie Patientenummer, Operationsdatum, Alter, Größe und Gewicht wurden auch andere prä- und postoperative Parameter erhoben. Dazu zählten:

- präoperativer PSA-Wert in ng/ml
- freies PSA in %
- GS der Prostatastanzbiopsie
- GS des Prostatektomiepräparat
- pathologisches T-Stadium
- Prostatavolumen
- Befund der Absetzungsränder nach RP.

Von den insgesamt 1923 Patienten waren bei 1879 Informationen zu Körpergröße und -gewicht vorhanden, so dass wir daraus, wie oben beschrieben, den BMI errechnen konnten. Dabei teilten wir die Patienten in folgende Gruppen ein:

BMI in kg/m ²	Anzahl der Patienten
< 25	616
25-29,9	994
≥ 30	269

Tabelle 3: Einteilung der Patienten in drei BMI-Gruppen

Das Operationsdatum gab uns die Möglichkeit zu untersuchen, ob die 1923 von uns einbezogenen Patienten über die Jahre gesehen adipöser wurden. Dazu gaben wir den Patienten eine jeweilige Jahreskennung und untersuchten diesen Zusammenhang mit dem Kruskal-Wallis-Test.

Für die statistische Auswertung hinsichtlich der Absetzungsrän­der lagen uns 1868 Datensätze vor, die wir in 2 Gruppen aufteilten und mit Hilfe des Mann-Whitney-Testes auf Unterschiede bezüglich des BMIs untersuchten (Tabelle 4).

Absetzungsrän­der	R ₀ -Resektion	R ₁ -Resektion
Anzahl	1316	552

Tabelle 4: Einteilung der Patienten nach Befund der Absetzungsrän­der

Um zu prüfen, ob Adipöse an schlechter differenzierten Tumoren leiden als Normalgewichtige sortierten wir die Patienten in Gruppen gleicher GS ein und errechneten auch diesen Zusammenhang mit dem Kruskal-Wallis-Test. Die Patientenzahl in der Kategorie der Bewertung nach dem Gleason Score betrug 1856 (Tabelle 5).

GS	≤6	7	8-10
Anzahl	668	874	314

Tabelle 5: Einteilung der Patienten nach Gleason-Score

Des Weiteren verglichen wir die GS der Biopsien mit denen der Prostatektomiepräparate. Dafür ordneten wir die 1769 Patienten, bei denen sowohl der präoperative, als auch der postoperative GS vorlagen, in die drei BMI-Gruppen ein.

Anschließend berechneten wir für jede BMI-Gruppe den Anteil an Patienten, deren Bewertung bei der Biopsie und Operation unterschiedlich waren.

Die Einteilung der Patienten in die jeweiligen Tumorstadien ermöglichte uns die Untersuchung, ob Tumoren bei übergewichtigen Patienten weiter fortgeschritten sind als bei den Normalgewichtigen. Dies geschah zum einen, indem wir eine Unterteilung bezüglich des Parameters ‚extrakapsuläres Wachstum‘ vornahmen. Dazu fassten wir Patienten mit einem pT₂-Stadium in einer Gruppe, sowie jene mit einem pT₃- und pT₄-Stadium in einer anderen Gruppe zusammen (Tabelle 6). Diese Fragestellung untersuchten wir mit dem Mann-Whitney-Test.

extrakapsuläres Wachstum	nein (pT ₂)	ja (=pT ₃ und pT ₄)
Anzahl	1342	525

Tabelle 6: Einteilung der Patienten nach Ausdehnung des Tumors (extrakapsuläres Wachstum)

Zum anderen teilten wir das pT₃-Stadium in zwei Untergruppen auf, wodurch eine Identifizierung der Patienten mit Samenblaseninfiltration möglich war (Tabelle 7).

Ausdehnung des Tumors	pT ₂	pT _{3a}	pT _{3b}	pT ₄
Anzahl	1342	385	129	11

Tabelle 7: Einteilung der Patienten nach Ausdehnung des Tumors (Samenblaseninfiltration)

Da es sich hierbei um die Überprüfung von mehr als zwei Stichproben handelt, kam der Kruskal-Wallis-Test zum Einsatz.

Von den insgesamt 1879 Patienten, bei denen der BMI erhoben wurde, war es bei 1787 möglich, ein Follow-Up zu erheben. Dabei stand das (Nicht-)Vorhandensein eines Rezidivs im Vordergrund der telefonischen und schriftlichen Abfragen (Tabelle 8). Die mittlere Follow-Up-Zeit der Kohorte betrug 62 Monate (Spannweite: 0,1-135). Dabei wurde ebenfalls der Mann-Whitney-Test angewandt.

Rezidiv	nein	ja
Anzahl	1478	309

Tabelle 8: Einteilung der Patienten nach biochemischem Rezidiv

Um eine Korrelation zwischen BMI und PSA, %fPSA beziehungsweise dem Prostatavolumen zu untersuchen, standen komplette Daten von 1621 Patienten zur Verfügung. Wir verwendeten hierfür den Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman.

Der mögliche Zusammenhang zwischen BMI und der Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu erleiden wurde mit der Cox-Regression (Hazard Modell) untersucht. Hierfür standen 1783 Patientendaten zur Verfügung.

2.2 Methodik

In der von uns untersuchten Patientengruppe befanden sich nur drei Patienten mit einem BMI kleiner als 18,5 kg/m². Deshalb wurden die von der WHO als untergewichtig definierten Patienten in einer Gruppe (BMI < 25 kg/m²) mit den Normalgewichtigen zusammengefasst.

Die Blutentnahme für den PSA-Wert erfolgte stets vor der digitalen Tastuntersuchung und dem TRUS. Die Prostatabiopsie erfolgte unter Ultraschallkontrolle und beinhaltete sechs bis maximal 24 Stanzzyylinder. Die Probeentnahmen wurden sowohl innerhalb der Charité als auch in anderen Kliniken und Praxen durchgeführt. Alle Prostatektomiepräparate wurden im Institut für Pathologie der Charité unter Berücksichtigung der Richtlinien der Internationalen Gesellschaft für urologische Pathologie (ISUP) aufgearbeitet, untersucht und bewertet [74–78]. Die histologische Klassifizierung sowohl der Biopsien als auch der Prostatektomiepräparate erfolgte nach der Gleason-Klassifikation.

Alle T-Stadien beziehen sich auf den pathologischen Befund des Prostatektomiepräparates (pT₂-pT₄).

Nach dem stationären Aufenthalt in der Charité wurden die Patienten entweder in der urologischen Poliklinik der Charité oder bei einem niedergelassenen Urologen nachgesorgt, wobei die Untersuchungsergebnisse der Charité mitgeteilt wurden.

Ein postoperativer PSA-Anstieg auf $> 0,1$ ng/ml wurde als biochemisches Rezidiv gewertet.

2.3 Statistische Methoden

Die Daten wurden aus dem von der urologischen Abteilung genutzten Programm Medvision erhoben und mit Microsoft Excel® (2010 Microsoft Corporation) verwaltet. Die statistischen Tests führten wir mit MedCalc® (Medcalc Software, Mariakerke, Belgien) durch.

Mann-Whitney-Test

Dieser statistische Test ist parameterfrei und dient der Überprüfung zweier unabhängiger Stichproben, die der gleichen Grundgesamtheit entstammen. Die einzige Voraussetzung ist die Form der Verteilung, die in beiden Stichproben gleich sein muss. Hierbei werden die einzelnen Werte der jeweiligen Stichprobe in eine aufsteigende Reihenfolge gebracht. Anschließend wird jedem Wert ein Rang zugeordnet, um somit die Rangsummen berechnen zu können. Die Berechnung der Teststatistik basiert also auf dem Vergleich von zwei Rangreihen [79].

Kruskal-Wallis-Test

Der Kruskal-Wallis-Test, auch H-Test genannt, ist ebenfalls ein parameterfreies Verfahren zum Vergleich zentraler Tendenzen mehrerer Stichproben. Im Unterschied zum Mann-Whitney-Test basiert die Berechnung der Teststatistik auf dem Vergleich von mehr als zwei Rangreihen. Der Kruskal-Wallis-Test ist somit eine Erweiterung des Mann-Whitney-Testes für zwei unabhängige Stichproben.

Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman

Der Rangkorrelationskoeffizient ist ein Maß für die Stärke eines Zusammenhanges zwischen zwei Merkmalen. Im Gegensatz zu dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Pearson benötigt er nicht die Voraussetzung eines linearen Zusammenhangs. Er ist dimensionslos und kann nur Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Je näher die Werte an -1/+1 heranreichen, desto stärker ist der Zusammenhang. Ist der Koeffizient positiv,

so bedeutet dies einen gleichsinnigen Zusammenhang. Ein Negativer kennzeichnet eine gegensinnige Beziehung [79].

Überlebenszeitanalyse und Kaplan-Meier Methode

Mit der Überlebenszeitanalyse ist es möglich, die Wirksamkeit einer therapeutischen Maßnahme anhand der Zeit bis zum Auftreten eines bestimmten Ereignisses zu beurteilen. Dabei kann das Ereignis sowohl positiv, zum Beispiel die Entlassung aus der Klinik, als auch negativ sein, zum Beispiel das Eintreten des Todes. In unserer Arbeit ist das Ereignis mit dem Auftreten eines biochemischen Rezidivs definiert.

Oftmals lässt sich die Überlebenszeit nicht genau bestimmen, weil der Patient beispielsweise durch einen Verkehrsunfall verstorben ist. In diesem Fall spricht man von einer zensierten Beobachtung.

Verstirbt ein Patient nach zwei Monaten durch einen Verkehrsunfall kann keineswegs eine Aussage über den Erfolg einer Operation gemacht werden. Jedoch ist sicher, dass dieser Patient mindestens zwei Monate überlebt hat und wahrscheinlich auch länger rezidivfrei geblieben wäre [80].

Bei der Kaplan-Meier Methode ist das entscheidende Charakteristikum, dass ein Ereignis das Beobachtungsintervall definiert, anstatt fest vorgeschriebener Beobachtungszeiträume. „Für jedes Zeitintervall wird die bedingte Wahrscheinlichkeit berechnet, dass der Patient das Zeitintervall überlebt, falls er schon zu Beginn des neuen Zeitintervalls überlebt hat. Die Gesamtwahrscheinlichkeit dafür, einen bestimmten Zeitpunkt zu überleben, lässt sich dann darstellen als Produkt der entsprechenden Wahrscheinlichkeiten.“ [80]

Cox-Regression

Das Cox-Modell ist eine Methode zur Analyse von Überlebensdaten. Es wird eingesetzt, wenn der Effekt mehrerer Einflussgrößen auf eine Zielvariable untersucht werden soll. Zur Interpretation der Ergebnisse benötigt man die Hazard-Funktion. Sie kann als das Risiko pro Zeiteinheit für das Zielereignis zu der Zeit t interpretiert werden. Aus den Hazard-Funktionen mehrerer Gruppen lässt sich dann der Hazard-Quotient (Hazard-Ratio) als Maß für die Stärke eines Zusammenhanges berechnen [81].

Als statistisch signifikant wurden p -Werte kleiner 0,05 festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Die insgesamt 1923 eingeschlossenen Patienten waren zum Operationszeitpunkt durchschnittlich 62 Jahre alt. Das mediane Alter bei Operation betrug 63 Jahre, wobei der jüngste 37 und der älteste Patient 75 Jahre alt war.

Die Patientencharakteristika der 1879 Männer, bei denen der BMI ermittelt werden konnte, sind in Tabelle 9 dargestellt.

