

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. R.E. Hautmann

Die Bedeutung des präoperativen PSA-Wertes für die progressfreie Überlebenszeit nach radikaler Prostatektomie

Dissertation zu Erlangung des Doktorgrades der Medizin
Medizinische Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von,
Tim Frederik Schlüter

geboren in Backnang

2008

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: PD Dr. Martina Kron

2. Berichterstatter: Prof Dr. Björn Volkmer

Tag der Promotion: 21. November 2008

Inhaltsverzeichnis

	Seite:
Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
2 Material und Methodik	8
2.1 Patientenrekrutierung im Projekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“	8
2.2 Ersterhebungsbogen	9
2.3 Nachsorge	10
2.4 Studiendesign	10
2.5 Das Studienkollektiv	11
2.6 Klinische Daten	11
2.6.1 Befund bei Diagnosestellung	11
2.6.2 Befund nach radikaler Prostatektomie	11
2.6.3 Prostataspezifisches Antigen	12
2.6.4 Einteilung nach TNM-Klassifikation	12
2.6.5 Grading	14
2.6.6 Gleason-Score	14
2.6.7 Adjuvante Therapie	15
2.7 Untersuchte Parameter	15
2.8 Datenerfassung	16
2.9 Datenschutzerklärung	16
2.10 Statistik	16

3	Ergebnisse	18
3.1	Zusammensetzung des Gesamtkollektivs nach radikaler Prostatektomie	18
3.2	Diagnosealter	18
3.3	Untersuchung des prostataspezifische Antigens (PSA)	19
3.4	Definition von Subgruppen	20
3.5	Progressfreie Überlebensrate	22
3.6	Adjuvante Therapie	23
3.7	Deskriptive Analyse weitere Parameter	25
3.7.1	Verteilung der Organbegrenzung	25
3.7.2	pTNM-Stadium	26
3.7.3	Gleason-Score	27
3.7.4	Lymphknotenstatus	28
3.7.5	Tumor Grading	29
4	Diskussion	30
5	Zusammenfassung	46
6	Literaturverzeichnis	48
7	Danksagung	54
8	Lebenslauf	55

Abkürzungsverzeichnis:

- **BPH** benigne Prostatahyperplasie
- **CART** Classification and Regression Trees
- **DRU** digitorektale Untersuchung
- **EDV** elektronische Datenverarbeitung
- **HR** Hazard Ratio
- **IGeL** individuelle Gesundheitsleistung
- **KI/CI** Konfidenzintervall
- **NED** no evidence of disease
- **PCA** Prostatakarzinom
- **RPX** radikale Prostatektomie
- **PSA** Prostata spezifisches Antigen
- **RRP** radikale retropubische Prostatektomie
- **TRUS** trans rektaler Ultraschall

1 Einleitung

Das Prostatakarzinom (PCA) ist der inzwischen häufigste maligne Tumor des Mannes. Es hat damit das lange Zeit dominierende Bronchialkarzinom in der Häufigkeit überholt. Die Inzidenz der klinisch manifesten Prostatakarzinome wird auch in den nächsten Jahren noch zunehmen. Dieses wird durch die demographische Bevölkerungsentwicklung unserer Gesellschaft begünstigt. Mit ansteigendem Alter steigt auch das Erkrankungsrisiko für ein Prostatakarzinom.

Nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts von 2006 erkrankten im Jahre 2005 rund 48.650 Männer an einem Karzinom der Prostata. Das PCA liegt mit einem Anteil von etwa 10% an dritter Stelle bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren und ist damit fünf Jahre höher als das mittlere Erkrankungsalter aller anderen Krebserkrankungen. Vor dem 50. Lebensjahr wird das PCA selten diagnostiziert.

Im europäischen Vergleich der Inzidenzraten liegt Deutschland im oberen Bereich. Die höchsten Raten finden sich in den skandinavischen Ländern Finnland und Schweden, in den Benelux-Staaten wie in Belgien und in Österreich. In den südeuropäischen Ländern, wie Spanien und Griechenland, so wie Polen und Lettland gibt es die wenigsten Neuerkrankungen in Europa.

Der Ursprungsort des Prostatakarzinoms liegt hauptsächlich in der peripheren Zone der Prostata. Etwa 92% der Karzinome entstehen dort. Die restlichen 8% der malignen Tumoren sind im zentralen Teil der Prostata lokalisiert. Bei 10% der Männer, bei denen eine benigne Prostatahyperplasie (BPH) mittels Hobelung entfernt wurde, wird ein PCA diagnostiziert.

Die lymphogene Metastasierung erfolgt meistens in die Lymphknoten der Fossa obturatoria. Diese werden unter anderem auch im Zuge einer radikalen Prostatektomie (RPX) mit entfernt. Bevorzugter Ort der hämatogenen Streuung ist das Skelettsystem. Bei 85% der Patienten, die an einem Prostatakarzinom versterben, werden osteoblastische Metastasen gefunden.

Am häufigsten sind die Lendenwirbelkörper, der proximale Femur, das Becken, die thorakalen Wirbelkörper, die Rippen, das Sternum und der Schädel betroffen.

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist immer noch nicht vollständig geklärt. Es gibt Hinweise darauf, dass bestimmte Risikofaktoren wie Alter, fett- und kalorienreiche

Ernährung, ethnische Herkunft und genetische Disposition das Entstehen eines Tumors in der Prostata begünstigen. Das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken, nimmt mit steigendem Lebensalter des Mannes zu. Dies zeigen Vergleiche von altersspezifischen Inzidenzen. In der Altersgruppe von 50-55 Jahren ist die geringste Inzidenz von 0,04% zu verzeichnen. Dagegen haben Männer, die älter als 85 Jahre sind die höchste Erkrankungsrate von etwa 0,9% (Bertz et al. [6]). Inzwischen geht man davon aus, dass schätzungsweise 30% aller über 70-Jährigen und etwa 50%-60% der über 90-Jährigen ein Karzinom der Prostata haben (Ciatto et al. [13]).

Studien von Bravo et al. [5] (1991), Heshmat et al. [22] (1985) und Morton et al. [32] (1996) belegen, dass eine fett- und kalorienreiche Ernährung das Risiko an einem PCA zu erkranken erhöht. Das ist der Grund warum Asiaten, die aufgrund ihrer traditionell fettärmeren Ernährung ein geringeres Risiko haben, eine geringere Inzidenzrate aufweisen. Whittemore et al. [41] konnten 1995 zeigen, dass bei vor 25 Jahren in die USA eingewanderten Asiaten, sich die Inzidenzraten nahezu an das Erkrankungsrisiko der US-Bevölkerung angleichen. Diese Erkenntnis spricht dafür, dass nicht nur ethnische und genetische Faktoren, sondern auch die Ernährungsgewohnheiten bei der Entstehung des Prostatakarzinoms eine Rolle spielen.

Andererseits haben Afroamerikaner, die unter denselben Lebensbedingungen aufwachsen und leben wie weiße US-Bürger, ein höheres Risiko an einem PCA zu erkranken (Pienta et al. [37]). Dies lässt vermuten, dass die ethnische Herkunft die Inzidenz eines PCA beeinflusst.

Das gehäufte Auftreten von Prostatakarzinomen innerhalb bestimmter Familien spricht für eine genetisch bedingte Ursache. Diese Tatsache entdeckte schon Morganti et al. [31] 1956. In seiner Studie berichtete er über „familiäre Häufungen“ des Prostatakarzinoms. Dass die familiäre Disposition einer der größten Risikofaktoren ist, konnte mit Hilfe verschiedener Fall-Kontroll-Studien gezeigt werden. Es spielen mehrere Faktoren innerhalb einer Familie in Hinblick auf das Erkrankungsrisiko eine Rolle. So ist zum Beispiel entscheidend, wie viele Verwandte innerhalb einer Familie an einem PCA erkrankt sind. Das Risiko für einen Angehörigen mit einem erkrankten Verwandten liegt bei 2,2 (95% KI 1,4 – 3,5). Das Risiko bei drei erkrankten Verwandten liegt um das Fünffache höher, etwa bei 10,9

(95% KI 2,7 – 43,1; Steinberg et al. [40]). Es ist nicht nur die Anzahl der erkrankten Verwandten entscheidend, sondern auch in welchem verwandtschaftlichen Verhältnis sie zueinander stehen, d.h. welchen Verwandtschaftsgrad sie aufweisen, Bei erkrankten Verwandten ersten Grades (Vater oder Bruder) besteht ein größeres Risiko als bei erkrankten Verwandten zweiten Grades (Großvater oder Onkel) [38]. Sind sowohl erstgradige als auch zweitgradige Verwandte betroffen, steigt das relative Risiko, an einem PCA zu erkranken, ebenfalls an [38].

Carter et al. (1993) [8], [4], [18] konnten einen Zusammenhang zwischen Erkrankungsalter und genetischer Disposition beschreiben.

PCA Patienten, die aufgrund einer familiären Disposition erkranken, erkranken im Durchschnitt früher als sporadisch betroffene Patienten.

Die Diagnose eines Prostatakarzinoms sollte wie bei jeder anderen malignen Tumorerkrankung so früh wie möglich gestellt werden. Je früher die Diagnose gestellt wird, umso wahrscheinlicher ist auch die Möglichkeit einer kurativen Therapie. Seit der Einführung des Prostata-Spezifischen-Antigens (PSA), welches einen hohen positiven prädiktiven Wert hat, ist die PCA-Diagnostik wesentlich einfacher geworden. Zu dem ist das PSA leicht zu bestimmen. Der PSA-Wert wird aus einer einfachen Blutprobe gewonnen. Da das Prostatakarzinom die Eigenschaft hat, meist erst im palliativen Stadium klinische Symptome aufzuweisen, konnte mit Hilfe der PSA-Wert-Messung die Zahl der im kurativen Stadium diagnostizierten Prostatakarzinome gesteigert werden [9].

In den 90er Jahren stieg die Inzidenz des Prostatakarzinoms nach der Einführung des PSA-Wertes an. Dies wurde mit der häufigeren Diagnose von subklinischen Tumoren der Prostata mittels der PSA-Bestimmung in Verbindung gebracht, so beschrieben in den Arbeiten von Bertz et al. und Jemal et al. [6, 26]. Durch die vermehrte Entdeckung subklinischer Stadien stieg auch die Anzahl organbegrenzter Tumore. Diese Tatsache konnten Catalona et al. und Mettlin et al. [11, 30] in ihren Arbeiten aufzeigen.

Andere diagnostische Methoden, um ein Prostatakarzinom frühzeitig zu erkennen sind die digitorektale Untersuchung (DRU) und die bildgebende Darstellung der Prostata mittels transrektalem Ultraschall (TRUS). Zum Zeitpunkt einer lediglich geringen PSA-Erhöhung fallen gerade diese etwas weniger sensitiven

Untersuchungsmethoden meist noch negativ aus. Seit Einführung des PSA-Tests ist eine vermehrte Diagnose latenter Prostatakarzinome zu verzeichnen. Latente Karzinome verursachen mit großer Wahrscheinlichkeit während der restlichen Lebenszeit eines Patienten keine klinischen Symptome und wären ohne PSA-Bestimmung unentdeckt geblieben (Draisma et al. [15]).

Ein PSA-Screening zur Prostatakarzinom-Vorsorge wird in der Bundesrepublik Deutschland von den gesetzlichen Krankenkassen nicht bezahlt. Es ist lediglich eine digitorektale Untersuchung (DRU) ab dem 45. Lebensjahr vorgesehen. Trotzdem wird von der Deutschen Gesellschaft für Urologie eine PCA-Vorsorge mittels PSA-Bestimmung und DRU empfohlen. Der PSA-Test wird als sogenannte individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) angeboten und muss vom Patienten selbst bezahlt werden. In Deutschland wurde bisher noch kein Screening-Programm durchgeführt. Man weiß aber aus Erfahrungen anderer Länder, wie zum Beispiel den USA, dass durch Screening-Programme nachweislich vermehrt organbegrenzte Tumore und weniger aggressive Tumorstadien diagnostiziert werden. Zudem wird ein PSA-Screening auch mit einer Abnahme der PCA-Mortalitätsrate in Verbindung gebracht. Seit 1993 läuft in Österreich im Bundesstaat Tirol eine prospektive Studie der Arbeitsgruppe Horninger et al. [23], in der jedem Tiroler einmal pro Jahr ein PSA-Screening ermöglicht wird. Bei erhöhtem PSA werden weitere diagnostische Maßnahmen eingeleitet. Jeder der betroffenen Patienten wird dann zusätzlich einer DRU und TRUS unterzogen. Außerdem wird bei den Patienten mit Verdacht auf ein PCA eine histologische Probe der Prostata mittels Stanzbiopsie entnommen. Die aus den Jahren zwischen 1993 und 2000 erhaltenen Daten zeigen eine signifikante Abnahme der spezifischen Prostatakarzinomsterblichkeit in Tirol im Gegensatz zum restlichen Österreich. Die Senkung der PCA-Mortalitätsrate wurde durch das durchgeführte Screening-Programm und durch verbesserte Therapiemöglichkeiten erklärt. Die Studie konnte diese Behauptung aber nicht sicher beweisen.

Eine kurative Therapieoption des Prostatakarzinoms ist die radikale Prostatovesikulektomie. Durch die Ermittlung des PSA kann der Tumor schon in frühen operablen Stadien erkannt werden. Dies hat zur Folge, dass heute mehr Patienten operiert werden als früher. Dadurch sind die Mortalitätsraten des

Prostatakarzinoms gesunken, so beschrieben in den Arbeiten von Bartsch et al. [3], Baade et al. [2] und Hankey et al. [20].

Aber auch andere Therapiemöglichkeiten wie die Strahlentherapie zeigen gute kurative Erfolge. Die Strahlentherapie wird entweder in Form einer Hochvolt-Radiotherapie oder als Brachytherapie durchgeführt. Im palliativen Stadium des PCA wird keine radikale Prostatektomie mehr vorgenommen. In diesem Stadium wird bevorzugt eine Strahlentherapie und/oder eine Behandlung durch Hormonentzug durchgeführt. Bei der Therapie mit dem Ziel eines Hormonentzugs werden meist LH-RH-Agonisten oder steroidale beziehungsweise nichtsteroidale Antiandrogene verwendet.

Zusätzlich zur standardmäßigen Behandlung kann noch adjuvant therapiert werden. Dies bedeutet, dass nach einer radikalen Prostatektomie der Patient mit einer Strahlentherapie oder einem Hormonentzug zusätzlich therapiert wird. Adjuvant behandelt werden solche Patienten, die postoperativ ein pT3 und/oder ein pN1-Tumorstadium aufweisen (siehe Einteilung nach TNM-Klassifikation Material und Methodik Teil 2.6.4).

Die Arbeitsgruppe von Vicini et al. [41] konnte zeigen, dass eine adjuvant durchgeführte Strahlentherapie bei Patienten mit positivem Lymphknotenstatus einen günstigen Einfluss auf die biochemische rezidivfreie Überlebensrate zeigt. Auch ein adjuvanter Hormonentzug zeigt führt zu einer verringerten Wahrscheinlichkeit, einem biochemischen oder klinischen Progress zu unterliegen. Dies belegten die Autoren Zincke et al. [43] in ihrer Untersuchung an Patienten aus der Mayo-Klinik in Minnesota. In dieser Studie konnten sie zeigen, dass nicht nur die Wahrscheinlichkeit eines biochemischen Progresses deutlich sinkt, sondern auch, dass die Rate der Patienten, die an einem Prostatakarzinom starben, abnimmt.

Wurde ein Patient erfolgreich behandelt, stellt sich für den behandelnden Arzt und für den Patienten die Frage nach einem eventuellen Rezidivgeschehen und damit verbundenen Nachsorgemöglichkeiten. In der Nachsorge dient der PSA-Wert als ein hervorragender Parameter für den Nachweis eines Tumorrezidivs. Erfolgt ein kontinuierlicher PSA-Anstieg nach Therapie (radikale Prostatovesikulektomie, Strahlentherapie, Hormonentzug), so ist dieser als eindeutiges Zeichen eines rezidivierenden Tumors zu sehen.

Ein biochemischer Progress nach einer kurativen Therapie gilt als gesichert, wenn zweimal im Abstand von mindestens 3 Monaten in einer Nachsorgeuntersuchung, ein PSA Anstieg über $> 0,2$ ng/ml gemessen wird.

Es ist nicht nur entscheidend, welche Höhe dieser PSA-Anstieg hat, sondern auch in welchem Zeitraum der PSA-Wert ansteigt.

Man kann damit abschätzen, ob der Anstieg, aufgrund eines lokalen Rezidivs oder aufgrund einer Fernmetastasierung erfolgt.

