

Aus der Martini-Klinik  
Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf  
(Direktor: Prof. Dr. H. Huland)

Wertigkeit des Body-Mass- Indexes (BMI) auf die Prognoseabschätzung des klinisch  
lokalisierten Prostatakarzinoms

## **DISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

**Mirja Meschke**  
aus Göttingen

**Hamburg 2008**

Angenommen von der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg am: 24.02.2009

Veröffentlicht mit der Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. M. Graefen

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. H. Heinzer

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. K. Wegscheider

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zielsetzung.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>2</b>
2.1	Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms.....	2
2.2	Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms.....	3
2.3	Pathologie und Staging des Prostatakarzinoms.....	5
2.4	Grading des Prostatakarzinoms .....	7
2.5	Das prostataspezifische Antigen (PSA) .....	8
2.6	Prognosefaktoren nach radikaler Prostatektomie .....	10
2.7	Der Body- Mass- Index .....	12
<b>3</b>	<b>Material und Methodik .....</b>	<b>14</b>
3.1	Patientenkollektiv.....	14
3.2	Statistische Methoden .....	17
3.2.1	Kaplan- Meier Überlebensfunktionen.....	18
3.2.2	Cox- Regression .....	19
3.2.3	Receiver-Operator-Characteristic Kurve (ROC-Kurve) .....	20
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>20</b>
4.1	BMI als präoperativer Prognoseparameter zur Vorhersage eines biochemische Rezidives .....	20
4.2	BMI als postoperativer Prognoseparameter zur Vorhersage eines biochemischen Rezidives .....	25
4.2.1	Assoziation des BMI mit einem positiven Abgrenzungsrand....	31
4.2.2	BMI als postoperativer Prognoseparameter unter Einbeziehung einer vierten BMI Gruppe .....	33
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>35</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>41</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>43</b>
	<b>Danksagung</b>	
	<b>Lebenslauf</b>	
	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	

## 1 Zielsetzung

Adipositas ist eines der gravierenden Probleme der öffentlichen Gesundheit im 21. Jahrhundert, weil sie das Risiko vieler chronischer Erkrankungen, wie Herz- Kreislauferkrankungen, Typ 2 Diabetes und einiger Tumorerkrankungen signifikant erhöht. In vielen Europäischen Ländern hat sich ihre Prävalenz seit den 1980er Jahren zum Teil verdreifacht und nimmt weiter mit besorgniserregender Geschwindigkeit zu (WHO). Der Anstieg der Prävalenz von Adipositas wurde mit dem Anstieg der Prävalenz des Prostatakarzinoms verglichen. Die Beziehung zwischen Adipositas und dem Prostatakarzinom ist jedoch noch weitgehend unklar. Es konnte gezeigt werden, dass Adipositas, definiert als ein Body-Mass-Index (BMI)  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , mit einem erhöhten Risiko für ein fortgeschrittenes Karzinom sowie einer erhöhten Sterblichkeit am Prostatakarzinom assoziiert ist (Calle E et al., 2003; Snowdon E et al., 1984; Rodriguez C et al., 2001). Es werden verschiedene potentielle Mechanismen diskutiert, warum Adipositas zu einem Prostatakarzinom führen könnte. Unter anderem werden erhöhte Serum Werte an Insulin-like-Growthfactor und Estrogen wirksamen Verbindungen angenommen (Wolk A, Mantzoros CS, Andersson SO et al., 1998; Moyad MA, 2002). Andere Studien zeigten, dass übergewichtige Männer häufiger Androgen unabhängige Tumoren entwickeln ( Oefelein MG, Ricchuti VS et al., 2001).

Einigkeit besteht bislang nicht über den Zusammenhang zwischen Adipositas und dem Risiko für ein Prostatakarzinomrezidiv nach einer radikalen Prostatektomie. Bereits in mehreren Studien konnte Adipositas als ein unabhängiger Risikofaktor für die Prognose nach radikaler Prostatektomie belegt werden. Unabhängig davon konnte die Aussagekraft des BMI auf die Rezidivwahrscheinlichkeit bisher nicht eindeutig geklärt werden.

Bei rechtzeitiger Diagnosestellung ist das Prostatakarzinom durchaus noch heilbar. Es ist daher zum Wohle des Patienten wichtig, entscheidende

Prognosekriterien bereits vor Therapiebeginn zu berücksichtigen um die optimale Therapie für jeden Einzelnen zu finden.

Das Ziel dieser Arbeit soll sein, die Wertigkeit des Body-Mass-Index auf die Prognoseabschätzung des Prostatakarzinoms zu klären.

## **2 Einleitung**

### *2.1 Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms*

Das Prostatakarzinom ist die häufigste bösartige Tumorerkrankung des Mannes und nach dem Bronchialkarzinom und Darmkrebserkrankungen die dritthäufigste Krebstodesursache bei Männern in Deutschland (Krebsregister 2008 des Robert Koch Instituts). Es handelt sich hierbei in der Regel um eine Krankheit des älteren Mannes. Mehr als 90 Prozent der Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose über 60 Jahre alt. Das Durchschnittsalter, der an einem Prostatakarzinom erkrankten Männer, liegt bei 72 Jahren. Im Jahr 2002 erkrankten in Deutschland knapp 50. 000 Männer an einem Prostatakarzinom. Fast 12. 000 Patienten sterben jedes Jahr an dem Tumor. Die Häufigkeit des Prostatakarzinoms nimmt in Deutschland weiter zu. Das hängt unter anderem damit zusammen, dass die Zahl älterer Menschen zunimmt. Ein weiterer Grund ist, dass sich die Methoden zur Früherkennung von Prostatakarzinomen verbessert haben und dadurch mehr Prostatakarzinome entdeckt werden.

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist weitgehend unbekannt (Pienta und Espers, 1993) . Es werden genetische, endogene sowie exogene Faktoren diskutiert.

Zu den genetischen Faktoren zählen zum einen ethnische Merkmale sowie eine genetische Disposition. So konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz bei schwarzen Amerikanern deutlich höher ist als bei weißen Amerikanern (Keeley FX und Gomella LG, 1996). Auf eine deutliche genetische Ätiologie lässt schließen, dass bei Vorliegen eines klinisch manifesten

Prostatakarzinoms in der Verwandtschaft ersten bzw. zweiten Grades das Risiko zwei- bis dreimal höher ist, ein Prostatakarzinom zu entwickeln (Huland H et. al., 2000).

Zu den endogenen Faktoren gehört als größter Risikofaktor das Alter. So treten 92 % der Prostatakarzinome erst nach dem 60. Lebensjahr auf (Pienta KJ und Esper PS, 1993).

Bei den exogenen Faktoren sind besonders die Ernährungsgewohnheiten von entscheidender Bedeutung. Nicht nur der Gesamtfettgehalt in der Nahrung, sondern besonders der Gehalt an gesättigten Fettsäuren tragen zur Risikoerhöhung bei (Bartha R, Griffiths K und Altwein JE, 1996). Faserreiche Ernährung wirkt sich hingegen protektiv auf das Entstehen eines Prostatakarzinoms aus. Der Grund hierfür könnte darin liegen, dass es durch fettreiche Nahrung zu einer Erhöhung des freien, biologisch wirksamen Testosterons kommt. Dieses wird nach Aufnahme in der Prostata zu Dihydrotestosteron umgewandelt und stimuliert dort Proliferationsvorgänge, wohingegen faserreiche Kost den Wert an freiem Testosteron senkt (Key T, 1995). Den starken Einfluss der Androgene auf die Entstehung des Prostatakarzinoms zeigen auch Studien, die einen 15 % höheren Testosteronspiegel bei schwarzen Amerikanern im Vergleich zur weißen Kontrollgruppe ermittelten (Ross RK et al., 1986). Dies könnte die deutlich höhere Inzidenz des Prostatakarzinoms in dieser Bevölkerungsgruppe erklären.

## *2.2 Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms*

Das Prostatakarzinom ist ein relativ langsam wachsender Tumor und verursacht nur selten klinische Symptome. Da das Prostatakarzinom, im Gegensatz zur benignen Prostatahyperplasie (BPH), zu 90% zur rektalen Seite hin liegt, verursacht es selten eine Obstruktionssymptomatik wie eine BPH. Auch eine Hämaturie wird nur in seltenen Fällen beschrieben. Klinisch

tritt das Prostatakarzinom häufig erst durch Schmerzen, verursacht durch Knochenmetastasen, in Erscheinung (Huland H et al., 2000).

Zur Diagnostik des Prostatakarzinoms werden die rektale Tastuntersuchung, Bestimmung des Serum-PSA-Wertes sowie der transrektale Ultraschall (TRUS) angewendet. Aufgrund der digitalen rektalen Tastuntersuchung erfolgt eine Einteilung in: A für unauffälliger Tastbefund, B1 für Knoten betrifft die Hälfte eines Seitenlappens, B2 für Knoten in einem Seitenlappen, B3 Knoten in beiden Seitenlappen und C für einen organüberschreitenden Tastbefund. Im transrektalen Ultraschall (TRUS) lässt sich die zonale Einteilung der Prostata gut beurteilen. Es werden neben Größe, Form, Lage und Außenkontur der Prostata auch Echoinhomogenitäten bestimmt. Der größte Anteil der Prostatakarzinome stellt sich im TRUS echoarm dar.

Besteht auf Grund dieser Untersuchungsergebnisse der Verdacht eines Prostatakarzinoms, erfolgt eine histologische Sicherung der Diagnose. Dies erfolgt im allgemeinen durch eine transrektale, sonographisch gesteuerte, systematische Mehrfachbiopsie, bei der randomisiert Stenzen aus dem gesamten Prostatagewebe entnommen werden. Die Stenzen werden histologisch aufgearbeitet und anhand des Gleason Scores beurteilt. Zudem korreliert die Anzahl der tumorbefallenen Stenzen mit der Tumorausdehnung. Wenn ein Tumor histologisch nachgewiesen wurde, erfolgt die Bestimmung der Tumorausdehnung (Staging). Das weitere therapeutische Vorgehen richtet sich vor allem nach dem klinischen Tumorstadium, welches anhand der unten beschriebenen TNM Klassifikation beurteilt wird.

Bei einem kurativen Therapieansatz stehen prinzipiell zwei Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Zum einen die radikale Prostatektomie und zum anderen die Strahlentherapie. Die radikale Prostatektomie wird in der Regel retropubisch durchgeführt. Bei diesem Zugang kann gleichzeitig eine pelvine Lymphadenektomie zum Ausschluss von Lymphknotenmetastasen durchgeführt werden. Sind die Lymphknoten im histologischen Schnellschnitt

tumorfrei, kann die Operation vorgesetzt werden. Bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen ist die kurative Intension einer radikalen Prostatektomie fraglich. Die Indikation für eine radikale Prostatektomie ist das organbegrenzte Prostatakarzinom. Damit ein Patient von einer radikalen Prostatektomie profitiert, sollte seine Lebenserwartung > 10 Jahre sein (Johansson JE et al. 1989).

Bei einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom steht die Hormontherapie in Form einer antiandrogenen Therapie im Mittelpunkt der Behandlung.

### *2.3 Pathologie und Staging des Prostatakarzinoms*

Die Prostata wird in verschiedene Zonen aufgeteilt. 70- 90% der Prostatakarzinome sind in den dorsolateralen peripheren Anteilen zu finden, (Bostwick DG et al., 1992) während nur 24% in der Übergangzone und 5% in der zentralen Zone lokalisiert sind. Das gesamte Gewebe besteht aus Drüsen die mit Bindegewebe durchsetzt sind. 98% der Prostatakarzinome bestehen aus Drüsenepithel. Nach außen wird die Prostata von einer bindegewebigen Kapsel umgeben. Die Metastasierung des Prostatakarzinoms erfolgt zunächst lymphogen in die retroperitonealen Lymphknoten der Fossa Obturatoria (Saitho et al., 1984). Der pathologische Befund dieser Lymphknoten hat einen entscheidenden Einfluss auf den weiteren Therapieverlauf. Sind die Lymphknoten metastasenfrei, ist das Prostatakarzinom prinzipiell noch heilbar und es kann eine radikale Prostatektomie durchgeführt werden. Sind die Lymphknoten bereits befallen, stellt die radikale Prostatektomie eher eine palliative Maßnahme dar.

Die hämatogene Metastasierung erfolgt hauptsächlich in die Knochen. Es handelt sich hier vor allem um osteoblastische Metastasen insbesondere in den Wirbelkörpern der lumbosakralen Wirbelsäule (De la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM, 1986).

Das Staging erfolgt nach dem TNM- Schema der UICC, wobei die T-Kategorie Ausdehnung des Primärtumors, die N-Kategorie den Befall der

regionären Lymphknoten und die M-Kategorie die Fernmetastasierung beschreibt. Das Ausmaß der Staginguntersuchung hängt natürlich maßgeblich von der geplanten Therapie ab. Während bei einer geplanten radikalen Prostatektomie T-Stadium, N-Stadium und M- Stadiums beurteilt werden müssen, ist bei einer palliativen Therapie das T- und N- Stadium nicht entscheidend.