Ergebnisse

	gesamte Kohorte 1879 (100)	BMI in kg/m ²			p-Wert
		< 25 616 (32,8)	25 - 29,9 994 (52,9)	≥30 269 (14,3)	
Alter					
MW ± SD	62 ± 5,9	62 ± 4,79	62 ± 4,75	62 ± 4,48	
Median	63	63	63	63	
Spannweite	37-75	37-74	42-75	44-74	
pathologisches T-Stadium					
T ₀	11 (0,6)	3 (0,5)	4 (0,4)	4 (1,5)	
T ₁	1 (0,1)	0	0	1 (0,4)	
T ₂	1342 (71,4)	434 (70,5)	717 (72,1)	191 (71)	
T ₃	514 (27,3)	176 (28,5)	267 (26,9)	71 (26,4)	
T ₄	11 (0,6)	3 (0,5)	6 (0,6)	2 (0,7)	
Lymphknotenbefall					
N ₀	877 (46,7)	271 (44)	473 (47,6)	133 (49,4)	
N ₁	24 (1,3)	6 (0,9)	15 (1,5)	3 (1,2)	
keine Lymphadenektomie vorgenommen	977 (52)	339 (55,1)	505 (50,9)	133 (49,4)	
Gleason-Score					0.08
fehlend	23 (1,2)	8 (1,3)	8 (0,8)	7 (2,6)	
≤6	668 (35,6)	243 (39,4)	350 (35,2)	75 (27,9)	
7	874 (46,5)	273 (44,3)	466 (46,9)	135 (50,2)	
8-10	314 (16,7)	92 (15)	170 (17,1)	52 (19,3)	
Samenblaseninfiltration					0.47
fehlend	2 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,3)	
nein	1737 (92,4)	569 (92,4)	922 (92,8)	246 (91,5)	
ja	140 (7,5)	46 (7,5)	72 (7,2)	22 (8,3)	
Absetzungsränder					0.28
fehlend	11 (0,6)	4 (0,6)	4 (0,4)	3 (1,1)	
R ₀	1316 (70)	442 (71,8)	690 (69,4)	184 (68,4)	
R ₁	552 (29,4)	170 (21,6)	300 (30,2)	82 (30,5)	

Tabelle 9: Charakteristik der 1879 Patienten, die in drei BMI-Gruppen unterteilt wurden. Die Zahlen in den Klammern entsprechen dem prozentualen Anteil der jeweiligen BMI-Gruppe.
MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung

Ergebnisse

Das Alter der 1879 eingeschlossenen Patienten, von denen der BMI errechnet werden konnte, unterschied sich nicht von dem Alter der 1923 Patienten der Gesamtgruppe ($p=0.83$).

Hinsichtlich der drei BMI-Kategorien stellten die Übergewichtigen mit 994 Männern den größten Anteil dar. Die Normalgewichtigen machten 33% und die Adipösen 14% der Gesamtkohorte aus. Grafisch ist dies in Abbildung 3 dargestellt.

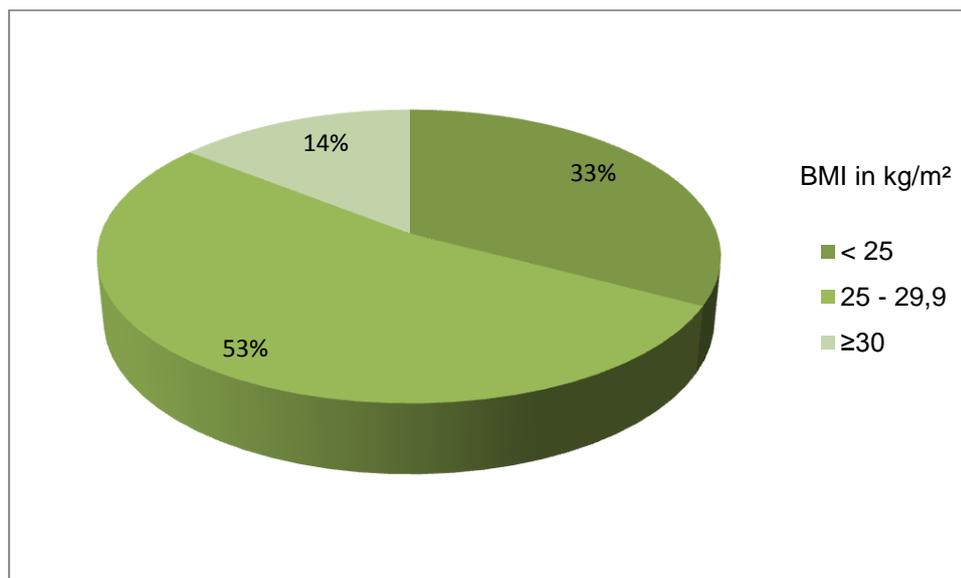


Abbildung 3: Einteilung aller 1879 Patienten in drei BMI-Gruppen

In der pathologischen Untersuchung der Prostatektomiepräparate konnte in elf Fällen kein entartetes Gewebe nachgewiesen werden. In einem Fall war der Tumor nur bei der transurethralen Prostataresektion nicht aber bei der anschließenden Prostatektomie nachweisbar. Bei dem Großteil der Patienten (>70 %) wurde ein auf die Prostata begrenzter Tumor diagnostiziert, was einem pT₂-Stadium entspricht.

Die Hälfte der von uns untersuchten Patientengruppe erhielt keine pelvine Lymphadenektomie, so dass hier keine sichere Aussage über den LK-Status gemacht werden konnte (Status N_x). Insgesamt hatten 24 Männer mindestens einen befallenen LK.

Bei der Betrachtung des GS wird ersichtlich, dass der Anteil der weniger aggressiven Tumoren in der Gruppe der Normalgewichtigen um mehr als zehn Prozent höher liegt als in der Gruppe der Adipösen (39,4% vs. 27,9%). Schlecht differenzierte Tumoren traten in der Gruppe der Adipösen häufiger auf als bei Patienten mit Normalgewicht (19,3% vs. 15%).

Die Samenblasen waren sowohl bei den normal- als auch bei den übergewichtigen Patienten in weniger als 10% der Fälle befallen.

Das Operationsziel ‚tumorfremde Absetzungsränänder‘ wurde in der Gruppe der Adipösen seltener erreicht als bei den Normalgewichtigen (R_0 : 71,8 vs. 68,4%).

Um Aussagen über die PSA-Werte der Untersuchten treffen zu können, mussten 228 Patienten ausgeschlossen werden, da diese entweder antiandrogen vorbehandelt waren oder sich im Zustand nach einer den PSA-Wert verändernden Operation (z. B. transurethrale Resektion der Prostata) befanden. Der mittlere PSA-Wert betrug nach Ausschluss oben genannter Patienten 8,6 ng/ml. Der Median des PSA-Wertes ergab 7,44 ng/ml.

Bei der Ermittlung des %fPSA schlossen wir 302 Patienten aufgrund der Vorbehandlung und/ oder fehlender Daten aus. Die verbliebenen 1621 Datensätze ergaben für den %fPSA einen Mittelwert von 11,16%. Der Median betrug 9,48% (der höchste beziehungsweise niedrigste Quotient lag bei 1,18% beziehungsweise 41,19%).

In 95% der Fälle war es uns möglich, ein Follow-Up zu erheben, so dass letztendlich 1787 Männer verblieben, die hinsichtlich des Vorhandenseins eines Rezidivs untersucht werden konnten. In 309 Fällen kam es zu einem Rezidiv.

3.2 Der BMI im Test

Operationsjahr

Die Mittelwerte (Mediane) der BMI der Patienten in den Jahren von 1999 bis 2007 reichten von 26,2 (25,8) bis 26,8 (26,6) kg/m². Die Abbildung 4 zeigt die BMI-Werte der einzelnen Jahre. Im Vergleich der verschiedenen Operationsjahre wiesen die BMI der Patienten keine signifikanten Unterschiede ($p=0.28$) auf.

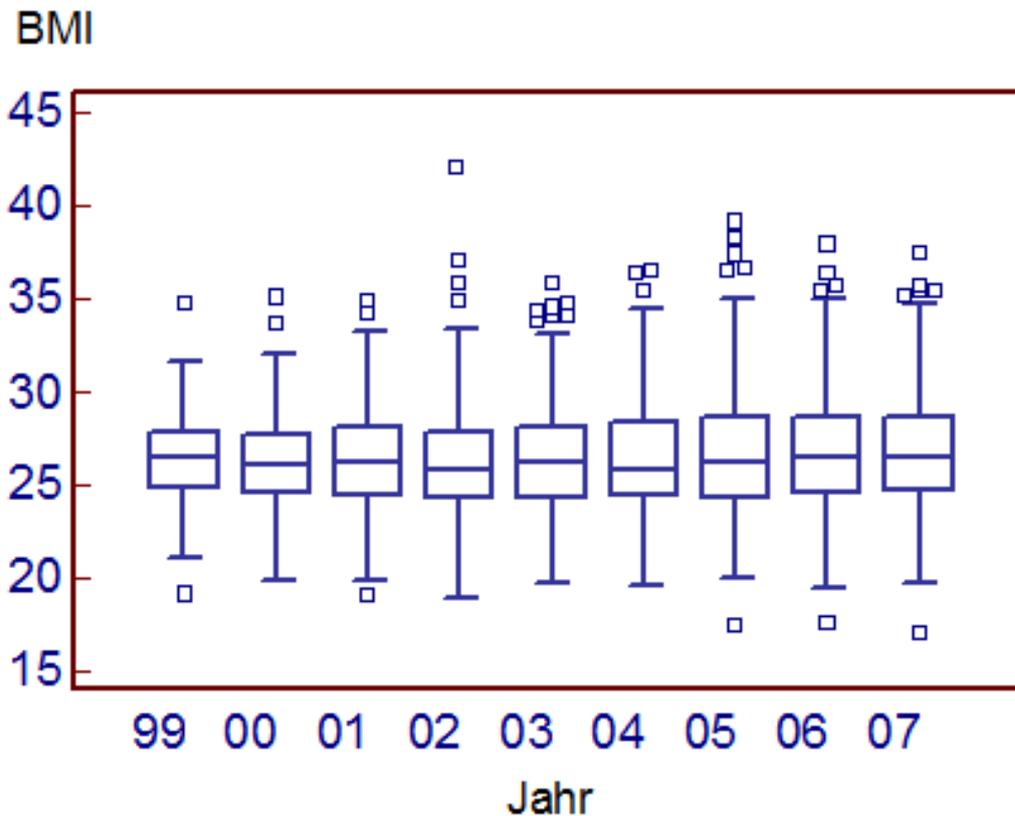


Abbildung 4: Boxplot der BMI der Patienten, die in den Jahren 1999-2007 prostatektomiert wurden

Absetzungsränder

Von den 1868 Prostatektomiepräparaten zeigten 1316 tumorfreie Absetzungsränder. Der Median (95% Konfidenzintervall = KI) des BMI der R₀-Resezierten belief sich auf 26,2 (26,0-26,4) kg/m², wobei die Werte von 17,4 bis 42,1 kg/m² reichten. Bei den restlichen 552 Patienten wurde Tumorgewebe in den Absetzungsrandern nachgewiesen. In der Gruppe der R₁-Resezierten wurde ein BMI-Median (KI) von 26,3 (26,0-26,6) kg/m² mit einer Spannweite von 17,0-39,0 kg/m² errechnet. Die Patienten mit Tumorgewebe im Absetzungsrand wiesen einen leicht höheren BMI auf, welcher jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0.28$) war.

Gleason-Score

Einen Überblick über die Verteilung der einzelnen GS der Prostatektomiepräparate zeigt folgende Tabelle 10:

Gleason-Score	Anzahl
3	1
4	22
5	134
6	511
7	874
8	187
9	118
10	9
insgesamt	1856

Tabelle 10: Verteilung der einzelnen Gleason-Scores

Wir teilten unsere untersuchte Kohorte in drei verschiedene Gruppen ein. Dabei zeigten 668 Patienten einen GS von ≤ 6 auf. Der Median (KI) des BMI dieser Klasse ergab 26,0 (25,7-26,3) kg/m² mit einem Minimum von 17,5 und einem Maximum von 42,1 kg/m². Der Gruppe der Patienten mit einem GS 7 Tumor konnten 874 Männer zugeteilt werden. Diese wiesen im Median (KI) einen BMI von 26,4 (26,1-26,6) kg/m² auf. Die Spannweite dieser Gruppe reichte von 17,0 bis 38,2 kg/m². Insgesamt wiesen 314 Männer einen aggressiven (GS 8-10) Tumor auf. Diese zeigten mediane (KI) BMI-Werte von 26,5 (25,9-26,8) kg/m². Hierbei reichten die Daten von 19,9-36,5 kg/m². Somit lässt sich auch hier eine Tendenz erkennen: Patienten mit einem schlechter differenzierten Tumor zeigten höhere BMI-Werte, wobei die statistische Signifikanz knapp verfehlt wurde ($p=0.08$).