Ist der PSA-Wert nach 5 Jahren ohne adjuvante Therapie noch unterhalb der Nachweisgrenze ist mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Heilung auszugehen.

Wichtig vor einer Operation sind die Prognosefaktoren, d.h. mit welchem Verlauf der Tumorerkrankung zu rechnen ist. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Vielzahl von Prognosefaktoren existieren.

Prognosefaktoren haben eine erhebliche Bedeutung für die Therapieentscheidung und für die Abschätzung der Rezidivwahrscheinlichkeit.

Als wichtigste Prognosefaktoren gelten der PSA-Wert, das T-Stadium, das Tumolvolumen, das Grading und der histopathologische Gleason-Score. Anhand dieser Prognosefaktoren wird entschieden, welche Therapie eingeschlagen wird und ob eine adjuvante Behandlung indiziert ist. Ebenso ist es wichtig festzustellen, ob bei Diagnosestellung Fernmetastasen vorhanden sind. Bei T3- bzw. T4-Stadien, hohem Gleason-Score und Vorliegen von Fernmetastasen sollte abgewogen werden, ob eher eine palliative Therapie einzuschlagen ist.

Zur Rezidivabschätzung gibt es ebenfalls mehrere Prognosefaktoren. In der Studie von D'Amico et al [14] konnte gezeigt werden, dass der histologische Gleason-Score, ein organüberschreitendes Prostatakarzinom und ein lokalregionärer Residualtumor Prädiktoren für einen biochemischen Progress sind. In der Arbeit von Stamey et al. [39] konnten noch andere Prognosefaktoren identifiziert werden. Es konnte gezeigt werden, dass auch das präoperative Tumolvolumen, das präoperative Grading, das präoperative Prostatagewicht und der präoperative PSA-Wert einen Einfluss auf die postoperative Prognose haben. Ebenso zeigten die Studien von Hull et al. [25] oder Catalona et al [11], dass diese Prognosefaktoren wichtig für eine Aussage über die biochemische progressfreie Überlebenszeit sind. Dass auch das T-Stadium und der Lymphknotenbefall prognostische Faktoren sind, konnte ebenso aufgezeigt werden.

Der PSA-Wert unterliegt nur sehr geringen Laborschwankungen und ist deshalb sehr zuverlässig. Andere Prognosefaktoren wie der Gleason-Score oder das Grading werden histopathologisch bestimmt. Diese Prädiktoren sind von der subjektiven Meinung des Pathologen abhängig. Somit unterliegen gerade diese Prognosefaktoren Schwankungen.

Das präoperative T-Stadium, welches mittels Stanzbiopsie ermittelt wird, kann ebenso wenig an die Zuverlässigkeit des PSA-Wertes heranreichen.

Die Stanzbiopsie wird ultraschallgesteuert, entweder transrektal oder transperineal, durchgeführt. Die transrektale Prostatabiopsie wird dabei am häufigsten durchgeführt. Es werden meist mehrere Biopsien aus beiden Prostatallappen entnommen. Eine genaue Vorhersage bezüglich Tumorausbreitung und Tumordinfiltration von benachbartem Gewebe ist trotzdem nicht möglich. Eine genaue Einordnung in die TNM-Klassifikation ist erst postoperativ aussagekräftig.

Kupelian et al. [28] beschrieben in ihrer Arbeit den präoperativen PSA-Wert als wichtigsten Prognosefaktor für Patienten nach radikaler Prostatektomie. Die präoperativen PSA-Werte wurden in verschiedene Bereiche eingeteilt. Die Bereiche $< 4\text{ ng/ml}$, $> 4 - 10\text{ ng/ml}$, $> 10 - 20\text{ ng/ml}$ und $> 20\text{ ng/ml}$ weisen alle ein unterschiedliches Risiko für einen biochemischen Progress nach radikaler Prostatektomie auf.

Dasselbe Ergebnis erreichten auch Haukaas et al. [21]. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass für dieselben PSA Bereiche ebenfalls deutlich unterschiedliche Risiken für einen PSA-Progress bestehen.

Bei der Arbeit von Stamey et al. [39] wurde ein PSA-Cutoff-Wert von 7 ng/ml gefunden. Patienten mit präoperativen PSA-Werten von $\geq 7\text{ ng/ml}$ zeigten eine höhere Wahrscheinlichkeit einen PSA-Progress zu erleiden, als Patienten mit PSA-Werten $< 7\text{ ng/ml}$. In einer Studie der Wayne State University konnten von Shekarriz et al. [37], die RPX Patienten mit präoperativen PSA-Werten zwischen $0,1$ und 10 ng/ml untersuchten, zeigen, dass bei einem präoperativer PSA-Wert von $\leq 4,0\text{ ng/ml}$ ein längeres PSA-progressfreies Überleben vorliegt, als bei Patienten mit PSA-Werten von $> 4,0\text{ ng/ml}$. Patienten mit PSA-Werten von $> 4,0\text{ ng/ml}$ hatten ein wesentlich höheres Risiko, einen PSA-Progress zu erleiden.

Zwergel et al. [44] untersuchten die Bedeutung von hohen präoperativen PSA-Werten in Bezug auf die biochemische progressfreie Überlebenszeit. In ihrem

Kollektiv waren ausschließlich Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von > 20 ng/ml. Sie fanden in ihrer Untersuchung einen PSA-Cutoff-Wert von 32 ng/ml. Bei höheren PSA-Werten als 32 ng/ml schien eine RPX aber immer noch gerechtfertigt solange keine Fernmetastasen vorliegen.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Brandli et al. [7]. Sie beschreiben in ihrer Arbeit, dass bei PCA Patienten mit präoperativen PSA Werten von 20 – 100 ng/ml eine RPX immer noch gerechtfertigt ist.

Auch Gonzalez et al. [19] konnten zeigen, dass das Risiko für einen biochemischen Progress mit der Höhe des präoperativen PSA-Wertes assoziiert. Für PSA-Werte > 10,0 ng/ml konnten sie ein höheres Risiko für einen PSA-Progress feststellen. Allerdings konnten sie für PSA-Werte kleiner als 10 ng/ml keinen weiteren Cutoff-Wert finden, bei dem sich das Progressrisiko deutlich ändert. Eine Studie aus Irland von O'Brien et al. [36] untersuchte den präoperativen PSA-Wert auf seine Aussagekraft bezüglich der radikalen Prostatektomie. Dabei konnte festgestellt werden, dass bei Patienten, deren präoperative PSA-Werte zwischen 15 und 25 ng/ml liegen, immer noch eine RPX indiziert ist.

Wie schon beschrieben gibt es zur Rezidivabschätzung mehrere Prognosefaktoren. Der valideste Parameter ist der PSA-Wert, da dieser mit standardisierten Messmethoden bestimmt wird. Das klinische T-Stadium ist vom Untersucher (Anzahl der entnommenen Stanzzyylinder, Beurteilung von digito-rektaler Untersuchung und transrektalem Ultraschall) und der Gleason-Score vom untersuchenden Pathologen abhängig.

In dieser Studie, die aus einem großen nationalen Kollektiv bestand, wurden ausschließlich präoperative PSA-Werte bei Diagnose zur Rezidivabschätzung für Patienten, die alle radikal prostatektomiert worden sind, herangezogen. Ziel vorliegender Studie war, die Identifikation eines Schwellen- oder Cutoff-Wertes für den PSA-Wert, welcher mit einem deutlichen Unterschied im progressfreien Überleben assoziiert ist. Dies bedeutet, dass man einen präoperativen PSA-Wert suchte, ab dem es nicht mehr sinnvoll erscheint, einen Patienten radikal zu prostatektomieren. Außerdem wurde geschaut, in wie weit eine adjuvante Therapie die gefundenen PSA-Cutoff-Werte beeinflusst.

2 Material und Methodik

2.1 Patientenrekrutierung im Projekt „Familiäres Prostatakarzinom“

Von 1994 bis September 2006 wurden an der Urologischen Universitätsklinik Ulm in der Forschungsgruppe „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ Prostatakarzinompatienten mit Hilfe von Kollegen in ganz Deutschland rekrutiert, seit Oktober 2006 wird das Projekt in unveränderter Form am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München unter der Leitung von Frau Dr. K. Herkommer weiter geführt. Dazu werden niedergelassene Urologen, urologische Kliniken und Rehabilitationskliniken in wiederholten Anschreiben über die Forschungsgruppe informiert und um Mithilfe bei der Rekrutierung gebeten. Es werden sowohl sporadisch betroffene Patienten als auch Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese (Familien, in denen mindestens zwei Männer betroffen sind) rekrutiert. Mithilfe dieser Methode konnten schon mehr als 22 000 Patienten in die Datenbank der Forschungsgruppe aufgenommen werden.

2.2 Ersterhebungsbogen

Die behandelnden Ärzte, welche mit der Forschungsgruppe zusammenarbeiten, stellen den ersten Kontakt zum Patienten her, indem sie allen Patienten mit einem Prostatakarzinom (PCA) einen Ersterhebungsbogen aushändigen.

In diesem Ersterhebungsbogen werden persönliche Daten wie Vorname, Nachname, Geburtsdatum, Adresse, sowie die behandelnde Klinik bzw. der behandelnde Urologe erfasst. Außerdem werden folgende klinische Daten des Patienten erfasst: Diagnosezeitpunkt (Monat und Jahr), Therapieverfahren (Prostataentfernung, Strahlentherapie, Hormonentzug, Hobelung, Chemotherapie, keine Therapie oder sonstiges), familiäre Vorbelastung (PCA Erkrankung des Großvaters, Vaters, Bruders oder Onkels und gegebenenfalls das Sterbedatum), weitere maligne Tumoren beim Patienten selbst oder bei Angehörigen (Art des malignen Tumors, welcher Angehörige und Angabe lebend/verstorben), Geburts- und Sterbedaten des Vaters, Bruders und/oder Schwestern (Jahreszahl) und die Anzahl der väterlichen und mütterlichen Cousins.

Die an einem Prostatakarzinom erkrankten Patienten, die über diesen Ersterhebungsbogen rekrutiert werden, werden als „Indexpatienten“ bezeichnet.

2.3 Nachsorge (Follow-up)

Mit Hilfe eines standardisierten Nachsorgebogens wurde bei den rekrutierten PCA-Patienten ein Follow-up erhoben. Im sechsmonatigem Abstand wurden Nachsorgebögen an alle Patienten verschickt. Um einen besseren Rücklauf zu erhalten, wurde ein frankierter Rückumschlag dem Nachsorgebogen beigelegt.

In diesem Nachsorgebogen wurden verschiedene Untersuchungsergebnisse erfragt. Die Patienten gaben Auskunft über laborchemische Parameter wie den PSA-Wert und über die Ergebnisse der letzten digitorektalen Untersuchung (DRU) und der letzten transrektalen Ultraschall-Untersuchung (TRUS).

Der Befund der Nachsorgeuntersuchung ist unauffällig, wenn der PSA-Wert unterhalb der Nachweisgrenze und die DRU und der TRUS unauffällig waren. Folglich spricht man von no evidence of disease (NED). Ein so genannter PSA-Progress lag vor, wenn bei zwei aufeinanderfolgenden Nachsorgeuntersuchungen ein PSA-Wert $> 0,2$ ng/ml gemessen wurde.

2.4 Studiendesign

In vorliegender retrospektive Studie sollte untersucht werden, ob bei Patienten nach radikaler Prostatektomie, die progressfreie Überlebenszeit abhängig von der Höhe des präoperativen PSA-Werts ist.

Zur Erfassung eines Progresses wurde der PSA-Wert herangezogen. Außerdem wurden weitere Parameter wie das TNM-Stadium, das Grading, der Gleason-Score und die Organbegrenzung erfasst. Es wurde zusätzlich noch unterschieden zwischen Patienten mit adjuvanter Therapie und solchen ohne adjuvante Therapie. Die durchgeführten adjuvanten Therapien waren in dieser Studie ein Hormonentzug oder eine Radiatio. Sämtliche Daten dieser Auswertung stammen aus dem Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“.

2.5 Das Studienkollektiv

Diese Arbeit befasst sich ausschließlich mit Patienten, welche radikal prostatektomiert worden sind. Die Auswahl der Patienten wurde unabhängig vom Alter sowie vom familiären Status getroffen.

Von diesen Patienten wurde versucht, die klinischen Daten zum Zeitpunkt der Diagnose, vor allem der präoperative PSA-Wert, sowie die Daten nach radikaler Prostatektomie zu erfassen. Mit Hilfe der behandelnden Ärzte bzw. Kliniken konnten diese Daten komplettiert werden. Der Verlauf der Erkrankung konnte mit Hilfe der im Abstand von sechs Monaten verschickten Nachsorgebögen beurteilt werden. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war das Vorhandensein mindestens einer Nachsorgeuntersuchung.

2.6 Klinische Daten

2.6.1 Befund bei Diagnosestellung

In dieser Studie waren bei Diagnosestellung bzw. präoperativ lediglich der PSA-Wert und das Diagnosealter von Interesse. Andere Parameter, wie das Ergebnis einer DRU oder eine TRUS-Untersuchung sowie, das durch die Stanzbiopsie festgestellte Tumorstadium, waren für die Auswertung nicht relevant.

2.6.2 Befund nach radikaler Prostatektomie

Für die Studie war vor allem der PSA-Verlauf interessant, bis hin zum PSA-Progress, das histopathologisch gesicherte Tumorstadium nach der pTNM-Klassifikation, sowie das Grading und der Gleason-Score. Weiterhin war für die Analyse wichtig, ob und welche adjuvante Therapie, also Hormonentzug oder Radiatio, die Patienten bekommen haben.

2.6.3 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Das prostataspezifische Antigen ist ein Glykoprotein mit einer molekularen Größe von 30 000 Dalton. Es wird ausschließlich in der Prostata gebildet. Seine Aufgabe besteht darin, den Samen bei der Ejakulation zu verflüssigen. Mittels Radio- oder Enzymimmunoassay kann das PSA im Blutserum nachgewiesen werden. Üblicherweise wird die Höhe des PSA-Werts in ng/ml angegeben. Eine Erhöhung des PSA im Serum kann durch mechanische Irritationen, wie Prostatamassage, Ejakulation, rektale Untersuchung, Reiten oder Fahrradfahren hervorgerufen werden. Erkrankungen der Prostata können ebenfalls den PSA-Wert ansteigen lassen. Die häufigsten Erkrankungen sind das Prostatakarzinom (PCA), die Prostatitis und die benigne Prostatahyperplasie (BPH).

Vor allem bei der Vor- und Nachsorge des Prostatakarzinoms spielt der PSA-Wert eine wichtige Rolle. Derzeit wird ein PSA-Wert von ≤ 4 ng/ml als Normalwert für eine Vorsorgeuntersuchung angegeben. Allerdings steigt der Normalwert des PSA-Werts im Alter an. Deshalb existieren altersspezifische Normwerte, z.B. von Oesterling et al. [35].

2.6.4 Einteilung nach TNM-Klassifikation

Das TNM-System beschreibt die postoperative histopathologische Tumorausdehnung. Sie dient zur Stadieneinteilung und zur Prognoseabschätzung. Grundsätzlich beschreibt der Buchstabe „**T**“ die Ausbreitung des Primärtumors, „**N**“ den Lymphknotenstatus und „**M**“ die Fernmetastasierung.

Die aktuelle TNM-Klassifikation der UICC von 2002 sieht folgendermaßen aus:

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor

T1 Inzidentelles PCA

- T1a Zufälliger histologischer Befund in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
- T1b Zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des resezierten Gewebes

- T1c Zufälliger histologischer Befund durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhten PSA-Wertes)

T2 Organbegrenztes PCA

- T2a Tumor befällt eine Hälfte eines Lappens oder weniger
- T2b Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens, aber nicht beide Lappen
- T2c Tumor befällt beide Lappen

T3/T4 Lokal Fortgeschrittenes PCA

- T3a Extrakapsuläre Ausbreitung
- T3b Tumor infiltriert Samenblase(n)
- T4 Tumor infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblase, wie Blasenhal, Rektum oder Beckenwand

N Regionärer Lymphknotenbefall (Lymphknoten des kleinen Beckens)

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastasen in regionären Lymphknoten nachweisbar

M Fernmetastasen

- MX Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1a Metastase(n) in nicht regionären Lymphknoten
- M1b Knochenmetastasen
- M1c Andere Lokalisation(en)

Die TNM-Klassifikation wird durch die Beurteilung des Residualtumors (Resttumor) ergänzt. Es werden die Stadien R0 (Kein Residualtumor), R1 (mikroskopische sichtbarer Residualtumor) und R2 (makroskopisch sichtbarer Residualtumor) unterschieden.