Zur Bestimmung der einzelnen Stadien kommen verschiedene diagnostische Methoden zum Einsatz. Neben der digitalen rektalen Untersuchung, dem TRUS, der Bestimmung des PSA Serum Wertes kommen natürlich auch CT und MRT zum Einsatz. Zur Bestimmung des M- Stadiums ist das Knochenszintigramm dem CT und MRT überlegen. Als schwierig stellt sich die Beurteilung des Lymphknotenstatus dar. Mit den herkömmlichen bildgebenden Verfahren ist eine sichere Diagnose des Lymphknotenstatus kaum möglich. Sie ist von entscheidender Bedeutung für eine kurative Therapie (radikale Prostatektomie). Eine zuverlässige Diagnose lässt sich allein durch eine Staging-Lymphadenektomie sichern.

Tabelle 2.1 TNM Klassifikation (UICC 2002)

TNM	Erklärung
T1	klinisch nicht erkennbarer Tumor
T1a	inzidenten Karzinom in <5% des resezierten Gewebes
T1b	inzidenten Karzinom in >5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie identifiziert, klinisch nicht erkennbar
T2	Tumor auf die Prostata begrenzt
T2a	Tumor infiltriert die Hälfte eines Prostatalappens oder weniger
T2b	Tumor in beiden Prostatalappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	uni- oder bilateale extrakapsuläre Ausdehnung
T3b	tumoröse Samenblaseninfiltration

T4	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen außer den Samenblasen
N0	kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
M0	keine Fernmetastasen
M1a	nichtregionäre Lymphknotenmetastasen
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Fernmetastasen anderer Lokalisation

#### *2.4 Grading des Prostatakarzinoms*

Weltweit wird am häufigsten das vom National Cancer Institute in den USA empfohlene Gleason- Grading angewandt (Gleason DF, 1966,1977, 1990, 1992). Das Gleason- Grading beruht auf der Beurteilung des Wachstumsmusters im Prostatakarzinom. Die beiden im histologischen Bild am ausgedehntesten Wachstumsformen werden hierbei mit einer Punktzahl von 1 bis 5 bewertet. Wobei 1 für ein sehr gut differenziertes Gewebe steht und 5 für ein niedrig differenziertes Gewebe. Die beiden Punktzahlen werden addiert, so dass ein Gleason Score von 2 bis 10 entsteht. Je niedriger also die Punktzahl und der Score, desto besser ist das Karzinom differenziert. Das Gleason Grading wird sowohl beim Stanzzyylinder als auch beim Prostataektomiepräparat durchgeführt, wobei es bei Beurteilung des Stanzzyinders häufig zu einem Undergrading kommt. Der Einsatz wird trotzdem mehrheitlich empfohlen. (Bostwick DG, 1994; Spires SE et al., 1994). Um das stufige Gleason Schema statistisch besser nutzen zu können, ohne die prognostische Aussagekraft zu verlieren, wird häufig auf ein vierstufiges Schema zurückgegriffen.

Tabelle 2.2 Komprimiertes Gleason –Grading (Epstein JI, 1996)

Score	Differenzierungsgrad
2-4	hoch differenziert
5-6	mäßig differenziert
7	mäßig- niedrigdifferenziert
8-10	niedrigdifferenziert

Der Gleason Score ist ein wichtiger prognostischer Faktor. So konnte beispielsweise in mehreren Studien gezeigt werden, dass ein Score von 7 eine signifikant schlechtere Prognose bedeutet als ein Score von 6, da die Wahrscheinlichkeit für eine Lymphknotenmetastasierung signifikant höher ist (Epstein JI et. al., 1996; Mc Neal JE et. al., 1990).

### *2.5 Das prostataspezifische Antigen (PSA)*

Die Bestimmung des PSA Serumwertes ist seit 1986 neben der digitalen-rektalen Tastuntersuchung ein wichtiges Element der Screeninguntersuchung geworden. Hara et al. beschrieben 1971 erstmalig das prostataspezifische Antigen. Das prostata spezifische Antigen ist ein einkettiges Glykoprotein und wird fast ausschließlich von Epithelzellen der Prostata gebildet. Es kann im Serum nachgewiesen werden und kommt hier überwiegend an Proteinaseinhibitoren gebunden vor. Ein kleinerer Anteil kommt als freies, ungebundenes, sogenanntes fPSA vor. Der PSA Wert kann als Tumormarker zur Früherkennung des Prostatakarzinoms genutzt werden. Derzeit gilt ein PSA Serum Wert unter 4 ng/ml als unpathologisch. Schwierigkeiten entstehen bei der Beurteilung des PSA Wertes zum einen, weil PSA auch von gesundem Prostatagewebe gebildet wird und zum anderen, weil der Wert auch durch andere Erkrankungen wie einer benignen Prostatahyperplasie oder einer Prostatitis erhöht sein kann. Darüber hinaus können auch eine rektale Tastuntersuchung, transrektaler Ultraschall sowie eine Prostatabiopsie zu

einem starken Anstieg des PSA Wertes führen. Daher sollte die PSA Bestimmung entweder vor Manipulationen an der Prostata oder mit einer Woche Abstand durchgeführt werden, um falsch hohe Werte auszuschließen (Ornstein DK et al., 1997).

Einigkeit herrscht noch nicht über die Bestimmung des PSA Wertes im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen. In Studien konnte allerdings gezeigt werden, dass die PSA Bestimmung der rektalen Untersuchung im Rahmen von Screeningprogrammen überlegen war. So konnten durch PSA Reihenuntersuchungen mehr organbegrenzte und damit heilbare Prostatakarzinome entdeckt werden (Catalona WJ et al., 1993).

Es ist schwierig allein ausgehend vom PSA Wert zwischen einem malignem Prozess und einer benignen Prostathyperplasie zu unterscheiden. So werden verschiedene Verfahren benutzt, um sicherer differenzieren und unnötige Biopsien vermeiden zu können. Ein wichtiger Labortest ist in diesem Zusammenhang die Bestimmung des „freien“ PSA (fPSA). Es konnte in Studien gezeigt werden, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen dem fPSA Wert bei benigner Prostatahyperplasie und dem fPSA Wert bei einem Prostatakarzinom gibt. So ist die Wahrscheinlichkeit eines malignen Tumors umso höher je niedriger der fPSA Serumwert ist (Lilja et al., 1996). Eine weitere Möglichkeit zur besseren Differenzierung stellt das Festlegen altersspezifischer Grenzwerte dar (Oesterling et al., 1993). So gelten bis zum 50. Lebensjahr Werte bis 2,5 ng/ml, bis 60 Werte unter 3,5ng/ml, bis 70 Werte unter 4,5ng/ml sowie bis zum 80. Lebensjahr Werte unter 6,5ng/ml als physiologisch. Carter et al. beschrieben den Anstieg des PSA Wertes im zeitlichen Verlauf als wichtigen diagnostischen Parameter. Hiernach ist ein Anstieg von 0,04 ng/ml pro Jahr bei einem 60 Jährigen als physiologisch zu sehen ,während ein Anstieg über 0,75 ng/ml pro Jahr als verdächtig für das Vorliegen eines malignen Prozesses zu werten ist (Carter HB et al., 1992).

Der PSA Wert spielt auch als prognostischer Faktor eine entscheidende Rolle. So kann er u.a. zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit von Knochenmetastasen benutzt werden. In einer Studie an 306 Männern mit einem PSA Wert unter 20 ng/ml wies nur einer Knochenmetastasen auf, dieser hatte einen Wert von 18,2 ng/ml (Chybowski FM et al., 1991). Auch in der postoperativen Verlaufsbeobachtung ist der präoperative PSA Wert ein wichtiger Parameter zu Vorhersage eines Rezidives.

Eine sehr bedeutende Rolle spielt der PSA Wert als Marker zur Therapiekontrolle nach radikaler Prostatektomie. Bei der Operation wird das gesamte Prostatagewebe entfernt. Da das prostata spezifische Antigen nur von den Prostataepithelzellen gebildet wird, muss der PSA Wert postoperativ unter die Nachweisgrenze ( $<0,1\text{ng/ml}$ ) abfallen. Fällt der Wert nicht vollständig ab liegen entweder bereits Metastasen vor, oder die Prostata wurde nicht vollständig entfernt. Ein postoperativer Wiederanstieg des PSA Wertes ist ein Hinweis auf ein Rezidiv. Ist 5 Jahre nach der Operation der PSA Wert noch unter der Nachweisgrenze so gilt der Patient als geheilt. Der PSA Wert ist in der Nachsorge sehr viel aussagekräftiger als eine radiologische Screeninguntersuchung. In Studien konnte gezeigt werden, dass erst etwa 8 Jahre nach einem signifikanten PSA Anstieg im Serum Metastasen im radiologischen Befund nachweisbar waren (Pound CR, 1999)

### *2.6 Prognosefaktoren nach radikaler Prostatektomie*

Wichtige Prognosefaktoren nach radikaler Prostatektomie sind vor allem das Gleason Grading, positive Resektionsränder, Kapselperforation, Lymphknotenmetastasen sowie das Tumolvolumen. Eine Studie zur Vorhersage der Prognose nach radikaler Prostatektomie hat gezeigt, dass das Gleason Grading den Faktoren Kapselperforation und positive Resektionsränder überlegen war (Carmichael MJ et al., 1995). Positive Resektionsränder sind als prognostisch ungünstig zu werten. So lag die Rezidivrate innerhalb 18 Monatiger Beobachtungszeit bei Patienten mit

positiven Resektionsrändern bei knapp 50% (Voges GE, 1992). Allerdings kam es in ca. 40% der Fälle mit positivem Resektionsbefund innerhalb von 5 Jahren zu keinem Rezidiv. Dies lässt sich durch die teilweise schwierige histopathologische Beurteilung der Resektionsränder erklären. Zum einen kann es zu artifiziellem Ablösen tumorfreien Gewebes gekommen sein, zum anderen bedingt durch eine Nekrose zum Absterben eines schmalen Tumorsaums (Epstein JI, 1996). Hingegen scheint der Minimalabstand des Karzinoms zum Resektionsrand keinen Einfluss auf die Häufigkeit eines Rezidives zu haben. So lag nach einer 5 Jahre Follow-up Studie der Minimalabstand mit durchschnittlich 0,3 mm in der rezidivfreien Gruppe sogar noch unter dem Durchschnittswert von 0,46 in der Gruppe mit Rezidiven (Epstein JI, Sauvaget J, 1997).

Auch die Kapselperforation stellt eine deutlich schlechtere Prognose dar. Die Rezidivrate liegt hierbei 4mal höher als bei organbegrenzten Karzinomen, wobei hierbei auch das Ausmaß der Kapselperforation von großer Bedeutung ist (Voges GE, 1992). Laut einer großen Studie stellt die Kapselperforation neben dem Befund der Resektionsränder und dem Gleason Score die dritte bedeutsame Variable zur Vorhersage eines Rezidives dar (Epstein JI et al., 1996).

Der Nachweis einer Samenblaseninfiltration ist unabhängig vom Ausmaß ein prognostisch unabhängiger Faktor (Sakr WA, Grignon DJ et al., 1996). Schon eine geringe Samenblaseninvasion führt in 70% der Fälle zu einem Rezidiv.

Die Bestimmung des Tumolvolumens ist ein wichtiger histopathologischer Faktor. Sie wird als wichtiger Faktor für ein aggressives Verhalten des Prostatakarzinoms gesehen, ist jedoch klinisch aufwändig zu bestimmen. Dennoch liefert die Volumenbestimmung zusätzliche zum Gleason Score und dem Status der Resektionsränder eine unabhängige prognostische Bedeutung (Graefen M et al., 1999).

Lymphknotenmetastasen sind prognostisch sehr ungünstig. So dauert es vom Zeitpunkt der Entdeckung von Lymphknotenmetastasen im Mittel 31 Monate bis zum Auftreten von Skelettmetastasen (Prout GR et al., 1980). So sind nach 10 Jahren 60% der Patienten mit einem pN1 diagnostizierten Tumor bereits daran verstorben, die Heilungschance beträgt weniger als 5%.

### 2.7 Der Body-Mass-Index

Der BMI berechnet sich aus dem Körpergewicht (kg) dividiert durch das Quadrat der Körpergröße (m<sup>2</sup>). Die Formel lautet: BMI = Körpergewicht : (Körpergröße in m)<sup>2</sup>. Die Einheit des BMI ist demnach kg/m<sup>2</sup>. Um den BMI klassifizieren zu können wird folgende WHO Klassifikation benutzt:

Tabelle 2.3 Definition der BMI Gruppen

<b>Klassifikation</b>	<b>m</b>	<b>w</b>
Untergewicht	<20	<19
Normalgewicht	20-25	19-24
Übergewicht	25-30	24-30
Adipositas	30-35	30-35
massive Adipositas	>35	>35

Für übergewichtige Menschen steigt das Risiko an bestimmten Krebsformen zu erkranken und daran zu sterben zum Teil dramatisch an. Mediziner der American Cancer Society konnten in einer Studie an 900.000 US Amerikanern über einem Zeitraum von 16 Jahren zeigen, dass die schwersten Männer die höchsten Krebstodeszahlen hatten. Sie überstiegen jene Normalgewichtiger um 52 Prozent. Die Forscher machten einen erhöhten Blutspiegel an Sexualhormonen, Insulin und Wachstumsfaktoren für die erhöhte Sterblichkeit verantwortlich (Calle E et al., 2003).