Understaging

Die 1769 Patienten, bei denen sowohl der präoperativ als auch der postoperativ erhobene GS verfügbar war, teilten sich wie folgt auf:

Gruppe 1	BMI < 25 kg/m ²	584 Patienten
Gruppe 2	BMI 25 – 29,9 kg/m ²	931 Patienten
Gruppe 3	BMI \geq 30 kg/m ²	254 Patienten.

Ergebnisse

In Abbildung 5 wurden die einzelnen Gruppen bezüglich des Gleasonvergleiches genauer dargestellt.

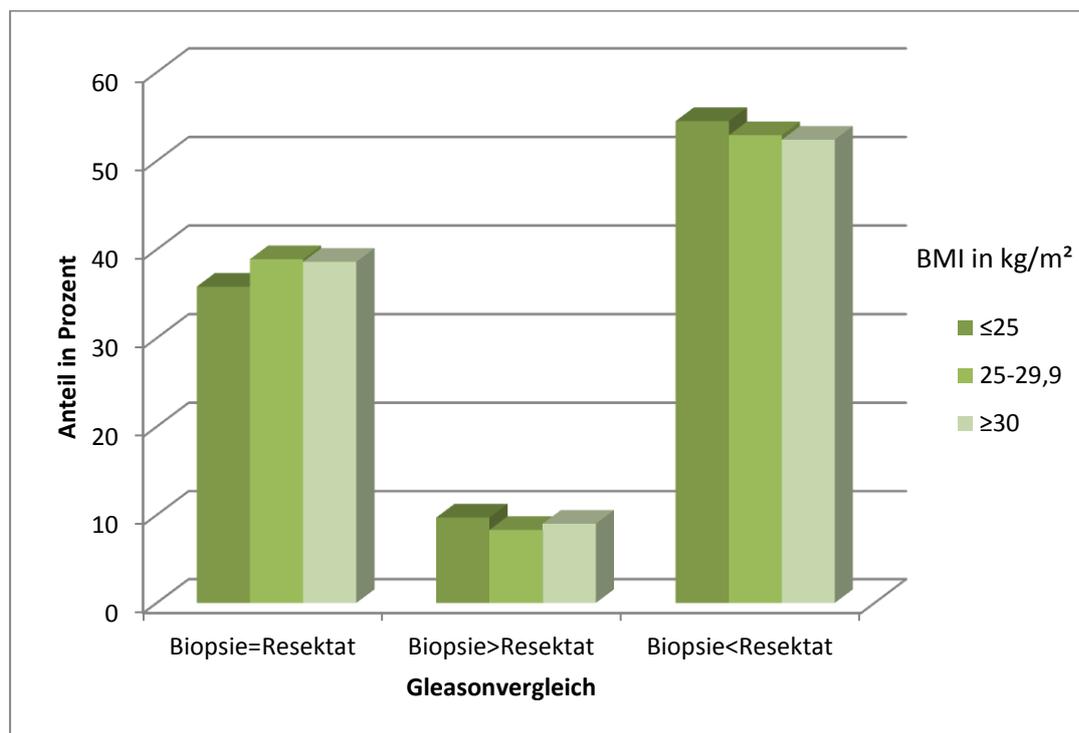


Abbildung 5: Vergleich zwischen Biopsat und Prostatektomiepräparat hinsichtlich des Gleason-Scores in den drei BMI-Gruppen

Der GS der Stanzbiopsie stimmte in 35,8 (normalgewichtig), 38,9 (übergewichtig) beziehungsweise 38,6% (adipös) der Fälle mit dem des Prostatektomiepräparates überein. In allen drei BMI-Gruppen wurde er in weniger als 10% überschätzt. In der Gruppe ‚Understaged‘ ($GS_{\text{Biopsie}} < GS_{\text{Prostatektomiepräparat}}$) war ebenso kein Unterschied in den verschiedenen BMI-Klassen zu verzeichnen.

Ausdehnung

Zur Überprüfung der Tumorausdehnung standen uns 1867 Patienten zur Verfügung. Davon beschränkte sich der Tumor bei 1342 (72%) Männern auf ein organbegrenzt Wachstum. Bei ihnen lag der mediane BMI (KI) bei 26,3 (26,0-26,5) kg/m². Bei den verbliebenen 525 Patienten konnte ein extrakapsuläres Wachstum nachgewiesen werden. Sie zeigten einen medianen BMI von 26,2 (KI) (25,9-26,5) kg/m² ($p=0.75$).

Die Samenblasen waren bei 1727 (93%) Männern frei von Tumorzellen. Bei genauer Betrachtung befanden sich 1342 von ihnen in einem T₂-Stadium und wiesen einen

medianen BMI von 26,3 kg/m² auf. Bei den übrigen 385 Männern, bei denen die Kapsel zwar durchbrochen, die Samenblasen jedoch noch nicht infiltriert waren, zeigte sich ein medianer BMI von 26,1 kg/m².

Ein Nachweis von Samenblaseninfiltration erfolgte in 129 Fällen (pT_{3b}-Stadium). Bei elf Patienten zeigte sich bereits ein bis in die Nachbarorgane ausgebreitetes Tumorgewebe (pT₄). Die medianen BMI-Werte der Patienten mit Samenblaseninfiltration betragen 26,2 beziehungsweise 26,5 kg/m² ($p=0.47$).

Rezidiv

Insgesamt war es uns möglich, von 1787 Patienten ein Follow-Up zu erheben. Davon erlitten 309 Männer ein Rezidiv. Die BMI-Werte dieser Männer wurde im folgenden Kreisdiagramm (Abbildung 6) dargestellt.

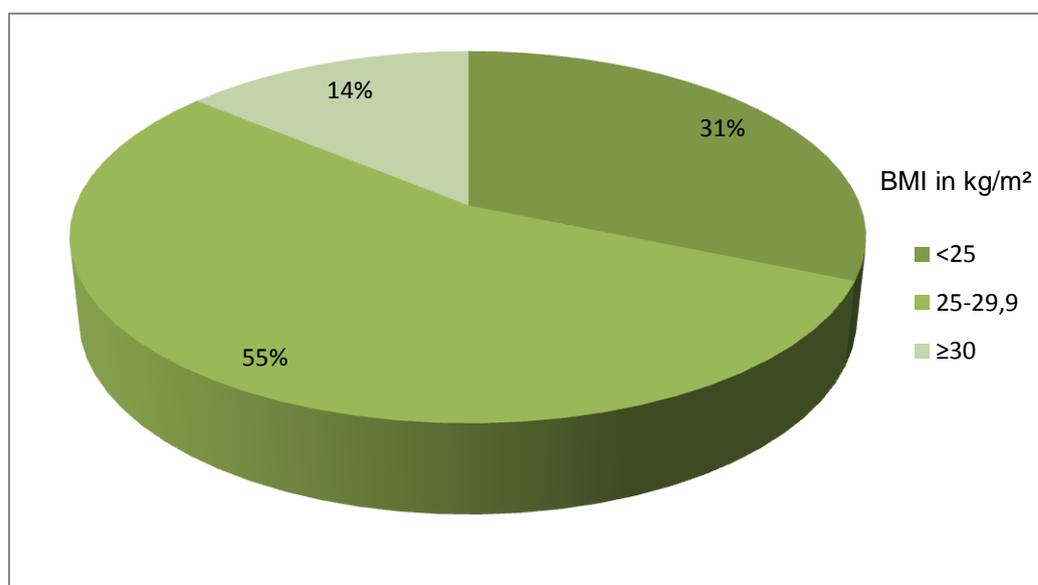


Abbildung 6: Unterteilung der 309 Patienten mit Rezidiv in drei BMI-Gruppen

Nach Ausschluss jener Patienten, deren PSA-Werte beziehungsweise %fPSA-Werte nicht vorlagen oder durch vorangehende antiandrogene Therapie verfälscht wurden, verblieben in dieser Gruppe noch 1621 Patienten, wovon 285 ein Rezidiv erlitten.

In der Gruppe der rezidivfreien Patienten betrug der mediane BMI (KI) 26,2-(26,0-26,4) kg/m². Wohingegen der BMI der Patienten mit Rezidiv bei 26,3 (25,9-26,8) kg/m² lag ($p=0.6$).

Ergebnisse

Die Untersuchung hinsichtlich des PSA-Wertes ergab, dass der mediane PSA-Wert der Patienten ohne Rezidiv um 1,7 ng/ml niedriger lag, als derer mit Rezidiv ($p < 0.0001$). Die medianen PSA-Werte (KI) betragen 8,8 (8,1-10,0) ng/ml beziehungsweise 7,1 (6,8 7,3) ng/ml.

Ähnliche Beobachtungen ergaben sich in Bezug auf den %fPSA. Hierbei befand sich der Median (KI) der Patienten ohne Rezidiv bei 9,7 (9,4-10,1) %. Dahingegen lag der Median der von einem Rezidiv betroffenen Patienten bei 8,1 (7,4-8,9) % ($p < 0.0001$).

Diese Beobachtungen sind in Abbildung 7 dargestellt.

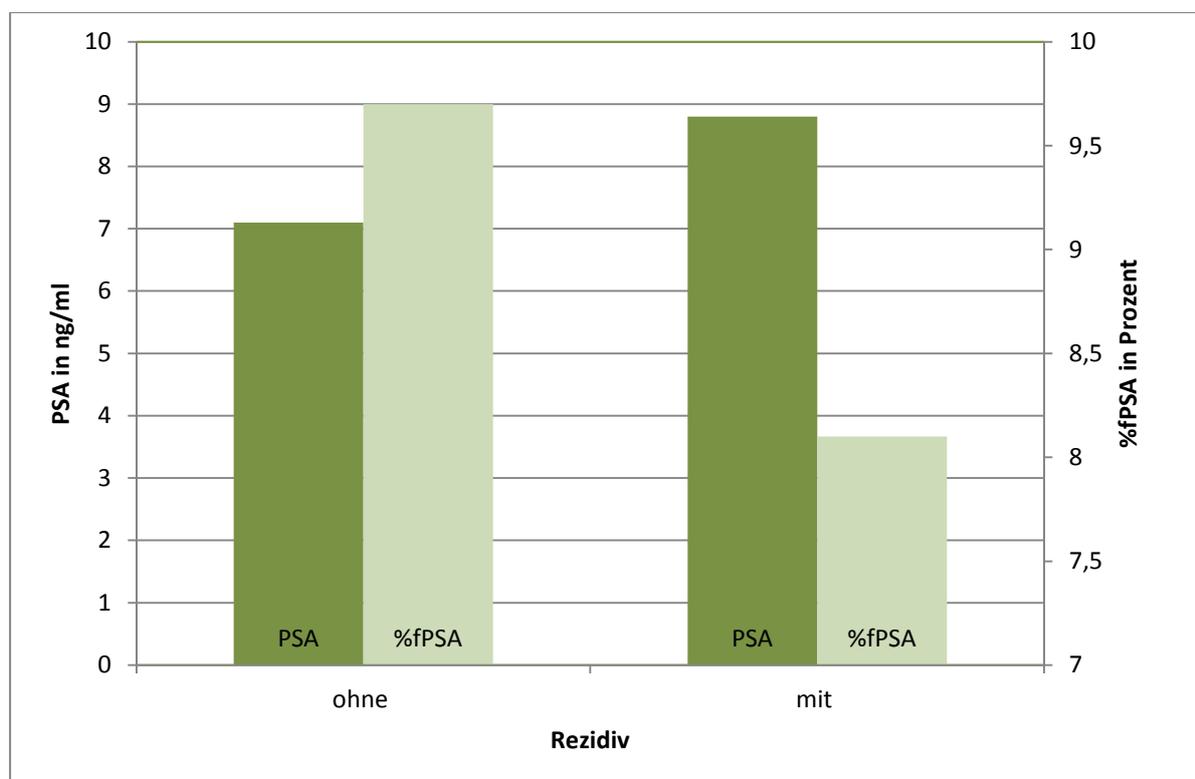


Abbildung 7: Darstellung der PSA- beziehungsweise %fPSA-Werte bei Patienten mit und ohne Rezidiv

Korrelation mit PSA, %fPSA und Prostatavolumen

Bei der Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges zwischen dem BMI und PSA, %fPSA oder dem Prostatavolumen zeigten sich folgende Beobachtungen: Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman ergab hinsichtlich des Parameters PSA beziehungsweise des %fPSA 0.01 ($p=0.49$) beziehungsweise 0.008 ($p=0.74$). Demnach korreliert der BMI weder mit der Höhe des PSA-Wertes noch mit der Höhe des %fPSA.