In dieser Arbeit wurden alle Patienten, die postoperativ ein pT2 pN0 Stadium oder kleiner aufwiesen, als organbegrenzt bezeichnet. Tumore von Patienten die pT3 bzw. pT4 und/oder einen positiven Lymphknotenstatus aufwiesen (pN1), wurden als organüberschreitend bezeichnet.

2.6.5 Grading

Mit Hilfe der histopathologischen Untersuchung der Zelldifferenzierung und der Kernanaplasie des Tumorgewebes kann man die Wachstumsgeschwindigkeit und die Aggressivität des Karzinoms beurteilen.

Die Malignitätsgrade des Karzinoms werden in drei Gruppen aufgeteilt:

- GI gut differenziert, geringe Anaplasie
- GII mäßig differenziert, mittelgradige Anaplasie
- GIII schwach differenziert/ undifferenziert, starke Anaplasie

In vorliegender Arbeit wurden GI und GII Tumoren als eine Gruppe betrachtet.

2.6.6 Gleason-Score

Zusätzlich zum Grading wird der Gleason-Score zur Einschätzung der Aggressivität des PCA herangezogen. Der Gleason-Score gibt den Grad des Verlustes des normalen Zellaufbaus der Prostatazellen an. Er besteht aus zwei Summanden. Der erste Summand gibt an, welche Differenzierung in der Gewebeprobe am häufigsten gefunden wird. Der zweite Summand gibt entsprechend die zweithäufigste Differenzierung im Gewebe an. Pro Summand können 1-5 Punkte vergeben werden. Der maximale Punktwert ist somit 10 und der Mindestwert ist 2. Umso höher der Gleason-Score ausfällt, desto aggressiver ist das PCA.

Der Gleason-Score wurde in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe bestand aus Patienten die einen Gleason-Score von 2–6 Punkten aufwiesen. In der zweiten Gruppe waren ausschließlich Patienten mit einem Score von 7 und in der dritten waren Patienten mit einem Gleason-Score von 8-10 Punkte.

2.6.7 Adjuvante Therapie

Im Patientenkollektiv dieser Studie waren Patienten, die nach ihrer radikalen Prostatektomie eine postoperative adjuvante Therapie erhalten haben. Entweder erhielten sie eine Strahlentherapie (Radiatio) oder eine antiandrogene Therapie (Hormonentzug). Manche Patienten haben auch eine Kombination beider Therapien erhalten. Die Strahlentherapie wird nach dreidimensionaler Planung als Mehrfeldstrahlung mit einer Gesamtdosis zwischen 62 Gray und 72 Gray durchgeführt. Üblicherweise werden Einzeldosen von 1,8 – 2,0 Gray pro Tag verabreicht. Die Hormonentzugsbehandlung kann auf verschiedene Art und Weise durchgeführt werden. Es kann eine bilaterale subkapsuläre oder radikale Orchiectomie durchgeführt werden. Die Gabe von LH-RH Agonisten (Gn-RH) ist ebenso, wie die Gabe von steroidal und nichtsteroidal Antiandrogenen möglich.

2.7 Untersuchte Parameter

Aus allen erfassten Daten wurden folgende qualitativen und quantitativen Merkmale erhoben:

- Diagnosedatum
- Datum der Prostatektomie
- Geburtsdatum
- Präoperativer PSA-Wert
- pathologisches Tumorstadium nach pTNM-Klassifikation und Organbegrenzung
- Gleason-Score nach RPX
- Grading
- Adjuvante Therapie
- Datum der Nachsorgen, Nachsorgeergebnis und Datum des 1. Progresses nach Therapiebeginn

2.8 Datenerfassung

Alle Befunde werden in einer relationalen 4.0 Access-Datenbank erfasst. Die Datenbank wurde eigens für das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ entworfen.

2.9 Datenschutzerklärung

Alle Studienteilnehmer wurden über die EDV-technische Erfassung ihrer Daten aufgeklärt und wurden über die ärztliche Schweigepflicht informiert.

Ein positives Votum der Ethikkommission [213/2002] der Universität Ulm wurde vor Studienbeginn eingeholt.

2.10 Statistik

In der deskriptiv statistischen Auswertung wurden für die qualitativen Merkmale absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Für quantitative Merkmale wurden Anzahl, Mittelwerte, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum ermittelt. Die progressfreie Überlebenszeit war definiert als Zeit von Prostatektomie bis zum 1. PSA-Progress oder bis zur letzten Nachsorge mit NED.

Die Suche nach präoperativen PSA-Cutoff-Werten zur Definition von Subgruppen mit deutlich unterschiedlichem progressfreiem Überleben erfolgte mittels CART (Classification and Regression Trees). Dabei wurden mittels des Log-Rank-Tests Cutoffs für den PSA-Wert gesucht, indem für jeden möglichen PSA-Wert, der bei einer Schrittweite von 0.5 ng/ml entsteht, das Kollektiv in zwei Subgruppen aufgetrennt wurde und die Subgruppen mit einem Log-Rank-Test verglichen wurden. Es wurde der PSA-Wert als Cutoff gewählt, bei dem der zugehörige p-Wert am kleinsten und kleiner oder gleich 5% war. Anhand dieses Cutoffs konnte das Gesamtkollektiv in 2 Subgruppen aufgeteilt werden. Außerdem wurde das Hazard Ratio mit 95% Konfidenzintervall für den Vergleich dieser 2 Subgruppen in einem Proportional Hazards Modell berechnet. Das Proportional Hazards Modell ist ein Regressionsmodell, welches zur Analyse von Überlebenszeiten geeignet ist. Des Weiteren wurde in jeder Subgruppe weitere PSA-Cutoffs nach o.g. Vorgehen

gesucht. Dieses Vorgehen wurde wiederholt, bis der p-Wert größer 5% oder die Anzahl der Patienten in einer der Subgruppen kleiner 50 war.

Die progressfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden am Ende der Cutoff-Suche zusätzlich in den entstandenen Subgruppen nach der Methode von Kaplan-Meier analysiert und die Unterschiede zwischen den verschiedenen Subgruppen mit Hilfe des Log Rank-Tests verglichen.

Zusätzlich wurden PSA-Cutoff-Werte in einem Proportional Hazards Modell unter Anwendung der oben beschriebenen CART-Methode ermittelt, wobei für die Art der Therapie adjustiert wurde. Zum Vergleich der unterschiedlichen Subgruppen wurde zusätzlich das Hazard Ratio (HR) mit 95% Konfidenzintervall ermittelt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der statistischen Auswertungssoftware SAS Version 8.2 (SAS, Cary, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Zusammensetzung des Gesamtkollektiv nach radikaler Prostatektomie

Insgesamt ergibt sich für vorliegende Fragestellung ein Kollektiv von 4231 Patienten, welche alle radikal prostatektomiert worden sind.

Das Follow-up beträgt im Median 40 Monate. Das Mindest-Follow-up liegt bei 3 Monaten. Das längste Follow-up eines Patienten beträgt 196 Monate.

Adjuvant behandelt wurden 673 Patienten, 197 erhielten eine Radiatio und 476 Patienten einen Hormonentzug.

Folgende Parameter wurden für die Auswertung in diesem Kollektiv komplettiert:

- Diagnosealter
- präoperativer PSA-Wert
- Organbegrenzung
- pTNM-Stadium
- Gleason-Score
- Grading
- Nachsorgezeitraum

3.2 Diagnosealter

Im Gesamtkollektiv erstreckt sich das Alter bei Diagnose von 35 Jahren bis 81 Jahren. Der Median liegt bei 63 Jahren.

Das Durchschnittsalter in diesem Kollektiv beträgt 62,7 Jahre. Das Diagnosealter kann in drei Gruppen unterteilt werden:

- ≤ 55 Jahren: 601 Patienten (14,2%)
- 56 bis < 65 Jahren: 2165 Patienten (51,2%)
- ≥ 65 Jahren: 1465 Patienten (34,6%)

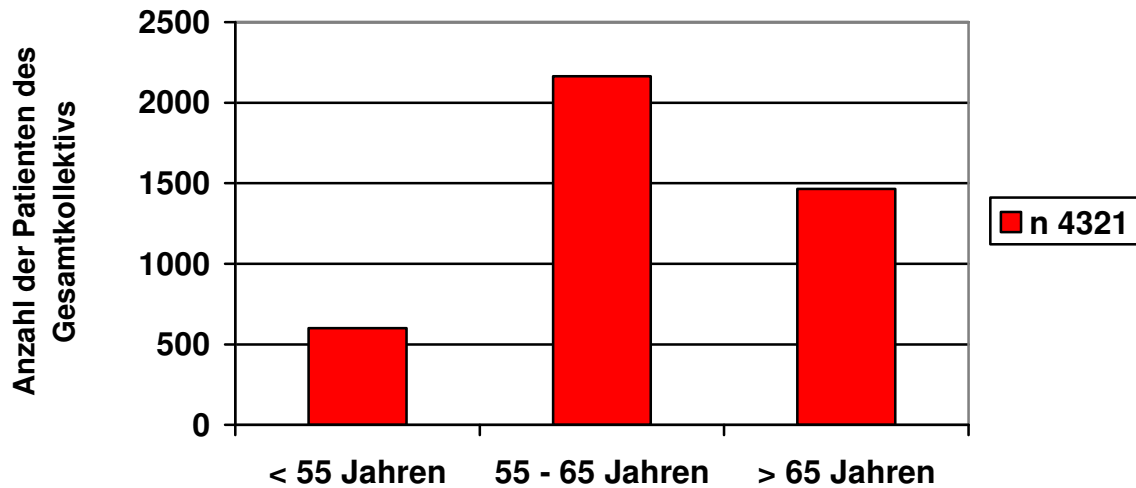


Abbildung 1: Verteilung des Alters bei Diagnose im gesamten Kollektiv

3.3 Untersuchung des prostataspezifischen Antigens (PSA-Wert)

Die Untersuchung des Gesamtkollektives ergibt bei 4231 Patienten einen durchschnittlichen PSA-Wert von 13,72 ng/ml. Der Median des PSA-Werts liegt bei 9,17 ng/ml. Der Range des PSA-Wertes geht von 0,1 ng/ml bis hin zu 148,0 ng/ml. Die meisten Patienten haben einen PSA-Wert zwischen 4 ng/ml und 20 ng/ml bei Diagnose.

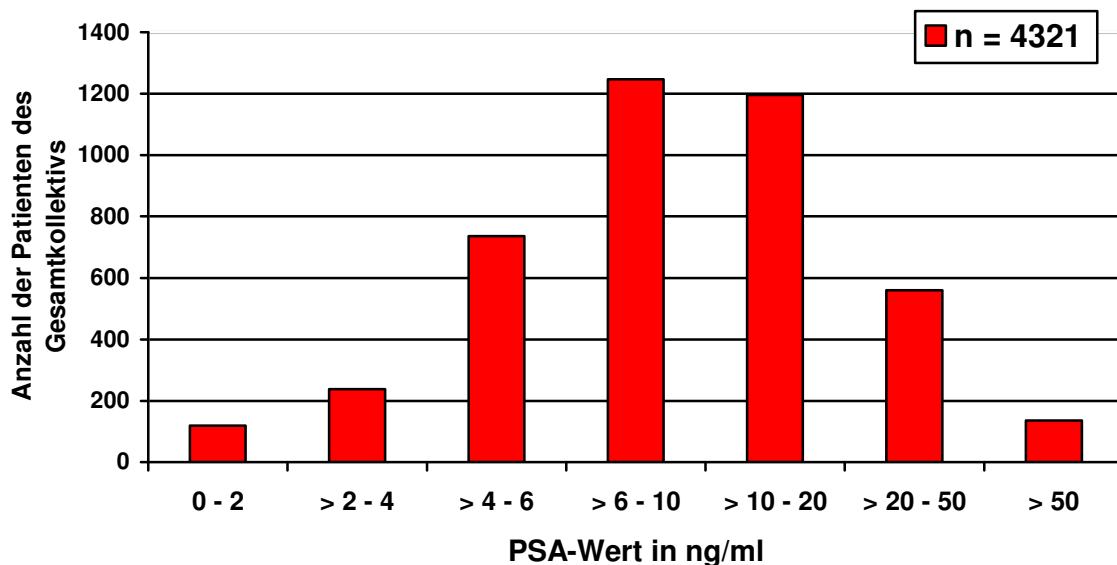


Abbildung 2: Verteilung der Prostata spezifischen Antigens (PSA) Werte bei Diagnose im Gesamtkollektiv

Tabelle 1: Prostata spezifisches Antigen (PSA) Wert, Verteilung in den 3 Diagnosealtersgruppen

Diagnosealter:	PSA-Werte in ng/ml			
	n = 4231	Durchschnitt:	Median:	Range:
bis 55 Jahre	601	14,19	8,4	0,16 – 116,1
56 – 65 Jahre	2165	13,32	9	0,2 – 144,0
> 65 Jahre	1465	14,17	9,66	0,1 – 148,0

Bei der Verteilung des PSA-Wertes in den drei verschiedenen Altersgruppen, zeigt sich kein großer Unterschied zwischen den Gruppen. Betrachtet man in den einzelnen Altersgruppen den durchschnittlichen PSA-Wert, so liegen alle Werte unter 15 ng/ml [Tab1].

3.4 Definition von Subgruppen

Es konnten drei Subgruppen mit deutlich unterschiedlichen progressfreien Überlebenszeiten identifiziert werden (siehe Material und Methodik 2.10). Bei der Betrachtung aller 4231 RPX-Patienten zeigt sich, bei einem PSA-Cutoff von 11 ng/ml, ein deutlicher Unterschied im progressfreien Überleben. Für die 2567 Patienten mit einem PSA-Wert von ≤ 11 ng/ml wird ein weiterer PSA-Cutoff bei 4,5 ng/ml identifiziert. Bei 1664 Patienten mit einem PSA-Wert von > 11 ng/ml hingegen, wird kein weiterer PSA-Cutoff gefunden. So entstanden drei Subgruppen:

1. Patienten mit einem präoperativen PSA von $\leq 4,5$ ng/ml (534 Patienten)
2. Patienten mit einem präoperativen PSA von $> 4,5 - 11$ ng/ml (2033 Patienten)
3. Patienten mit einem präoperativen PSA von > 11 ng/ml (1664 Patienten)

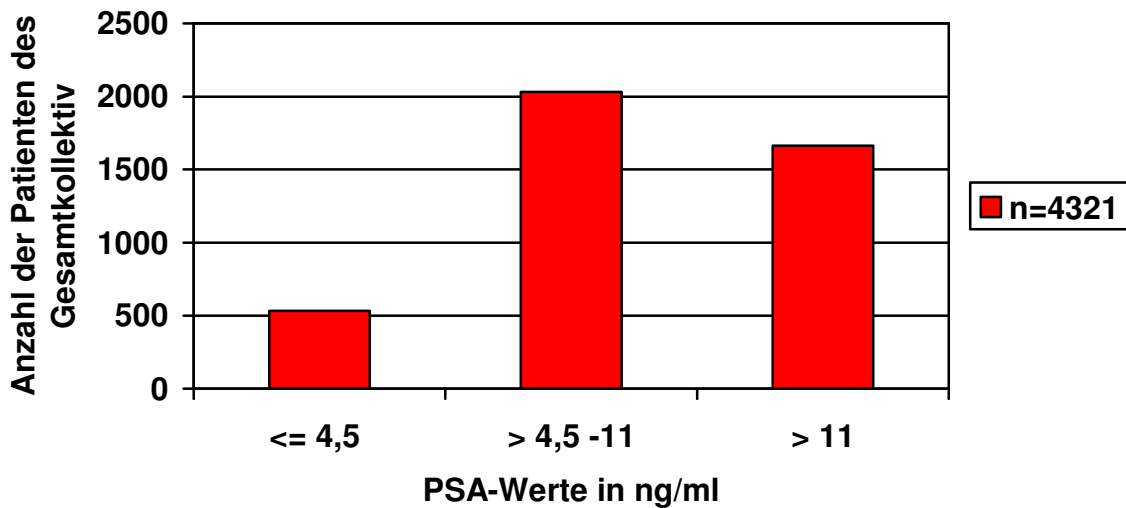


Abbildung 3: Anzahl der Patienten in den 3 Subgruppen eingeteilt nach Prostata spezifischen Antigen (PSA) Cutoff-Werten

Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von > 11 ng/ml, haben ein um den Faktor 1.6 erhöhtes Risiko, einen PSA-Progress zu erleiden gegenüber Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert, welcher ≤ 11 ng/ml beträgt (HR 1.6 , 95% Konfidenzintervall 1.5 – 1.8, $p < 0.001$). Bei Patienten mit einem PSA Wert von $> 4,5$ aber ≤ 11 ng/ml, ist das Risiko eines PSA-Progresses um 1.4 erhöht gegenüber denen, die einen präoperativen PSA-Wert von $< 4,5$ ng/ml auf weisen (HR 1.4 , 95% Konfidenzintervall 1.1 - 1.7, $p = 0.002$).