Ein hoher BMI (größer 35) kann auch als Vorhersageparameter für die PSA-freie Überlebenszeit genutzt werden. So ermittelt eine Studie der Johns Hopkins School of Medicine (Freedland S.J. et al., 2004) an 562 Männern nach radikaler Prostatektomie folgenden zeitlichen Verlauf: In der Klasse der

Normalgewichtigen sind 82 % nach 36 Monaten PSA-frei. Bei den stark adipösen ( $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) sind nur noch 63 % PSA-frei nach 36 Monaten. Am Ende des Betrachtungszeitraumes -nach 72 Monaten- sind bei den Normalgewichtigen noch 70 % PSA-frei, während in der Gruppe der stark adipösen nur noch 41 % PSA-frei sind. In der Tendenz führt ein hoher BMI zu einer schlechteren Prognose für das PSA-freie Überleben. Mit zunehmendem BMI steigt die Wahrscheinlichkeit eines Rezidives. Obwohl die Patienten der stark und mäßig adipösen Klassen höhere pathologische Gleason-Scores aufweisen, bleibt der hohe BMI ein signifikanter Prädiktor für den postoperativen Anstieg des PSA-Wertes ( $p\text{-Wert} = 0,036$ ). Demnach haben stark adipöse Patienten ein fast 4-fach höheres Rezidivrisiko als Normalgewichtige. In der Studie wurde eine aggressivere Form des Prostatakarzinoms bei stark adipösen Männern für die schlechtere Prognose angenommen.

Höhere Prostatakarzinom Sterblichkeit unter USA Einwanderern aus Ländern mit niedriger Prostatakarzinom Sterblichkeit, ließen Umweltfaktoren als mögliche Ursache vermuten. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass ein höherer Leptin Plasma Wert ( Adipositas assoziiertes Hormon) mit der Diagnose eines schlecht differenzierten Tumors einher geht (Chang S et al., 2001)

Es konnte bereits neben der oben erwähnten Studie auch in anderen amerikanischen Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI und der Prognose beim Prostatakarzinom gezeigt werden. Bisher existiert keine Studie die dies auch auf Deutschland übertragen kann. Dies soll Grundlage dieser Arbeit sein. Oftmals werden in der Literatur zu kleine Stichproben bemängelt. Deswegen wurde hier eine mit 3.335 Studienteilnehmern bewusst sehr große Stichprobe gewählt, um die Aussagekraft des BMI als prognostischen Prädiktor besser beurteilen zu können.

### **3 Material und Methodik**

#### *3.1 Patientenkollektiv*

In dieser Arbeit wurden die Daten von 3.335 Patienten ausgewertet. Die Gesamtheit, aller am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf mit einer radikalen Prostatektomie behandelten Prostatakarzinom-Patienten, im Zeitraum von Januar 1995 bis August 2004, wurde in die Studie aufgenommen. Prospektiv wurden die BMIs der 3.335 Patienten erhoben und die zur Auswertung notwendigen Daten erhoben. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen nicht alle prä- oder postoperativen Daten vollständig bestimmt werden konnten. Somit standen für die Auswertung die Daten von 2.416 Patienten vor der Prostatektomie (präoperatives Modell) und von 2.499 Patienten nach radikaler Prostatektomie (postoperatives Modell) zur Verfügung. Die Nachsorge erfolgte in einer Spezialsprechstunde der Urologischen Klinik des Universitätskrankenhauses Hamburg Eppendorf.

In die Auswertung wurden- neben dem BMI- 8 weitere Parameter einbezogen:

- präoperativer PSA Wert in ng/ml
- Gleason Score in den Stanzeln der systematischen Sextantenbiopsie der Prostata
- klinisches Stadium
- Gleason Score im Prostatektomiepräparat
- Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen
- Kapselüberschreitung
- Befund der Abgrenzungsränder nach radikaler Prostatektomie
- Samenblaseninfiltration

Zur statistischen Auswertung wurde zwischen präoperativ bestimmbar Parameter, wie klinischem Stadium, Gleason Score der Stanzeln sowie dem präoperativem PSA Wert, und den postoperativen Parameter, wie Gleason

Score im Prostatektomiepräparat, Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, Samenblaseninfiltration sowie dem Befund der Abgrenzungsränder unterschieden. Auf diese Weise bestand die Möglichkeit die Wertigkeit des BMI als Prognoseparameter besser einordnen zu können. So wurde der BMI in multivariaten Regressionsanalysen sowohl mit den standardisierten präoperativen Prognoseparametern, als auch mit den postoperativen Prognoseparametern verglichen, um eine detailliertere Aussage über den BMI als Prognoseparameter treffen zu können.

Zur statistischen Auswertung sind Gruppen gleicher präoperativer PSA Werte gebildet worden.

erste Gruppe:	$\leq 4\text{ng/ml}$	573 Patienten
zweite Gruppe:	$\leq 10\text{ng/ml}$	1813 Patient
dritte Gruppe:	$\leq 15\text{ng/ml}$	486 Patienten
vierte Gruppe:	$\leq 19\text{ng/ml}$	198 Patienten
fünfte Gruppe:	$\geq 20\text{ng/ml}$	265 Patienten

Ebenso wurden zur Auswertung Gruppen gleicher Gleason Scores im Präparat zusammengefasst.

erste Gruppe:	$\leq 6$	1595 Patienten
zweite Gruppe:	7	1687 Patienten
dritte Gruppe:	8-10	52 Patienten

Das Pathologische Staging der Patienten wurde anhand der oben beschriebenen TNM (UICC 2002) Klassifikation folgendermaßen in Gruppen zusammengefasst:

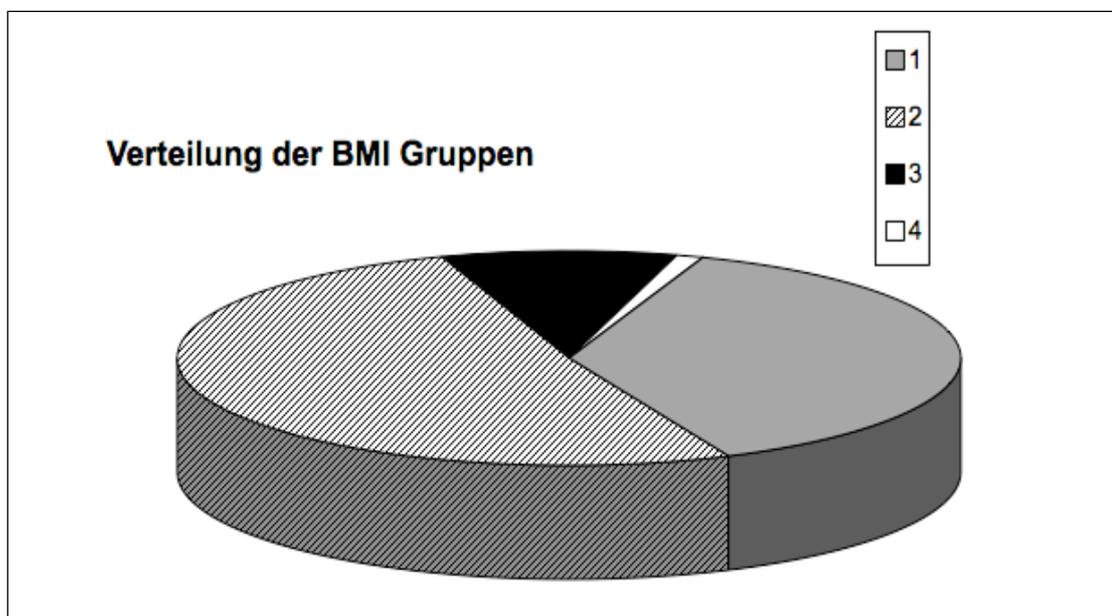
erste Gruppe :	T1c	1833 Patienten
zweite Gruppe:	T2	986 Patienten
dritte Gruppe:	T3	130 Patienten
siebte Gruppe:	T4	41 Patienten

In der statistischen Auswertung wurde zwischen Patienten mit präoperativer Hormontherapie und Patienten ohne Hormontherapie unterschieden. In der Gruppe mit Hormontherapie befanden sich 442 Patienten und in der Gruppe ohne Hormontherapie 2735 Patienten. Bei 164 Patienten konnte anhand der Aktenlage nicht geklärt werden, ob eine Hormontherapie stattgefunden hat. Die Patienten mit Hormontherapie und die ungeklärten Fälle wurden aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen.

Um das Patientengut anhand der BMIs in Risikogruppen einzuteilen wurden die Patienten in Gruppen gleicher BMIs zusammengefasst.

erste Gruppe:	BMI $\leq$ 24 kg/m <sup>2</sup>	1264 Patienten
zweite Gruppe:	BMI 25-29 kg/m <sup>2</sup>	1714 Patienten
dritte Gruppe:	BMI 30-34 kg/m <sup>2</sup>	319 Patienten
vierte Gruppe:	BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup>	39 Patienten

Abbildung 3.1



Das klinische Stadium wurde von dem aufnehmenden Urologen anhand der TNM Klassifikation bestimmt. Es wurden 6 bis 24 Stanzbiopsien unter transrektaler Ultraschallkontrolle entnommen. Der präoperative PSA Wert wurde vor der rektalen Untersuchung und dem TRUS durchgeführt. Alle

Prostatektomiepräparate wurden im Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf anhand des Stanford Protokolls aufgearbeitet (Mc Neal JE et al., 1988). Die histologische Klassifizierung erfolgte nach dem Gleason Grading System (Gleason DF, 1977). Die PSA Werte wurden im ersten Jahr vierteljährlich, ab dem 2. Jahr halbjährlich bestimmt. Sofern die postoperative Nachsorge der Patienten außerhalb des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf stattfand, wurden den Patienten Fragebögen zugeschickt, in denen sie die gemessenen PSA Werte eintragen mussten. Bis zum Jahr 2001 wurde die Nachsorge aller Patienten in einer Spezialsprechstunde der Urologischen Poliklinik durchgeführt. Später erfolgte die Nachsorge bei niedergelassenen Urologen, wobei die Untersuchungsergebnisse der Klinik für Urologie mitgeteilt wurden. Als biochemisches Rezidiv wurde ein postoperativer PSA Wert von 0,1 ng/ml gewertet. Der Anstieg des PSA Wertes über 0,1 ng/ml wurde als Zeitpunkt des Rezidives definiert.

### *3.2 Statistische Methoden*

Die Wahrscheinlichkeit rezidivfrei zu Überleben wurde anhand der Kaplan-Meier Überlebensfunktion berechnet. Zum statistischen Vergleich der Überlebenszeiten der unterschiedlichen BMI Gruppen wurde der Logrank-Test angewandt. Da für die Studie nur wenige Patienten mit einem BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> zur Verfügung standen, wurden diese in die dritte Gruppe mit eingeschlossen (BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>).

Zur statistischen Auswertung wurde zwischen präoperativ bestimmbar Parametern, wie BMI, klinischem Stadium, Gleason Score der Stenzen sowie dem präoperativem PSA Wert, und den postoperativen Parametern, wie BMI, Gleason Score im Prostatektomiepräperat, Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, Samenblaseninfiltration, Karzinomvolumen sowie Abgrenzungsrand unterschieden. Auf diese Weise bestand die Möglichkeit die Wertigkeit des BMI sowohl als prä- als auch als postoperativen

Prognoseparameter einordnen zu können. So wurde der BMI in univariaten und multivariaten Coxschen Regressionsanalysen sowohl mit den standardisierten präoperativen Prognoseparametern, als auch mit den postoperativen Prognoseparametern verglichen. Auf diese Weise konnte der Zusammenhang zwischen dem BMI und dem rezidivfreien Überleben nach radikaler Prostatektomie hergestellt werden. Um die Genauigkeit der Vorhersage eines biochemischen Rezidives zu bestimmen, wurde der Harrells concordance index benutzt, sowohl in den Modellen mit BMI als auch in denen ohne BMI. Unterschiede in der Genauigkeit der Vorhersage wurden auf statistische Signifikanz mittels des Mantel-Haenzel Tests geprüft. Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe von SPSS (SPSS, Inc., Chicago, IL) und S-Plus (MathSoft Inc., Seattle, WA) durchgeführt.

### 3.2.1 Kaplan- Meier Überlebensfunktionen

Die Überlebenszeitanalyse dient zur Analyse von positiven Werten, die die Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses, definiert als das biochemische Rezidiv eines Prostatakarzinoms ( $PSA \geq 0,1 \text{ ng/ml}$ ), messen.