Das mediane Prostatavolumen lag bei 34 ml und reichte von 7 bis 190 ml. Betrachtet man die Volumina innerhalb der BMI-Gruppen, so kann man keine Unterschiede erkennen. Der mediane Wert des Prostatavolumens der Normalgewichtigen, der Übergewichtigen und der Adipösen betrug 33, 34,5 und 35 ml.

Bei der Analyse nach einem Zusammenhang zwischen BMI und Prostatavolumen erhielten wir 0.09 für den Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman ($p=0.0002$). Je höher also der BMI, desto größer war auch das Volumen der Prostatae der von uns untersuchten Männer.

Überlebensfunktion

Für die Analyse der Überlebensfunktion bedienten wir uns der univariaten Cox-Regression und der Kaplan-Meier-Kurve. Wir untersuchten hierbei den Einfluss des BMI auf die Wahrscheinlichkeit, ein biochemisches Rezidiv zu erleiden. Die Hazard-Ratio (KI) betrug 1,03 (0,995-1,066) ($p=0.09$). Da das Konfidenzintervall auch den Wert Eins mit einschließt, ist der minimale Trend der Hazard-Ratio allerdings ohne statistische Signifikanz, so dass der BMI nicht in Zusammenhang mit der Rezidivwahrscheinlichkeit eines PCa steht.

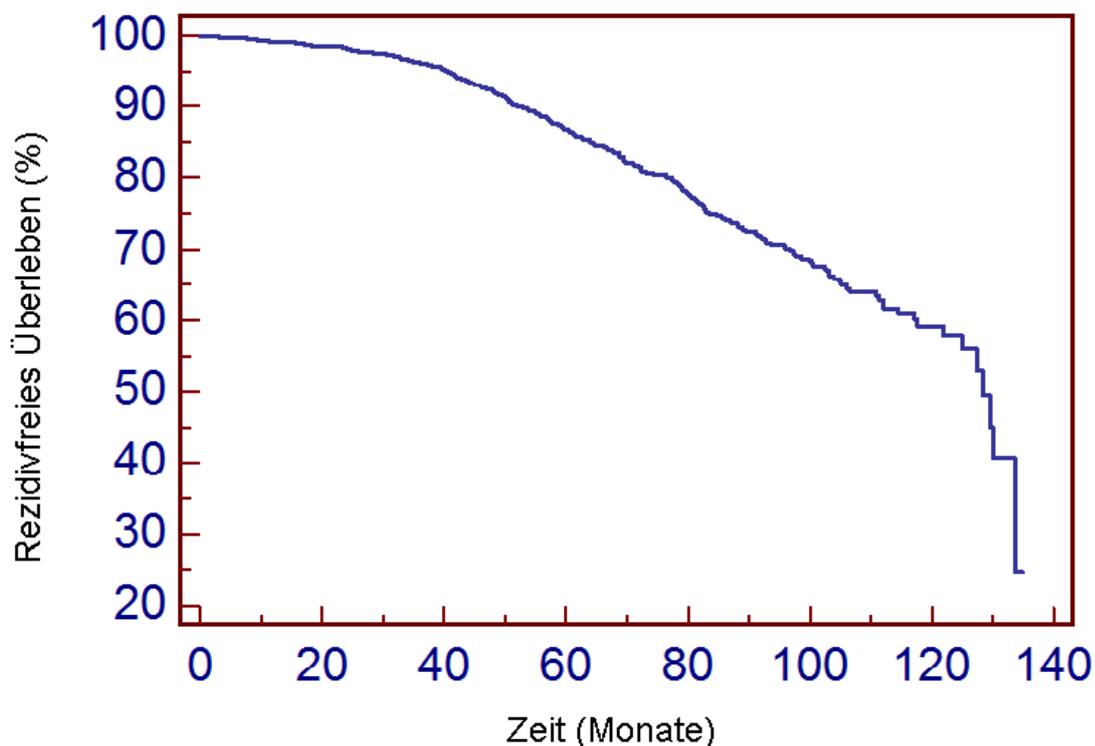


Abbildung 8: Cox-Regression

In Abbildung 9 ist die Kaplan-Meier-Überlebensfunktion der drei BMI-Gruppen abgebildet. Der hierbei entscheidende Endpunkt ist das Vorhandensein eines biochemischen Rezidivs.

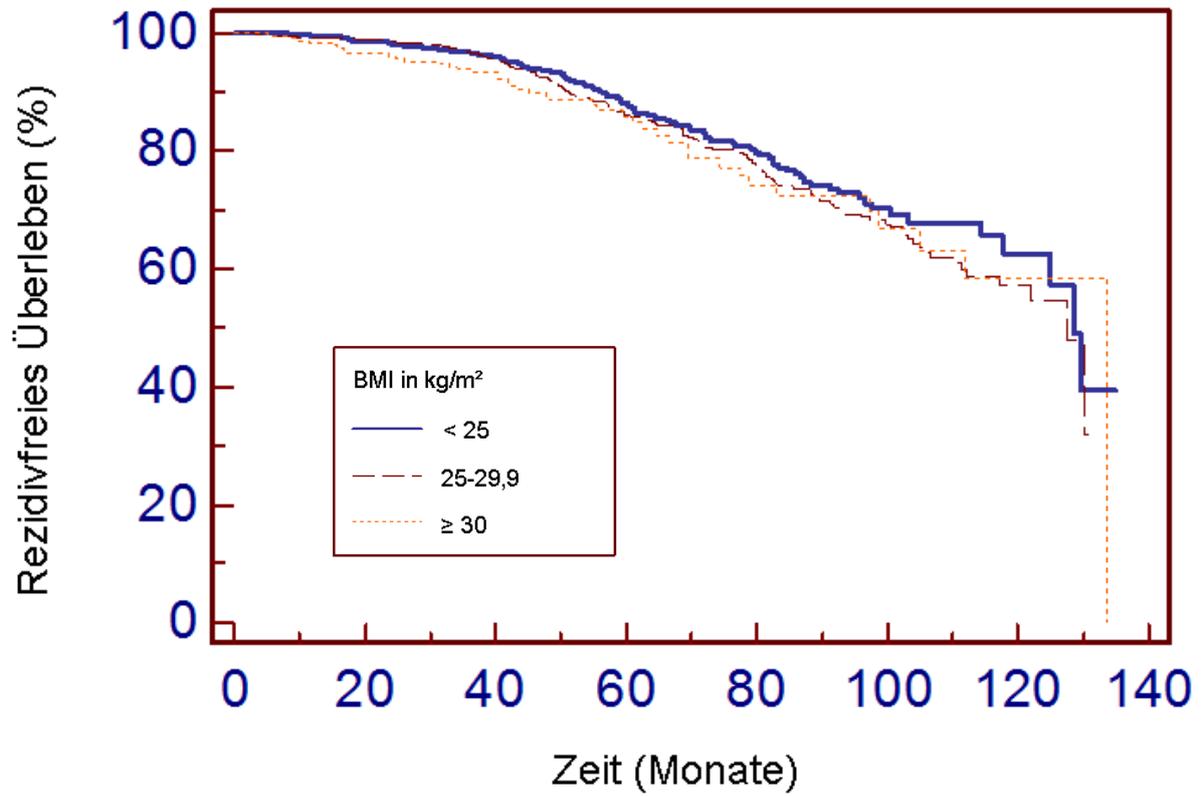


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve

4 Diskussion

4.1 Vergleich mit anderen Studien

In den letzten Jahren hat die Zahl der übergewichtigen und adipösen Menschen stetig zugenommen. Zwei Drittel der männlichen Bevölkerung in Deutschland sind übergewichtig oder adipös [55]. Die von uns untersuchten Patienten geben den vom Robert-Koch-Institut ermittelten Bundesdurchschnitt nahezu identisch wider. Nur ein Drittel unserer Patienten befand sich in der BMI-Gruppe $< 25 \text{ kg/m}^2$. Die verbliebenen zwei Drittel stellen die Übergewichtigen mit 53% und die Adipösen mit 14% dar. Unterschiede ermittelten wir in der Gruppe der 60-69 Jährigen. Nur 68% unserer untersuchten Patienten in dieser Alterskategorie waren übergewichtig beziehungsweise adipös, wohingegen sich im gesamtdeutschen Durchschnitt dieser Alterskategorie über 80% übergewichtig oder adipös sind [55].

Unsere Arbeitsgruppe konnte entgegen des Bundesgesundheitsberichtes [55] keine wesentlichen Gewichtsunterschiede zwischen Patienten aus dem Jahr 1999 und 2007 erkennen. Allerdings sind unsere Ergebnisse aufgrund eines für diese Fragestellung sehr kurzen Beobachtungszeitraumes und einer relativ kleinen Kohorte eher weniger aussagekräftig.

Adipositas geht häufig mit körperlichen Beschwerden einher. Heutzutage geht man davon aus, dass die Adipositas im kausalen Zusammenhang mit der Entstehung von Folge- und Begleiterkrankungen steht. So ist gesichert, dass mit steigendem BMI das Risiko an Bluthochdruck und Herzinsuffizienz zu erkranken, zunimmt [55]. Inwieweit Adipositas eine Rolle in der Pathogenese des PCa spielt, ist Inhalt der Forschung [59–61]. So untersuchte die Arbeitsgruppe von Isbarn et al. 1538 Patienten, die zwischen 2005 und 2008 mit offener Operationstechnik in der Martini-Klinik in Hamburg prostatektomiert wurden. Tumorbefallene Absetzungsränder konnten bei 217 Männern (14,2%) der Kohorte nachgewiesen werden. Bei näherer Betrachtung fiel auf, dass die BMI-Gruppen <25 , $25-29,9$ und $30-34,9 \text{ kg/m}^2$ nahezu identische Werte (Spannweite von 13,8-14,2 %) bezüglich des R₁-Status aufwiesen. Isbarn et al. allerdings fügten eine vierte BMI-Kategorie ein: $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ [68]. In dieser Kategorie befanden sich fünf von 22 Patienten mit positiven Absetzungsrändern, was einem

Prozentsatz von 22,7 entspricht, also einer Erhöhung um acht Prozentpunkte verglichen mit den Normalgewichtigen. Unsere beobachtete Gruppe zeigte einen insgesamt höheren Anteil (29,6%) an R₁-Resektionen auf, der möglicherweise mit den unterschiedlichen Operationstechniken (offen vs. laparoskopisch) zu erklären ist aber auch auf eine unterschiedlich strenge Beurteilung durch den Pathologen zurückzuführen sein kann. Bei der langfristigen Verlaufsbeurteilung zeigte unsere Kohorte bei 17,6% der Patienten ein Rezidiv. Diese Zahl ist im Vergleich zu den Hamburger Daten dann allerdings nicht erhöht [82]. Sieben von den insgesamt 552 Männern (29,2%) mit einem R₁-Befund wiesen einen BMI von ≥ 35 kg/m² auf. Ähnliche Zahlen bezüglich der R₁-Resektionen sahen wir bei den Operierten der BMI-Gruppe 25-29,9 kg/m² (30,2%). Wohingegen nur 21,6% unserer normalgewichtigen Patienten zu den R₁-Resezierten gehörten. Demnach machten wir ähnliche Beobachtungen wie die Arbeitsgruppe von Siddiqui [67], die 5313 Prostatektomiepräparate unter anderem auf Tumorzellen im Absetzungsrand untersuchten. Hierbei zeigten 32,6% der Normalgewichtigen und 46,3% der Adipösen R₁-Resektionen. Erschwerte Operationsbedingungen bei Adipösen könnten diese Unterschiede begründen.