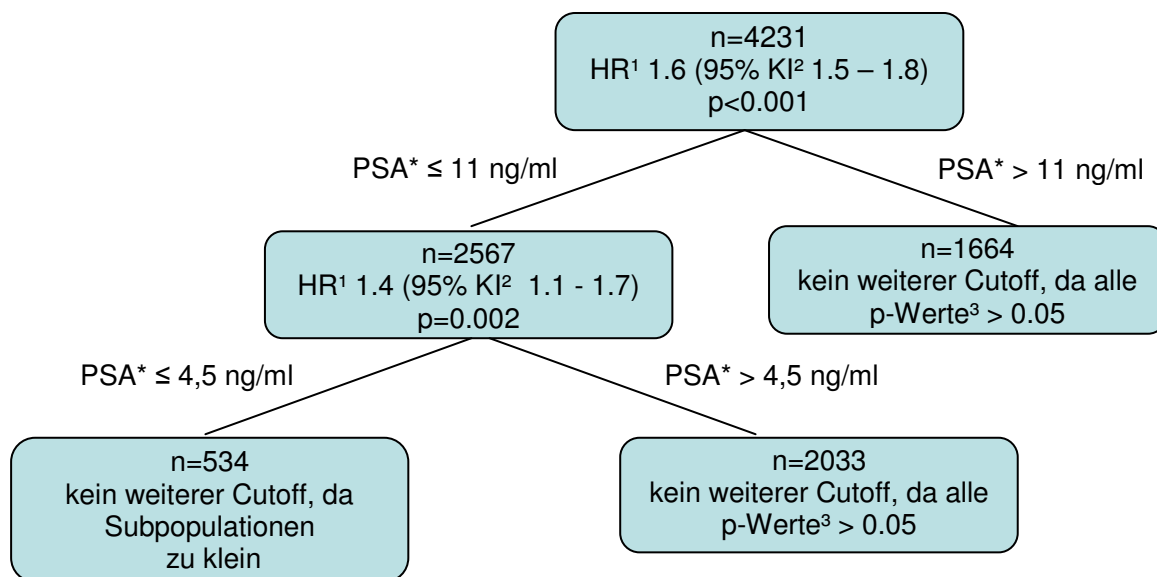


Abbildung 4: Darstellung der Subgruppen mit Hilfe eines CART

*Prostata spezifisches Antigen; ¹Hazard Ratio; ²Konfidenzintervall; ³Chi²-Test

3.5 Progressfreie Überlebensraten

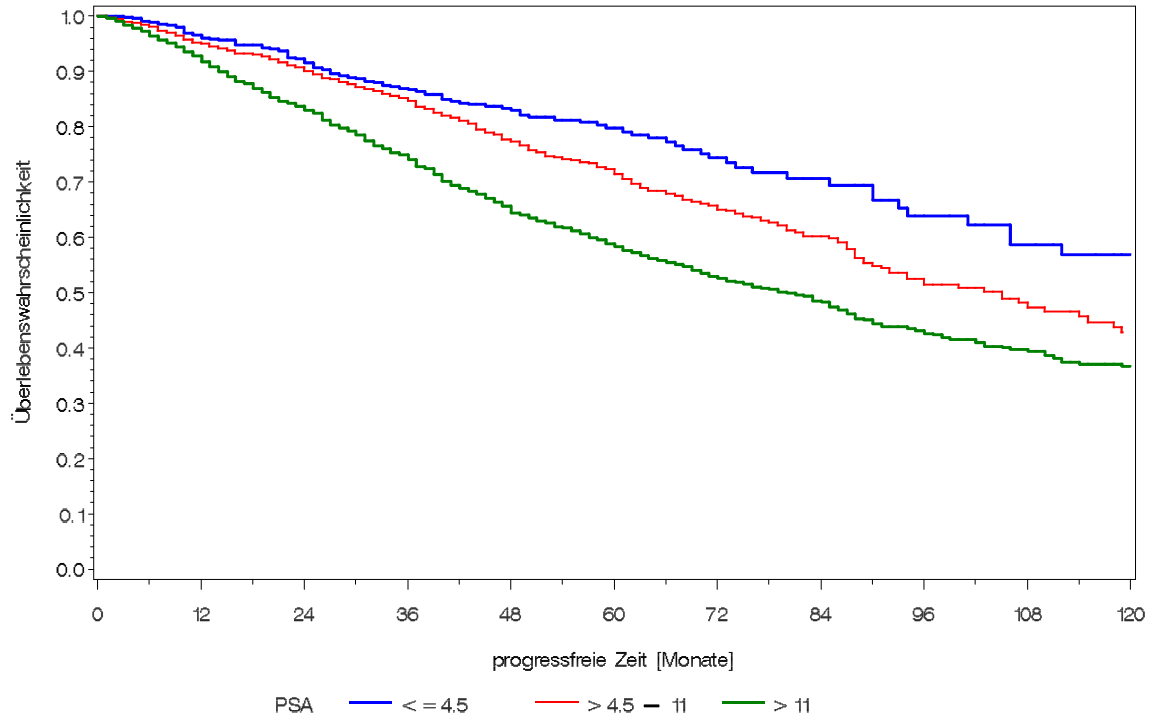


Abbildung 5: Progressfreie Überlebenswahrscheinlichkeit für die 3 Subgruppen eingeteilt nach PSA-Cutoff-Werten

Die Berechnung der PSA-progressfreien-Überlebensraten zeigten deutliche Unterschiede ($p < 0.001$) zwischen den einzelnen PSA-Subgruppen.

Die progressfreien Überlebensraten nach 5 Jahre betragen:

- PSA \leq 4,5 ng/ml 79,8%
- PSA > 4,5 – 11 ng/ml 71,5%
- PSA > 11 ng ng/ml 58,5%

3.6 Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Therapie erhielten 673 Patienten. Davon erhielten 151 der RPX Patienten eine Radiatio und 430 Männer erhielten adjuvant einen Hormonentzug. 46 Patienten erhielten sowohl einen Hormonentzug als auch eine Radiatio.

Tabelle 2: Darstellung der adjuvanten Therapie in den einzelnen Prostata spezifischen Antigen (PSA) Cutoff Gruppen

PSA Werte (ng/ml)	n = 4231	keine n (%)	Radiatio n (%)	Hormonent.* n (%)	beides n (%)
≤ 4,5	534	479 (89,7%)	19 (3,6%)	36 (6,7%)	3 (0,6%)
> 4,5 – 11	2033	1812 (89,1%)	83 (4,1%)	138 (6,7%)	16 (0,8%)
> 11	1664	1267 (76,1%)	95 (5,7%)	302 (18,2%)	27 (1,6%)

*Hormonentzug

Betrachtet man die Patienten mit PSA Werten von > 11 ng/ml, sieht man, dass in dieser Gruppe mehr Patienten vorhanden sind, die adjuvant behandelt wurden.

In den anderen beiden Gruppen ist der Anteil an adjuvant behandelten Patienten etwa gleich groß [Tab 2].

Adjustiert man die Cutoff-Suche für den Faktor adjuvante Therapie (keine vs. Radiatio und/oder Hormonentzug) , verschiebt sich einer der Cutoff-Werte von 11 ng/ml auf 11,5 ng/ml. Der untere Cutoff-Wert von 4,5 ng/ml bleibt erhalten.

Das Risiko einen PSA-Progress zu erleiden, ist in diesem Fall 1,7 mal höher (HR 1.7, 95% Konfidenzintervall 1.5 – 1.9, $p < 0.001$), für Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von $> 11,5$ ng/ml, als für Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von $\leq 11,5$ ng/ml.

Das Risiko für Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von $> 4,5$ ng/ml und $\leq 11,5$ ng/ml ist weiterhin um das 1,4 Fache erhöht (HR 1.4, 95% Konfidenzintervall 1.1 – 1.7, $p < 0.001$) gegenüber den Patienten, deren präoperativen PSA-Werte $\leq 4,5$ ng/ml sind.

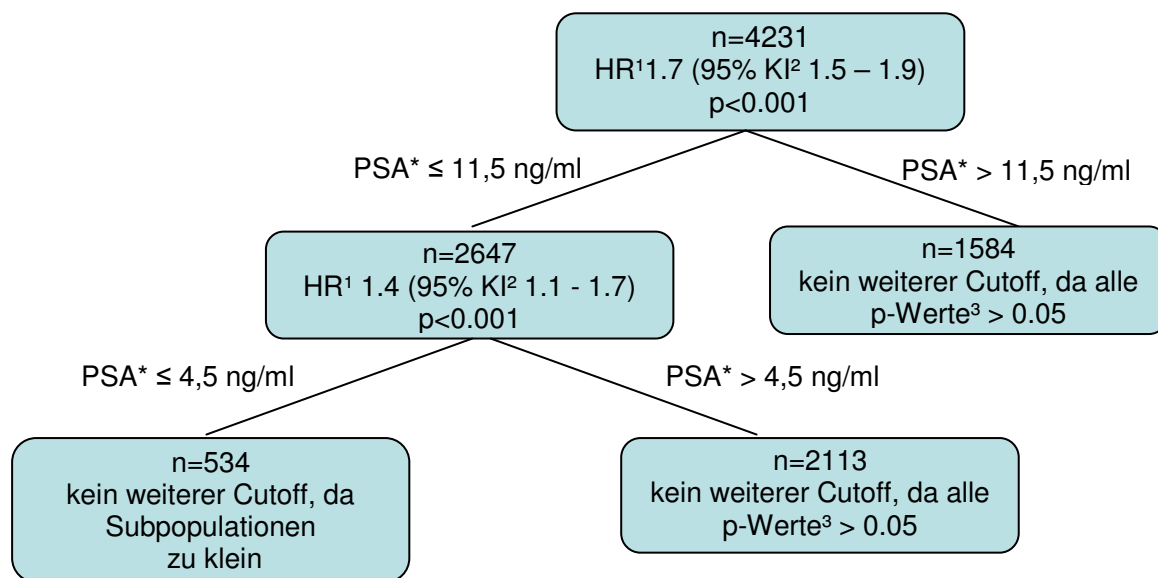


Abbildung 6: Darstellung der Subgruppen mit Hilfe eines CART

*Prostata spezifisches Antigen; ¹Hazard Ratio; ²Konfidenzintervall; ³Chi²-Test

3.7 Deskriptive Analyse weiterer Parameter

3.7.1 Verteilung der Organbegrenzung

Bei der Betrachtung des Kollektivs bezüglich Organbegrenzung, zeigt sich, dass 58,2% der Patienten (2462) einen organbegrenzten Tumor hatten. Folglich haben die restlichen 41,8% der Patienten (1769) einen nicht organbegrenzten Tumor.

Tabelle 3: Organbegrenzte Tumoren in den 3 Prostata spezifisches Antigen (PSA) - Subgruppen

PSA-Werte (ng/ml)	Organbegrenzung:			
	Ja		Nein	
	(n)	%	(n)	%
≤ 4,5	379	70,8	155	29,2
> 4,5 – 11	1369	67,3	664	32,7
> 11	714	42,9	950	57,1

Man sieht in Tabelle 4, dass mit ansteigendem PSA-Wert auch die Anzahl der organbegrenzten Tumoren abnimmt. So ergibt sich, bei PSA-Werten von < 4,5 ng/ml, ein Anteil von 70,8% für organbegrenzte Tumoren und für PSA-Werte von > 11 ng/ml nur noch ein Anteil von 42,9%. Für die Anzahl, der nicht organbegrenzten Tumoren steigt der Anteil von 29,2% auf 57,1% für PSA-Werte von < 4,5 ng/ml und > 11 ng/ml [Tab 3].

3.7.2 pTNM Stadium

Die Einteilung des PCA in die TNM-Klassifikation wird im Material und Methodikteil unter 2.6.4 ausführlich beschrieben.

Die Tumoren werden in pT0 bis pT2, pT3 und pT4 eingeteilt.

Bei 6 Patienten (0,1%) kann kein pT-Stadium erhoben werden. 2510 Patienten (59,3%) haben ein pT-Stadium zwischen pT0 und pT2. Die Stadien pT3 und pT4 sind auf 1715 Patienten (40,5%) verteilt.

Tabelle 4: Verteilung der Tumor-Stadien TNM-Klassifikation (siehe Material und Methodik 2.6.4) in den 3 Prostata spezifisches Antigen (PSA) Subgruppen eingeteilt nach PSA-Cutoff-Werten bezogen auf das progressfreie Überleben

PSA Werte (ng/ml)	n = 4231	pT0 pT1 pT2* n (%)	pT3* n (%)	pT4* n (%)
≤ 4,5	534	389 (72,8%)	132 (24,7 %)	13 (2,4%)
> 4,5 - 11	2033	1385 (68,1%)	605 (29,8%)	43 (2,1%)
> 11	1664	742 (44,6%)	823 (49,5%)	99 (6,0%)

*postoperativ histologisch untersuchte Tumoren mit Tumorstadium 0-4, nach TNM Klassifikation

Ab einem PSA-Wert von > 11 ng/ml sind anteilmäßig wesentlich mehr pT3 bzw. pT4 Stadien vorhanden, als in den beiden anderen PSA-Wert Gruppen [Tab 4].

3.7.3 Gleason-Score

Die nähere Betrachtung des Gleason-Score wird im Kapitel „Material und Methodik“ (2.6.6) vorgenommen. Nicht alle Pathologen bestimmen den Gleason-Score bzw. vor 1998 wurden diese äußerst selten bestimmt. Daher sind im Gesamtkollektiv 1641 (38,8%) Patienten, bei denen kein Gleason-Score erhoben werden kann.

Der Gleason-Score wurde in drei Bereiche eingeteilt:

- niedriger Bereich Gleason 2 – 6
- mittlerer Bereich Gleason 7
- hoher Bereich Gleason 8-10

Einen niedrigen Gleason-Score von 2-6 haben 1321 Patienten (31,2%), einen mittleren Gleason-Score haben 922 Patienten (21,8%) und einen hohen Gleason-Score haben 347 Patienten (8,2%).

Tabelle 5: Gleason-Score (Einteilung siehe Material und Methodik 2.6.6) in den 3 Prostata spezifisches Antigen (PSA) Subgruppen eingeteilt nach PSA-Cutoff-Werten bezogen auf das progressfreie Überleben

PSA-Werte (ng/ml)	n = 2590	Gleason 2-6 n (%)	Gleason 7 n (%)	Gleason 8-10 n (%)
≤ 4,5	334	201 (60,2%)	100 (29,9%)	31 (9,3%)
> 4,5 – 11	1330	780 (58,7%)	423 (31,8%)	127 (9,6%)
> 11	926	340 (36,7%)	399 (43,1%)	187 (20,2%)

Der Anteil der Tumoren mit einem hohen Gleason-Score von 8 -10, ist in der Gruppe mit den PSA-Werten von > 11 ng/ml doppelt so hoch, wie in den beiden anderen

Gruppen. Der Anteil von Tumoren mit Gleason-Score 7 ist ebenfalls in dieser Gruppe wesentlich höher im Vergleich zu den anderen beiden.

Zwischen der PSA-Wert-Gruppe mit PSA < 4,5 ng/ml und der Gruppe mit PSA-Werten von 4,5 bis 11 ng/ml, gibt es keinen Unterschied in der Verteilung des Gleason-Scores [Tab 5].

3.7.4 Lymphknotenstatus

Bei 263 (6,2%) RPX Patienten wurde keine Lymphadenektomie durchgeführt. Einen pN0 Status postoperativ hatten 3565 (84,3%) Patienten. Einen positiven Lymphknotenstatus, also pN1, wiesen 403 (9,5%) Patienten auf (zu Erläuterung der einzelnen Stadien siehe Material und Methodik 2.6.4).

Tabelle 6: Lymphknotenstatus (Einteilung siehe Material und Methodik 2.6.4) in den 3 Prostata spezifische Antigen (PSA) Subgruppen eingeteilt nach PSA-Cutoff-Werten bezogen auf das progressfreie Überleben

PSA-Werte (ng/ml)	n = 3968	pN0* n (%)	pN+* n(%)
≤ 4,5	493	467 (94,7%)	26 (5,3%)
> 4,5 – 11	1887	1781 (94,2%)	106 (5,6%)
> 11	1588	1317 (82,9%)	271 (17,1%)

*pN0 = negativer Lymphknoten Befund und pN+ = positiver Lymphknoten Befund

Betrachtet man den Lymphknotenstatus, sieht man ab einer PSA-Höhe von 11 ng/ml eine deutliche Zunahme von positiven Lymphknoten. In der Subgruppe mit PSA-

Werten von > 11 ng/ml bei Diagnose ist der Anteil an Patienten mit einem positiven Lymphknoten 17,1% und damit deutlich höher als in den anderen Subgruppen. In den PSA-Bereichen $\leq 4,5$ und den zwischen > 4,5 und 11 ist der Anteil an Patienten mit einem positiven Lymphknotenstatus annähernd gleich [Tab 6].