Wenn man eine Überlebenszeit nicht genau bestimmen kann, zum Beispiel, weil der Patient sich nach einer gewissen Zeit nicht mehr gemeldet hat, weggezogen ist, oder weil der Patient an einer anderen als der interessierenden Todesursache gestorben ist, nennt man solche Beobachtungen "zensierte Beobachtungen".

Wenn ein Patient 30 Tage nach seiner Operation von einem Auto überfahren wird, kann man kaum Rückschlüsse auf den Erfolg der Operation ziehen. Allerdings weiß man genau, dass der Patient mindestens 30 Tage überlebt hat, und die Vermutung liegt nahe, dass er noch länger rezidivfrei geblieben wäre. Das Verfahren von Kaplan und Meier benutzt statt konstanter Intervalle unterschiedlich lange Intervalle, und zwar genau so, dass jedes Ereignis am Ende eines Intervalls liegt:

Alle Zensierungen die innerhalb des Intervalls auftreten zählen überhaupt nicht mehr in diesem Intervall, alle Zensierungen die gleichzeitig mit einem Rezidiv auftreten, zählen als hätten sie das Intervall vollständig überlebt (was sie ja auch haben), und zählen ab dem nächsten Intervall nicht mehr mit.

Mit dieser Methode ist es auch möglich verschiedene Gruppen, wie in diesem Fall unterschiedliche BMI Klassen, miteinander zu vergleichen. Um die Ergebnisse graphisch darzustellen werden für die einzelnen Gruppen getrennt Kurven bestimmt (Kaplan, E.L. & Meier, P., 1958).

### 3.2.2 Cox- Regression

Neben der Kaplan Meier Analyse kommt hier die Cox Regression zur Erklärung mehrerer Variablen zum Einsatz. Mit Hilfe des Cox-Modells lässt sich der Einfluss von erklärenden Variablen auf eine Überlebenszeit untersuchen. Aus den Regressionskoeffizienten lassen sich adjustierte Hazard-Raten als Maß für die Stärke des Zusammenhangs berechnen.

Das Konzept der Hazard-Raten beschreibt die Wahrscheinlichkeit pro Zeiteinheit, dass eine Person innerhalb eines kleinen Zeitintervalls das Zielereignis (hier: Eintreten des biochemischen Rezidivs) erfährt, wenn sie denn bis zum Beginn dieses Zeitintervalls rezidivfrei war. Sie können daher als das Risiko pro Zeiteinheit für das Eintreten des biochemischen Rezidivs zur Zeit t interpretiert werden. Die Hazard-Funktion wird üblicherweise mit  $h(t)$  bezeichnet und kann durch

$$h(t) = \frac{\text{Anzahl der Personen mit Zielereignis (Rezidiv) im Intervall, dass bei t beginnt}}{\text{Anzahl der rezidivfreien Personen} \times \text{Intervallbreite}}$$

beschrieben werden. Die Ergebnisse der Cox Regression werden in Abschnitt 4 diskutiert (Ziegler A et al., 2004).

### 3.2.3 Receiver-Operator-Characteristic Kurve (ROC-Kurve)

Receiver-Operating-Characteristics geben einen Überblick über Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Tests. In ihnen werden für verschiedene Cut-off- Werte Sensitivität und Spezifität gegeneinander aufgetragen. Der diagnostische Test weist Trennschärfe auf, wenn sich die Kurve signifikant von der Diagonalen (links unten - rechts oben) unterscheidet. Im Idealfall (100%ige Trennschärfe) liegt die Kurve auf der linken bzw. oberen Begrenzungs-Seite des umschließenden Quadrates. Je größer also der Abstand der ROC-Kurve von der Diagonalen, desto besser die Trennschärfe des Tests. Ein Maß für die Güte des Tests ist die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC: Area under Curve). Die Fläche kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert die bessere Güte anzeigt.

## 4 Ergebnisse

### *4.1 BMI als präoperativer Prognoseparameter zur Vorhersage eines biochemische Rezidives*

Im präoperativen Model wiesen 475 (19,7%) der 2416 Patienten ein Rezidiv während der Beobachtungszeit auf. Die follow-up Zeit betrug zwischen 0,1 bis 112 Monate (Mittelwert:30,6; Median:25,9 Monate). Die BMI Werte reichten von 15,7 bis 43,3 kg/m<sup>2</sup> (Mittelwert 26,2, Median 25,9).

Tabelle 4.1 klinische Variablen des präoperativen Modells

<b>Variablen</b>	
Anzahl der Patienten (%)	2416 (100%)
PSA (ng/ml)	
Mittelwert (Median)	9,0 (7,0)
Range	0,12 - 49,0

Klinisches Stadium	
T1c	1563 (64,7%)
T2	817 (33%)
T3	36 (1,5)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	
Mittelwert (Median)	26,2 (25,9)
Range	15,7 - 43,3
BMI Gruppen (kg/m <sup>2</sup> )	
15,7 – 24,2	595 (24,6%)
>24,2 – 25,9	620 (25,7%)
>25,9 – 27,8	610 (25,2%)
>27,8 – 43,3	591 (24,5%)
Anzahl der Patienten mit biochemischen Rezidiv	475 (19,7%)
Follow-up (Monate)	
Mittelwert (Median)	30,6 (25,9)
Range	0,1- 112,0

Die rezidivfreien Überlebenszeiten der unterschiedlichen BMI Kategorien wurden sowohl im präoperativen Modell, als auch im postoperativen Modell miteinander verglichen.

Für die WHO definierten BMI Gruppen wurden die Wahrscheinlichkeiten 2 bzw. 5 Jahre rezidivfrei zu überleben berechnet. Es zeigten sich in diesem Modell für einen BMI von 25-30 signifikant höhere Rezidivraten als für einen BMI  $\leq$  25 (p=0,009).

Tabelle 4.2 Rezidivfreies Überleben (RFÜ) 2 und 5 Jahre nach radikaler Prostatektomie im präoperativen Modell

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Anzahl der Patienten	RFÜ nach 2 Jahren (95% KI) [Patientenzahl]	RFÜ nach 5 Jahren (95% KI) [Patientenzahl]
<25	909	86,7% (84,3-89,2) [500]	76,0% (72,2-79,9) [136]
≥25-30	1254	82,3% (80,0-84,7) [660]	67,3% (63,7-71,2) [157]
>30-40	250	84,4% (79,5-89,6) [514]	67,7% (59,5-77,0) [30]

Sowohl für das präoperative Modell, als auch für das postoperative Modell wurden Kaplan- Meier Überlebensfunktionen für das rezidivfreie Überleben durchgeführt. Die Abbildung 4.1 zeigt das rezidivfreie Überleben für das gesamte Patientenkollektiv des präoperativen Modells, wobei ein 95%iges Konfidenzintervall abgetragen ist (gestrichelte Linie). Um die rezidivfreien Überlebenszeiten der einzelnen BMI Gruppen zu vergleichen, wurde in Abbildung 4.2 eine Kaplan-Meier Analyse getrennt nach den BMI Gruppen des präoperativen Patienten Kollektivs durchgeführt. Hier zeigte sich ab dem dritten Jahr ein deutlicher Unterschied der rezidivfreien Überlebenszeiten zwischen den einzelnen BMI Gruppen.

Abbildung 4.1 Rezidivfreies Überleben nach radikaler Prostatektomie für das Patientenkollektiv des präoperativen Modells

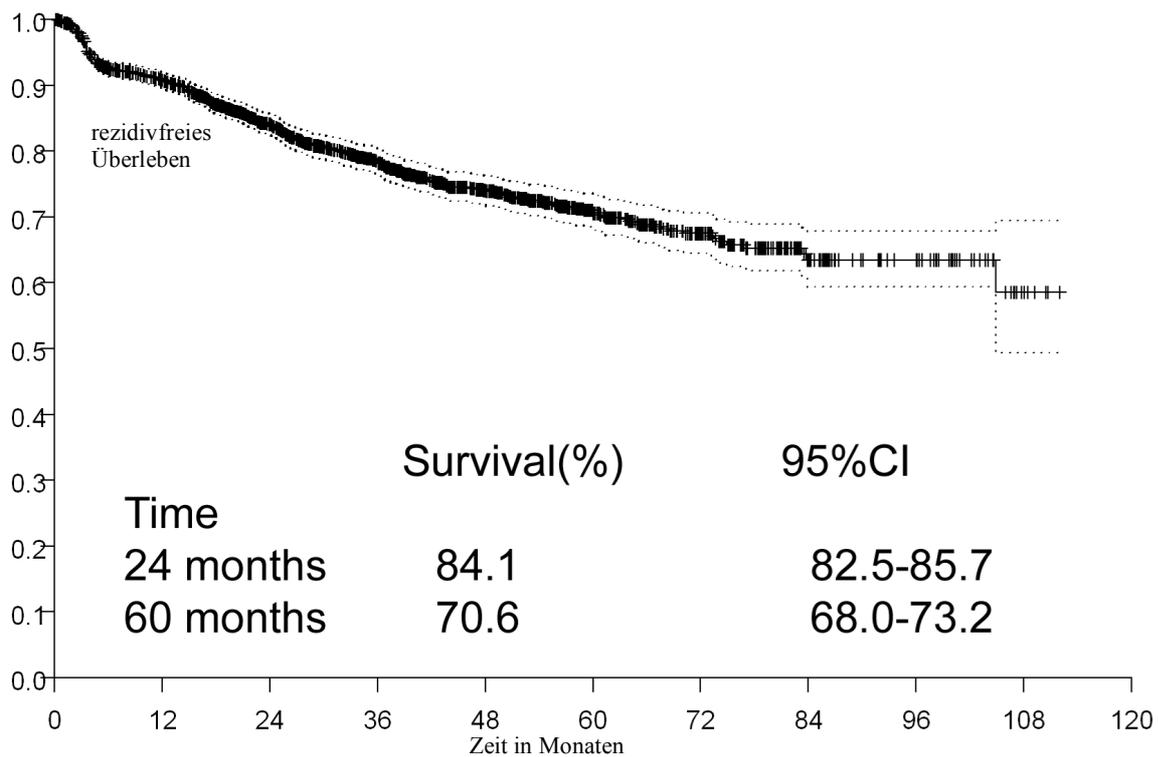
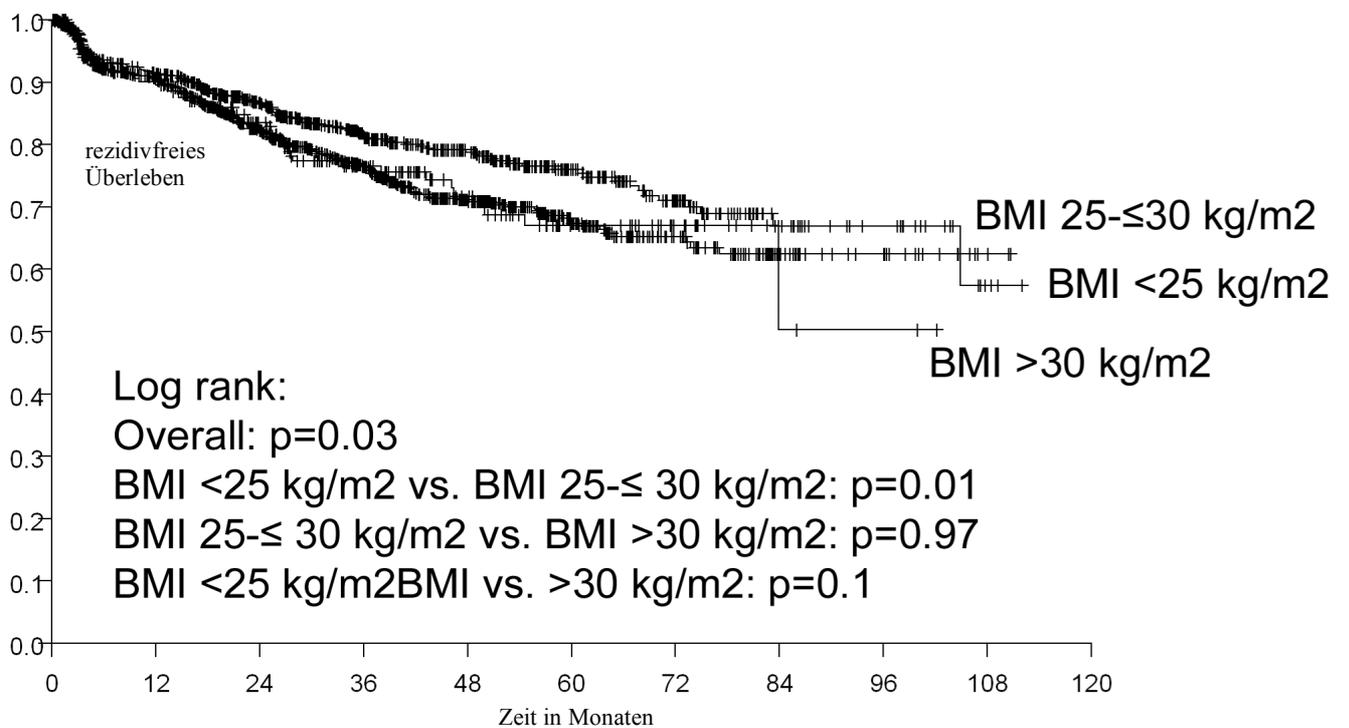


Abbildung 4.2 Rezidivfreies Überleben nach radikaler Prostatektomie für das Patientenkollektiv des präoperativen Modells getrennt nach BMI Gruppen



Um die Vorhersagekraft des BMI für ein biochemisches Rezidiv zu testen, wurde der BMI in univariaten und multivariaten Coxschen Regressionsanalysen mit den standardisierten präoperativen Prognoseparametern verglichen. In der univariaten Analyse waren alle Variablen inklusive des BMI statistisch hochsignifikant für die Vorhersage eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie (alle  $p \leq 0,001$ ). In dem präoperativen Modell ergab die Fläche unter der Kurve (AUC) für die Vorhersage eines Rezidivs für den Gleason Score der Biopsie, dem PSA Wert und dem klinischen Stadium Werte von 66,0 oder 62,9 oder 59,3. Der BMI zeigte eine AUC von 54.