Der GS ist neben dem Ergebnis des Stagings mittels der TNM-Klassifikation ein wichtiger prognostischer Marker. Er fließt mit in die Entscheidung der Therapieplanung ein. Umso wichtiger ist es zu wissen, ob Adipöse höhere GS aufweisen, als normalgewichtige Patienten. In der Untersuchung von Siddiqui et.al [67] wurden die Daten von 5313 Patienten untersucht, die im Zeitraum zwischen 1990 und 1999 aufgrund eines PCa operiert wurden. Die Arbeitsgruppe wies nach, dass GS ≥ 8 in der BMI-Klasse ≥ 30 kg/m² signifikant häufiger auftraten als bei Normalgewichtigen (4,1% vs. 6,6%). In unserer Beobachtung fanden sich zwar keine Signifikanzen, dennoch war der Anteil der schlecht differenzierten Tumoren bei den adipösen Männern größer (16,7% vs. 19,3%). Im Vergleich ist jedoch auffallend, dass der Anteil der Patienten, unabhängig vom BMI, die einen GS ≤ 6 aufwiesen, in unserer Studie sehr viel niedriger liegt (35,6%) als der der amerikanischen Studie (65,7%). Die Neubewertung des GS spielt hierbei sicherlich eine wesentliche Rolle [83]. Eine weitere mögliche Erklärung könnte der hohe Stellenwert des PSA-Wertes seit den frühen Neunziger Jahren in den USA sein. Während sich in den USA die meisten Männer ab dem 50. Lebensjahr untersuchen lassen, verhalten sich die Deutschen vergleichsweise zurückhaltend [84],

so dass die Diagnose dann in einem späteren Stadium gestellt werden konnte. Screeningprogramme werden generell angewandt, um heilbare Erkrankungen durch früheres Erkennen besser behandeln, und somit die Lebenserwartung des Patienten erhöhen zu können. Das PSA-Screening ist generell umstritten, da die eindeutige Evidenz für den Nutzen weiterhin aussteht. In der PLCO-Studie [35,36] konnte keine Mortalitätssenkung mit einem PSA-Screening gezeigt werden. Dahingegen konnte jedoch in der ebenfalls randomisierten, kontrollierten ERSPC-Studie [34] eine Senkung der PCa-Mortalität um 20% nachgewiesen werden. Rechnet man dies in das individuelle Risiko eines Mannes, an einem PCa zu versterben, um, so bedeutet es eine Risikoreduktion von drei Prozent ohne PSA-Screening auf 2,4% mit Screening. Eine Limitierung beider Studien ist der relativ kurze Beobachtungszeitraum (Nachuntersuchungszeit neun [34] beziehungsweise zehn bis dreizehn Jahre [35,36]).

Der GS wird, wie bereits erwähnt, sowohl aus der Biopsie, als auch aus dem Prostatektomiepräparat bestimmt. Hierbei stimmen die GS der beiden Proben oftmals nicht überein, so dass es leicht zu Fehlentscheidungen hinsichtlich der Therapieplanung kommen kann. Der häufigste Fehler ist dabei das ‚Understaging‘, bei dem der GS aus der Biopsie kleiner ist als der des OP-Präparates. Rajinikanth et al. [85] untersuchte die Daten von 1679 Patienten, die sich zwischen 1992 und 2006 einer RP unterzogen. Dabei teilte er die Probanden in drei Gruppen hinsichtlich des Operationsjahres ein (1992-1996, 1997-2001 und 2002-2006). Er fand heraus, dass die Anzahl der exakten Übereinstimmungen der GS über die Jahre erheblich gestiegen ist (38,5% vs. 69,5%). Um diese Daten mit den eigenen Ergebnissen zu vergleichen, wird im Folgenden nur auf Rajinikanths letzte Gruppe (2002-2006) Bezug genommen. Die kleinste Gruppe (9-10,1%) macht in beiden Studien der überschätzte GS der Biopsie aus. Unterschiede sind deutlich im ‚Understaging‘ zu erkennen. Während bei Rajinikanth et al. nur 20,4% aller Biopsien unterbewertet wurden, sind es in der eigenen untersuchten Patientengruppe unabhängig vom BMI 53,3%. Das besondere Augenmerk galt jedoch den Unterschieden zwischen den drei BMI-Kategorien. Es waren keine Unterschiede beim Vergleich der beiden Gleason-Erhebungen in der Kategorie ‚Understaging‘ ($GS_{\text{Biopsie}} < GS_{\text{Prostatektomiepräparat}}$) zwischen Normal- und Übergewichtigen beziehungsweise Adipösen (54,5%, 52,9%, 52,4%) zu verzeichnen.

Des Weiteren stellte das pathologische T-Stadium ein Untersuchungskriterium dar. Hierbei waren keine Unterschiede hinsichtlich der Tumorausbreitung in den drei

BMI-Gruppen vorhanden. Organbegrenztetes Tumorwachstum fand sich bei den Normgewichtigen, Übergewichtigen und Adipösen in 70,5%, 72,1% und 71% der Fälle. Diesen Zusammenhang untersuchte auch die Arbeitsgruppe von Lindner et al. [69]. Diese kanadische Studie schloss 490 Männer ein, bei denen zwischen 2004 und 2007 die Prostata entfernt worden war. Die Untersuchung ergab für Normgewichtige, Übergewichtige und Adipöse 66%, 68,3% und 72%. Trotz eines Unterschiedes von sechs Prozentpunkten war dieses Ergebnis nicht signifikant ($p=0.9$). Demnach stimmen die eigenen Beobachtungen mit den kanadischen hinsichtlich des organbegrenzten Wachstumes überein. Entsprechend sind die Ergebnisse bei der Frage nach extrakapsulärem Wachstum ähnlich. In der eigenen Studie wiesen 29% der Normalgewichtigen, 27,5% der Übergewichtigen und 27,1% der Adipösen ein T-Stadium $\geq T_3$ auf. Wohingegen bei Lindner zwischen 26 und 31% der Patienten dieses Charakteristikum darboten. Eine Unterscheidung zwischen dem T_{3a} - und T_{3b} -Stadium wurde von Lindner et al. [69] nicht vorgenommen, so dass hier keine Vergleiche über den Anteil der Patienten mit Samenblaseninfiltration erfolgen konnten. Dahingegen konnte mit einer niederländischen Studie diese Unterscheidung getroffen werden. Van Roermund et al. [73] untersuchte mit seiner Arbeitsgruppe 1302 Patienten, die in zwei verschiedenen Zentren zwischen 1992 und 2007 prostatektomiert wurden. Er konnte keinen Unterschied bezüglich der Samenblaseninfiltration in den verschiedenen BMI-Gruppen (11%, 8%, 10% vs. 8%, 7%, 8%) herausarbeiten. Diese Ergebnisse sind gut mit den eigenen Daten zum pT_{3b} -Stadium vergleichbar (8%, 7% und 8%). Worauf diese ähnlichen Ergebnisse zurückzuführen sind, bleibt unklar.

Bei den postoperativen Abfragen zum aktuellen Stand der Tumorerkrankung konnten 95% ($n=1787$) der operierten Patienten, wovon ein BMI erhoben wurde ($n=1879$), erreicht werden. Diese hohe Zahl wurde durch konsequente telefonische Nachfrage, und wiederholte schriftliche Anfragen bei den Patienten und Angehörigen, den betreuenden Urologen und Hausärzten als auch den Krankenkassen erreicht. Von allen 1787 nachbefragten Patienten entwickelten 309 Patienten ein biochemisches Rezidiv, was einem Anteil von 17,3% entspricht. Im Vergleich zu anderen Studien ist diese geringe Rezidivquote als sehr gut einzuschätzen. In der Arbeit von van Roermund et al. fanden sich 297 Männer (22,8%), die einen PSA-Anstieg nach RP aufzeigten [73]. Neben der onkologisch bedeutenden langfristigen Bewertung möglicher Tumorrezidive ist auch die im pathologischen Präparat erhobene R_1 -Rate ein wichtiges Kriterium für

die Qualität der Operation und die jeweilige Prognose des Patienten. Dabei ist die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu erleiden, bei Patienten mit R₁-Resektionen erhöht [86]. Der Anteil an R₁-Resektionen ist in van Roermunds Studie [73] höher als in den eigenen Erhebungen (38,1% vs. 29,4%). Ob der höhere Anteil Rezidivbetroffener in der niederländischen Studie damit erklärt werden kann, bleibt ungeklärt. Zumal eine andere Studie [50] ergab, dass Patienten mit positiven Absetzungsrändern, die kleiner als ein Millimeter waren, gleiche Rezidivraten aufwiesen wie Patienten ohne Tumorzellen im Prostataektomiepräparat. Über die Länge der R₁-Schnittränder gibt es jeweils keine Angaben, so dass dieser Zusammenhang nicht zusätzlich diskutiert werden kann. Es ist jedoch sehr wahrscheinlich, dass ein längerer positiver Schnittrand (R₁) eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein späteres Tumorrezidiv beinhaltet [87]. Auch ein höherer GS am Schnittrand geht mit einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit einher [88]. Die detaillierte Untersuchung dieser Parameter (Schnittrandlänge und GS bei R₁-Befund) sollten deshalb im Rahmen weiterer Studien untersucht werden.

Eine Bewertung der Rezidivfälle sollte im Idealfall immer auch für die Patienten erfolgen, die keinerlei operative oder medikamentöse Vorbehandlung erhalten haben, da nur dort der präoperative PSA-Wert unbeeinflusst ist. Nach dem Ausschluss der antiandrogen oder operativ vorbehandelten Patienten erlitten 285 von 1621 Patienten (17,6%) ein Rezidiv. Dieser prozentuale Anteil ist dabei vergleichbar mit dem Anteil aller Rezidivpatienten in der Gesamte Kohorte (17,3%). Die BMI-Mediane der Patienten mit und ohne Rezidiv (26,3 vs. 26,2 kg/m²) unterschieden sich nicht signifikant ($p=0.6$) voneinander. Im Gegensatz dazu fanden sich signifikante Unterschiede in den PSA-Werten (8,8% vs. 7,1%) und dem %fPSA (8,1% vs. 9,7%) bei Patienten mit und ohne Rezidiv ($p<0.001$). Magheli et al. fanden in ihrer Studie von 2008 heraus, dass neben dem BMI der präoperative PSA-Wert ein Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv ist [71]. Hierfür wurden 14.800 Männer untersucht, die in einem Zeitraum von 22 Jahren in den USA operiert wurden. Im Gegensatz zur eigenen Studie wurden die Patienten hinsichtlich des Alters, des präoperativen PSA-Wertes, des Operationsjahres, des GS der Biopsie und des klinisches Tumorstadiums 1:1 ‚gematched‘, so dass eine Patientenzahl von 5631 in der Arbeit von Magheli et al. mit einfließen konnte. Damit wurde erreicht, dass die verschiedenen Variablen entsprechend ihrer relativen Bedeutung anstatt zu gleichen Anteilen gewichtet wurden.