3.7.5 Tumor Grading

Bei 29 (0,69%) Patienten wurde kein Grading bestimmt. Bei 3200, das entspricht 76,63% des gesamten Kollektivs, RPX-Patienten, wurde ein Grading von GI bzw. GII bestimmt.

GIII Tumoren wurden bei 23,68% des Kollektivs, das sind 1002 Patienten, festgestellt (das Grading wird unter 2.6.5 näher beschrieben).

Tabelle 7: Verteilung des Tumor-Grading (Einteilung siehe Material und Methodik 2.6.5) in den 3 Prostata spezifische Antigen (PSA) Subgruppen eingeteilt nach PSA-Cutoff-Werten bezogen auf das progressfreie Überleben

PSA Werte (ng/ml)	n = 4202	GI + GII* n (%)	GIII* n (%)
$\leq 4,5$	528	447 (84,7%)	81 (16,3%)
> 4,5 – 11	2018	1658 (82,3%)	360 (17,8%)
> 11	1656	1095 (66,1%)	561 (33,9%)

*Tumor Differenzierungsgrade I bis III

Ab einer PSA Höhe von 11 ng/ml sieht man einen deutlichen höheren Anteil an GIII-Tumoren. Der Anteil an GIII Tumoren liegt bei rund 17%, in der Subgruppe mit PSA-Werten kleiner als 11 ng/ml und bei 33,88%, bei der Subgruppe mit PSA-Werten größer gleich 11 ng/ml [Tab 7].

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Auswertung klinischer Daten und mit dem progressfreien Überleben von radikal prostatektomierten Patienten. In dieser Studie wurde nach einem PSA-Wert (PSA-Cutoff) gesucht, ab dem eine radikale Prostatektomie nicht mehr zu rechtfertigen ist. Dazu wurde der präoperative PSA-Wert als validester Prognosefaktor analysiert. Außerdem sollte der Einfluss einer adjuvanten Therapie auf diesen Cutoff-Wert untersucht werden.

Das Patientenkollektiv bestand aus 4231 radikal prostatektomierten Männern. Der mediane PSA des Kollektivs lag bei 9,2 ng/ml (0,1 – 148,0 ng/ml). Es wurden Subgruppen mit deutlich unterschiedlichen progressfreien Überlebenszeiten, anhand des präoperativen PSA-Cutoffwertes, ermittelt. Der erste Cutoffwert lag bei 11 ng/ml. 1664 Patienten, die einen präoperativen PSA-Wert von > 11 ng/ml hatten, fielen in diese erste Subgruppe. Bei diesen Patienten zeigte sich, ein deutlicher Unterschied in der progressfreien Überlebenswahrscheinlichkeit, gegenüber den Patienten des restlichen Kollektivs. Für die 2567 Patienten mit einem PSA-Wert \leq 11 ng/ml konnte ein weiterer Cutoff-Wert identifiziert werden. Hier lag der PSA-Cutoffwert bei 4,5 ng/ml. Das bedeutet, dass Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von > 4,5 aber \leq 11 ng/ml ebenfalls eine deutlich höhere Abweichung in der progressfreien Überlebensrate gegenüber Patienten mit PSA Werten von \leq 4,5 ng/ml haben.

Außerdem wurde in dieser Studie die Cutoff-Suche bzgl. des Faktors adjuvante Therapie adjustiert. Dabei verschob sich der obere Cutoff-Wert von 11 ng/ml auf 11,5 ng/ml. Der untere Cutoff-Wert lag unverändert bei 4,5 ng/ml. Mit der adjustierten Cutoff-Suche sollte untersucht werden, in wie weit eine adjuvante Behandlung Einfluss auf die PSA-Cutoff-Werte nimmt.

Zudem konnte deskriptiv festgestellt werden, dass sich die Verteilung von wichtigen klinischen Parametern, wie z.B. dem Gleason-Score, in den einzelnen Subgruppen teilweise erheblich unterscheiden. Patienten mit PSA-Werten von > 11 ng/ml hatten, im Vergleich zu den anderen beiden Subgruppen, einen wesentlich höheren Anteil an,

- schlecht differenzierten Tumoren,
- hohen Werten des Gleason-Scores (8 – 10) und

- nicht organbegrenzten Tumoren.

Zwischen den anderen Subgruppen, deren PSA-Cutoff bei 4,5 ng/ml lag, gibt es keinen wesentlichen Unterschied in der Verteilung der erhobenen klinischen Parameter.

Eine Vielzahl von Studien untersuchte den Zusammenhang zwischen präoperativen PSA-Werten und dem progressfreien Überleben. Es wurden dabei eine Vielzahl verschiedener Möglichkeiten genutzt, um zu zeigen, welche Bedeutung der präoperative PSA-Wert als Prognosefaktor nach radikaler Prostatektomie hat.

Eine Studie von Sevein Haukaas [21] untersuchte den Zusammenhang zwischen präoperativem PSA-Wert und dem biochemischen progressfreien Überleben bzw. dem Auftreten eines lokalen Rezidivs. In dieser Studie wurden 211 Patienten analysiert, welche alle im Zeitraum zwischen 1988 und 2000 an der Universität von Bergen radikal retropubisch prostatektomiert wurden. Das Kollektiv bestand nur aus Patienten, die klinisch ein T1 oder ein T2 Stadium aufwiesen. Das mediane Patientenalter lag bei 61 Jahren (40 – 72 Jahre). 22 Patienten hatten einen präoperativen PSA-Wert von $\leq 4,0$ ng/ml. Bei 80 Patienten lag der PSA zwischen 4,1 ng/ml und 10,0 ng/ml. Einen PSA zwischen 10.1 ng/ml und 20 ng/ml hatten 72 Patienten. Lediglich 31 Patienten zeigten einen präoperativen PSA-Wert von > 20.0 ng/ml. Das mediane Follow-up lag bei 66 Monaten (9 – 160 Monaten). Haukaas et al. [21] konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass die Höhe des präoperativen PSA-Wertes mit der Wahrscheinlichkeit einen PSA-Progress zu erleiden, assoziiert ist. Weiterhin zeigte sich, dass die Höhe des präoperativen PSA-Wertes nicht mit der Wahrscheinlichkeit eines lokalen Rezidivs assoziiert ist.

Haukaas et al. [21] haben keine nähere Aussage bezüglich der progressfreien Überlebenszeit oder adjuvant behandelter Patienten gemacht. Trotzdem konnte in dieser Arbeit deutlich gezeigt werden, dass der PSA-Wert ein wichtiger Prognosefaktor bezüglich des PSA-Progresses, sowie ein wichtiger Parameter für die postoperative Verlaufskontrolle ist.

Im Gegensatz dazu konnten Noguchi et al. [34] zeigen, dass die Höhe des präoperativen PSA-Wertes keine Aussagekraft bezüglich eines biochemischen progressfreien Überlebens-, bei Patienten mit großem Tumolvolumen-, hat. Diese Studie untersuchte 191 Männer im Zeitraum zwischen Januar 1988 und Dezember

1997 radikal prostatektomiert worden sind. Das Tumolvolumen war bei allen Patienten $\geq 6 \text{ cm}^3$. Das mediane Follow-up dieser Studie betrug 4,3 Jahre. Das Durchschnittsalter der Patienten war 65,4 Jahre und das durchschnittliche Prostatagewicht lag bei 56,1 g. Der PSA-Range reichte von 1,0 ng/ml bis 123,2 ng/ml. Der durchschnittliche PSA betrug 21,1 ng/ml und der mediane PSA-Wert lag bei 14,9 ng/ml. Das durchschnittliche Tumolvolumen bei den Patienten, die keinen PSA-Progress bekamen, betrug $9,8 \text{ cm}^3$. Bei den Patienten, die einen PSA-Progress zeigten, betrug das durchschnittliche Tumolvolumen $13,5 \text{ cm}^3$. Nur 52 der 191 Männer wiesen postoperativ einen organbegrenzenden Tumor auf. Als Ergebnis ihrer Analyse konnten Noguchi et al. [34] zeigen, dass bei Patienten mit einem Tumolvolumen $\geq 6 \text{ cm}^3$ die Höhe des Gleason-Scores, der Lymphknotenstatus, die Tumorlokalisierung und nicht organbegrenzte Tumoren mit der Wahrscheinlichkeit einen biochemischen Progress zu erleiden, assoziiert war. Der präoperative PSA-Wert, das Patientenalter, das Prostatagewicht und das klinische TNM-Stadium zeigten keinen deutlichen Einfluss.

Beim Vergleich der Ergebnisse von Noguchi et al. [34] und der in dieser Arbeit durchgeführten Analyse sind diese doch recht widersprüchlich. In der hier durchgeführten Studie könnte gezeigt werden, dass die Höhe des präoperativen PSA-Wertes mit dem progressfreien Überleben assoziiert ist. Dieser Unterschied im Ergebnis der beiden Studien hat wahrscheinlich mehrere Gründe. Einer davon ist die unterschiedliche Zusammensetzung beider Kollektive. Noguchi et al. [34] betrachteten lediglich ein relativ kleines Kollektiv mit einem großen Tumolvolumen und schlechten Prognosefaktoren.

In vorliegender Studie wurde hingegen ein wesentlich größeres Kollektiv ohne Ausschlusskriterien analysiert. Bei Patienten mit großem Tumor- bzw. Prostatavolumen sollte, immer auch an eine zusätzlich vorliegende benigne Prostatahyperplasie (BPH) gedacht werden. Da eine BPH auch einen PSA-Anstieg verursachen kann, ist die Höhe des präoperativen PSA-Wertes nicht zwingend karzinomspezifisch. Diese Tatsache kann das Ergebnis einer Analyse verfälschen. Der durchschnittliche PSA-Wert lag bei Noguchi et al. [34] bei 21,1 ng/ml. In dieser Arbeit betrug der durchschnittlich PSA-Wert lediglich 13,72 ng/ml. Sobald der präoperative PSA-Wert eine bestimmte Höhe bzw. Schwelle (11 ng/ml) überschritten hat, konnte kein weiterer PSA-Cutoffwert mehr gefunden werden, welcher einen

deutlichen Unterschied bezüglich des progressfreien Überlebens aufwies. Vielleicht haben Noguchi et al. [34] mit ihrem Kollektiv diese Schwelle überschritten und konnten aus diesem Grund keine Assoziation zwischen präoperativem PSA-Wert und dem biochemischen progressfreien Überleben finden.

Die Studie von Zwergel et al (09.2005) [44] beschäftigte sich ebenfalls mit der prognostischen Bedeutung des präoperativen PSA-Werts für radikal prostatektomierte Patienten. Die Bedeutung hoher präoperativer PSA-Werte standen dabei im Vordergrund. Die retrospektive Analyse umfasste 204 Männer, die sich zwischen 1985 und 2004 einer RPX unterzogen hatten und bei denen präoperative PSA-Werte von mehr als 20 ng/ml festgestellt worden waren. Zum Zeitpunkt der Operation lag das mediane Patientenalter bei 64 Jahren. Das mittlere Follow-up lag bei 42 Monaten. In dieser Studie wurden vorrangig die Gesamtüberlebensraten, tumorspezifischen und PSA-progressfreien Überlebensraten ermittelt. Das mediane PSA-progressfreie-Überleben lag bei 111 Monaten. Dies entsprach einer progressionsfreien Überlebensrate nach 5 Jahren von 71% und nach 10 Jahren von 49%. Die Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren lag bei 84% und die tumorspezifische Überlebensrate nach 5 Jahren sogar bei 93%. Zudem konnten Zwergel et al. [44] einen PSA-Schwellenwert 32 ng/ml identifizieren, bei dem eine deutlich schlechtere Prognose vorlag. Anhand von diesen Ergebnissen erschien den Autoren eine RPX, auch bei hohen präoperativen PSA-Werten, noch gerechtfertigt. Der Vergleich der Studie von Zwergel et al [44] mit der in dieser Arbeit durchgeführten Analyse ist nicht so einfach. Zwar war der Follow-up Zeitraum in etwa derselbe, dennoch unterscheiden sich die beiden Kollektive grundlegend. In vorliegendem Kollektiv hatten 694 Patienten einen präoperativen PSA-Wert von ≥ 20 ng/ml. Den Schwellenwert von 32 ng/ml, für Patienten mit PSA-Werten > 20 ng/ml, der bei Zwergel et al. [44] beschrieben wurde, konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Der obere PSA-Cutoff (Schwellenwert) in dieser Analyse lag bei 11 ng/ml. Für die 1664 Patienten mit einem PSA > 11 ng/ml und für die 694 Patienten mit einem PSA > 20 ng/ml, konnten keine weiteren PSA-Cutoffs gefunden werden. Zudem gab es Unterschiede zwischen den Studien bezüglich der PSA-progressfreien-Überlebensrate. Die progressfreie Überlebensrate nach 5 Jahren für präoperative PSA-Werte von > 11 ng/ml betrug in vorliegender Analyse 58,5%. Zwergel et al. [44] beschrieben dagegen für ihr Kollektiv eine wesentlich höhere

progresssfreie Überlebensrate von 71% nach 5 Jahren, obwohl sie ausschließlich Patienten mit PSA-Werten von > 20 ng/ml betrachteten.

Bedauerlicherweise haben Zwergel et al. [44] in ihrer Arbeit den medianen PSA-Wert bzw. die Verteilung der PSA-Werte im Gesamtkollektiv nicht angegeben. Somit war nicht ersichtlich, wie hoch die PSA-Werte in ihrem Kollektiv wirklich lagen. Es wurde auch nicht beschrieben, ob eine Lymphadenektomie durchgeführt worden war, und ob es Patienten gab, die einen positiven Lymphknotenstatus aufwiesen. Ebenso wäre für die Interpretation der Ergebnisse wichtig gewesen, ob es Patienten gab, die adjuvant therapiert worden waren. Patienten mit postoperativem positivem Lymphknotenstatus, die adjuvant behandelt wurden, hatten eine geringere PSA-Progress-Wahrscheinlichkeit, als Patienten die ebenfalls einen postoperativen positiven Lymphknotenstatus aufwiesen aber nicht adjuvant therapiert worden sind. Dies konnten Zincke et al. [43] in ihrer Arbeit, welche 2001 im Journal of Urology veröffentlicht wurde, deutlich zeigen. Aus diesen Gründen ist der gefundene Cutoff-Wert von 32 ng/ml von Zwergel et al. [44] nicht unbedingt auf das in dieser Studie analysierte Patientenkollektiv übertragbar.

Stamey et al. (01.2002) [39] konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass sich schon ab einem präoperativen PSA-Wert von 7 ng/ml die Prognose für RPX-Patienten deutlich verschlechtert. Dieses Kollektiv bestand aus 875 Männern, die im Zeitraum zwischen 1984 und 1997 radikal prostatektomiert wurden. Der PSA Wert bei Diagnose lag bei 784 Patienten zwischen 2 ng/ml bis hin zu 22 ng/ml. Nur diese Patienten wurden in die Analyse einbezogen. Die 91 radikal prostatektomierten Patienten, deren präoperativer PSA-Wert > 22 ng/ml war, wurden aus dieser Studie ausgeschlossen. Das Follow-up betrug für 406 Patienten mehr als 3 Jahre. In dieser Arbeit wurden ausschließlich RPX-Patienten berücksichtigt, deren klinisches Tumorstadium im Bereich von T1c bis T2c lag. Stamey et al. [39] konnten nicht nur zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit einen PSA-Progress zu erleiden, ab einem präoperativen PSA von 7 ng/ml deutlich erhöht war. Sie konnten auch zeigen, dass es eine Assoziationen zwischen der Höhe des präoperativen PSA und der Tumormorphologie besteht. Die Wahrscheinlichkeit für ein großes Tumolvolumen, einen hohen Gleason-Score und die Wahrscheinlichkeit einer Kapselpenetration ist, ab einem präoperativen PSA-Wert von 7 ng/ml, deutlich erhöht.