Im multivariaten Modell wurde überprüft, ob durch das Hinzufügen des BMI in die Prognoseberechnung die Vorhersagegenauigkeit des gesamten Modells steigt. Obwohl der BMI sich sowohl in der univariaten Analyse als auch in der multivariaten Analyse als statistisch signifikanter Parameter für ein biochemisches Rezidiv erwies, konnte kein signifikanter Anstieg der gesamten Vorhersagegenauigkeit erreicht werden ( $p=0,8$ ).

Tabelle 4.3 Coxsche Regressionsanalyse für die präoperativen Prognosefaktoren

Parameter	Univariates Modell		Multivariates Modell	
	AUC (Area under the Curve)	RR; p-Wert	Basis Modell RR; p-Wert	Basis Modell + BMI RR; p-Wert
<b>Klinisches Stadium</b> T2 vs. T1c T3 vs. T1c	59,3	- ;<0,001 1,97;<0,001 4,80;<0,001	- ; 0,005 1,37; 0,001 1,36; 0,22	- ; 0,005 1,37; 0,001 1,39; 0,19
<b>PSA</b>	62,9	1,06;<0,001	1,06;<0,001	1,04;<0,001
<b>Gleason Score Stanzen</b> 6 vs. 2-5 7 vs. 2-5 8-10 vs. 2-5	66,0	- ;<0,001 1,27; 0,32 4,09;<0,001 9,08;<0,001	- ;<0,001 1,26; 0,34 3,37;<0,001 6,16;<0,001	- ;<0,001 1,26; 0,33 3,35;<0,001 6,22;<0,001
<b>BMI</b>	54,6	1,05;<0,001		1,04; 0,003
<b>Vorhersagegenauigkeit (%)</b> [Mantel-Haenzel Test]		-	69,6	70,2 +0,6 [p=0,8]

#### *4.2 BMI als postoperativer Prognoseparameter zur Vorhersage eines biochemischen Rezidives*

Im postoperativen Modell erwiesen 487 (19,5%) der Patienten ein Rezidiv auf. Die follow-up Zeit lag wie im präoperativen Modell zwischen 0,1 und 112 Monaten (Mittelwert: 30,6; Median: 25,9 Monate). Der präoperative PSA Wert des postoperativen Patientenkollektivs lag im Mittel bei 8,9 ng/ml.

Tabelle 4.4 Pathologische Variablen des Postoperativen Modells

<b>Variablen</b>	
Anzahl der Patienten	2499 (100%)
PSA (ng/ml)	
Mittelwert (Median)	8,9 (6,9)
Range	0,1-112,0
Kapselüberschreitung	499 (20,0%)
Samenblaseninfiltration	294 (11,8%)
Lymphknotenbefall	86 (3,4%)
positive Abgrenzungsränder	528 (21,1%)
Gleason Score im Präparat	
2-5	281 (11,2%)
6	863 (34,5%)
7	1313 (52,2%)
8-10	42 ( 1,7%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	
Mittelwert (Median)	26,2 (25,9)
Range	15,7 - 43,3
BMI Gruppen (kg/m <sup>2</sup> )	
15,7-24,2	622 (24,9%)
>24,2-25,9	640 (25,6%)
>25,9-27,8	626 (25,1%)
>27,8-43,3	611 (24,4%)
Anzahl der Patienten mit einem Rezidiv	487 (19,5%)
Follow-up (Monate)	
Mittelwert (Median)	30,6 (25,9)
Range	0,1-112,0

Auch für das postoperative Modell wurden die Wahrscheinlichkeiten berechnet, 2 bzw. 5 Jahre rezidivfrei zu überleben. So zeigten sich auch hier für einen BMI von 25-30kg/m<sup>2</sup> statistisch signifikant höhere Rezidivraten als für einen BMI ≤ 25 kg/m<sup>2</sup> (p=0,11).

Tabelle 4.5 Rezidivfreies Überleben (RFÜ) 2 und 5 Jahre nach radikaler Prostatektomie im postoperativen Modell

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Anzahl der Patienten	RFÜ nach 2 Jahren (95% KI) [Patientenzahl]	RFÜ nach 5 Jahren (95%KI) [Patientenzahl]
<25	945	86,7% (84,4-89,2) [514]	76,1% (72,4-79,9) [136]
≥25-30	1292	82,5% (80,2-84,9) [683]	68,0% (64,4-71,8) [163]
>30-40	258	83,8% (79,0-89,0) [131]	68,9% (61,1-77,7) [32]

Ebenso wurden für das postoperative Patientenkollektiv Kaplan-Meier Analysen zum rezidivfreien Überleben nach radikaler Prostatektomie durchgeführt. Es erfolgten hier ebenfalls zwei getrennte Analysen. Eine Analyse für das gesamte postoperative Patientenkollektiv und eine Analyse getrennt nach BMI Gruppen.

In Abbildung 4.4 ist ein prognostisch schlechterer Verlauf für die Patienten der zweiten und dritten BMI Gruppe im Vergleich zur ersten Gruppe zu erkennen. In den ersten beiden Jahren verlaufen die Kaplan-Meier Kurven aller betrachteten BMI Gruppen nahezu gleich und weichen ab dem dritten Jahr sichtbar voneinander ab.

Abbildung 4.3 rezidivfreies Überleben nach radikaler Prostatektomie für das Patientenkollektiv des postoperativen Modells

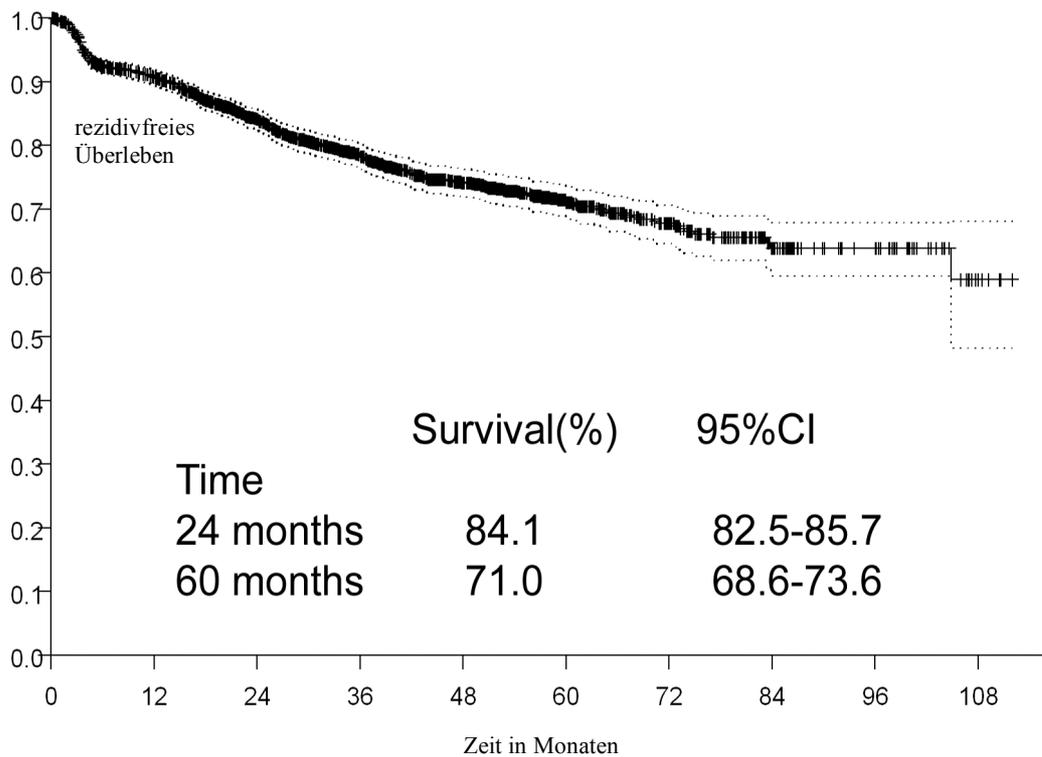
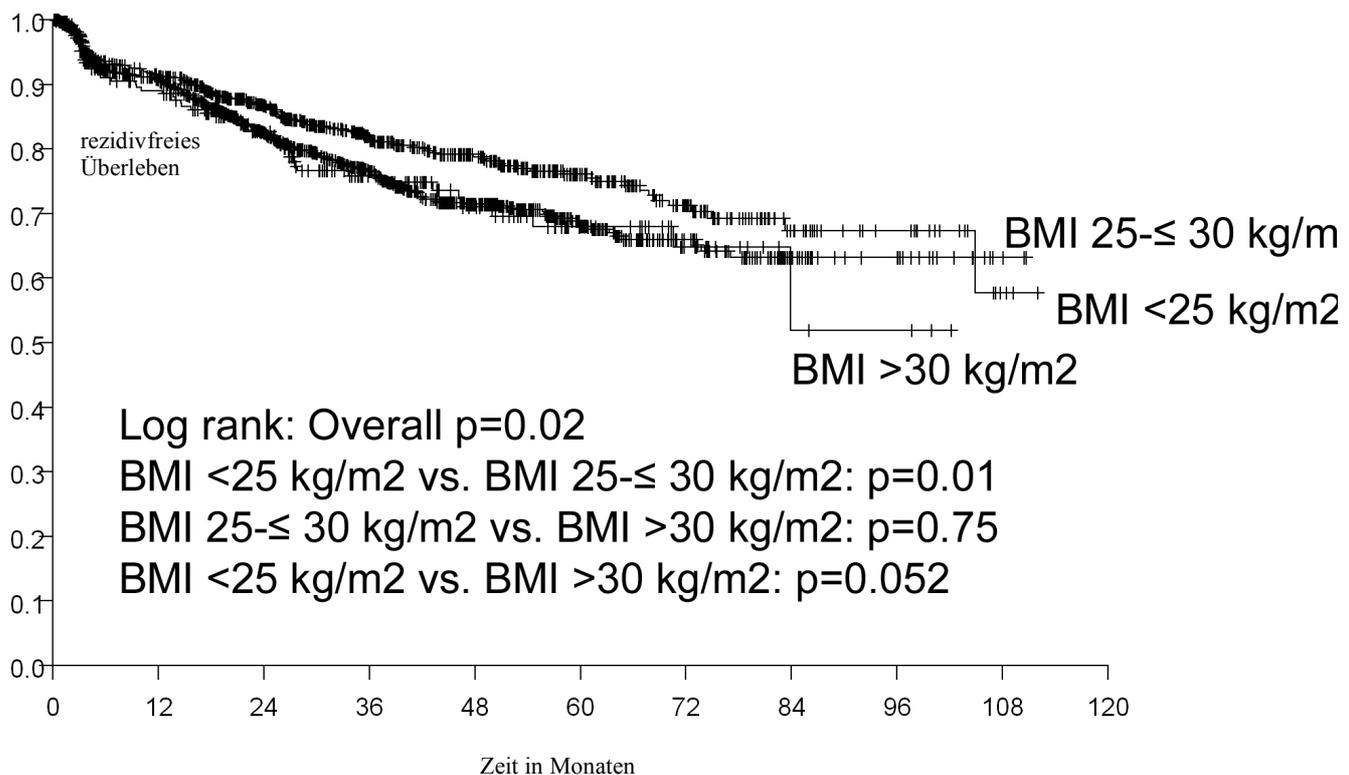


Abbildung 4.4 rezidivfreies Überleben nach radikaler Prostatektomie für das Patientenkollektiv des postoperativen Modells getrennt nach den BMI Gruppen



Wie bereits im präoperativen Modell, wurden auch im postoperativen Modell, uni- und multivariate Regressionsanalysen zur Vorhersage eines biochemischen Rezidives durchgeführt. In beiden Analysen waren alle untersuchten Prognoseparameter statistisch hochsignifikant mit dem rezidivfreien Überleben assoziiert. Für den BMI ergab sich in diesem Modell in der univariaten Analyse eine Vorhersagegenauigkeit von 55,1%. In der multivariaten Analyse des rezidivfreien Überlebens wurden zwei Modelle berechnet. Ein Modell mit den postoperativen Prognoseparametern inklusive BMI und ein Modell ohne den BMI. Auf diese Weise bestand die Möglichkeit zu überprüfen, ob durch das Hinzufügen des BMI die gesamte Vorhersagekraft steigt.