Dieser Zusammenhang zwischen BMI und präoperativen PSA-Wert beziehungsweise %fPSA wurde in der eigenen Arbeit mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman genauer untersucht. Dabei war kein signifikantes Ergebnis vorhanden, so dass in der eigenen Population keine Korrelation zwischen oben genannten Parametern vorhanden ist. Dahingegen kam die Arbeitsgruppe von Kubota [89] zu dem Ergebnis, dass der stark übergewichtige Patient (BMI > 35 kg/m²) 19% geringere PSA-Werte aufweist, als der Normalgewichtige. Allerdings waren hierbei ohnehin nur 2% der untersuchten Japaner übergewichtig. Bereits 2007 wurde in einer viel beachteten Studie postuliert, dass ein durch Adipositas höheres Plasmavolumen zu einem Verdünnungseffekt und damit zu geringeren PSA-Werten führt [63]. Dazu wurden retrospektiv von fast 14.000 Patienten präoperative Daten zu BMI, PSA-Konzentration und Plasmavolumen erhoben. Die Tatsache, dass das PSA hormonabhängig gebildet wird, führt zu der Annahme, dass die Konzentration des Testosterons durch einen Verdünnungseffekt bei Adipösen vermindert sein könnte und somit zu geringeren PSA-Werten führt [90]. Diesen Zusammenhang untersuchte die Arbeitsgruppe um Bañez [63] mit der zusätzlichen Erhebung der PSA-Masse in µg (Gesamtmenge an PSA-Protein), welche dann vermindert sein müsste. Jedoch konnten Bañez et al. gleiche beziehungsweise erhöhte PSA-Massen messen, weshalb sie diese Theorie für unwahrscheinlich hielten. Eine allgemeine Aussage über eine Reduzierung der PSA-Grenzwerte für Übergewichtige ist aber bisher nicht vorhanden. Das Prostatavolumen war ein weiterer geprüfter Parameter bei der Beurteilung der biochemischen Rezidivrate. Die eigenen gemessenen Volumina waren niedriger als die anderer Studien [91,92]. Nach aktuellem Kenntnisstand haben Capitanio et al. [91] als einzige Arbeitsgruppe dazu europäische Daten veröffentlicht. Dabei stand der Zusammenhang zwischen BMI und Prostata- beziehungsweise Tumorumfängen im Mittelpunkt der Untersuchung. Die italienischen Kollegen prüften dafür Daten von 1275 prostatektomierten Patienten [91]. Die Patienten wurden im Gegensatz zur eigenen Studie in vier BMI-Gruppen geteilt. Die Untersuchung der medianen Prostata- und Tumorumfänge ergab 47,2 und 5,0 ml, 55,7 und 5,8 ml, 59,0 und 6,3 ml und 53,8 und 9,2 ml in den BMI-Kategorien normal, übergewichtig, adipös und stark adipös, letzteres definiert als BMI ≥ 35 kg/m². In der eigenen untersuchten Patientengruppe befanden sich die gemessenen Volumina aber nur zwischen 33 und 35 ml und waren damit deutlich kleiner. Das Tumorumfängen wurde in der eigenen Arbeit nicht erhoben, da es

seitens der pathologischen Aufarbeitung der Prostatektomiepräparate nur selten mitbestimmt wurde. Capitanio et al. [91] fanden weiterhin heraus, dass Patienten mit höherem BMI auch höhere PSA-Werte und größere Prostatae zeigten, so dass sie diesen Zusammenhang ebenfalls mit dem Spearman-Korrelationsfaktor näher untersuchten. Die Beobachtungen der italienischen Arbeitsgruppe hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen BMI und Prostatavolumen waren fast identisch mit den eigenen Ergebnissen (Spearman: 0.11 vs. 0.09, $p=0.002$ beziehungsweise 0.0002). Demnach konnte in beiden Studien gezeigt werden: Je höher der BMI ist, desto größer ist das Prostatavolumen. Des Weiteren konnten Capitanio et al. auch aufzeigen, dass mit steigendem PSA-Wert auch das Tumolvolumen zunimmt (r_s : 0,38) [91].

Mit dieser Dissertationsschrift wurde herausgearbeitet, dass es keinen Unterschied zwischen adipösen und normalgewichtigen Patienten hinsichtlich der Rezidivwahrscheinlichkeit bei prostatektomierten Patienten gibt. Zu gleichen Erkenntnissen kam die Arbeitsgruppe von Siddiqui [67]. In dessen Arbeit wurde ein PSA-Wert $\geq 0,4$ ng/ml als biochemisches Rezidiv definiert. Wohingegen in der eigenen Untersuchung ein PSA-Wert von $> 0,1$ ng/ml als Rezidiv galt. Dadurch lassen sich die von Siddiqui beschriebenen höheren rezidivfreien Überlebensraten erklären. In einer Arbeit von Freedland et al. [93] wurden verschiedene Grenzwerte eines erneuten PSA-Anstieges nach RP auf ihre Vorhersagekraft bezüglich eines Rezidivs geprüft. Dafür untersuchte er 358 Patienten. Es wurde das Drei- beziehungsweise Fünfjahresrisiko eines Rezidivs unter der Berücksichtigung der verschiedenen PSA-Grenzwerte (0,1/ 0,2/ 0,3/ 0,4 und 0,5 ng/ml) berechnet. Anhand seiner Studie erkannte er ein signifikant höheres Risiko für einen weiteren PSA-Anstieg nach einem postoperativ gemessenen PSA-Wert von 0,2 ng/ml. Deshalb schlug er vor, einen Anstieg von 0,2 ng/ml als biochemisches Rezidiv zu werten. Interessanterweise waren der PSA-Wert und der GS der Biopsie unabhängige Prädiktoren, egal welcher PSA-Wert als Grenzwert für ein Rezidiv definiert wurde. Ungeachtet dessen wurde in der eigenen Arbeit einen PSA-Wert $> 0,1$ ng/ml als Grenzwert für ein Rezidiv genutzt. Da mit einer RP alle Zellen, die jenes Antigen bilden, entfernt werden, kann ein Anstieg das erneute Tumorwachstum anzeigen. Die Tatsache, dass die PSA-Testsysteme immer genauer im Bereich der Nachweisgrenze messen und der Fakt, dass es so gut wie nie vorkommt, dass Patienten nach Anstieg des PSA-Wertes über 0,1 nicht

auch 0,2 ng/ml erreichen waren die Hauptgründe, diesen Grenzwert zu benutzen. Auch die Hamburger Arbeitsgruppe [94] benutzte diesen sehr sensitiven PSA-Grenzwert. Auch Magheli et al. überprüfte den Zusammenhang zwischen BMI und Rezidivwahrscheinlichkeit [71]. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass nicht nur der BMI, sondern auch Alter, ethnische Herkunft, GS der Biopsie, präoperativer PSA-Wert, klinisches Stadium und Operationsjahr in der univariaten Cox-Regression ein biochemisches Rezidiv vorhersagen kann. Wie bereits erwähnt, können diese signifikanten Ergebnisse durch das ‚Matching‘ positiv beeinflusst worden sein. Lindners [69] Untersuchungen zufolge gibt es keine Assoziation zwischen dem BMI und dem Auftreten eines Rezidivs. In Lindners Studie wurde ein Rezidiv mit einem messbaren PSA-Wert definiert, sofern dieser nach Prostatektomie nicht mehr zu detektieren war. Diese Definition ist noch sensitiver als der eigene gewählte PSA-Grenzwert von 0,1 ng/ml.

4.2 Stärken und Schwächen der eigenen Arbeit

Einige Studien [88-90] gehen davon aus, dass laparoskopische Operationstechniken keine signifikanten Unterschiede in onkologischen Endpunkten wie progressionsfreies Überleben zeigen. Da in der Klinik für Urologie der Charité Mitte ausschließlich Patienten mit der laparoskopischen beziehungsweise laparoskopisch roboterassistierten Technik eingeschlossen wurden, konnte die Operationstechnik als Einflussfaktor ausgeschlossen werden.

Während einige Arbeiten auf nur relativ kurze Nachbeobachtungszeiträume verweisen können, so ist eine Stärke der eigenen Arbeit ein medianes Follow-Up von mehr als fünf Jahren. Auch die Größe der untersuchten Gruppe stellt ein weiteres Qualitätsmerkmal dar. So konnte auch von 95% der 1879 Patienten Informationen zum Rezidivgeschehen erfragt werden, was ein sehr hoher prozentualer Anteil ist. Ein weiterer Vorteil gegenüber vielen US-amerikanischen Studien ist das einheitliche PSA- und fPSA-Testsystem, das im Zeitraum von 1996-2007 an der Klinik für Urologie der Charité verwendet wurde. Eventuelle Fehler durch verschiedene Testsysteme konnten dadurch vermieden werden, wobei die Relevanz aber eher bei der Diagnostik und nicht bei Staging oder bei der Prognose vorhanden ist.

Kritisch zu bewerten ist die Erhebung der Angaben zu Größe und Gewicht. Retrospektiv konnte nicht mehr evaluiert werden, wie die Daten erhoben wurden. Wurden die Angaben vom Patienten selbst angegeben? Wie aktuell war sein Kenntnisstand? Wie genau waren die Angaben und sind diese vergleichbar? Oder wurden die Daten präoperativ vom Pflegepersonal erhoben? Wurde die gleiche Waage verwendet? Solche Ungleichheiten könnten zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben, sollten aber in der Regel nur sehr geringe Abweichungen enthalten.

Eine weitere Limitierung der eigenen Arbeit war die Erhebung der Prostatavolumina. Bei fehlenden Volumenangaben des Pathologen griffen wir auf die im TRUS ermittelten Werte zurück. Da der TRUS stark untersucherabhängig ist, könnten die auf diesem Weg ermittelten Volumina das Ergebnis verfälscht haben.

Ungeprüft blieben auch Lebensstilfaktoren. Ernährungsgewohnheiten, wie zum Beispiel ein häufiger Konsum von Fast Food, sollen Einfluss auf das Risiko für ein fortgeschrittenes, nicht aber für ein lokalisiertes PCa nehmen [95]. Rauchen ist, wie bei vielen anderen Erkrankungen, auch beim PCa ein Risikofaktor. So konnte Ngo et al. [96] kürzlich herausarbeiten, dass starke Raucher (≥ 20 pack-years) verglichen mit Nichtrauchern größere Tumoren aufweisen und ein größeres Risiko tragen, ein Rezidiv zu erleiden. Deshalb sollte das Rauchverhalten eines Patienten dokumentiert werden, um so eine individuelle Prognose besser abschätzen zu können.

Ebenfalls nicht erhoben wurden Daten über betroffene Familienmitglieder und deren Grad der Verwandtschaft. Die familiäre Disposition spielt für die Rezidivwahrscheinlichkeit, im Gegensatz zur Diagnostik, jedoch nur eine untergeordnete Rolle [19,97].

Adipöse Menschen können unter diversen Folge- und Begleiterkrankungen wie Hypertonus, Diabetes mellitus Typ 2 und Herzinsuffizienz leiden [55]. Inwieweit sich diese Krankheiten auf das PCa auswirken, wurde im Rahmen unserer Arbeit nicht betrachtet. Hingegen untersuchte Hong et al. [98] den Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und PCa. Dabei beobachteten sie beim Vorhandensein dieser Stoffwechselerkrankung eine höhere Rate an detektierten Karzinomen. Auch der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und schlechter differenzierten Tumoren wurde von Hong beschrieben. In der eigenen Population zeigt sich zwar bei adipöseren Patienten eine gering erhöhte Anzahl an Patienten mit einem aggressiveren Tumor (siehe Tabelle 9: Gleason 8-10 in 15, 17,1 beziehungsweise 19,3% in den drei

BMI-Gruppen <25 , $25-29,9$ und ≥ 30 kg/m^2), jedoch war dieser Trend nicht statistisch signifikant. Der Zusammenhang zwischen Adipositas und Diabetes mellitus lässt sich allerdings an der eigenen untersuchten Gruppe nicht feststellen, da die Daten dazu nur unvollständig waren.