Der von Stamey et al. [39] gefundene Cutoff-Wert von 7 ng/ml liegt genau zwischen den in dieser Arbeit errechneten Werten von 4,5 ng/ml und 11 ng/ml. Die Unterschiede in der Höhe der PSA-Cutoffwerte könnte auf Grund der unterschiedlich zusammengesetzten Kollektive zustande kommen. Kollektive aus den USA unterscheiden sich von deutschen Kollektiven dadurch, dass in angloamerikanischen Ländern ein PCA-Screening durchgeführt wird. Durch das PCA-Screening können Prostatakarzinome früher und in der Regel bei niedrigeren PSA-Werten erkannt werden. Stamey et al. [39] verwendeten in ihrer Arbeit ausschließlich RPX-Patienten mit präoperativen PSA-Werten von ≤ 22 ng/ml. Höhere PSA-Werte wurden von den Autoren nicht berücksichtigt. Die in dieser Arbeit erhobenen Daten wiesen einen wesentlich höheren PSA-Range auf, der von 0,1 ng/ml bis 148,0 ng/ml reicht. Somit ist ein genauer Vergleich der Ergebnisse beider Arbeiten relativ schwierig.

In einer Studie von Moul et al. [33], erschienen im Oktober 1995, konnte gezeigt werden, dass bei afroamerikanischen Männern Prognoseparameter, wie der PSA-Wert, anders interpretiert werden müssen. Afroamerikaner zeigen gegenüber Männern mit weißer Hautfarbe, trotz gleichwertiger Prognosefaktoren, ein wesentlich höheres Progressrisiko.

Dennoch konnten in den Arbeiten von Stamey et al [39] und von Zwergel et al. [44] gezeigt werden, dass die Höhe des präoperativen PSA-Wertes ein durchaus zuverlässiger Prognosefaktor für das progressfreie Überleben darstellt. Außerdem bestätigten Stamey et al. [39], dass sich ab einem bestimmten PSA-Wert (7 ng/ml bzw. 11 ng/ml) die Tumoreigenschaften, wie Gleason Score, T-Stadium oder Organbegrenzung deutlich verschlechtern.

O'Brien et al. (01.2004) [36], die sich ebenfalls mit der Bedeutung hoher präoperativer PSA-Werte beschäftigt haben, zeigten, dass für Patienten mit PSA-Werten von > 25 ng/ml, einem Gleason Score über 7 und einem T-Stadium größer T1c, eine radikale Prostatektomie nicht mehr gerechtfertigt ist. In der von ihnen zwischen Mai 1990 und Dezember 1998 durchgeführten Studie, wurden 162 PCA-Patienten untersucht, die eine radikale retropubische Prostatektomie (RRP) erhielten. Nur 35 Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von ≥ 15 ng/ml wurden zur Analyse herangezogen. Das Mindest-Follow-up betrug in dieser Studie 2 Jahre, das mittlere Diagnosealter lag bei 62,3 Jahren und der mittlere PSA betrug 25,46 ng/ml. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt, eine Gruppe, die während des

Beobachtungszeitraum einen PSA-Progress entwickelten (59%) und eine Gruppe, die keinen PSA-Progress (41%) entwickelten. Die mittlere Zeit bis zum Entwickeln eines PSA-Progresses betrug 16 Monate. Beide Gruppen wiesen einen deutlichen Unterschied bezüglich des mittleren PSA-Wert und Verteilung der T-Stadien, sowie des Gleason-Scores, auf. Die Gruppe ohne Progress hatte einen mittleren PSA-Wert von 18,8 ng/ml und die Gruppe mit PSA-Progress einen mittleren PSA-Wert von 28,9 ng/ml. Der mittlere Gleason-Score unterschied sich in beiden Gruppen nur unwesentlich. In der ersten Gruppe lag er bei 6,1 und in der zweiten bei 6,7. Aufgrund dieses Ergebnisses zogen die Autoren die Schlussfolgerung, dass nur PCA-Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von > 25 ng/ml, einem Gleason von ≤ 7 und einem T1c Stadium, einer radikalen retropubischen Prostatektomie (RRP) unterzogen werden sollten.

Diese Aussage konnten Brandli et al. (05.2003) [7] in ihrer Studie widerlegen. Sie untersuchten 50 PCA Patienten, die sich alle einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Ihr Kollektiv umfasste nur Patienten mit präoperativen PSA-Werten zwischen 20 und 100 ng/ml. Das Mindest-Follow-up betrug 2 Jahre und das Follow-up lag im Median bei 54 Monaten. Der durchschnittliche präoperative PSA-Wert wurde mit 37,9 ng/ml errechnet. Sie bestimmten die Wahrscheinlichkeit eines biochemisch progressfreien Überlebens für das Gesamtkollektiv. Ferner wurden Überlebenswahrscheinlichkeiten für Patienten mit PSA-Werten in folgenden Bereichen bestimmt: Werte zwischen 20 und 29 ng/ml, Werte zwischen 30 und 39 ng/ml, Werte zwischen 40 und 49 ng/ml und für Patienten mit Werten über 50 ng/ml. Die Wahrscheinlichkeit für ein biochemisch progressfreies Überleben nach 3 Jahren betrug für das Gesamtkollektiv 60%, nach 5 Jahren noch 48%. Bei Patienten mit sehr hohen präoperativen PSA-Werten von ≥ 50 ng/ml, betrug die Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren immer noch über 40%. Aufgrund dieser Wahrscheinlichkeiten rechtfertigten Brandli et al. [7] radikale Prostatektomien auch bei hohen präoperativen PSA-Werten.

Im Vergleich zu vorliegender Analyse mit 4321 Patienten, war die Anzahl der untersuchten Patienten in den Studien von Brandli et al. [7] (50 Patienten) und von O'Brien et al. [36] (162 Patienten) sehr gering. Da in beiden Studien nur Patienten mit hohen präoperativen PSA-Werten bzw. mit PSA-Werten > 11 ng/ml analysiert wurden, war es den Autoren nicht möglich eine Aussage bezüglich möglicher Cutoff-

Werte bei niedrigen PSA-Werten zu machen. In der Arbeit von O'Brien et al. (01.2004) [36] konnte dennoch gezeigt werden, dass Patienten mit präoperativen PSA-Werten von > 25 ng/ml eine schlechtere Prognose haben, als Patienten mit PSA-Werten von ≥ 15 ng/ml und ≤ 25 ng/ml.

Beim Vergleich der errechneten progressfreien Überlebensraten von Brandli et al. (05.2003) [7] mit denen in dieser Arbeit erhobenen Daten, ist die progressfreie Überlebensrate nach 5 Jahren, für hohe PSA-Werte, in vorliegender Studie (58%) wesentlich besser, als in der Studie von Brandli et al. [7] (48%). Dieser Unterschied könnte dadurch zustande kommen, dass die Autoren von Brandli et al. [7] nur Patienten mit einem PSA ≥ 20 ng/ml betrachteten, wohingegen in der hier erhobenen Analyse, die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, für Patienten mit einem PSA > 11 ng/ml berechnet wurde. Brandli et al. machen [7] keine Aussage bezüglich adjuvanter Therapien. Es ist damit zu rechnen, dass Patienten mit pT3 bzw. pT4 Tumoren die adjuvant behandelt werden, eine bessere progressfreie Überlebenswahrscheinlichkeit haben gegenüber den Patienten, die mit dem selben Tumorstadium, nicht adjuvant therapiert werden. Die Autoren von Vicini et al [41] (Juli 1999) und die Autoren von Zincke et al. [43] (Journal of Urology Dezember 2001) konnten genau dies in ihren Arbeiten zeigen. Sie konnten zeigen, dass Patienten mit schlechten Prognosefaktoren, z.B. einem hohen präoperativen PSA-Wert oder pT3 oder pT4 Tumoren, eine höhere progressfreie Überlebenswahrscheinlichkeit haben, wenn sie adjuvant mit einer Hormontherapie oder einer Radiatio behandelt wurden.

Die Arbeitsgruppe von Shekarriz et al. [37] untersuchte 2001 in ihrer Studie 585 RPX Patienten mit präoperativen PSA-Werten von 0,1 ng/ml bis 10 ng/ml. In dem von ihnen untersuchten Kollektiv stellte sich heraus, dass Patienten mit präoperativen PSA-Werten von $\leq 4,0$ ng/ml eine signifikant höhere progressfreie Überlebensrate besaßen. Das Follow-Up betrug im Median 42,4 Monate. Im Durchschnitt betrug der PSA-Wert 6,16 ng/ml. Das Kollektiv bestand aus 231 Afroamerikanern und 354 weißen US-Amerikanern. Patienten, die eine neoadjuvante bzw. eine adjuvante Hormon- oder Strahlentherapie erhielten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Ein PSA Progress lag in dieser Studie vor, wenn der postoperative PSA-Wert, in einer alle 3 Monate durchgeführten Nachsorgeuntersuchung, einmalig über 0,4 ng/ml angestiegen war. Diese Definition des PSA-Progresses unterscheidet sich von der Definition, welche in dieser Analyse angewandt wird (siehe 2.3 Nachsorge). Im

Gesamtkollektiv lag die PSA progressfreie Überlebensrate nach 5 Jahren bei 87%. Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von ≤ 4 ng/ml hatten eine Überlebensrate von 95,5% und bei Patienten mit PSA-Werten von > 4 ng/ml lag die progressfreie Überlebensrate bei etwa 80%. Außerdem konnte gezeigt werden, dass erst ab einem PSA-Wert von > 7 ng/ml die präoperativ ermittelten pathologischen Parameter, wie z.B. der Gleason-Score oder das Grading, eine Aussage über den progressfreien Verlauf zuließen. Vergleicht man die Ergebnisse dieser Studie mit den Ergebnissen hier vorliegender Studie, fällt auf, dass die ermittelten Cutoffwerte von 4,0 ng/ml bzw. von 4,5 ng/ml fast identisch sind. Auch die errechneten progressfreien Überlebensraten nach 5 Jahren sind in beiden Arbeiten fast gleich. In vorliegender Arbeit wurde, im Gegensatz zur der Arbeit von Shekarriz et al. [37], ein weiteren Cutoff-Wert bei 11 ng/ml gefunden. Außerdem konnte in dieser Analyse gezeigt werden, dass sich die pathologischen Parameter erst ab einem PSA-Wert von > 11 ng/ml deutlich verschlechtern. Die geringen Abweichungen der Cutoffwerte können daraus resultieren, dass das in dieser Arbeit untersuchte Kollektiv einen wesentlich größeren PSA-Range aufweist. In dem erhobenen Kollektiv dieser Arbeit wurden außerdem auch adjuvant behandelte und nur Weiße Patienten berücksichtigt.

Die Autoren von Andersson et al. [1] konnten in ihrer Analyse einen ähnlichen Cutoffwert wie in vorliegender Studie berechnen. In ihrer Arbeit beschrieben sie einen PSA-Cutoffwert von 10 ng/ml. Die Studie von Andersson et al. [1] umfasste 105 RPX Patienten, welche nicht adjuvant oder neoadjuvant behandelt wurden. Ein PSA-Progress lag vor, wenn der postoperative PSA über 0,6 ng/ml anstieg. Der mittlere PSA-Wert lag in dieser Studie bei 11,7 ng/ml, bei einem PSA Range von 0,39 – 59 ng/ml. Sechs Patienten hatten einen PSA-Wert zwischen 20 und 40 und fünf Patienten hatten ein PSA-Wert von größer als 40 ng/ml. Als Ergebnis ihrer Studie konnten sie zeigen, dass ab einem präoperativen PSA-Wert von > 10 ng/ml eine deutlich schlechtere progressfreie Überlebensrate bestand. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag für Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von < 10 ng/ml bei etwa 77%. Die in vorliegender Studie errechneten progressfreie Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert zwischen 4,5 und ≤ 11 ng/ml lag bei 71,5%.

Der Unterschied zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten, die von Andersson et al. [1] und denen in dieser Studie ermittelten, ist vermutlich auf die

unterschiedlichen Patienten Kollektive zurückzuführen. In hatten in vorliegender Analyse umfasste das Kollektiv 4231 Patienten. Bei 2342 RPX Patienten lag der präoperativen PSA-Wert bei ≤ 10 ng/ml. In der Studie von Andersson et al. [1] umfasste das gesamte Kollektiv gerade mal 105 RPX Patienten. Der Unterschied der progressfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten könnte auch an den unterschiedlichen Definitionen des PSA-Progresses liegen. Ein sogenannter PSA-Progress lag in dieser Studie dann vor, wenn bei zwei aufeinanderfolgenden Nachsorgeuntersuchungen ein PSA-Wert von $> 0,2$ ng/ml gemessen wurde. Die Autoren von Andersson et al. [1] werteten einen PSA-Progress erst ab einer PSA-Höhe von 0,6 ng/ml. Auch die Tatsache, dass adjuvant behandelte RPX-Patienten aus der Studie von Andersson et al. [1] ausgeschlossen wurden, hatte Einfluss auf deren Ergebnis.

Auch Freedland et al. [17] konnten in ihrem untersuchten Kollektiv eine deutlich bessere biochemische progressfreie Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit präoperativen PSA-Werten von < 10 ng/ml feststellen. Außerdem konnten sie, in der im Oktober 2005 im Journal of Urology veröffentlichten Arbeit, zeigen, dass die Höhe des PSA-Wertes mit dem klinischen Tumor-Grading und mit der klinischen TNM-Klassifikation assoziiert ist. Dazu untersuchten Freedland et al. [16] 2312 Patienten, die im Zeitraum von 1992 bis 2004 am Johns Hopkins Hospital in Baltimore radikal prostatektomiert worden sind. Alle adjuvant behandelten Patienten (4) wurden nicht in die Studie mit aufgenommen. Der größte Teil der Patienten (1902) hatte einen präoperativen PSA-Wert von < 10 ng/ml. 346 Patienten hatten einen PSA-Wert zwischen 10 ng/ml und 19.9 ng/ml. Einen PSA-Wert von ≥ 20 ng/ml hatten 64 Patienten. Die progressfreie Überlebensrate nach 5 Jahren betrug für Patienten mit PSA-Werten von < 10 ng/ml 94%, für Patienten mit PSA-Werten von 10 - 19.9 ng/ml 77% und für Patienten mit PSA-Werten von ≥ 20 ng/ml - 53%. Die Autoren von Freedland et al. [17] legten ihre PSA-Cutoffwerte im Vorfeld auf 10 ng/ml bzw. 20 ng/ml fest.

Das Ergebnis ihrer Studie zeigte bei einem PSA-Wert von 10 ng/ml ein deutlichen Unterschied in der progressfreien Überlebenswahrscheinlichkeit. Freedland et al. [17] haben in ihrem Kollektiv allerdings nicht nach weiteren Cutoffs für Patienten mit präoperativen PSA-Werten von < 10 ng/ml gesucht. Vergleicht man nun die progressfreien Überlebensraten nach fünf Jahren aus der Arbeit von Freedland et al.

[17] mit denen vorliegender Arbeit, stellt man einen deutlichen Unterschied fest. Die progressfreie Überlebensrate nach 5 Jahren betrug in dieser Arbeit für Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von $> 4,5 - 11$ ng/ml nur 71,5%. Freedland et al. [17] konnten im Gegensatz dazu eine progressfreie Überlebensrate von 94% für Patienten mit PSA-Werten von < 10 ng/ml ermitteln. Vergleicht man aber nun die progressfreien Überlebensraten für Patienten mit hohen präoperativen PSA-Werten, ist das Ergebnis annähernd gleich. In dieser Analyse wurde für Patienten mit PSA-Werten von > 11 ng/ml eine progressfreie Überlebensrate nach fünf Jahren von 58,5% ermittelt. Freedland et al. [17] konnten für Patienten mit PSA-Werten von ≥ 20 ng/ml eine progressfreie Überlebensrate von 53% errechnen. Ein weiterer Punkt in dem sich die beiden Arbeiten unterscheiden ist, dass Freedland et al. [17] in ihrer Arbeit zeigen konnten, dass Tumoreigenschaften wie Grading oder Organbegrenzung schon bei PSA-Werten von < 10 ng/ml mit der PSA-Werthöhe assoziiert sind. In der vorliegenden Studie konnte dies nicht bestätigt werden. Die Unterschiede beider Arbeiten resultieren hauptsächlich aus den unterschiedlichen Kollektiven. Der Anteil hoher PSA-Werte war im hier analysierten Kollektiv wesentlich größer. Bei Freedland et al. [17] besaßen nur 64 Patienten einen präoperativen PSA-Wert von ≥ 20 ng/ml. Außerdem wurden in der vorliegenden Studie auch adjuvant behandelten Männer in die Analyse mit einbezogen (673 Patienten). Der Anteil an Patienten mit positivem Lymphknotenstatus liegt bei Freedland et al. [17] bei ca. 3,4% (80 Patienten). Der höhere Anteil an Patienten mit positiven Lymphknotenstatus von 9,5 % (403 Patienten) in dieser Analyse trägt mit dazu bei, dass die Ergebnisse beider Studien unterschiedlich ausfallen.