Tabelle 4.6 Coxsche Regressionsanalyse für die postoperativen Prognosefaktoren

Parameter	Univariates Modell		Multivariates Modell	
	AUC (Area under the curve)	RR; p-Wert	Basis Modell RR; p-Wert	Basis Modell +BMI RR; p-Wert
<b>PSA</b>	63,0	1,06; <0,001	1,03; <0,0001	1,0 ; <0,001
<b>Kapselperforation:</b> ja vs. nein	54,8	1,76; <0,001	0,80; 0,53	0,75; 0,41
<b>Samenblaseninfiltration:</b> ja vs. nein	63,7	25,77; <0,001	1,46; 0,26	1,35; 0,38
<b>Lymphknotenbefall</b> ja vs. nein	56,0	7,04; <0,001	1,88; <0,001	1,86; <0,001
<b>Abgrenzungsrand:</b> positiv vs. negativ	60,3	2,76; <0,001	1,70; <0,001	1,68; <0,001
<b>Gleason Score Präparat</b>	68,4	- ; <0,001	- ; <0,001	- ; <0,001
6 vs. 2-5		0,74; <0,26	0,81; 0,44	0,83; 0,46
7 vs. 2-5		4,60; <0,001	2,51; <0,001	2,54; <0,001
8-10 vs. 2-5		16,7; <0,001	6,65; <0,001	7,07; <0,001
<b>BMI</b>	55,1	1,05; <0,001		1,04; 0,003
<b>Vorhersagegenauigkeit (%)</b> [Mantel-Haenzel Test]			78,1	78,4
			+0,3 [p=0,8]	

Im multivariaten Modell erwiesen sich fast alle Variablen als statistisch hochsignifikante Parameter mit dem Auftreten eines biochemischen Rezidives nach radikaler Prostatektomie ( $p \leq 0,008$ ) assoziiert. Nur Kapselüberschreitung ( $p \geq 0,5$ ) und die Samenblaseninfiltration ( $p \geq 0,4$ ) zeigten keine hochsignifikanten Ergebnisse. Im univariaten Modell erwiesen sich alle

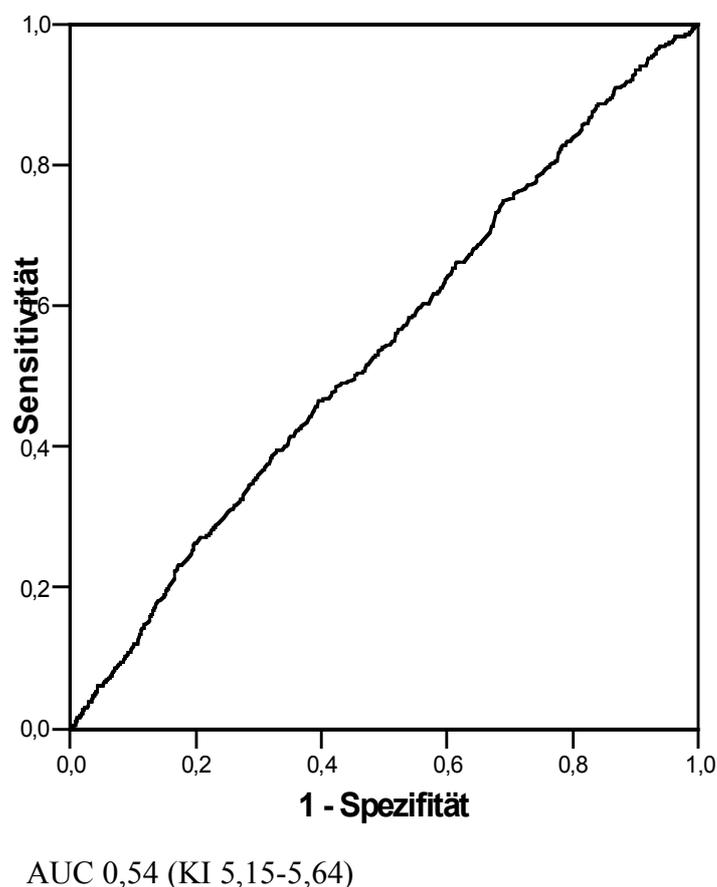
Variablen als statistisch hochsignifikante Parameter ( $p < 0,001$ ). Das Hinzufügen des BMI im multivariaten Modell führte jedoch nicht zu einer signifikanten Änderung der Vorhersagegenauigkeit ( $p = 0,8$  im Mantel-Haenzel Test). Die Vorhersagegenauigkeit stieg lediglich von 78,1% ohne BMI auf 78,4% mit BMI an.

#### 4.2.1 Assoziation des BMI mit einem positiven Abgrenzungsrand

Um die Assoziation des BMI mit einem positiven Abgrenzungsrand zu ermitteln wurde, die in der Receiver-Operator-Characteristic Kurve (ROC-Kurve) ermittelte Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet.

In einer Studie von Freedland et al. (2004) wiesen Patienten mit einem hohen BMI häufiger positive Abgrenzungsrande auf. Ein Grund hierfür könnten schwierige Verhältnisse während der Operation sein. Es wurde überprüft, ob diese Aussage auch auf das vorliegende Patientenkollektiv zutrifft.

Abbildung 4.5 ROC-Kurve zur Beurteilung der Assoziation von BMI und positiven Absetzungsrand



Die Abbildung weist eine AUC (area under the curve) von 0,539 auf. Das bedeutet: In 54% der Fälle wurde den Patienten mit einem positiven Abgrenzungsrand ein höheres Risiko hierfür zugeordnet.

Es kann folglich kein starker Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Befund der Abgrenzungsrandern hergestellt werden. Die errechnete ROC-Kurve weicht nicht signifikant von der Diagonalen ab. Dem BMI ist somit keine klinisch relevante Aussagekraft in Bezug auf den Befund der Abgrenzungsrandern zuzuschreiben. Die anfänglich gestellte Aussage von Freedland et al. (2004) kann damit nicht belegt werden.

#### 4.2.2 BMI als postoperativer Prognoseparameter unter Einbeziehung einer vierten BMI Gruppe

In den vorherigen Modellen wurde die vierte BMI- Gruppe ( $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) auf Grund des sehr kleinen zur Verfügung stehenden Patientenkollektives ( $n=39$ ) mit in die dritte Gruppe aufgenommen. Um herauszufinden wie sich ein extrem hoher BMI auf die Prognose auswirkt, wurde eine Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse getrennt nach BMI Gruppen, unter Einbeziehung einer vierten Gruppe durchgeführt. Hierbei zeigte sich ein deutlich schlechterer prognostischer Verlauf für die Patienten der vierten BMI Gruppe.

Der Verlauf der Kaplan-Meier Kurven der ersten drei BMI Gruppen ist sehr ähnlich. Erst nach dem zweiten Jahr sind im Verlauf des Graphs Unterschiede zu erkennen. Während bei Betrachtung einer vierten BMI Gruppe ein prognostisch deutlich schlechterer Verlauf zu beobachten ist. Dies lässt darauf schließen, dass die Aussagekraft des BMI abhängig von seinem Niveau ist: Stark übergewichtige Patienten bedürfen offensichtlich einer engmaschigeren Kontrolle um der höheren Rezidivwahrscheinlichkeit Rechnung zu tragen.

Abbildung 4.6 Kaplan- Meier Überlebensfunktion unter Einbeziehung der vierten BMI Gruppe

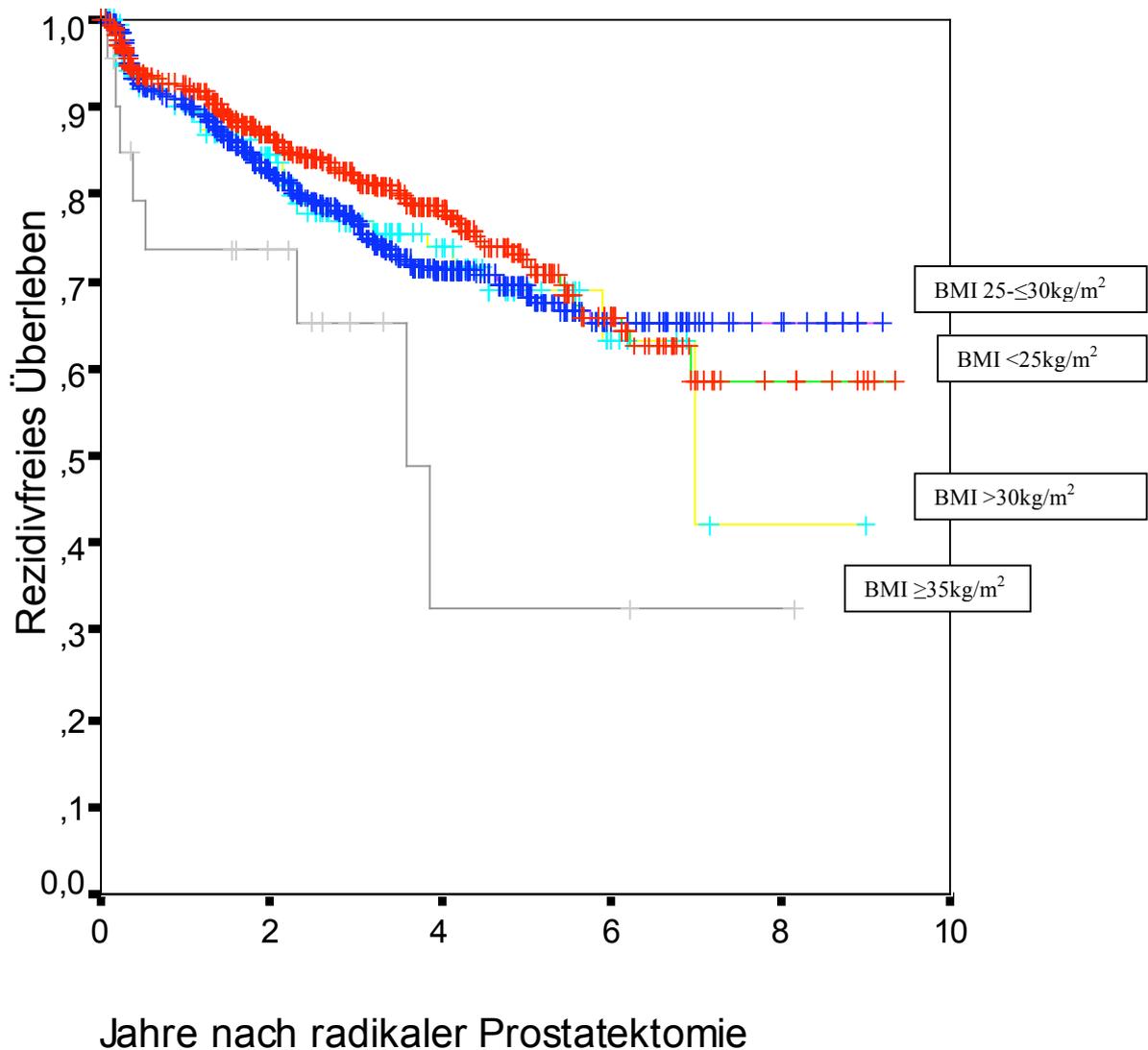


Tabelle 4.7 Anzahl der Patienten unter Risiko

	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr	6. Jahr
<b>BMI</b> $25 \leq 30 \text{ kg/m}^2$	698	496	327	193	100	50
<b>BMI</b> $< 25 \text{ kg/m}^2$	939	658	431	245	127	56
<b>BMI</b> $> 30 \text{ kg/m}^2$	167	117	79	47	23	10
<b>BMI</b> $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	18	13	5	2	2	1

## 5 Diskussion

Eine genaue Vorhersage des pathologischen Stadiums und des biochemischen Rezidives nach der Behandlung des Prostatakarzinoms ist für die Patientenberatung und Therapieplanung sehr wichtig (Kattan MW, Eastham JA et al., 1998). Es werden eine Vielzahl von klinischen und pathologischen Parametern benutzt, um ein Rezidiv nach radikaler Prostatektomie vorherzusagen (Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT, 1999). Kein Parameter hat eine perfekte Vorhersagekraft. Die Einbeziehung neuer Marker könnte allerdings die gesamte Vorhersagekraft verbessern (Kattan MW, Shariat SF, Andrews B et al., 2003).

In letzter Zeit wurde untersucht, ob Übergewicht als ein neuer Marker für das Prostatakarzinom genutzt werden kann. Ein hoher BMI zeigte ein erhöhtes Risiko für die Sterblichkeit beim Prostatakarzinom (Rodrigues C, Patel AV, Calle EE et al., 2001). Es besteht allerdings keine Einigkeit über den Zusammenhang zwischen Übergewicht und dem Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie (Freedland SJ, et al., 2004/2005; Mallah KN, DiBlasio CJ, Rhee AC et. al., 2005).