5 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist die zweithäufigste bösartige Tumorerkrankung weltweit [4,6]. In Deutschland versterben jährlich 12.000 Männer an dieser Erkrankung [10]. Der Zusammenhang zwischen der stetig steigenden Zahl der Übergewichtigen und dem Prostatakarzinom ist Inhalt der Forschung. Das Ziel dieser Studie war es, Daten aus dem deutschsprachigen Raum zu erhalten und diese mit internationalen Studien zu vergleichen. Dafür untersuchten wir retrospektiv die Daten von 1923 Patienten, die im Zeitraum zwischen 1999-2007 in der Charité, Campus Mitte laparoskopisch prostatektomiert wurden. Nach Ausschluss von Patienten, bei denen der BMI aufgrund fehlender Dokumentation nicht erhoben werden konnte, verblieben 1879 Datensätze zur Auswertung. Die Patienten wurden in die drei BMI-Kategorien normalgewichtig ($<25 \text{ kg/m}^2$), übergewichtig ($25-29,9 \text{ kg/m}^2$) und adipös ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) eingeteilt. Es wurde überprüft, ob Adipöse schlechtere Ergebnisse bezüglich Absetzungsrän­der, Samenblaseninfiltration, pathologischer Merkmale wie Gleason-Score und Tumorausdehnung sowie Rezidivhäufigkeit aufwiesen. Nach Ausschluss von 258 medikamentös oder operativ vorbehandelten Patienten, deren PSA-Werte verändert sein könnten, verblieben letztlich Daten von 1621 Männern. Diese wurden auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem BMI und dem PSA-Wert, dem PSA-Quotienten beziehungsweise dem Prostatavolumen untersucht. Die Ergebnisse zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Höhe der BMI-Werte und der Merkmale wie Absetzungsrän­der ($p=0.28$), Gleason-Score ($p=0.08$) und Tumorausdehnung ($p=0.47$).

Von der Kohorte mit kompletten Daten ($n=1621$) erlitten 285 Männer ein Rezidiv. Beim Vergleich dieser Patienten mit den Männern, die bis zum letzten Abfragedatum rezidivfrei blieben, waren keine Unterschiede bezüglich des BMI ersichtlich ($26,3$ vs. $26,2 \text{ kg/m}^2$). Die Hazard-Ratio (KI) betrug $1,03$ ($0,995-1,066$). Jedoch fielen signifikante Unterschiede ($p<0.0001$) bei den laborchemischen Werten auf. So betrug der mediane präoperative PSA-Wert $8,8$ beziehungsweise $7,1 \text{ ng/ml}$ bei Männern mit beziehungsweise ohne Rezidiv. Auch der PSA-Quotient des prozentualen freien PSA war bei den Widererkrankten mit $8,1\%$ niedriger verglichen mit $9,7\%$ bei den Patienten ohne Rezidiv ($p<0.0001$). Der Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman zeigte aber keine signifikante Korrelation ($r_s: 0,01$ ($p=0.49$) bzw. $0,008$ ($p=0.74$)), so

dass der BMI weder mit der Höhe des PSA-Wertes noch des prozentualen freien PSA korreliert.

Es zeigte sich jedoch eine leichte Korrelation zwischen BMI und Prostatavolumen. Je höher der BMI, desto größer war also die Prostata ($r_s: 0,09; p < 0.0001$).

Als wichtigstes Ergebnis der Studie zeigte sich, dass es keinen Zusammenhang zwischen dem BMI und der Rezidivwahrscheinlichkeit beim PCa gibt.

Inwieweit Komorbiditäten oder die Hinzunahme einer vierten BMI-Kategorie die Ergebnisse beeinflussen, könnte Gegenstand weiterer Studien sein.

6 Literaturverzeichnis

1. Gleason DF: **Classification of prostatic carcinomas.** *Cancer Chemother Rep* 1966, **50**:125-128.
2. Amin M: *Gleason grading of prostate cancer: a contemporary approach*: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
3. Haag P, Hanhart N, Müller M: *Gynäkologie und Urologie*, 5th edition. Breisach am Rhein: Mediz. Verl.- u. Inform.-Dienste; 2009.
4. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM: **Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.** *Int. J. Cancer* 2010, **127**:2893-2917.
5. Robert-Koch-Institut: **Krebsregisterdaten. Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland**
[http://www.rki.de/cln_109/nn_204124/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/datenbankabfragen__node.html?__nnn=true]. Stand: 13.10.2011
6. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D: **Global cancer statistics.** *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2011, **61**:69-90.
7. Grönberg H: **Prostate cancer epidemiology.** *Lancet* 2003, **361**:859-864.
8. Crawford ED: **Epidemiology of prostate cancer.** *Urology* 2003, **62**:3-12.
9. Husmann G: *Krebs in Deutschland 2005/2006: Häufigkeiten und Trends; eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.* 7th edition. Saarbrücken: Robert Koch-Inst.; GEKID; 2010 [Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes].
10. Rohde V, Katalinic A, Wasem J: *RKI Themenheft-Prostataerkrankungen.*
11. Williams H, Powell IJ: **Epidemiology, pathology, and genetics of prostate cancer among African Americans compared with other ethnicities.** *Methods Mol. Biol.* 2009, **472**:439-453.
12. Ma RW, Chapman K: **A systematic review of the effect of diet in prostate cancer prevention and treatment.** *J Hum Nutr Diet* 2009, **22**:187-99; quiz 200-2.
13. van Patten CL, Boer JG de, Tomlinson Guns ES: **Diet and dietary supplement intervention trials for the prevention of prostate cancer recurrence: a review of the randomized controlled trial evidence.** *J. Urol.* 2008, **180**:2314-21; discussion 2721-2.

14. Aronson WJ, Barnard RJ, Freedland SJ, Henning S, Elashoff D, Jardack PM et al.: **Growth inhibitory effect of low fat diet on prostate cancer cells: results of a prospective, randomized dietary intervention trial in men with prostate cancer.** *J. Urol.* 2010, **183**:345-350.
15. Cooper PR, McGuire BB, Helfand BT, Loeb S, Hu Q, Catalona WJ: **Prostate cancer risk alleles and their associations with other malignancies.** *Urology* 2011, **78**:970.e15-20.
16. Guarrera S, Ricceri F, Polidoro S, Sacerdote C, Allione A, Rosa F et al.: **Association Between Total Number of Deaths, Diabetes Mellitus, Incident Cancers, and Haplotypes in Chromosomal Region 8q24 in a Prospective Study.** *Am J Epidemiol* 2012.
17. Helfand BT, Loeb S, Kan D, Catalona WJ: **Number of prostate cancer risk alleles may identify possibly 'insignificant' disease.** *BJU Int* 2010, **106**:1602-1606.
18. Rafnar T, Sulem P, Stacey SN, Geller F, Gudmundsson J, Sigurdsson A et al.: **Sequence variants at the TERT-CLPTM1L locus associate with many cancer types.** *Nat. Genet* 2009, **41**:221-227.
19. Colloca G, Venturino A: **The evolving role of familial history for prostate cancer.** *Acta Oncol* 2011, **50**:14-24.
20. Bosland MC: **The role of steroid hormones in prostate carcinogenesis.** *J. Natl. Cancer Inst. Monographs* 2000, **27**:39-66.
21. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ: **Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies.** *J. Natl. Cancer Inst.* 2008, **100**:170-183.
22. Weiss JM, Huang W, Rinaldi S, Fears TR, Chatterjee N, Hsing AW et al.: **Endogenous sex hormones and the risk of prostate cancer: a prospective study.** *Int. J. Cancer* 2008, **122**:2345-2350.
23. Müller-Lisse UL, Hofstetter A: **[Urological diagnosis of prostate carcinoma].** *Radiologe* 2003, **43**:432-440.
24. Wirth M, Weißbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B: **Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms** [<http://www.krebsgesellschaft.de/download/s3-leitlinie-prostatakarzinom.pdf>]. Stand: 01.03.2011
25. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM: **Purification of a human prostate specific antigen.** *Invest Urol* 1979, **17**:159-163.

26. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O: **A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer.** *Cancer Res* 1991, **51**:222-226.
27. Lilja H, Christensson A, Dahlén U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K et al.: **Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin.** *Clin. Chem* 1991, **37**:1618-1625.
28. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL et al.: **Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level or =4.0 ng per milliliter.** *N. Engl. J. Med* 2004, **350**:2239-2246.
29. Crawford ED, Moul JW, Rove KO, Pettaway CA, Lamerato LE, Hughes A: **Prostate-specific antigen 1.5-4.0 ng/mL: a diagnostic challenge and danger zone.** *BJU international* 2011, **108**:1743-1749.
30. Haese A, Graefen M, Palisaar J, Huland E, Huland H: **Serummarker in der Früherkennung und dem Staging des Prostatakarzinoms.** *Der Urologe A* 2003, **42**:1172-1187.
31. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B et al.: **Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.** *BMJ* 2010, **341**:c4543.
32. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V et al.: **EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease.** *Eur. Urol.* 2011, **59**:61-71.
33. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P et al.: **Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial.** *Lancet Oncol* 2010, **11**:725-732.
34. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V et al.: **Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study.** *N. Engl. J. Med* 2009, **360**:1320-1328.
35. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR et al.: **Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial.** *N. Engl. J. Med* 2009, **360**:1310-1319.
36. Andriole G, Crawford E, Grubb R, Buys S, Chia D, Church T et al.: **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**:125-132.
37. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA et al.: **Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer.** *J Urol* 1992, **147**:815-816.

-
38. Carroll P, Coley C, McLeod D, Schellhammer P, Sweat G, Wasson J, Zietman A, Thompson I: **Prostate-specific antigen best practice policy--part I: early detection and diagnosis of prostate cancer.** *Urology* 2001, **57**:217-224.
 39. Bul M, van Leeuwen PJ, Zhu X, Schröder FH, Roobol MJ: **Prostate Cancer Incidence and Disease-Specific Survival of Men with Initial Prostate-Specific Antigen Less Than 3.0ng/ml Who Are Participating in ERSPC Rotterdam.** *European urology* 2011, **59**:498-505.
 40. Durkan GC, Sheikh N, Johnson P, Hildreth AJ, Greene DR: **Improving prostate cancer detection with an extended-core transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy protocol.** *BJU Int.* 2002, **89**:33-39.
 41. Presti JC, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K: **The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial.** *J. Urol.* 2000, **163**:163-6; discussion 166-7.
 42. 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**:1605-1612.
 43. Epstein JI: **An update of the Gleason grading system.** *J. Urol.* 2010, **183**:433-440.
 44. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JAV, Catalona WJ: **Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results.** *J. Urol* 2004, **172**:910-914.
 45. Pinto F, Totaro A, Calarco A, Sacco E, Volpe A, Racioppi M et al.: **Imaging in Prostate Cancer Diagnosis: Present Role and Future Perspectives.** *Urologia internationalis* 2011, **86**:373-382.
 46. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT: **Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective.** *Radiology* 2007, **243**:28-53.
 47. Rioja J, Rodríguez-Fraile M, Lima-Favaretto R, Rincón-Mayans A, Peñuelas-Sánchez I, Zudaire-Bergera JJ et al.: **Role of positron emission tomography in urological oncology.** *BJU Int.* 2010, **106**:1578-1593.
 48. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA et al.: **Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer.** *JAMA* 1998, **280**:969-974.
 49. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C et al.: **Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer.** *N. Engl. J. Med* 2011, **364**:1708-1717.