Im Gegensatz zu den bisher diskutierten Arbeiten konnten die Autoren von Gonzalez et al. [19] (05.2004) einen Cutoffwert von 20 ng/ml ermitteln. In der im Mai 2004 im Journal of Urology erschienenen Arbeit wurden retrospektive die Daten von 5534 radikal retropubisch prostatektomierten Patienten erhoben. Von diesen 5534 Männern entwickelten 857 in einem Zeitraum von 15 Jahren einen PSA-Progress und nur dies floss in die Analyse mit ein. 550 Patienten erhielten eine adjuvante Bestrahlung und 66 eine adjuvante Hormontherapie. Das mittlere Follow-up lag bei 70 Monaten. Gonzalez et al. [19] teilte die Patienten in fünf verschiedene PSA-Gruppen ein. In der ersten Gruppe waren nur Patienten, die einen präoperativen PSA-Wert von $< 2,6$ ng/ml hatten. In der zweiten Gruppe waren Patienten mit PSA-

Werten von 2,6 – 4,0 ng/ml und in der dritten waren es Patienten mit PSA-Werten von 4,1 – 10,0 ng/ml. Die vierte Gruppe bestand aus Patienten mit PSA-Werten von 10,1 – 20,0 ng/ml und in der fünfte Gruppe waren nur Patienten deren PSA-Werte größer 20,0 ng/ml waren. Die dritte Gruppe (4,1 – 10) war die größte und bestand aus 439 Patienten. 115 Patienten hatten einen PSA von > 20 ng/ml. Nachdem sie die Gruppen untereinander verglichen hatten, konnten sie zeigen, dass bei Patienten mit PSA-Werten von > 20,0 ng/ml die mediane Zeit bis zum Nachweis eines PSA-Progresses deutlich kürzer war, als bei Patienten mit PSA-Werten von < 20,0 ng/ml. Zwischen den anderen Gruppen konnten sie keinen deutlichen Unterscheid zeigen. Die vorliegende Studie ist mit der Studie von Gonzalez et al. [16] schwer zu vergleichen. Gonzalez et al. [16] betrachteten in ihrer Arbeit nur Patienten bei denen ein PSA-Progress nachgewiesen wurde. Im Gegensatz dazu wurden in vorliegender Analyse auch Patienten betrachtet, die nie bzw. noch keinen biochemischen Progress bekommen haben. Dadurch konnten Gonzalez et al. [16] keine Aussage bezüglich der PSA-progressfreien Überlebenswahrscheinlichkeit treffen. Außerdem wurden bei Gonzalez et al. [16] die PSA-Wertgruppen bzw. die Cutoffwerte schon im Vorfeld der Studie festgelegt. Beide Kollektive verhalten sich im Bereich von hohen PSA-Werten sehr ähnlich. Der Anteil präoperativer PSA-Werte von > 20 ng/ml ist in beiden Analysen etwa gleich groß. Bei Gonzalez et al. [16] entsprach der Anteil der Patienten mit PSA-Werten von > 20 ng/ml etwa 13%. In vorliegender Arbeit lag der Anteil bei ca. 16%. Gonzalez et al. [16] konnten in ihrer Studie zeigen, dass der präoperative PSA-Wert deutlich mit dem biochemischen progressfreien Überleben assoziiert ist.

In der Arbeit von Cheng et al. [12] zeigten die Autoren, dass nicht der präoperative PSA-Wert der beste Prädiktor für einen PSA-Progress ist, sondern der Gleason-Score. In der im März 2005 im Journal of Clinical Oncology erschienenen Arbeit, konnten die Autoren zeigen, dass Patienten, die in ihrer Gleason-Score-Formel eine 4 und/oder eine 5 als Summanden hatten, ein signifikant höheres Risiko haben, einen PSA-Progress zu erleiden, als die Patienten deren Gleason-Score Summanden < 4 waren. In dieser Studie wurden 364 radikal prostatektomierte Männer untersucht. Das mittlere Follow-up lag bei 14 Monaten. 20% der Patienten hatten einen Gleason-Score Summanden von 4 und 10% der Patienten hatten einen Summanden von 5. Der präoperative PSA Range reichte von 0,3 ng/ml bis 150

ng/ml. Cheng et al. [12] errechneten für ihr Kollektiv nicht nur, dass Patienten mit Gleason-Score Summanden von 4 und/oder 5 ein höheres Risiko für einen PSA-Progress haben, sondern auch, dass für diese Patienten der Gleason-Score ein besserer Prädiktor für einen möglichen PSA-Progress ist, als der präoperative PSA-Wert. Vergleicht man in vorliegender Arbeit die Verteilung der PSA-Werte im Gesamtkollektiv mit der Verteilung des Gleason-Score im Gesamtkollektiv, erkennt man, dass hauptsächlich Patienten mit einem PSA-Wert von > 11 ng/ml einen Gleason-Score Summanden von ≥ 4 haben. In vorliegender Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von > 11 ng/ml die Wahrscheinlichkeit eines PSA-Progresses ähnlich ist. Cheng et al. [12] konnten zeigen, dass für solche Patienten mit hohen PSA-Werten der Gleason-Score eine genauere Risikoabschätzung ermöglicht. Die Autoren von Cheng et al. [12] haben keine Aussage über das PSA-progressfreie-Überleben gemacht. Zu beachten ist, dass der Gleason-Score immer von der subjektiven Meinung des Pathologen abhängt.

Zur Abschätzung eines PSA-Progresses bzw. zur richtigen Interpretation von Prognoseparametern sollte immer auch in Betracht gezogen werden, ob der Patient nach einer RPX eine adjuvante Therapie erhält. Adjuvant behandelt werden solche Patienten, die postoperativ ein pT3 und/oder ein pN1-Tumorstadium aufweisen. Die Arbeitsgruppe von Vicini et al. [41] konnte zeigen, dass eine adjuvant durchgeführte Strahlentherapie bei Patienten mit positivem Lymphknotenstatus einen günstigen Einfluss auf die biochemische rezidivfreie Überlebensrate zeigt. Auch ein adjuvanter Hormonentzug zeigt führt zu einer verringerten Wahrscheinlichkeit, einem biochemischen oder klinischen Progress zu unterliegen. Dies belegten die Autoren Zincke et al. [43] in ihrer Untersuchung an Patienten aus der Mayo-Klinik in Minnesota. In dieser Studie konnten sie zeigen, dass nicht nur die Wahrscheinlichkeit eines biochemischen Progresses deutlich sinkt, sondern auch, dass die Rate der Patienten, die an einem Prostatakarzinom starben, abnimmt.

In dieser Studie wurde die Cutoff-Suche bzgl. der adjuvanten Therapie adjustiert. Dabei verschob sich der obere Cutoff-Wert von 11 ng/ml auf 11,5 ng/ml. Der untere Cutoff-Wert von 4,5 ng/ml änderte sich nicht. In dieser Studie wurde bei ca. 24 % Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert > 11 ng/ml eine adjuvante Therapie

durchgeführt. Im Gegensatz dazu wurden nur ca. 11% der Patienten mit PSA-Werten ≤ 11 ng/ml adjuvant therapiert. Dies zeigt, dass anteilmäßig Patienten mit hohen PSA-Werten und schlechten Tumorstadien adjuvante therapiert werden. In den Arbeiten von Vicini et al. [41] und Zincke et al. [43] konnte gezeigt werden, dass gerade diese Patienten von adjuvanten Therapie deutlich profitieren. Dennoch hatte die Adjustierung bzgl. der adjuvanten Therapie lediglich eine Änderung des Cutoff-Wertes von 0,5 ng/ml bewirkt.

Um eine genauere Prognose für alle Patienten zu erhalten, wurden verschiedene Risikostratifizierungsmodelle bzw. präoperative Nomogramme zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit eines PSA-Progresses entworfen. So haben z.B. die Autoren Freedland et al. [16] ein Modell entwickelt, bei dem sie die Patienten in low, intermediate, high und very-high Risikogruppen unterteilten. Zur Validierung ihres Modells untersuchten sie 459 RPX-Patienten. Die Parameter, die sie zur Risikoabschätzung herangezogen haben, waren der präoperative PSA-Wert, der Gleason-Score und das T-Stadium. Es wurde jedem Parameter ein Punktwert von null, eins oder zwei zugeteilt. Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von < 10 ng/ml bekamen für den Parameter PSA 0 Punkte. Wenn der PSA zwischen 10 ng/ml und 20 ng/ml lag, bekamen sie einen Punkt. Wenn der PSA-Wert größer als 20 ng/ml war, gab es zwei Punkte. Dasselbe wurde für den Gleason-Score (<7 , $=7$, >7) und für das T-Stadium (T1c/T2a, T2b, T2c/T3) gemacht. So lag die maximale Punktzahl, die ein Patient erreichen konnte, bei 6 Punkten. Anhand der Punktwerte wurden die Patienten in die Risikogruppen eingeteilt. Patienten mit 0 Punkten kamen in die low-risk-Gruppe, Patienten mit 1 Punkt in die intermediate-risk-Gruppe, mit 2 bis 3 Punkten in die high-risk-Gruppe und Patienten mit 4 bis 6 Punkten kamen in die very-high-risk-Gruppe. Freedland et al. [16] konnten zeigen, dass die einzelnen Gruppen untereinander ein deutlich unterschiedliches progressfreies Überleben aufwiesen. Daraus folgt, dass die Höhe des PSA-Wertes, der Gleason-Score und das T-Stadium deutlich mit der progressfreien Überlebenszeit assoziiert sind. Interessant hierbei ist, dass nur Patienten mit präoperativen PSA-Werten von > 10 ng/ml, Punktwerte für den Parameter PSA zugeteilt bekommen haben. Somit wurde schon im Voraus willkürlich ein Cutoff bei 10 ng/ml bzw. bei 20 ng/ml gesetzt. Patienten, die einen präoperativen PSA-Wert von < 10 ng/ml hatten, wurde kein Punktwert zugewiesen. Dies gilt auch für Patienten mit einem Gleason-Score < 7 . Dadurch ist eine genauere

Differenzierung innerhalb dieser Patientengruppe mit niedrigen präoperativen PSA-Werten und gut differenzierten Tumoren kaum möglich.

Kattan et al. [27] erstellte ein Nomogramm, welches eine noch genauere Vorhersage für die Wahrscheinlichkeit eines PSA-Progresses erlaubt. Die im Mai 1998 im Journal of National Cancer Institute veröffentlichte Studie umfasste 983 RPX Patienten. Die verwendeten Parameter waren dieselben wie bei Freedland et al. [16]. Das Follow-up betrug im Median 30 Monate. Der PSA-Range umfasste Werte von 0,1 ng/ml bis 100,0 ng/ml. Die meisten Patienten (472) hatten einen PSA-Wert zwischen 4,1 ng/ml und 10,0 ng/ml. 107 Patienten hatten einen PSA-Wert von > 20 ng/ml.

Zur Abschätzung der Progresswahrscheinlichkeit wurden, wie schon bei Freedland et al. [16], Punkte verteilt. Für den präoperativen PSA-Wert wurden maximal 100 Punkte, für den Gleason-Score maximal 50 Punkte und für das TNM-Stadium wurden ebenfalls maximal 50 Punkte vergeben. Im Unterschied zu Freedland et al. [16] wurden Punkte bereits ab einen PSA-Wert von 0,2 ng/ml und ab einem Gleason-Score von 4 verteilt. Diese Punkte wurden alle zu einer Gesamtpunktzahl addiert. Mit dieser Gesamtpunktzahl konnte man dann mit Hilfe einer Tabelle, die anhand von den 983 untersuchten Patienten erstellt wurde, die progressfreie Überlebensrate nach fünf Jahren ablesen. Der Vorteil an diesem Nomogramm ist, dass auch niedrige präoperative PSA-Werte mit in die Beurteilung einfließen. Wie vorliegende Arbeit zeigte ändern sich schon ab einem präoperativen PSA-Wert von 4,5 ng/ml die Überlebensraten.

Die verschiedenen Populationen bzw. Kollektive, die in all diesen Studien herangezogen wurden, sind voneinander verschieden. Es ist schwer Studien aus verschiedenen Ländern, wie z.B. den USA und aus Deutschland zu vergleichen. Sie weisen vor allem Unterschiede in ihrer Zusammensetzung, in der PCA-Früherkennung bzw. Diagnostik und in der PCA-Therapie auf. In manchen Ländern wird ein PCA-Screening mit Hilfe des PSA-Wertes durchgeführt und somit schon Prostatakarzinome in frühen Stadien mit niedrigen PSA-Werten gefunden (wie z.B. in den USA). Es gibt Länder, die als Therapie der Wahl nicht die RPX sondern eine Bestrahlung bevorzugen. Auch die Zusammensetzung der Kollektive bezüglich Altersstruktur und ethnischer Herkunft ist von großer Bedeutung. So haben Afroamerikaner ein höheres Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken als

weiße Amerikaner (Pienta et al. [37]). Auch die familiäre Disposition spielt eine Rolle. Sie ist einer der größten Risikofaktoren.

Trotzdem konnten alle hier diskutierten Studien zeigen, dass der PSA-Wert ein wichtiger Marker bzw. Prognosefaktor für das PSA-progressfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie ist.

Der präoperative PSA-Wert gibt zwar einen Hinweis auf die progressfreie Überlebenszeit, dennoch müssen zur Abschätzung, ob eine RPX gerechtfertigt ist bzw. welche Prognose der Patient bei Diagnose zu erwarten hat, noch weitere Parameter bzw. Prognosefaktoren betrachtet werden. Die Höhe des Gleason-Scores, das klinische TNM-Stadium, das Tumor-Grading und das Diagnosealter haben auch einen Einfluss auf die Entscheidung, ob eine radikale Prostatektomie noch durchgeführt werden sollte. Aber auch andere Prädiktoren, die hier nicht diskutiert worden sind, spielen für die Prognoseabschätzung bzw. in der Indikationsstellung einer RPX eine wichtige Rolle. Das Tumor-Volumen, die Größe der BPH können Einfluss auf die Entscheidung haben, ob eine RPX durchgeführt werden sollte.

Spezielle PSA Diagnostiken wie z.B. der PSA-Quotient, welcher das Verhältnis von ungebundenem PSA zu Gesamt-PSA im Blutserum ist, die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit, der PSA-Wert bezogen auf das Tumor-Volumen oder die PSA-Dichtemessung sind wichtige Parameter, die allerdings in dieser Arbeit nicht betrachtet wurden. Es wäre interessant, in zukünftigen Fragestellungen die Beziehung bzw. Bedeutung dieser Parameter auf die progressfreie Überlebensrate zu klären.

Der Gleason-Score, der von vielen Autoren als wichtiger Prognosefaktor beschrieben wird, könnte in einer weiteren Studie noch genauer betrachtet werden. Möglicherweise hat der Gleason-Score auch einen Cutoff-Wert bei dem sich die progressfreie Überlebensrate deutlich verschlechtert. Interessant wäre auch, wie sich der Gleason-Score oder auch andere Prognosefaktoren im Bezug auf den PSA-Wert verhalten, d.h. gibt es eine deutliche Zunahme an z.B. GIII Tumoren ab einem bestimmten PSA-Wert.

5 Zusammenfassung

Einleitung:

Das Prostatakarzinom (PCA) ist inzwischen der häufigste maligne Tumor des Mannes. Nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts von 2006 erkrankten im Jahre 2005 rund 48.650 Männer an einem Karzinom der Prostata. Die Diagnose des Prostatakarzinoms ist seit der Einführung des Prostata Spezifisches Antigens (PSA), welcher einen hohen positiven prädiktiven Wert hat, wesentlich einfacher geworden. Der PSA-Wert wird aus einer einfachen Blutprobe gewonnen. Andere diagnostische Methoden, um ein PCA frühzeitig zu erkennen, sind die digitorektale Untersuchung und die bildgebende Darstellung der Prostata mittels transrektalem Ultraschall. Als wichtigste Prognosefaktoren gelten der PSA-Wert, das TNM-Stadium, das Tumolvolumen, das Grading und der histopathologische Gleason-Score. Der PSA-Wert unterliegt nur sehr geringen Laborschwankungen und ist deshalb eine sehr valide Messung.

Ziel vorliegender Studie war, die Identifikation eines Cutoff-Wertes für den präoperativen PSA-Wert bei radikal prostatektomierten Patienten, welcher mit einem deutlichen Unterschied im progressfreien Überleben assoziiert ist. Die so entstandenen Subgruppen sollten sich in der progressfreien Überlebenszeit deutlich unterscheiden. Daraus stellte sich die Frage; ob es einen präoperativen PSA-Wert gebe, ab dem eine RPX auf Grund der schlechten PSA-progressfreien Überlebenszeit nicht mehr zu rechtfertigen sei.

Material und Methoden:

Grundlage vorliegender Arbeit war ein nationales Kollektiv. Es wurden die Daten von 4231 Patienten nach RPX ausgewertet. Eine adjuvante Therapie erhielten 673 Patienten, 151 Patienten erhielten eine Radiatio und 430 Männer adjuvant einen Hormonentzug. Das mediane Diagnosealter lag bei 63 Jahren (35 – 81 Jahren). Das Follow-up betrug im Median 40 Monate (3-196 Monate). Postoperativ hatten 403 Patienten einen positiven Lymphknotenbefall. Der PSA-Wert lag im Median bei 9.2 ng/ml (0.1 – 148.0 ng/ml) und der durchschnittliche PSA-Wert war 13,72 ng/ml. Betrachtet man die Verteilung des PSA-Wertes, hatten die meisten Männer ein PSA-Wert im Bereich von 6 – 20 ng/ml (1276). Außerdem wurden für alle Patienten klinische Parameter wie der Gleason-Score, Organbegrenzung, Grading und pTNM-

Stadium analysiert. Die Suche nach präoperativen PSA-Cutoffwerten erfolgte mittels Classification and Regression Trees (CART). Dabei wurde der Log-Rank-Test zur Bewertung eines Cutoffs herangezogen und Hazard Ratios (HR) mit 95% Konfidenzintervall (KI) im Cox-Modell berechnet.

Ergebnisse:

Bei der Betrachtung aller 4231 Patienten zeigte sich bei einem PSA-Cutoff von 11 ng/ml ein deutlicher Unterschied im progressfreien Überleben. Es konnte für diesen Cutoff ein Hazard Ratio (HR) von 1.6 (95% KI 1.5 – 1.8, $p < 0.001$) ermittelt werden. Für die 2567 Patienten deren präoperativer PSA-Wert ≤ 11 ng/ml war, konnte ein weiterer PSA-Cutoff bei 4,5 ng/ml identifiziert werden. Hier lag das HR bei 1.4 (95% KI 1.1 – 1.7, $p = 0.002$). Für die 1664 Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von > 11 ng/ml konnten keine weiteren PSA-Cutoffs gefunden werden. Wenn die Cutoff-Suche bzgl. des Faktors adjuvante Therapie (Radiatio und Hormonentzug) adjustiert wird, verschiebt sich der obere Cutoff-Werte von 11 ng/ml auf 11,5 ng/ml. Der untere Cutoff-Wert von 4,5 ng/ml bleibt erhalten. Die progressfreie Überlebensrate nach 5 Jahren betrug für Patienten mit PSA-Werten von ≤ 4.5 ng/ml 79.8%, für Patienten mit PSA-Werten 4.6 – 11 ng/ml 71.5% und für Patienten mit einem PSA-Wert von > 11 ng/ml 58.5%. Die nach PSA-Cutoff geschichtete Auswertung anderer klinischer Parameter, wie z.B. Gleason-Score oder Organbegrenzung, zeigt, dass sich die klinischen Parameter erst ab dem PSA-Cutoff von 11 ng/ml deutlich verschlechtern. So lag der Anteil an Patienten mit einem Gleason-Score von 8 -10 bei PSA Werten von $\leq 4,5$ ng/ml bei 9,3% und bei PSA-Werten von 4.6 – 11 ng/ml bei ca. 10%. Bei Patienten mit PSA-Werten von > 11 ng/ml hatte sich der Anteil auf über 20% verdoppelt.

Schlussfolgerung:

Der PSA-Wert scheint ein guter Prognosemarker für radikal prostatektomierte Patienten zu sein, aber zur Risikoabschätzung oder Rechtfertigung einer Operation sollten noch andere Prognosefaktoren hinzugezogen werden wie z.B. der Gleason-Score oder das TNM-Stadium. Auch andere PSA Diagnostiken, die in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden, wie z.B. der PSA-Quotient oder die PSA-Dichte, könnten eine Bedeutung in der Abschätzung der progressfreien Überlebenszeit haben.

6 Literaturverzeichnis

1. Andersson J, Ekman P, Egevad L, Helström M: Relatively high risk of treatment failure after prostatectomy: Tumor grade, histopathological stage and the preoperative serum PSA level are key prognosticators; Section of Urology, Institution of surgical science, Karolinska Institute, Department of pathology, Karolinska Hospital and Department of Urology Karolinska Hospital, Stockholm Sweden; Scand J. Urol. Nephrol. 35: 453-458, (2001)
2. Baade PD, Coory MD, Aitken JF: International trends in prostate-cancer mortality: the decrease is continuing and spreading. Cancer Causes Control 15: 237-241 (2004)
3. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schonitzer D, Severi G, Robertson C, Boyle P: Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. Urology 58: 417-424 (2001)
4. Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh PC, Carmichael MJ, Epstein JI: Pathological features of hereditary prostate cancer. J. Urol.. 153: 987-992 (1995)
5. Bravo MP, Castellanos E, del Rey Calero J: Dietary factors and prostatic cancer. Urology International 46: 163-166 (1991)
6. Bertz J, Hentschel S, Hundsdörfer G, Kaatsch P, Katalinic A, Lehnert M, Schön D, Stegmaier C, Ziegler H: Prostata. In: Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg) Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends, 5. Auflage, Bezug über das Internet oder die Krebsregister der Länder, S.64-67 (2006)
7. Brandli D, Koch M, Foster R, Bihle R, Gardner T: Biochemical disease-free survival in patients with a high prostate-specific antigen level (20 – 100 ng/ml) and clinically localized prostate cancer after radical prostatectomy: Department of Urology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA
Br. J. Urol. International 92: 19-23 (2003)
8. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC: Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. J. Urol. 150: 797-802 (1993)

9. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW: Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *J. Am. Assoc.* 270: 948-954 (1993)
10. Catalona WJ, Smith DS: Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J. Urol.* 160: 2428-2434 (1998)
11. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J. Urol.* 151: 1283-1290 (1994)
12. Cheng L, Koch M, Juliar B, Daggy J, Foster R, Bihrlie R, Gardner T; The combined percentage of Gleason Patterns 4 and 5 is the best predictor of cancer progression after radical prostatectomy; Department of Pathology and Laboratory Medicine, Urology and Division of Biostatistics, Indiana University School of Medicine, Indianapolis; *Journal of Clinical Oncology* 23 (2005)
13. Ciatto S, Zappa M, Bonardi R, Gervasi G: Prostate cancer screening: the problem of overdiagnosis and lessons to be learned from breast cancer screening. *Eur. Journal Cancer* 36: 1347-1350 (2000)
14. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Tomaszewski JE, Wein A: The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. *J. Urol.* 160: 2096-2101 (1998)
15. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schröder FH, de Koning HJ: Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 95: 868-878 (2003)
16. Freedland S, Csathy G, Terris M, Kane Ch, Amling Ch, Presti J, Dorey F, Aronson W; Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason Grade and serum prostate specific antigen; Department of Urology, John Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland; *Journal of Urology* 17: 2215-2220 (2004)

17. Freedland S, Mangold L, Walsh P, Partin A; The postoperative specific antigen era is alive and well: Prostatic specific antigen and biochemical progression following radical prostatectomy; From The John Buchanan Brady Urological Institute, the Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland. *J. Urol.* 174:1276-1281 (2005)
18. Ghadirian P, Cadotte M, Lacroix A, Perret C: Family aggregation of cancer of the prostate in Quebec: the tip of the iceberg. *Prostate* 19: 43-52 (1991)
19. Gonzalez C, Roehl K, Antenor J, Blunt L, Han M, Catalona J; Preoperative PSA level significant associated with interval to biochemical progress after radical retroperitoneal prostatectomy; *J. Urol.* 171:1010-1016 (2004)
20. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, Ries LA, Merrill RM, Kaplan RS: Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J. Natl. Cancer Inst.* 91: 1017-1024 (1999)
21. Haukaas S, Halvorsen O, Daehlin L, Hostmark J, Akslen L: Is preoperative serum prostate-specific antigen level significantly related to clinical recurrence after radical retroperitoneal prostatectomy for localized prostate cancer? Department of surgical sciences, Section of Pathology and Section of Urology, Haukeland University Hospital of Bergen, Norway, August 2005 *Br. J. Urol. International.* 97, 51 – 55 (2003)
22. Heshmat MY, Kaul L, Kovi J, Jackson MA, Jackson AG, Jones GW, Edson M, Enterline JP, Worrell RG, Perry SL: Nutrition and prostate cancer: a case-control study. *Prostate* 6: 7-17 (1985)
23. Horninger W, Reissigl A, Rogatsch H, Volgger H, Studen M, Klocker H, Bartsch G: Prostate cancer screening in the Tyrol, Austria: experience and results. *Eur. Journal Cancer* 36: 1322-1335 (2000)
24. Horninger W, Berger A, Pelzer A, Klocker H, Oberaigner W, Schonitzer D, Severi G, Robertson C, Boyle P, Bartsch G: Screening for prostate cancer: updated experience from the Tyrol study. *Curr. Urol. Rep.* 5: 220-225 (2004)
25. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J. Urol.* 167: 528-534 (2002)

26. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M: Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.* 52: 23-47 (2002)
27. Kattan M, Eastham J, Stapleton A, Wheeler T, Scardino P; A preoperative Nomogram for disease recurrence following radical Prostatectomy for Prostate Cancer; Department of Pathology and Urology Baylor College of Medicine and Methodist Hospital Houston, Texas; *J. Natl. Cancer Inst.* 90: 766-71(1998)
28. Kupelian P, Katcher J, Levin H, Zippe C, Klein E: Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology* 48: 249-260 (1996)
29. Kupelian PA, Klein EA, Witte JS, Kupelian VA, Suh JH: Familial prostate cancer: a different disease? *J. Urol.* 158: 2197-2201 (1997)
30. Mettlin C, Murphy GP, Lee F, Littrup PJ, Chesley A, Babaian R, Badalament R, Kane RA, Mostofi FK: Characteristics of prostate cancers detected in a multimodality early detection program. The Investigators of the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 72: 1701-1708 (1993)
31. Morganti G, Gianferrari L, Cresseri A, Arrigoni G, Lovati G: Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate. *Acta Genet. Stat. Med.* 6: 304-305 (1956)
32. Morton MS, Griffiths K, Blacklock N: The preventive role of diet in prostatic disease. *Br. J. Urol.* 77: 481-493 (1996)
33. Moul J, Sesterhenn I, Connelly R, Douglas T, Srivastava S, Mostofi F, McLoed D: Prostate-specific antigen values at the time of prostate cancer diagnosis in African-American men. Department of Surgery, Walter Reed Army Medical Center, Washington DC, USA; *J. Am. Assoc.* 25; 274 (1995)
34. Noguchi M, Stamey T, McNeal J, Yemoto C; Preoperative serum prostate specific antigen does not reflect biochemical failure rates after radical prostatectomy in men with large volume cancers; Department of Urology, School of Medicine, Stanford University, Stanford, California; *J. Urol.* 164, 1596-1600 (2000)
35. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Cooner WH:

The use of age-specific reference ranges for serum prostate specific antigen in men 60 years old or older: Department of Urology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; J. Urol. 153: 1160-3 (2000)

36. O'Brien M, Connolly S, Kelly D, O'Brien A, Quinlan D, Mulvin D:
Should patients with a preoperative prostate-specific antigen greater than 15 ng/ml be offered radical prostatectomy?: Departments of Urology and Pathology, St Vincent's University Hospital, Dublin, Ireland:
Ir. J. Med. Sci. 173 1 (2004)
37. Pienta KJ, Esper PS: Risk factors for prostate cancer. Ann. Intern. Med. 118: 793-803 (1993)
38. Shekarriz B, Upadhyay J, Bianco F, Tefilli M, Tiguert R, Gheiler E, Pontes E, Wood D: Impact of preoperative serum PSA level from 0 to 10 ng/ml on pathological findings and disease-free survival after radical prostatectomy; Department of Urology, Wayne State University and School of Medicine, Barbara Ann Karmanos Cancer Institute, Detroit, Michigan (2001)
39. Stamey T, Johnstine I, Mc Neal J, Lu A, Yemoto C:
Preoperative serum prostate specific antigen levels between 2 and 22 ng/ml. Correlate poorly with post-radical prostatectomy cancer morphology: Prostate specific antigen cure rates appear constant between 2 and 9 ng/ml. J. Urol. 167:103-111 (2002)
40. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC: Family history and the risk of prostate cancer. Prostate 17: 337-347 (1990)
41. Vicini F, Ziaja E, Kerstin C, Brabdis D, Stromberg J, Gonzalez J, Martinez A: Department of Radiation Oncology, William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan USA, Urology 54 111- 7 (1999)
42. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR, Burch JD, Hankin J, Dreon DM, West DW, Teh CZ, Paffenbarger RS Jr:
Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. J. Natl. Cancer Inst. 87: 652-661 (1995)
43. Zincke H, Lau W, Bergstrahl E, Blute M:
Department of Urology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota USA
J. Urol. 166 2208-15 (2001)
44. Zwergel U, Schreier U, Hack M, Wullich B, Lehman J, Stöckle M:

Patienten nach radikaler Prostatektomie: Was bedeuteten präoperative PSA-Erhöhungen von über 20 ng/ml? Universitätsklinik des Saarlandes, Klinik für Urologie und Kinderurologie, Homburg/Saar, Germany, (2005)

7 Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Richard Hautmann bedanken, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, in seiner Abteilung meine Dissertation zu schreiben.

Bei Frau PD Dr. Martina Kron möchte ich mich ebenfalls recht herzlich bedanken. Sie hat freundlicherweise die Aufgabe meiner Doktormutter übernommen und mich bei der statistischen Auswertung unterstützt. Sie hatte immer ein offenes Ohr für mich.

Frau Dr. K. Herkommer habe ich am meisten zu danken. Sie hat mich in ihre Arbeitsgruppe „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ aufgenommen und mir diese Dissertation erst ermöglicht. Sie hat mich während meiner ganzen Arbeit betreut und mir sehr geholfen. Ich habe es ihr nicht immer leicht gemacht. Sie hat mir aber trotzdem immer wieder geholfen. Ohne Sie wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Vielen Dank Frau Herkommer.

Ich möchte auch meiner Familie danken. Besonders meinen Eltern, die mich immer unterstützt haben.

Ein Dank geht auch an meine Freunde Michael, Johannes und Felix, die mir oft in schwierigen Situationen während des Studiums und meiner Dissertation geholfen haben.

8 Lebenslauf

Name: Tim Frederik Schlüter

Geburtsdaten: geboren am 02.11.1980 in Backnang

Anschrift: Stormstr. 1
71364 Winnenden

Familienstand: ledig

Nationalität: deutsch

Eltern: Vater: Dr. med. Klaus Jürgen Schlüter, Arzt
Mutter: Claudia Annette Schlüter geb. Bezler, Lehrerin

Geschwister: Sebastian Alexander Schlüter (30.11.1978), Pilot
Micha Mathias Schlüter (08.01.1985), Student

Schule: Stöckachgrundschule Winnenden von 1987 – 1991
Geschwister-Scholl-Realschule Winnenden von 1991 – 1997
Wirtschaftsgymnasium Backnang von 1997 – 2000

Wehrdienst: Grundausbildung in der Luftwaffenkaserne in Roth 07.2000 –
09.2000
Sanitätsdienst im Luftwaffen Sanitätszentrum in Germersheim
10.2000 – 04.2001

Studium: beginn des Medizinstudiums im Okt. 2001 an der Universität Ulm
Physikum bestanden im September 2003
PJ an der urologischen Klinik der Universität Ulm, in der Inneren
Abteilung des King Edward Hospital in Durban und in der
chirurgischen Abteilung des Spitals Oberengadin in Samedan
Abschluss des Studiums mit Staatsexamen am 09. Juni 2008

Famulaturen: Chirurgie im Krankenhaus Bad Cannstatt
Allgemeinmedizin beim niedergelassenen Allgemeinmediziner
Orthopädie im RKU der Universitätsklinik Ulm
Innere Medizin im Kreiskrankenhaus Waiblingen

Wissenschaftlicher Werdegang: Anfertigung der Dissertation mit dem Thema: Die Bedeutung des präoperativen PSA-Wertes für die progressfreie Überlebenszeit nach radikaler Prostatektomie
Veröffentlichung der Ergebnisse auf dem Kongress der DGU in Hamburg am 23. September 2006 und in dem Journal Der Urologe Supplement 1, 2006, 127

Nebentätigkeiten: Praktikumsbetreuer in der Abteilung allgemeine Physiologie der Universität Ulm (10.2003 – 04.2004)
Wissenschaftliche Hilfskraft im E-Learning Kompetenz-Zentrum der Universität Ulm (10.2005 – 01.2006)
Handballschiedsrichter des Württembergischen-Handballverbandes seit September 1997

Sprachen: Deutsch: Muttersprache
Englisch: fließend in Wort und Schrift
Spanisch: Grundkenntnisse