Es werden verschiedene Ursachen für die schlechtere Prognose der Patienten mit hohem BMI diskutiert. In einer Studie von Freedland SJ, Aronson WJ et al. (2004) wiesen die adipösen Patienten häufiger positive Abgrenzungsränder auf. Dies wurde auf technische Schwierigkeiten während der Operation zurückgeführt. In dieser Arbeit wurde in der ROC-Kurve zur Beurteilung der Assoziation von BMI und positivem Absetzungsrand ein AUC Wert von 0,54 (KI 5,15-5,64) errechnet. Es zeigte sich folglich in diesem Patientenkollektiv kein sehr aussagekräftiger Zusammenhang zwischen dem BMI und den Abgrenzungsrändern.

Eine andere Ursache könnte laut Pasquali R et al. (1991) der niedrigere Blutspiegel sowohl an freiem als auch an gebundenem Testosteron sein.

Verschiedene Studien stellten zudem fest, dass ein hoher BMI mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium sowie höheren Gleason- Scores zum Zeitpunkt der Operation assoziiert ist (Amling CJ, Kane CJ et al., 2004; Freedland SJ, Terris MK et al., 2004; Rohrmann S, Roberts WW et al., 2003; Mydlo JH, Tieng NL et al., 2001). Dies könnte auch eine Erklärung für die schlechtere Prognose bei Patienten mit hohem BMI sein.

Aufbauend auf dem potentiellen prognostischen Wert des BMI wurde in dieser Arbeit angenommen, dass durch das Hinzufügen des BMI in die Prognoseberechnung die Vorhersagekraft für ein biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie steigt. Diese Annahme wurde anhand des größten bislang vorliegenden BMI Datensatzes von Patienten nach radikaler Prostatektomie untersucht. Zusätzlich wurde eine genaue statistische Analyse durchgeführt, bei der der BMI als unabhängiger Prognoseparameter im multivariaten Modell erkannt wurde. Ein neuer Prognoseparameter sollte immer die Genauigkeit des Gesamtmodells erhöhen. Dafür wurde mittels eines Mantel-Haenszel Tests der Beitrag des BMI zur Vorhersagegenauigkeit im prä- und postoperativen Modell gemessen. Die Vorhersagegenauigkeit steigt bei Hinzunahme des BMI von 69,6 % auf 70,2% im präoperativen Modell und von 78,1% auf 78,4% im postoperativen Modell.

In der Kaplan-Meier Analyse wurde gezeigt, dass die Rezidivwahrscheinlichkeit nach radikaler Prostatektomie mit einem Anstieg des BMI steigt im prä- ( $p=0,03$ ) und postoperativen ( $p=0,02$ ) Modell. Auffällig ist jedoch der stark abweichende Verlauf der Überlebenszeitanalyse der vierten BMI Gruppe im Vergleich zu den anderen Gruppen in der Kaplan-Meier Analyse. Die Rezidivwahrscheinlichkeit steigt zwar auch in den ersten drei Gruppen mit zunehmenden BMI an, aber ein grundlegend anderer Verlauf zeigt sich erst bei den stark adipösen Patienten ( $BMI \geq 35 \text{kg/m}^2$ ). In dieser Gruppe ist die Rezidivwahrscheinlichkeit von Beginn an deutlich höher als in den anderen Gruppen. Leider standen in dieser Studie zu wenig

Patienten dieser Gruppe zur Verfügung um eine signifikante Aussage treffen zu können.

In der Cox Regression ist der BMI ein hoch signifikanter und unabhängiger Prognoseparameter (univariates prä- und postoperatives Modell:  $p < 0,001$ ;  $p = 0,003$  im multivariaten Modell). Die Kapselperforation und die Samenblaseninfiltration sind im multivariaten Modell statistisch nicht signifikant ( $p = 0,41$ ;  $p = 0,38$ ). Im univariaten Modell zeigte der BMI eine Vorhersagegenauigkeit von 54,6% im präoperativen Modell und von 55,1% im postoperativen Modell. Wobei die Vorhersagegenauigkeit des BMI im postoperativen Modell sogar höher lag als die der Kapselperforation (Vorhersagegenauigkeit von 54,8%). Die gesamte Vorhersagekraft im multivariaten Modell für alle präoperativen Prognoseparameter ergab 69,6%, für die postoperativen Prognoseparameter ergab sich ein Gesamtwert von 78,1%. Durch hinzufügen des BMI stieg im präoperativen Modell die Vorhersagekraft von 69,6 auf 70,2% (0,6% Anstieg). Im postoperativen Modell wurde ein Anstieg von 0,3% durch das Hinzufügen des BMI erreicht (von 78,1 auf 78,4%). Kein Anstieg der gesamten Vorhersagekraft im multivariaten Modell zeigte eine statistische Signifikanz.

Zusammenfassend ergeben diese Beobachtungen eine gewisse Zweischneidigkeit für den BMI als prognostischen Parameter. Auf der einen Seite ist der BMI ein unabhängiger Prognoseparameter für das Auftreten eines biochemischen Rezidives und auf der anderen Seite führt die Hinzunahme des BMI weder im prä- noch im postoperativen Modell zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Vorhersagekraft für ein biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie. Diese Erkenntnis führt zu dem Schluss, dass der BMI nicht alle Voraussetzungen für einen neuen Prognoseparameter erfüllt.

Diese Erkenntnisse stimmen im präoperativen Modell zum Teil mit denen von Mallah KN et al. (2005) überein. In dieser Studie wurden die Daten von 2210 Patienten bezüglich der Assoziation von BMI und dem Auftreten eines

biochemischen Rezidives ausgewertet. Im Gegensatz zu dieser Arbeit wurde die Studie von Mallah KN et al. nur für die präoperativen Variablen durchgeführt. Der BMI erwies sich in dieser Analyse sowohl im univariaten ( $p=0,04$ ), als auch im multivariaten ( $p=0,04$ ) Modell als signifikanter Prognoseparameter für das Auftreten eines Rezidivs.

Die Erkenntnis, dass der BMI ein unabhängiger Prognoseparameter ist stimmt mit den Ergebnissen der John Hopkins Gruppe überein (Freeland SJ, Aronson WJ, Kane CJ, 2004). Hier erwiesen sich sowohl die BMI Gruppen, insbesondere die vierte Gruppe ( $BMI \geq 35\text{kg/m}^2$ ;  $p=0,02$ ), als auch der BMI ( $p=0,05$ ) als unabhängige multivariate Prognoseparameter für ein biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie. In ihrer zweiten Studie untersuchten Freedland et al. (2004) nur Patienten mit organbegrenzten Tumoren mit negativen Abgrenzungsrändern. Auch hier zeigte sich insbesondere ein  $BMI \geq 35\text{kg/m}^2$  als unabhängiger Prognoseparameter für ein biochemisches Rezidiv. Allerdings wurden auch hier keine weiteren Analysen mit den postoperativen Variablen durchgeführt. Bassett WW et al. (2005) fordern für stark adipöse Patienten eine umfassendere Nachsorge wegen der erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit und der Komorbiditäten. Sie werteten die Daten von 2.131 Männern, die mit einer radikalen Prostatektomie behandelt wurden, aus und bestätigten den BMI als unabhängigen Prognoseparameter für das Auftreten eines Rezidives (Bassett WW et al., 2005)

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse dieser Arbeit die Studie der John Hopkins Gruppe, in der ein  $BMI \geq 35\text{kg/m}^2$  mit einer deutlich schlechteren Prognose nach radikaler Prostatektomie assoziiert ist, bestätigen. Wie von Kattan (2003) gefordert, ist die statistische Signifikanz nicht gleichzusetzen mit der Vorhersagefähigkeit. Kattan schlägt vor einen neuen Vorhersageparameter nicht nur nach der statistischen Signifikanz zu bewerten. Vielmehr sollte ein neuer Prognoseparameter die gesamte Vorhersagekraft aller standardisierten Prognoseparameter deutlich verbessern,

um ihn in die Prognoseberechnung mit aufzunehmen. Dieser Forderung wurde in dieser Arbeit nachgegangen. Die gesamte Vorhersagekraft wurde in den bisherigen Studien von Freedland SJ et al. nicht berücksichtigt. Deswegen wurde in dieser Arbeit in multivariaten Analysen für prä- und postoperative Prognoseparameter getestet, ob durch Hinzunahme des BMI in die Prognoseberechnung die gesamte Vorhersagekraft steigt. Es konnte an über 2.400 Patienten gezeigt werden, dass der BMI ein unabhängiger Prognoseparameter für ein biochemisches Rezidiv ist. Allerdings konnte durch Hinzunahme des BMI keine signifikante Steigerung der gesamten Vorhersagekraft erreicht werden.

Diese Erkenntnis sollte aber vor dem Hintergrund gesehen werden, dass kein bisher bekannter Prognoseparameter eine 100 %ige Vorhersagegenauigkeit liefert. So liegt das Gesamtniveau der Vorhersage unter Einbeziehung aller standardisierten Prognoseparameter nur bei 69,6% im präoperativen Modell und bei 78,1% im postoperativen Modell. Im univariaten postoperativen Modell liegt die Vorhersagekraft des BMI mit 55,1% sogar über der Vorhersagekraft der Kapselüberschreitung (54,8%).

Die Erfassung des BMI ist schnell, einfach und es entstehen keine zusätzlichen Kosten. Die Daten über die Größe und das Gewicht werden für jeden Patienten obligatorisch aufgenommen. Ferner sind Fehler beim „Errechnen“ des BMI nahezu ausgeschlossen. Dagegen leiden die pathologischen Verfahren an einer negativen Verzerrung in der präoperativen Erfassung. Der Gleason Score wird häufig in der Stanze als zu hoch bzw. zu niedrig eingeschätzt. Die statistische Unabhängigkeit des BMI von den anderen Vorhersageparametern erklärt sich auch aus den hoch komplexen – noch unbekannt- Wirkungsbeziehungen zwischen der Adipositas und Tumorerkrankungen. Hier spielen auch die Lebensumstände mit in den Status hinein. Sehr übergewichtige Patienten lassen sich mit einem insgesamt

exzessiven Lebensstil verbinden. Falsche Ernährung, Diabetes, Hypertonie und andere Tumorerkrankungen sind mit Übergewicht assoziiert. (WHO)

Dagegen sind die Stanzeln, der Status der Abgrenzungsränder, das Tumorgewicht und die Tumorgröße als Stichproben aus der Grundgesamtheit (hier das Prostatektomie Präparat) aufzufassen. Diese Stichproben sind regelmäßig bessere aber untereinander hoch korrelierte Prognoseparameter für das Rezidiv. Es gilt daher neben dem, alle Prognoseparameter dominierenden Gleason Score, neue Marker zu finden, die

- unabhängig von allen auf Stichproben basierenden Verfahren sind,
- die auch in einer tumorfreien Zeit herangezogen werden können,
- bei denen eine Dynamik im Verlauf, mit dem Auftreten von Ersterkrankungen und Rezidiven beobachtet werden kann,
- die auch schon vor einer Ersterkrankung erhoben werden können.

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass der PSA-Test bei Übergewichtigen weniger sensibel ist als bei Normalgewichtigen. Das bedeutet, es werden Ersterkrankungen bei Übergewichtigen systematisch zu wenig erkannt. Der Artikel von Ian Thompson et al. (2005) diskutiert daher, ob eine Anpassung der Normalwerte an den jeweiligen BMI, die Ergebnisse des PSA-Tests verbessert.

## 6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die prognostische Aussagekraft des BMI für die Vorhersage eines biochemischen Rezidives nach radikaler Prostatektomie untersucht. Hierzu wurden die Daten von 3.310 Patienten, die am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf operiert wurden, ausgewertet. Der BMI wurde bezüglich seiner Vorhersagegenauigkeit mit den standardisierten präoperativen und postoperativen Prognoseparametern verglichen. Im präoperativen Modell wurde der BMI mit dem klinischen Stadium, dem PSA-Wert sowie dem Gleason Score der Stenzen verglichen. Für das postoperative Modell wurde der BMI mit den Befunden der Kapselüberschreitung, Samenblaseninfiltration, Lymphknotenstatus, Abgrenzungsrändern, Gleason Score des Präparats sowie dem PSA- Wert verglichen. Für die Assoziation von BMI und positivem Abgrenzungsrand wurde eine ROC- Analyse durchgeführt. Es konnte im Gegensatz zu einer Studie von Freedland SJ et al. (2004) kein signifikanter Zusammenhang zwischen BMI und dem Befund der Abgrenzungsränder gefunden werden (AUC:0,54).

Der BMI erwies sich sowohl in den univariaten als auch in den multivariaten Analysen des prä- und postoperativen Modell als statistisch signifikanter Prognoseparameter für das Auftreten eines biochemischen Rezidives nach radikaler Prostatektomie. Besonders bei Patienten der vierten BMI Gruppe zeigte sich eine signifikant schlechtere Prognose im Vergleich zu den anderen Gruppen.