50. Shikanov S, Song J, Royce C, Al-Ahmadie H, Zorn K, Steinberg G et al.: **Length of positive surgical margin after radical prostatectomy as a predictor of biochemical recurrence.** *J. Urol* 2009, **182**:139-144.
51. Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A: **A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer.** *Acta Oncol* 2004, **43**:316-381.
52. Crawford ED, Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schröder F, Shore N, Moul JW, Jensen J, Olesen TK, Persson B et al.: **A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer.** *J. Urol* 2011, **186**:889-897.
53. Khan M, Carducci M, Partin A: **Docetaxel in androgen-independent prostate cancer: an update.** *BJU Int* 2004, **94**:1209-1210.
54. **Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation.** *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000, **894**:i-xii, 1-253.
55. Benecke A. VH: *RKI Themenheft-Übergewicht und Adipositas.*
56. Hauner H, Buchholz G, Hamann A, Husemann B, Koletzko B, Liebermeister H et al.: **Prävention und Therapie der Adipositas. Evidenzbasierte Leitlinie** [<http://www.dge.de/pdf/II/Adipositas-Leitlinie-2007.pdf>]. Stand: 15.02.2011
57. Hauner H: **[Options of adiposity treatment.]** *Der Internist* 2011, **52**:374, 376-8, 380-2.
58. Andersson SO, Wolk A, Bergström R, Adami HO, Engholm G, Englund A et al.: **Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers.** *J. Natl. Cancer Inst.* 1997, **89**:385-389.
59. Engeland A, Tretli S, Bjørge T: **Height, body mass index, and prostate cancer: a follow-up of 950000 Norwegian men.** *Br. J. Cancer* 2003, **89**:1237-1242.
60. Stocks T, Hergens M, Englund A, Ye W, Stattin P: **Blood pressure, body size and prostate cancer risk in the Swedish Construction Workers cohort.** *Int. J. Cancer* 2010, **127**:1660-1668.
61. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M: **Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies.** *Lancet* 2008, **371**:569-578.
62. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Leitzmann M, Wu K, Stampfer MJ et al.: **Body mass index and risk of prostate cancer in U.S. health professionals.** *J. Natl. Cancer Inst.* 2003, **95**:1240-1244.
63. Bañez LL, Hamilton RJ, Partin AW, Vollmer RT, Sun L, Rodriguez C et al.: **Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer.** *JAMA* 2007, **298**:2275-2280.

64. Freedland SJ, Sun L, Kane CJ, Presti JC, Terris MK, Amling CL et al.: **Obesity and oncological outcome after radical prostatectomy: impact of prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital and Duke Prostate Center databases.** *BJU Int.* 2008, **102**:969-974.
65. Capitanio U, Perrotte P, Hutterer GC, Suardi N, Jeldres C, Shariat SF et al.: **Effect of body mass index on prostate-specific antigen and percentage free prostate-specific antigen: results from a prostate cancer screening cohort of 1490 men.** *Int. J. Urol.* 2009, **16**:91-95.
66. Hutterer G, Perrotte P, Gallina A, Walz J, Jeldres C, Traumann M et al.: **Body mass index does not predict prostate-specific antigen or percent free prostate-specific antigen in men undergoing prostate cancer screening.** *Eur. J. Cancer* 2007, **43**:1180-1187.
67. Siddiqui SA, Inman BA, Sengupta S, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibovich BC et al.: **Obesity and survival after radical prostatectomy: A 10-year prospective cohort study.** *Cancer* 2006, **107**:521-529.
68. Isbarn H, Jeldres C, Budäus L, Salomon G, Schlomm T, Steuber T et al.: **Effect of body mass index on histopathologic parameters: results of large European contemporary consecutive open radical prostatectomy series.** *Urology* 2009, **73**:615-619.
69. Lindner U, Lawrentschuk N, Abouassaly R, Fleshner NE, Trachtenberg J: **Radical prostatectomy in obese patients: Improved surgical outcomes in recent years.** *Int. J. Urol* 2010, **17**:727-732.
70. Pfitzenmaier J, Pritsch M, Haferkamp A, Jakobi H, Fritsch F, Gilfrich C et al.: **Is the body mass index a predictor of adverse outcome in prostate cancer after radical prostatectomy in a mid-European study population?** *BJU Int.* 2009, **103**:877-882.
71. Magheli A, Rais-Bahrami S, Trock BJ, Humphreys EB, Partin AW, Han M et al.: **Impact of body mass index on biochemical recurrence rates after radical prostatectomy: an analysis utilizing propensity score matching.** *Urology* 2008, **72**:1246-1251.
72. Hisasue S, Yanase M, Shindo T, Iwaki H, Fukuta F, Nishida S et al.: **Influence of body mass index and total testosterone level on biochemical recurrence following radical prostatectomy.** *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2008, **38**:129-133.
73. van Roermund JGH, Kok EG, Wildhagen MF, Kiemeny LA, Struik F, Sloot S et al.: **Body mass index as a prognostic marker for biochemical recurrence in Dutch men treated with radical prostatectomy.** *BJU Int.* 2009, **104**:321-325.

74. Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA et al.: **International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling.** *Mod. Pathol.* 2011, **24**:6-15.
75. van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA et al.: **International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume.** *Mod. Pathol.* 2011, **24**:16-25.
76. Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, Epstein JI, Griffiths DF, van der Kwast TH et al.: **International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease.** *Mod. Pathol.* 2011, **24**:26-38.
77. Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA et al.: **International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes.** *Mod. Pathol.* 2011, **24**:39-47.
78. Tan PH, Cheng L, Srigley JR, Griffiths D, Humphrey PA, van der Kwast TH et al.: **International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins.** *Mod. Pathol.* 2011, **24**:48-57.
79. Weiß C, Bauer AW: *Promotion: Die medizinische Doktorarbeit - von der Themensuche bis zur Dissertation.* 3rd edition. Stuttgart: Thieme; 2008.
80. Ziegler A, Lange S, Bender R: **Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier-Methode.** *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2007:e36-e38.
81. Ziegler A, Lange S, Bender R: **Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression.** *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2007:e42-e44.
82. Budäus L, Isbarn H, Eichelberg C, Lughezzani G, Sun M, Perrotte P et al.: **Biochemical recurrence after radical prostatectomy: multiplicative interaction between surgical margin status and pathological stage.** *J. Urol* 2010, **184**:1341-1346.
83. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL: **The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma.** *Am. J. Surg. Pathol* 2005, **29**:1228-1242.
84. Zylka-Menhorn RM: **Prostatakarzinom. Der PSA-Test eignet sich derzeit nicht zum Screening.** *Deutsches Ärzteblatt* 2009, **106**:A-705.

-
85. Rajinikanth A, Manoharan M, Soloway CT, Civantos FJ, Soloway MS: **Trends in Gleason score: concordance between biopsy and prostatectomy over 15 years.** *Urology* 2008, **72**:177-182.
 86. Song C, Kang T, Yoo S, Jeong IG, Ro JY, Hong JH et al.: **Tumor volume, surgical margin, and the risk of biochemical recurrence in men with organ-confined prostate cancer.** *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2011. DOI: 10.1016/j.urolonc.2010.11.005
 87. Cao D, Humphrey PA, Gao F, Tao Y, Kibel AS: **Ability of linear length of positive margin in radical prostatectomy specimens to predict biochemical recurrence.** *Urology* 2011, **77**:1409-1414.
 88. Cao D, Kibel AS, Gao F, Tao Y, Humphrey PA: **The Gleason score of tumor at the margin in radical prostatectomy is predictive of biochemical recurrence.** *Am. J. Surg. Pathol* 2010, **34**:994-1001.
 89. Kubota Y, Seike K, Maeda S, Shinohara Y, Iwata M, Sugimoto N: **Relationship between prostate-specific antigen and obesity in prostate cancer screening: analysis of a large cohort in Japan.** *Int. J. Urol.* 2011, **18**:72-75.
 90. Freedland SJ, Platz EA, Presti JC, Aronson WJ, Amling CL, Kane CJ et al.: **Obesity, serum prostate specific antigen and prostate size: implications for prostate cancer detection.** *J. Urol* 2006, **175**:500-4; discussion 504.
 91. Capitanio U, Suardi N, Briganti A, Gallina A, Abdollah F, Lughezzani G et al.: **Influence of obesity on tumour volume in patients with prostate cancer.** *BJU Int* 2012, **109**:678-684.
 92. Freedland SJ, Bañez LL, Sun LL, Fitzsimons NJ, Moul JW: **Obese men have higher-grade and larger tumors: an analysis of the duke prostate center database.** *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009, **12**:259-263.
 93. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ: **Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen.** *Urology* 2003, **61**:365-369.
 94. Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, Hammerer PG, Haese A, Palisaar J et al.: **Percent free prostate specific antigen is not an independent predictor of organ confinement or prostate specific antigen recurrence in unscreened patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy.** *J. Urol* 2002, **167**:1306-1309.
 95. John EM, Stern MC, Sinha R, Koo J: **Meat consumption, cooking practices, meat mutagens, and risk of prostate cancer.** *Nutr Cancer* 2011, **63**:525-537.
 96. Ngo TC, Lee JJ, Brooks JD, Nolley R, Ferrari M, Presti J: **Smoking and adverse outcomes at radical prostatectomy.** *Urol Oncol* 2011. DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.06.013
-

97. Narain V, Tiguert R, Banerjee M, Grignon D, Wood DP, Powell IJ: **Biochemical recurrence after radical prostatectomy in black and white American men with a positive or negative family history of prostate cancer.** *J. Urol* 2001, **165**:474-477.
98. Hong SK, Oh JJ, Byun S, Hwang SI, Lee HJ, Choe G, Lee SE: **Impact of diabetes mellitus on the detection of prostate cancer via contemporary multi (≥ 12)-core prostate biopsy.** *Prostate* 2012, **72**:51-57.
99. Parekh N, Lin Y, Dipaola R, Marcella S, Lu-Yao G: **Obesity and prostate cancer detection: insights from three national surveys.** *Am. J. Med.* 2010, **9**: 829–835
100. Wikipedia: **Body-Mass-Index**
[<http://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=99602733>]. Stand:28.02.2012

7 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Sabrina Marquardt, geboren am 01.November 1979 an Eides statt, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

„Der Body-Mass-Index - ein einflussnehmender Faktor bei der Prognose des Prostatakarzinoms?“

selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel habe ich nicht benutzt. Die den herangezogenen Werken wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen sind als solche gekennzeichnet.

Datum

Unterschrift

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 Danksagung

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich den Personen danken, die mich in der Zeit des Schreibens unterstützt haben.

Ich bedanke mich bei:

PD Dr. med. Carsten Stephan, meinem Doktorvater, ganz besonders für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung. Mit seinen Ideen, seiner Geduld und Erfahrung hat er diese Arbeit sehr vorangetrieben.

Dr. med. Jonas Busch, für die Unterstützung während der Datenerhebung.

Kristin, die mir erklärt hat, aus welchen Bestandteilen das PSA nun tatsächlich besteht, meine Arbeit Korrektur gelesen hat und mich in abendlichen Telefonaten immer wieder motiviert hat.

Steffi, die mir Unterschlupf gewährte, meine Kinder hütete und mit mir in die Tiefen von Excel und Word eintauchte und trotzdem weiter mit mir befreundet sein will.

Nicole, die so oft spontan als Kindermädchen einsprang und mir bereitwillig ihre Wohnung zum Lernen für Prüfungen zur Verfügung stellte, wenn meine Eigene zum Kinderspielplatz umfunktioniert wurde.

Maja, die mich in WG-Zeiten überhaupt erst dazu motiviert hat, den Schritt in die Universität zu wagen.

Dinah und **Noah**, meinen wunderbaren Kindern, die mir zeigten, dass es auch andere Dinge gibt, als Buchstaben und Zahlen.

Michael, meinem Partner und besten Freund, der mich in-und auswendig kennt und trotzdem liebt. Seinem heroischen Einsatz in unserem gemeinsamen Alltag („Gehst du heute mit dem Hund raus?“, „Kannst Du morgen die Kinder abholen?“, „Kommt hier ein Komma hin?“) gilt ganz besonderer Dank.