In multivariaten Analysen wurde untersucht, ob durch Hinzunahme des BMI in die Prognoseberechnung ein signifikanter Anstieg der Gesamtvorhersagekraft erreicht werden kann.

Hierbei zeigte sich, dass es durch Hinzunehmen des BMI in die Berechnung weder im prä- ( $p=0,7$ ) noch im postoperativen ( $p=0,8$ ) Modell zu einer signifikanten Änderung der Gesamtvorhersagekraft kommt.

Der BMI erfüllt folglich nicht alle Voraussetzungen für einen neuen Prognoseparameter, da durch ihn keine entscheidende Verbesserung der Gesamtvorhersagekraft erreicht werden kann. Dennoch sollte der BMI der Patienten weiterhin erfasst werden, da besonders für die Patienten der vierten BMI Gruppe ein ganz anderes Risikoprofil besteht als für die „Normalgewichtigen“.

## 7 Literaturverzeichnis

Amling CJ, Kane CJ et al. (2004)

Relationship between obesity and race in predicting adverse pathologic variables in patients undergoing radical prostatectomy  
Urology 58:723

Bartha R, Griffiths K, Altwein JE (1996)

Der Einfluß nutritiver und non- nutritiver Nahrungsinhaltsstoffe auf die Inzidenz des Prostatakarzinoms  
Akt Urol 27: 373-380

Bassett WW et al. (2005)

Impact of obesity on prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: data from CaPSURE  
Urology 66(5) 1060-5

Bostwick DG et al. (1992)

Pathology of the prostate.  
Churchill Livingstone, New York, pp 83-93

Bostwick DG (1994)

Gleason grading of prostatic needle biopsies: correlation with grade in 316 matched prostatectomies.  
Am J Surg Pathol 18: 796-803

Bray GA (2002)

The underlying basis for obesity: Relationship to cancer.  
J Nutr. 132:3451S-3455S

Calle E et al. (2003)

Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults.  
NEJM 348: 1625-1638

Carmichael MJ et al. (1995)

Deoxyribonucleic acid ploidy analysis predictor of recurrence following radical prostatectomy for stage T2 disease  
J Urol 153: 1015-1019

Carter HB, Pearson JD, Metter EJ et al. (1992)

Longitudinal evaluation of prostate- specific antigen levels in men with and without prostate disease.  
JAMA

Catalona WJ et al. (1993)

Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening.  
JAMA 270: 948-954

Chybowski FM et al. (1991)

Predicting radionuclide bone scan finding in Patients with newly diagnosed untreated prostate cancer : Prostate specific antigen is superior to all other clinic parameters.  
J Urol 145: 313-318

De la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM (1986)

Metastatic behaviour of prostate cancer. Cluster analysis of pattern with respect to estrogen treatment  
Cancer 58: 958-993

Eppstein JI et al. (1993)

Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy?  
A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of prostate with 5 years followup.  
J Urol 149: 1478-1481

Epstein JI (1996)

Miscellaneous tumors.  
In Silverberg SG (ed) Prostate biopsy interpretation, 2<sup>nd</sup> edn. Lippincott-Raven, Philadelphia New York, pp 249-256

Epstein JI et al. (1996)

Prediction of progression following radical prostatectomy: a multivariate analysis of 721 men with long term follow up.  
Am J Surg Pathol 20: 286-292

Epstein JI, Sauvageot J (1997)

Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of postoperative progression?  
J Urol 157: 241-243

Freedland SJ, Aronson WJ (2005)

Obesity and prostate cancer.  
Urology.65:433-9

Freedland SJ, Aronson WJ, Kane (2004)

Impact of obesity on biochemical control after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: a report by the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database study group.  
J Clin Oncol.22:446-53

Freedland SJ, Terris MK et al.(2004)

Obesity and biochemical outcome following radical prostatectomy for organ confined disease with negative surgical margins.  
J Urol.172:520-4, 2004.

Gleason DF (1966)

Classification of prostatic carcinomas  
Cancer Chemother. Rep 50: 125-128

Gleason DF (1977)

The veterans administration cooperative urological research group. Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma.

In: Tannenbaum M (ed) Urologic pathology: the prostate Lea & Febiger, Philadelphia, pp 171-197

Gleason DF (1990)

Histologic grading of prostatic carcinoma.

Bostwick DG et al. (1992)

Pathology of the prostate.

Churchill Livingstone, New York, pp 83-93

Gleason DF (1992)

Histologic grading of prostate cancer: a perspective.

Hum Pathol 23: 273-279

Graefen M et al. (1999)

Early prostate-specific antigen relapse after radical retropubic prostatectomy: prediction on the basis of preoperative and postoperative tumor characteristics.

Eur. Urol. 36(1): 21-30

Hanley JA, McNeil BJ. (1982)

The meaning and use of the area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve.

Radiology 143; 29-36

Hara M et al. (1971)

Some physio-chemical characteristics of gamma-seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma.

Jap J Legal Med 25: 322-324

Huland H & Hautmann RE (2000)

Urologie 2. Auflage, Springer Verlag

Seite :237-253

Johansson JE et al. (1989)

Natural history of localized prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients.

Lancet I: 799-803

Kaplan, E.L. & Meier, P. (1958)

Nonparametric estimation from incomplete observations;

J. of Am. Stat. Ass. 53, pp 457-481

Kattan MW, Eastham JA et al. (1998)

A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer.

J Natl Cancer Inst. 90:766-71

Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT (1999)

Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer.

J Clin Oncol.17:1499-507

Kattan MW, Shariat SF, Andrews B et al.(2003)

The addition of interleukin-6 soluble receptor and transforming growth factor beta1 improves a preoperative nomogram for predicting biochemical progression in patients with clinically localized prostate cancer.

J Clin Oncol.21:3573-9

Kattan MW (2003)

Judging new markers by their ability to improve predictive accuracy.

J Natl Cancer Inst.95:634-5

Keely FX, Gomella LG (1996)

Chapter 1: Epidemiologie of prostate cancer.

In Ernststoff MS, Heany JA Urologic cancer.

Blackwell, Cambridge/MA Oxford London, pp 2-14

Key T (1995)

Risk factors for prostate cancer.

Canc Surv 23: 67-77

Krebsregister 2008 des Robert Koch- Instituts, Berlin

Seite 13-14

Lilja H, Stenman UH (1996)

Successful separation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer by measurement of free and complex PSA.

Cancer Treat Res. 88: 93-101

Mallah KN, DiBlasio CJ, Rhee AC (2005)

Body mass index is weakly associated with, and not a helpful predictor of, disease progression in men with clinically localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy.

Cancer.103:2030-4

Mc Neal JE , Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA (1988)

Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread.

Am J Surg Pathol. 12 :897-906

Mc Neal JE et al. (1990)

Histologic differentiation, cancer volume and pelvic lymphnode metastasis in adenocarcinoma of prostate.

Cancer 66: 1225-1233

Moyad MA (2002)

Is obesity a risk factor for prostate cancer, and does it even matter ? A hypothesis and different perspective

Urology 59: 41-50

Mydlo JH, Tieng NL (2001)

A pilot study analysing PSA, serum testosterone, lipid profile, body mass index and race in a small sample of patients with and without carcinoma of the prostate  
Prostatic Dis 4:101

Oefelein MG, Ricchiuti VS et al. (2002)

Clinical predictors of androgen-independent prostate cancer and survival in the prostate-specific antigen era.  
Urology 60: 120-124

Oesterling JE et al. (1993)

Serum prostate specific antigen in community-based population of healthy men.  
JAMA 270:860-864

Ornstein DK et al (1997)

Effect of digital rectal examination and needle biopsy on serum total and percentage of free prostate specific antigen levels.  
J Urol 157: 195-198

Pasquali R et al (1991)

Effect of obesity and body fat distribution on sex hormones and insulin in men  
Metabolism 40:101

Pienta KJ, Espers PS (1993)

Risk factors for prostate cancer  
Ann of Intern Med 118 : 793-803

Pound CR, Partin AW et al. (1999)

Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy  
JAMA 1999 May 5; 281 (17): 1642-5

Pout GR et al. E (1980)

Nodal involvement as a prognostic indicator in patients with prostatic carcinoma  
J Urol 124 : 226-231

Rodrigues C, Patel AV, Calle EE et al. (2001)

Body Mass Index, height, and prostate cancer mortality in two large cohorts of adult men in the United States.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.10: 345- 353

Rohrman S, Roberts WW et al. (2003)

Family history of prostate cancer and obesity in relation to high-grade disease and extraorostatic extension in young men with prostate cancer  
Prostate 55:140

Ross RK (1986)

Serum testosterone levels in healthy young black and white men  
J Natl Cancer Inst 76: 45-48

Sahito H et al. (1984)  
Metastatic patterns of prostatic cancer. Correlation between sites and number of organs involved  
Cancer 54:3078-3084

Sakr WA, Grignon DJ et al. (1996)  
Workgroup 2 : staging and reporting of prostate cancer- sampling of the radical prostatectomy specimen  
Cancer 78 (2): 366-368

Snowdon D et al. (1984)  
Diet, obesity, and risk of fatal prostate cancer  
Am J Epidemiol, 120: 244

Spires SE et al. (1994)  
Gleason histologic grading in prostatic carcinoma.  
Correlation of 18 gauge biopsy with prostatectomy.  
Arch Pathol Lab Med 118: 705-708

Statistisches Bundesamt (2005)  
Fachserie 12, Reihe 4

Voges Ge (1992)  
Das klinisch organbegrenzte, radikal operierte Adenokarzinom der Prostata:  
Invasionscharakteristika, Prognosefaktoren sowie ihr Einfluss auf diagnostische und  
therapeutische Entscheidungen.  
Habilitationsschrift, Johannes Gutenberg Universität Mainz

Woll A, Mantzoros CS, Andersson SO et al. (1998)  
Insulin- like growth factor 1 and prostate carcinoma risk: A population-based, case-control  
study  
J Natl Cancer Inst 90: 911-915

Ziegler A et al. (2004)  
Überlebenszeitanalyse: Die Cox- Regression  
Deutsch Med Wochenschau 129:T1-3 ;Georg Thieme Verlag Stuttgart

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Makus Graefen bedanken, der durch eine sehr gute Betreuung, stetige Hilfsbereitschaft, beständige Motivationsleistungen und großem Interesse am Fortgang dieser Arbeit dazu beigetragen hat, dass diese Arbeit entstehen konnte.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Dr. med. Felix K.H. Chun für seine Unterstützung bei der Auswertung meiner Daten.

Herzlich bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des Zentralarchivs für die Unterstützung bei der Aktensuche.

Besonders danke ich Herrn Fabian Eisenhut für seine Geduld, Hilfsbereitschaft und Unterstützung.

Zuletzt danke ich meiner Familie, die immer an mich geglaubt und mich während der gesamten Zeit meines Studiums durch ihre Liebe und Unterstützung dazu gebracht hat, auch in schwierigen Phasen nie aufzugeben.

# Lebenslauf

Name: Mirja Janina Meschke  
Adresse: Maria-Louisen- Straße 31  
22301 Hamburg  
Geburtsdatum/-ort: 12.03.1980 in Göttingen  
Familienstand: ledig  
Nationalität: Deutsch

## Schullaufbahn:

1980-1990: Grundschule Nord Halstenbek  
1990-1999: Wolfgang-Borchert-Gymnasium Halstenbek  
1996: Schüleraustausch nach Seattle USA: 1 Monat

## Studium:

2000: Beginn des Studiums am Universitätsklinikum Hamburg  
Eppendorf  
2000-2003: Vorklinik  
2003: Physikum  
2003-2007: klinischer Abschnitt  
seit 2004: Beginn einer Doktorarbeit in der Urologie bei Prof. Dr. Graefen  
Thema: Wertigkeit des BMI auf die Prognoseabschätzung des  
Prostatakarzinoms  
Dezember 2007: Ärztliche Prüfung (Erteilung der Approbation zur Ärztin am  
24.01.2008)

## Famulaturen:

Juli 2003: Innere Medizin: Krankenhaus Neu Maria Hilf, Göttingen  
Februar 2004: Gynäkologie: Klinikum Pinneberg, Pinneberg  
August 2005: Anästhesie: Queen Elizabeth Hospital, London England  
September 2005: Allgemeinmedizin: Praxis für Allgemeinmedizin/ Sportmedizin,  
Rellingen

## Praktisches Jahr: (08/2006-07/2007)

Innere Medizin: Asklepios Klinik Altona (Kardiologie,  
Onkologie und Zentrale Aufnahme)  
Chirurgie: Asklepios Klinik Altona (Allgemeinchirurgie)  
Royal Prince Alfred Hospital, Sydney/  
Australien (Herz- und Thoraxchirurgie)  
Gynäkologie: Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

## Puplikation:

01/2007: European Journal of Cancer, Volume 43, Issue 2, Pages 375-382: Body mass index does not improve the ability to predict biochemical recurrence after radical prostatectomy

Datum:

Unterschrift:

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: