

# **TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

**Urologische Klinik und Poliklinik des  
Klinikums rechts der Isar**

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend)

## **Langzeitoutcome hereditärer Prostatakarzinompatienten mit klinisch organbegrenztem Tumor im Vergleich zu Patienten mit negativer Familienanamnese**

**Hannah Maria Kuhn**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der  
Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. K. Herkommer
2. Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend

Die Dissertation wurde am 03.12.2012 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.05.2013 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1 Fragestellung .....	16
<b>2. Material und Methodik</b> .....	<b>17</b>
2.1 Studiendesign .....	17
2.2 Nationales Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ .....	17
2.2.1 Patientenrekrutierung.....	17
2.2.2 Einteilung des Status (sporadisch, hereditär) .....	18
2.3 Studienkollektiv .....	19
2.4 Klinische Parameter.....	20
2.4.1 Alter bei Diagnose.....	20
2.4.2 Prostataspezifisches Antigen .....	20
2.4.3 Tumor – Nodus – Metastasen Klassifikation.....	21
2.4.4 Grading .....	23
2.4.5 Gleason-Score .....	24
2.4.6 Follow-up .....	25
2.5 Untersuchte Parameter .....	26
2.6 Datenerfassung.....	27
2.6.1 Statistische Auswertung: Deskriptive und vergleichende Statistik.....	27
2.7 Datenschutzerklärung .....	28
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>29</b>
3.1 Statistische Auswertung der klinischen Parameter.....	29
3.1.1 Patientenalter bei Diagnosestellung .....	29
3.1.2 PSA-Wert bei Diagnosestellung.....	30
3.1.3 Stadium des Primärtumors .....	31
3.1.4 Lymphknotenstatus.....	32

3.1.5 Organbegrenzung .....	33
3.1.6 Samenblasenbefall .....	33
3.1.7 Grading .....	34
3.1.8 Gleason-Score .....	35
3.2 Überlebensraten .....	35
3.2.1 Progressfreie Überlebensraten .....	35
3.2.2 Gesamtüberleben .....	37
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>38</b>
4.1 Alter bei Diagnose.....	38
4.2 Wert des prostataspezifischen Antigens (PSA) bei Diagnose .....	44
4.3 Tumorausbreitung.....	48
4.4 Grading und Gleason-Score .....	53
4.5 Progressfreies Überleben .....	56
4.6 Gesamtüberleben .....	59
4.7 Ausblick.....	62
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>64</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>68</b>
<b>7. Danksagung .....</b>	<b>73</b>

## Abkürzungsverzeichnis

DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRU	Digitorektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
G	Grading
HR	Hazard Ratio
M-Stadium	Vorliegen von Fernmetastasen
NED	No Evidence Of Disease
PC	Prostatakarzinom
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal an Ovarian Screening Trail of the national Cancer Institute
pN-Stadium	Lymphknotenstatus nach histopathologischer Untersuchung
PSA	Prostataspezifisches Antigen
pT-Stadium	Tumorstadium nach histopathologischer Untersuchung
RPX	Radikale Prostatovesikulektomie
TNM	Tumor – Nodulus – Metastasen
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
UICC	Union internationale contre le cancer / Internationale Vereinigung gegen Krebs
WHO	World Health Organization

# 1. Einleitung

## Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PC) ist in Deutschland mit derzeit 25,7% an allen Krebsneuerkrankungen bei Männern die am häufigsten diagnostizierte bösartige Tumorerkrankung, vor Darm- und Bronchialkrebs. Nach Angaben des Robert-Koch-Institutes von 2012 erkrankten 2008 etwa 63.400 Männer neu an einem PC. Damit liegt Deutschland bei den altersstandardisierten PC-Neuerkrankungsraten im internationalen Vergleich an 8. Stelle hinter Frankreich, USA, Schweden, Belgien, Schweiz, Finnland und Dänemark. Niedrige Erkrankungsrate treten beispielsweise in Polen auf [27].

Die Entwicklung zeigt seit 1999 einen Anstieg der altersstandardisierten Erkrankungsrate um 25%. Dafür ist zum einen die Verbesserung der Diagnosemethoden wie die Einführung des Screenings auf prostataspezifisches Antigen (PSA) im Blut und zum anderen die verbesserte Bevölkerungsaufklärung verantwortlich [27].

Durch die Entdeckung der Tumorerkrankung in einem früheren Stadium und die frühzeitigere Erkennung in Bezug auf das Alter der Patienten entstehen höhere Erkrankungsrate zwischen 50 und 69 Jahren. Gleichzeitig sind die Erkrankungsrate bei Männern über 75 Jahren niedriger, da in diesem Alter kein Screening von den Krankenkassen mehr vorgesehen ist. Das mittlere Erkrankungsalter liegt derzeit bei 70 Jahren. 90% aller Betroffenen sind älter als 60 Jahre, nur selten tritt die Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr auf [23].

Jährlich sterben über 12.000 Männer an einem PC, was der amtlichen Todesursachenstatistik zufolge etwa 10% aller Krebstodesfälle bei Männern ausmacht. Damit ist das PC die dritthäufigste Krebstodesursache hinter Bronchial- und Darmkrebs. Folge der demographischen Entwicklung unserer Gesellschaft ist ein steigender Anteil älterer Männer, wodurch 30% mehr Sterbefälle als vor 30 Jahren registriert werden. Dennoch ist die altersstandardisierte Mortalitätsrate im Gegensatz zur Neuerkrankungsrate aufgrund der breiteren Anwendung von Screeningmethoden und der verbesserten Therapieoptionen rückläufig [23].

## Sekundärprävention

Da ein PC meist erst im fortgeschrittenen Stadium symptomatisch wird, dann aber nicht mehr kurativ behandelt werden kann, ist eine effektive Vorsorgeuntersuchung von enormer Wichtigkeit. Deshalb und aufgrund der hohen Inzidenz und Mortalität wurde bereits 1971 ein Krebsfrüherkennungsprogramm durch die gesetzlichen Kassen eingeführt. So kann eine mögliche Erkrankung in einem frühen Stadium diagnostiziert und folglich die Heilungschancen stark verbessert werden [1].

Für alle gesetzlich versicherten Männer besteht die Möglichkeit ab einem Alter von 45 Jahren jährlich eine Untersuchung der Genitalorgane und Lymphknoten und eine digitorektale Untersuchung (DRU) der Prostata in Anspruch nehmen. Neben der Untersuchung der Prostata beinhaltet das Screening zur Vorsorge von Hautkrebs eine Inspektion der Haut ab 35 Jahren sowie zur Früherkennung von Darmkrebs ein Test auf okkultes Blut im Stuhl und eine Koloskopie ab 50 bzw. 55 Jahren [1]. Allerdings nahmen zum Beispiel im Jahr 2004 nur ca. 18% der berechtigten Männer die angebotenen Vorsorgeuntersuchungen wahr [41].

Die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Blut hingegen fällt nicht unter die von den Krankenkassen übernommenen Screeningmaßnahmen und muss von den Männern selbst finanziert werden [41]. Das PSA ist kein Tumormarker. Es ist gewebespezifisch für die Prostata und kann auch aufgrund therapeutischer und diagnostischer Eingriffe am unteren Harntrakt, benigner Prostatahyperplasie oder Prostatitis erhöht sein. Im Vergleich zu anderen Screeningmethoden ist der Effekt eines PSA-Screenings auf die Reduktion der Mortalität relativ gering. So erbringt die Koloskopie eine 60-80%ige Senkung der Mortalität durch ein kolorektales Karzinom. Auch in der Vorsorge gynäkologischer Tumore wird beispielsweise durch Pap-Abstriche die Mortalität des Zervixkarzinoms um 64% erniedrigt [39]. 2009 wurden zwei voneinander unabhängige Studien zur Wertigkeit der PSA-Wert-Bestimmung in Amerika und Europa durchgeführt und sorgten mit ihren Ergebnissen für Aufsehen: aus Europa die „European randomised study of screening for prostate cancer“ (ERSP), sowie folgende Studie aus den USA: „Prostate, Lung, Colorectal an Ovarian Screening Trial of the national Cancer Institute“ (PLCO). Beide Studien untersuchen inwieweit die Durchführung einer PSA-Wert-Bestimmung eine Senkung der tumorbedingten Mortalitätsrate bewirkt.

Andriole und Kollegen (2009) verglichen in ihrer Screeningstudie mit knapp 77.000 Amerikanern nach einem Follow-up von 7 bis 10 Jahren die tumorbedingten Mortalitätsraten mit und ohne PSA-Screening. Zwischen der Gruppe, der jährlich ein PSA-Screening und eine DRU empfohlen wurde und der Kontrollgruppe ohne PSA-Screening ergab sich dabei kein signifikanter Unterschied der tumorbedingten Mortalitätsraten. Die Aussagekraft der Studie wird jedoch stark eingeschränkt, da in der Kontrollgruppe bei mehr als 50% der Probanden opportunistische PSA-Bestimmungen durchgeführt wurden [3].

In der ERSPC-Studie aus demselben Jahr zeigte sich eine signifikante Senkung der Mortalitätsrate durch Screening des PSA-Werts. Die Studie umfasste 162.000 Männer aus sieben europäischen Ländern, die zwischen 55 und 69 Jahren alt waren und randomisiert auf zwei Gruppen aufgeteilt wurden. Der ersten Gruppe von Männern wurde eine im Durchschnitt vierjährliche Bestimmung des PSA-Werts angeboten, wobei über 82% der Männer mindestens ein PSA-Screening wahrnahmen. Die Kontrollgruppe erhielt kein PSA-Screening. Im Vergleich der beiden Gruppen fiel nach einem Follow-up von 9 Jahren ein um 20% erniedrigtes tumorbedingtes Mortalitätsrisiko bei den gescreenten Männern auf. Insgesamt mussten allerdings 1410 Männer einem PSA-Screening und 48 Männer einer kurativen Therapie unterzogen werden, um einen durch ein PC bedingten Todesfall zu verhindern. Damit ging die PSA-basierte Senkung der Mortalitätsrate um 20% mit einer erhöhten Überdiagnose bzw. Übertherapie einher [45]. 2012 erschien ein Update der ERSPC-Studie, worin Schröder et al. das Follow-up nach nun 11 Jahren veröffentlichen. Dieses bestätigt die Ergebnisse der vorhergehenden Studie [46].

Die beiden Studien verstärken die bekannten Diskussionen über die Wertigkeit des PSA-Screenings unter Urologen und in der Tagespresse. In beiden Studien kam es zu einer Zunahme der Karzinomfälle bei den gescreenten Männern. Durch die anschließend betriebene Diagnostik und Therapie entstehen bei vielen Patienten schwerwiegende gesundheitsbeeinträchtigende Nebenwirkungen, auch wenn bei vielen dieser Betroffenen ihr PC womöglich lebenslang unbemerkt geblieben wäre. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass durch ein PSA-Screening in der Bevölkerung die Mortalitätsrate zwar gesenkt werden kann, jedoch ist diese Reduktion mit einem erheblichen Aufwand verbunden.

## Diagnostik und Therapie

Neben einer DRU wird in der Diagnostik des PC ein transrektaler Ultraschall (TRUS), eine PSA-Wert-Bestimmung im Blut und gegebenenfalls eine Biopsie der Prostata durchgeführt.

Als Grenzwert zur weiterführenden Diagnostik gilt für die meisten angebotenen PSA-Tests ein Wert über 4 ng/ml für das Gesamt-PSA. Ein anderes Beispiel für die Einschätzung des PSA-Werts sind die altersspezifischen Referenzwerte nach Österling. Danach wird ein PSA-Wert je nach Alter des Patienten als kritisch betrachtet. Die Diagnose „PC“ kann allerdings nicht aufgrund eines suspekten PSA-Werts gestellt werden. Dazu ist eine Gewebeentnahme nötig, um das Prostatagewebe histologisch beurteilen zu können. Die ultraschallgesteuerte Biopsie erfolgt am häufigsten über das Rektum, wobei standardmäßig 8-12 Stenzen (je 4-6 Stenzen pro Seite) entnommen werden. Bei Malignität wird das Ergebnis mittels Tumor–Nodus–Metastasen(TNM)–Klassifikation nach UICC (Union internationale contre le cancer) und die Tumordifferenzierung mit dem Gleason-Score angegeben. Beim Verdacht auf einen organüberschreitenden Tumor sind zum Tumorstaging eine Röntgenaufnahme des Thorax, eine Skelettszintigraphie und eine Computer- bzw. Magnetresonanztomographie zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung sowie von möglichen Metastasen in Lunge, Knochen und kleinem Becken vorgesehen.

Bei einem Stadium zwischen cT1b und cT2b, einer noch zu erwartenden Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren und gutem Allgemeinzustand wird laut den Leitlinien der European Association of Urology (EAU) die radikale Prostatovesikulektomie (RPX) als Standardtherapie empfohlen.

Die operative Entfernung der Prostata kann über verschiedene Zugänge erfolgen, wobei die radikale retropubische Prostatektomie die häufigste angewandte Form ist. Mittlerweile wird auch laparoskopisch oder mit einem DaVinci®-Roboter operiert. Bei der RPX werden die gesamte Prostata mit Kapsel, die Endstücke der Samenleiter sowie die Bläschendrüsen entfernt und die Urethra End-zu-End mit dem Blasenhalbs anastomosiert. Zusätzlich werden die regionalen Lymphknoten ausgeräumt. Ein für die Lebensqualität der Patienten wichtiger Punkt ist die Erhaltung der Sexualfunktion. Weiterhin werden PC immer häufiger in niedrigeren Stadien entdeckt. In vielen Fällen ist es möglich, die Nervi erigentes zu erhalten,

wobei dann meist weniger radikal operiert werden kann. Aus diesem Grund gibt es laut den Leitlinien der EAU klare Kontraindikationen für eine nervschonende Operation, so zum Beispiel wenn ein hohes Risiko für eine bereits kapselüberschreitende Tumorausbreitung vorliegt (PC ab einem cT2c-Stadium, mit einem Gleason-Score >7 oder mehr als eine Stanze mit einem Gleason-Score >6 auf derselben Seite) [20].

Bei Kontraindikationen zur Operation stehen strahlentherapeutische Verfahren als weitere kurative Therapieoption zur Verfügung. Die Bestrahlung erfolgt entweder von außen mittels 3-D-Konformationstechnik oder über sonographiegesteuert implantierte radioaktive Seeds (Brachytherapie) [20].

„Active Surveillance“ ist ein weiterer Therapieansatz, der vor allem in skandinavischen Ländern eingesetzt wird. Darunter versteht man eine engmaschige Überwachung eines gesicherten PC mittels PSA-Bestimmung, DRU und Biopsie. Eine Therapie erfolgt nur bei fortschreitender Erkrankung, das heißt suspektem PSA-Wert, auffälliger DRU oder höheren Differenzierungsgraden in den Gewebeproben. Diese Therapieform kann bei lokalen Tumoren (Stadium T1a) eingesetzt werden, wenn die Lebenserwartung der Patienten unter 10 Jahren liegt oder Patienten die Nebenwirkungen, die durch andere Therapieoptionen auf sie zukämen, nicht akzeptieren bzw. auf sich nehmen können [20].

Bei älteren Patienten mit weiter fortgeschritteneren (Stadium T3/4, N+) aber gut differenzierten Tumoren ist ein Abwarten, also keine Therapie („watchful waiting“) gerechtfertigt [20]. In einer prospektiven randomisierten Studie aus Schweden zeigten Holmberg und Kollegen allerdings, dass die RPX im Vergleich zur Behandlung mit einer „watchful-waiting“-Therapie die Metastasierungsraten und PC-spezifische Mortalität senkt. Bezüglich der allgemeinen Mortalität ergab sich aber kein signifikanter Unterschied [22].

Bei positiven Lymphknoten und in Palliativsituationen mit inoperablem, metastasiertem Tumor ist der Androgenentzug die Therapie der Wahl: mittels GnRH-Analoga, GnRH-Antagonisten und Antiandrogenen oder operativ durch beidseitige Orchiectomie kann ein Fortschreiten des PC verhindert werden.

Bei inoperablem, hormonrefraktärem PC besteht mit einer Chemotherapie die Möglichkeit der palliativen Behandlung. In der Regel werden Kombinations-schemata mit Taxanen und Dexamethason ambulant verabreicht.

Im Allgemeinen muss zwischen den jeweiligen Nebenwirkungen und Nutzen für den einzelnen Patienten abgewogen werden. Außerdem sind verschiedene Kombinationstherapien möglich.

### Risikofaktoren

Bei der Entstehung eines PC spielen mehrere Faktoren eine Rolle. Über viele sind sich die Wissenschaftler uneinig, als relativ sichere Risikofaktoren gelten heute das hohe Lebensalter, die ethnische Zugehörigkeit, eine genetische Prädisposition und eine positive Familienanamnese.

Ansteigendes Lebensalter stellt für die PC-Erkrankung einen bedeutenden Risikofaktor dar. Laut Robert-Koch-Institut ist das Risiko in den nächsten 10 Jahren an einem PC zu erkranken für einen 40-jährigen Mann mit 0,1% noch sehr gering, während das für einen 70-jährigen Mann bereits 60 mal höher ist und bei 6% liegt [23].

Auch die ethnische Zugehörigkeit beeinflusst die Inzidenz des PC. Die niedrigsten Erkrankungsraten für ein PC finden sich in Asien, vor allem bei chinesischen und japanischen Männern. Über 90-fach höher scheinen die Erkrankungsraten für Afroamerikaner zu liegen [15, 38].

Es ist nicht klar abzugrenzen inwieweit die unterschiedliche PC-Inzidenz verschiedener ethnischer Gruppen auf Unterschieden in der Vererbung bestimmter genetischer Faktoren beruht oder durch unterschiedliche Lifestyle-gewohnheiten wie Ernährungsweise oder körperliche Betätigung bewirkt wird. Mit Sicherheit spielen auch Unterschiede in der Registrierung von Krebsfällen oder in der Gesundheitsversorgung der Länder eine Rolle.

Die britische Studie von Jack und seinen Kollegen zeigt eine generelle Risikoerhöhung für schwarze Bevölkerungsgruppen. Alle teilnehmenden Männer lebten in England und waren somit vergleichbaren Umwelteinflüssen und Ernährungsweisen ausgesetzt. Trotzdem erkrankten Männer mit schwarzem Hautkolorit aus unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen (z.B. aus der Karibik, Afrika, Indien oder Pakistan stammend) häufiger an einem PC als deren weißhäutige Mitbürger. In England lebende Männer aus Bangladesch und China dagegen hatten im Vergleich signifikant erniedrigte Erkrankungsraten [24].

In Japan oder China lebende Amerikaner weisen zwar niedrigere Erkrankungsraten auf als schwarze und weiße Männer, die in den USA oder

Kanada leben. Dennoch sind ihre PC-Erkrankungsraten höher, als die ihrer asiatischen Landsmänner [55]. Die Ergebnisse zeigen, dass unterschiedliche Inzidenzen in verschiedenen ethnischen Gruppen tatsächlich vorhanden sind und nicht ausschließlich auf Unterschiede im Gesundheitssystem zurückzuführen sind.

Für die Entstehung des PC werden unterschiedliche Vererbungsmodi und zugrundeliegende Genvarianten diskutiert.

Eine Zwillingsstudie aus Schweden beschreibt ein 4,5-fach höheres Risiko für monozygote im Vergleich zu dizygoten Zwillingen [17]. Ähnliche weitere Studien aus nordischen Ländern [31] und der USA [35] zeigen vergleichbare Ergebnisse, wodurch die Annahme eines erblichen Einflusses bei der Entwicklung eines PC gestützt wird.

In den letzten Jahren wurden mehrere Suszeptibilitätsloki identifiziert: HPC1 (Chrom. 1) [50], HPC2 (Chrom. 17), HPCX (X-Chrom.) [57], CAPB (Chrom. 1) [16] oder PCaP (Chrom.1) [6]. In Hinsicht auf prädisponierende Gene wie BRCA 1 und 2 für das Mammakarzinom oder HNPCC für das Colonkarzinom konnte für das erbliche PC bisher kein eindeutiges Gen identifiziert werden. Man geht hier von einer großen genetischen Heterogenität aus. Die einzelnen Gene und Loci weisen in unterschiedlichen Kollektiven einen unterschiedlichen Stellenwert auf, so dass man beim PC mit vielen genetischen Faktoren konfrontiert ist, deren Relevanz populationsgebunden ist. HPCX wurde mit 40% der familiären PC-Fälle in einem kleinen deutschen Kollektiv in Zusammenhang gebracht. Jedoch konnte dies in anderen europäischen Studien nicht verifiziert werden. HPC1 soll in der deutschen Bevölkerung keine, PCaP eine geringe Rolle spielen [36].

Carter und seine Kollegen fanden in einer 1992 veröffentlichten Studie heraus, dass die autosomal dominante Vererbung eines hoch penetranten Gens für einen großen Anteil (43%) der früh auftretenden PC-Fälle verantwortlich sein dürfte. Diese scheinbar vererbte Form des PC macht allerdings nur einen kleinen Anteil der gesamten PC- Erkrankungen aus (9% der 85-Jährigen) [11].

Neben der autosomal-dominanten Vererbung, durch die jeder Genträger an einem PC erkrankt, spielen wahrscheinlich auch die rezessive [37] und die X-chromosomale [57] Vererbung eine Rolle. Im Falle einer rezessiven Vererbung sind für die Familienanamnese auch zweitgradige (Onkel, Nefte, Großvater) und drittgradige Angehörige (Urgroßvater, Cousin) von Bedeutung. X-chromosomale

Vererbung impliziert, dass die Veranlagung einer PC-Entstehung in diesem Fall ausschließlich durch mütterliche Gene weitergegeben würde. Daher müsste bei gegebener Fragestellung die Mutter eines Patienten möglicherweise genetisch untersucht werden.

Eine positive Familienanamnese bezüglich eines PCs stellt einen wichtigen Risikofaktor für eine PC-Erkrankung dar. Erstmals wurde 1956 von Morganti et al. entdeckt, dass es beim PC eine familiäre Häufung zu geben scheint [34]. Seitdem wurde in vielen Studien (Fall-Kontroll- und Kohortenstudien aus Schweden, USA und Kanada) [19, 33, 51, 52] die familiäre Häufung bestätigt.

Steinberg et al. veröffentlichten 1990, dass Männer mit betroffenem Vater oder Bruder ein doppelt so hohes Risiko aufwiesen an einem PC zu erkranken, als Männer ohne betroffene Angehörige [52]. Das Risiko für einen Mann an einem PC zu erkranken ist dabei umso höher, je näher verwandt dieser zu einem PC-Erkrankten ist und je mehr Verwandte in seiner Familie betroffen sind. 2010 eruierten Brandt et al. das altersspezifische Risiko einer PC-Erkrankung in Abhängigkeit von der Anzahl, des Verwandtschaftstyps (Vater oder Bruder) und des Alters der betroffenen erstgradigen Familienangehörigen. Das Erkrankungsrisiko stieg mit der Zahl der betroffenen Angehörigen. Dabei ist interessant, dass das Risiko an einem PC zu erkranken bei bereits bestehender PC-Erkrankung eines Bruders höher zu sein scheint, als bei Erkrankung des Vaters. Die errechnete HR war am höchsten, wenn drei Brüder betroffen waren (Hazard Ratio (HR)=17,74) [8].

Das Erkrankungsrisiko für Familienmitglieder steigt auch, wenn ein PC bei einem Angehörigen in der Familie bereits in jungen Jahren diagnostiziert wurde. Meistens wird bei einem Erkrankungsalter zwischen 50 und 60 Jahren von einem „early onset“-PC gesprochen. Im Vergleich dazu handelt es sich um ein „late onset“-PC, wenn Männer erst in einem hohen Alter erkranken. Brandt et al. errechneten die HRs für eine PC-Diagnose in Familien betroffener Väter und Brüder. Die HR war dabei jeweils am höchsten, wenn das PC des Vaters oder Bruders bereits unter 59 Jahren diagnostiziert wurde [8].

#### Einteilung in sporadisch, familiär und hereditär

Ein PC kann sporadisch, familiär oder hereditär auftreten. Bei einem sporadischen PC sind keine weiteren Familienangehörigen erkrankt. Von familiärer Häufung

spricht man, wenn mehrere Familienangehörige an einem PC erkranken. Diese Häufung in Familien kann entweder zufällig aufgrund der sehr hohen Prävalenz des PC entstehen oder durch dieselben Lebensgewohnheiten und Umwelteinflüsse oder genetische Faktoren bedingt sein. Am wahrscheinlichsten ist wohl eine Kombination der genannten Faktoren. Die klinische oder histologische Unterscheidung eines familiären oder hereditären PC ist momentan noch nicht möglich. Dennoch sind diese beiden Begriffe nicht synonym zu verwenden.

Da spezielle Gene für ein hereditäres PC noch nicht kloniert werden konnten, erfolgt die Definition eines hereditären PCs nur durch Analyse des Familienstammbaums. Anhand der von Carter beschriebenen Johns-Hopkins-Kriterien wird das hereditäre Prostatakarzinom folgendermaßen definiert: mindestens drei Betroffene in drei aufeinander folgenden Generationen oder mindestens drei Erkrankte ersten Grades oder mindestens zwei Verwandte ersten Grades mit einem Erkrankungsalter  $\leq 55$  Jahren [12]. Ein hereditäres PC liegt dann vor, wenn mindestens eine dieser drei Bedingungen gegeben ist. Diese Einteilung wurde mittlerweile von den meisten Forschungsgruppen weltweit übernommen.

Das hereditäre PC macht etwa 2-10% aller PC-Fälle in der Gesamtbevölkerung aus, betrifft aber Männer mit einem „early-onset“-PC häufiger. Etwa ein Drittel der Fälle, die vor einem Alter von 60 Jahren diagnostiziert werden, werden als hereditäre PC definiert [9, 11].

Das familiäre PC wird von den verschiedenen Forschungsgruppen oft nicht einheitlich definiert, in jedem Fall aber sind mehrere PC-Fälle in einer Familie bekannt. Ein familiäres PC liegt vor, wenn höchstens 2 erstgradig Betroffene existieren, trotzdem können gleichzeitig beliebig viele zweit- oder drittgradige Verwandte an einem PC leiden. Es darf keines der Johns-Hopkins-Definierungsmerkmale erfüllt sein.

#### Klinisch-pathologische Parameter und Überlebensraten

Man geht davon aus, dass eine familiäre Disposition nicht nur das Risiko der Entstehung eines PC beeinflusst, sondern auch für den Krankheitsverlauf von Bedeutung ist. Viele Studien bearbeiten die Frage, ob sich Unterschiede bei den klinisch-pathologischen Parametern und Überlebensraten zwischen der sporadischen, familiären und hereditären PC-Erkrankung finden [5, 10, 28, 53].

Meist werden Alter, PSA-Wert bei Diagnose, Tumorstadium, Grading und Gleason-Score sowie rezidivfreie Überlebensraten miteinander verglichen.

Bisher ist ein nachgewiesener Unterschied bezüglich klinischer Parameter nur das jüngere Patientenalter bei Diagnose eines hereditären PC. Im Schnitt wird es um circa 6 bis 7 Jahre früher diagnostiziert [10]. Die frühzeitigere Diagnose könnte Folge eines in PC-Familien verstärkten Bewusstseins gegenüber Screeningmaßnahmen sein. Valeri et al. beschreiben in ihrer Studie aus dem Jahr 2000 das frühere Auftreten eines hereditären PC unabhängig von genau dieser Tatsache. In ihrer Arbeit wird hinterfragt, ob sich in den drei Gruppen Unterschiede bezüglich der Diagnosemethode eines PC ergeben. Bei Patienten der einen Subgruppe wurde das PC durch suspekte Befunde im Screening (auffälliger PSA-Wert oder TRUS) oder der DRU, in der anderen Subgruppe durch Symptome (u.a. Miktionsbeschwerden, Knochenschmerzen) auffällig. Im Vergleich der hereditären, familiären und sporadischen Gruppe bezüglich der unterschiedlichen Subgruppen fand sich kein Unterschied [53], so dass gefolgert werden kann, dass das frühere Auftreten eines PCs in hereditär betroffenen Familien auf andere Faktoren zurückgeführt werden muss.

Bezüglich der übrigen klinischen und pathologischen Parameter scheinen sich die verschiedenen Entitäten des PCs (sporadisch, familiär, hereditär) nicht signifikant voneinander zu unterscheiden, was durch die meisten Studien bestätigt wird [5, 7, 10, 54]. Es wird vermutet, dass dies an der Verfälschung der Gruppen liegen könnte, weshalb die Kriterien für die Einteilung in die sporadische Gruppe in vorliegender Studie verschärft wurden. Hier wurden die teilnehmenden Patienten nur dann als sporadisch klassifiziert, wenn zum Zeitpunkt ihrer PC-Diagnose noch mindestens zwei gesunde Brüder mit mindestens 60 Jahren am Leben waren. Mit ähnlich hochselektiert sporadischen Patienten (zwei gesunde Brüder mit mindestens 50 Jahren) wurde bisher nur in der Studie von Valeri et al. gearbeitet. Insgesamt stellt sich die Frage, ob sich ein familiär oder hereditär bedingtes PC anders als ein sporadisch auftretendes PC verhält. Dies müsste sich in unterschiedlichen klinischen und histopathologischen Parameter widerspiegeln. Aufgrund von Unterschieden in progressfreien Überlebensraten und Gesamtüberlebensraten könnte gesehen werden, ob ein hereditäres oder familiäres PC aggressiver als ein sporadisches PC verläuft. Allerdings konnte die Mehrzahl der Studien, die die Einflussnahme der familiären Disposition auf die Überlebensraten

untersuchten, keine signifikanten Unterschiede zwischen familiär, hereditär oder sporadisch erkrankten Patienten finden [4, 7, 10, 18, 40, 42, 49].

## 1.1 Fragestellung

Ziel der folgenden Arbeit war es, klinische und histopathologische Parameter und das Outcome von Prostatakarzinom-Patienten aus einem großen deutschen Kollektiv zu vergleichen. Die Patienten, die mittels radikaler Prostatovesikulektomie behandelt wurden, wurden in eine hereditäre und eine sporadische Gruppe eingeteilt. Patienten, die nur ungenaue Angaben zu ihrer Familienanamnese machen konnten oder eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhielten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Ebenso konnten Patienten, die keine regelmäßige Nachsorge in Anspruch nahmen, nicht an der Studie teilnehmen. Um sicher zu stellen, dass sporadische Fälle tatsächlich einzeln und durch Zufall auftreten, wurden die Definitionskriterien sehr streng gefasst. Es mussten zwei anamnestisch gesunde Brüder mit einem Mindestalter von 60 Jahren zum Zeitpunkt der PC-Diagnose des Patienten existieren. Der hereditären Gruppe wurden Patienten zugeteilt, die den Definitionskriterien für ein hereditäres PC nach Carter entsprachen. Auf eine familiäre Gruppe wurde verzichtet, um die Unterschätzung der hereditären Gruppe gering zu halten. Miteinander verglichen wurde das Alter und der PSA-Wert bei Diagnose, das Stadium des Primärtumors, der Lymphknotenstatus, die Organbegrenzung des Tumors, ob die Samenblasen mit befallen waren, das Grading und der Gleason-Score sowie die progressfreien Überlebensraten und Gesamtüberlebensraten. Besonders an dieser Studie war, dass nicht mit durchmischten Gruppen, sondern nur mit den Extremgruppen „sporadisch“ und „hereditär“ gearbeitet wurde. Wir bearbeiteten mit dieser Studie die Frage, ob sich ein hereditäres PC aggressiver verhalten könnte und die betroffenen Patienten folglich eventuell zusätzliche Therapiekonzepte benötigen.

## **2. Material und Methodik**

### **2.1 Studiendesign**

In dieser Arbeit werden klinische und histopathologische Parameter des Prostatakarzinoms (PC) bei „hereditär“ betroffenen und hochselektiert „sporadisch“ betroffenen Patienten der deutschen Bevölkerung verglichen.

Dabei wurden medianes Alter und Wert des prostataspezifischen Antigens bei Diagnose, Tumorstadium, Lymphknotenstatus, Organbegrenzung, Samenblasenbefall, Grading und Gleason-Score sowie progressfreies Überleben und Gesamtüberleben miteinander verglichen.

Alle Daten der Auswertung wurden der Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ entnommen.

### **2.2 Nationales Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“**

Das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ existiert seit 1993 und wurde an der Universitätsklinik Ulm ins Leben gerufen. Das primäre Ziel des Projektes war es, Familien mit mindestens zwei erkrankten Männern zu erfassen. Seit Oktober 2006 wird dieses Projekt an der Technischen Universität München in enger Zusammenarbeit mit vielen Kliniken und niedergelassenen Urologen weitergeführt.

Bereits seit 16 Jahren werden nun deutschlandweit PC-Fälle rekrutiert, unabhängig von ihrem familiären Status, um den Anteil des familiären PCs in Deutschland zu errechnen. Insgesamt sind zurzeit Daten von etwa 33.000 Patienten in der Datenbank gespeichert.

Zusammenfassendes Ziel des Forschungsprojektes ist es herauszufinden, inwieweit Aussagen über die familiäre Disposition sowie genetische und exogene Faktoren noch vor Ausbruch der Krankheit auf das bestehende Risiko für eine PC-Erkrankung hinweisen.

#### **2.2.1 Patientenrekrutierung**

Um deutschlandweit möglichst viele Patienten in das Forschungsprojekt aufnehmen zu können, wird eng mit urologischen Kliniken, Rehabilitationskliniken

und niedergelassenen Urologen und Allgemeinmedizinern zusammengearbeitet. Die Patienten werden bei ihren Urologen über das Projekt informiert und erhalten einen Ersterhebungsbogen, anhand dessen persönliche Angaben wie Vorname und Nachname, Geburtsdatum, Adresse, die behandelnde Klinik und das Datum der Erstdiagnose erhoben wird. Außerdem wird die Erstbehandlung erfragt. Dabei steht zur Auswahl: Prostataentfernung (nerverhaltend/ nicht nerverhaltend/ DaVinci®-Roboter), transurethrale Resektion der Prostata (TURP), Radiatio, Brachytherapie, Hormonentzug, Chemotherapie und ein freies Antwortfeld. Weiterhin wird in den Ersterhebungsbögen erfasst, ob Angehörige 1., 2. oder 3. Grades an einem PC oder anderen malignen Erkrankungen erkrankt oder verstorben sind und diese gegebenenfalls mit Sterbedatum notiert. Es wird sowohl das Geburts-, wie auch gegebenenfalls das Sterbedatum von Eltern und Geschwistern und die Anzahl der Töchter und Söhne des Patienten notiert. Die über die Ersterhebungsbögen erfassten Patienten werden als „Indexpatienten“ bezeichnet. Alle anderen Angehörigen werden nach ihrem Verwandtschaftsverhältnis zum Indexpatienten benannt (z.B. Bruder, Vater, Onkel väterlicher- bzw. mütterlicherseits, Großvater etc.).

### **2.2.2 Einteilung des Status (sporadisch, hereditär)**

Anhand der Familienanamnese durch die Ersterhebungsbögen wurde das Kollektiv in „sporadisch“ betroffene Patienten ohne zusätzlich erkrankte Familienangehörige und „hereditäre“ Patienten mit weiteren Betroffenen unterteilt.

#### Status „sporadisch“

Um sicher zu gehen, dass es sich bei diesen Patienten tatsächlich um ein sporadisches PC handelt, wurde ein weiteres wichtiges Einschlusskriterium für notwendig befunden: zusätzlich zum Indexpatienten mussten bei dessen Diagnosestellung mindestens 2 Brüder mit einem Mindestalter von 60 Jahren und negativer PC-Anamnese existieren. Weiterhin durfte kein Angehöriger 1., 2. oder 3. Grades in der Familie an einem PC erkrankt sein.

### Status „hereditär“

Ein „hereditäres“ (vererbtes) PC wurde angenommen, wenn eines der folgenden Johns-Hopkins-Kriterien nach Carter erfüllt war [12]:

- mindestens drei Betroffene in drei aufeinander folgenden Generationen (z.B. Großvater/Vater/Sohn)
- mindestens drei erkrankte Verwandte 1. Grades (z.B. drei Brüder oder Vater und 2 Söhne)
- zwei Verwandte 1. Grades (z.B. zwei Brüder) mit einem Erkrankungsalter  $\leq 55$  Jahren

In der Studie wurden letztendlich 2 Gruppen von Indexpatienten unterschieden:

- \* „sporadisch betroffen“ entspricht „sporadisch“
- \* „hereditär betroffen“ entspricht „hereditär“

## **2.3 Studienkollektiv**

Es wurden über 5.000 betroffene Männer analysiert. Den oben genannten sehr streng gefassten Kriterien für die „sporadische“ Gruppe entsprechen daraus 295 Patienten, denen der „hereditären“ Gruppe 333. Das Kollektiv dieser Studie besteht aus 628 PC-Patienten, die zwischen 1994 und 2010 mittels einer radikalen Prostatovesikulektomie (RPX) therapiert wurden.

Alle erforderlichen Parameter wurden durch Angaben der Patienten bzw. der jeweiligen Klinik und der niedergelassenen Urologen erhoben. Sie wurden in die relationale Access-Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ eingegeben.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, deren Daten nur unvollständig vorhanden waren, weiterhin Patienten, die zusätzlich zur Operation eine adjuvante oder neoadjuvante Behandlung erhielten. Ebenso wurden die PC-Patienten, die bezüglich ihrer Familienanamnese nicht zu einer der beiden Gruppen („sporadisch“, „hereditär“) gezählt werden konnten, nicht in die Auswertung einbezogen.

Ein weiteres wichtiges Kriterium bestand in der Beurteilbarkeit des postoperativen Verlaufs. Dazu sollten die Patienten an mindestens einer Nachsorge drei Monate

nach der Operation teilnehmen. Ziel war es alle sechs Monate kontinuierliche Nachsorgedaten zu gewinnen.

## **2.4 Klinische Parameter**

### **2.4.1 Alter bei Diagnose**

Das Alter bei Diagnose wurde mithilfe des Alters bei der zur Diagnose führenden pathologischen Untersuchung und des Geburtsdatums der Patienten errechnet. Es wird in Jahren angegeben.

### **2.4.2 Prostataspezifisches Antigen**

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein Glykoprotein, das in den Epithelzellen der Prostata gebildet wird. In geringen Mengen geht es ins Blutserum über. Dort liegt es an Proteaseinhibitoren gebunden und in freier (ungebundener) Form vor und kann durch Radio- oder Enzymimmunoassays nachgewiesen werden. Die Halbwertszeit des PSA liegt zwischen 2,2 und 3,2 Tagen. Das PSA dient zur Verflüssigung des Ejakulats.

Beim PC ist das PSA erhöht, allerdings ist das PSA organ- aber nicht tumorspezifisch. So führen auch verschiedene andere Erkrankungen wie eine benigne Prostatahyperplasie oder Prostatitis oder auch mechanische Irritation der Prostata (z.B. Radfahren oder Transrektaler Ultraschall (TRUS)) zu erhöhten Werten. Da bei maligner Veränderung der Prostata das freie PSA (fPSA) im Serum niedriger ist als bei gutartigen Vergrößerungen, ist es hilfreich sowohl das freie als auch das gesamte PSA zu bestimmen.

Mit einer Organsensitivität von bis zu 90% nimmt das PSA eine wichtige Stellung bei Früherkennung, Staging und Verlaufskontrolle bei PC-Patienten ein.

Das PSA wurde durch den jeweiligen untersuchenden Urologen nach Aufklärung des Patienten aufgrund einer suspekten digitorektalen Untersuchung (DRU) bzw. auf dessen Wunsch hin bestimmt. Dazu wurden Blutproben abgenommen und daraus der PSA Wert in ng/ml durch das mit dem jeweiligen Urologen kooperierende Labor bestimmt.

In vorliegender Studie wurden die PSA-Werte zum Diagnosezeitpunkt, also der letzte gemessene PSA-Wert vor der Erstdiagnose des PC ausgewertet.

Es ergaben sich folgende Bereiche:

- \* 0 – ≤4 ng/ml (Normbereich)
- \* >4 – ≤10 ng/ml (Graubereich)
- \* >10 – ≤50 ng/ml (suspekter Bereich)
- \* >50 ng/ml (hochsuspekter Bereich)

### **2.4.3 Tumor – Nodus – Metastasen Klassifikation**

Die Einteilung des Tumorstadiums erfolgte nach der Tumor–Nodus–Metastasen (TNM)–Klassifikation der „Union internationale contre le cancer“ (UICC) von 2002. Darin werden die Größe und Ausdehnung des Prostatumors (T), der Befall von regionären Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M) beurteilt.

Das pT-/pN-/M-Stadium beschreibt eine postoperative histopathologische oder autoptische Klassifikation.

Wenn ein Tumor nicht beurteilt werden kann, spricht man von einem TX-Stadium, bei einem T0- Stadium zeigt sich kein Hinweis für einen Primärtumor.

Ein T1-Stadium bezeichnet einen klinisch unauffälligen Tumor, der weder in der Bildgebung, z.B. durch einen TRUS, noch bei der DRU auffällig ist. Es wird wie folgt unterteilt:

- T1a Tumor als zufälliger histologischer Befund im Rahmen einer transurethralen Prostataresektion, 5% oder weniger des resezierten Gewebes sind betroffen
- T1b Tumor als zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des resezierten Gewebes
- T1c durch Nadelbiopsie (z.B. aufgrund eines suspekten PSA-Wertes) diagnostizierter Tumor, jedoch nicht tastbar (in einem oder beiden Lappen)

Ein organbegrenzt PC wird als Stadium T2 bezeichnet. Dieses Stadium wird in T2a-c unterteilt:

- T2a Tumor befällt einen Lappen zu höchstens 50%
- T2b Tumor befällt einen Lappen zu über 50%
- T2c Tumor befällt beide Lappen

Das Stadium T3 bezeichnet ein lokal fortgeschrittenes PC, das die Organkapsel überschritten hat. Es wird eingeteilt in:

- T3a einseitige oder beidseitige extrakapsuläre Ausbreitung
- T3b Tumor befällt eine oder beide Samenblasen

Bei Befall von umgebenden Strukturen wie Blasen Hals, Sphinkter externus, Rektum, Levatormuskel durch das PC und/ oder wenn bereits die Beckenwand fixiert oder infiltriert ist, wird von einem T4 Stadium gesprochen.

In der vorliegenden Arbeit wurden nach dem Tumorstadium drei Subgruppen von PC-Patienten gebildet:

- \*  $\leq$ pT2c (pT0, pT2a, pT2b, pT2c)
- \* pT3 (pT3a, pT3b)
- \* pT4

Metastasen in regionären Lymphknoten (Lymphknoten des kleinen Beckens unterhalb der Bifurkation der Arteriae iliacae communes) werden nach einer regionären Lymphadenektomie bezeichnet als:

- NX regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 keine regionären Lymphknoten befallen
- N1 Metastasen in regionären Lymphknoten nachweisbar

In vorliegender Studie wurden die Patienten je nach Lymphknotenbefall in 2 Subgruppen unterteilt:

- \* pN0
- \* pN1

Das M-Stadium beschreibt das Vorliegen von Fernmetastasen:

- MX das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen nachweisbar
  - M1a Fernmetastasen in nicht regionären Lymphknoten
  - M1b Knochenmetastasen

- M1c andere Lokalisationen

Die pTNM–Klassifikation wird durch die Angabe des Fehlens oder Vorhandenseins eines Residualtumors (Resttumors) nach der Behandlung ergänzt. Es werden folgende Ergebnisse unterschieden:

- R0 kein Residualtumor
- R1 mikroskopisch sichtbarer Residualtumor
- R2 makroskopisch sichtbarer Residualtumor

In dieser Studie wurden die Prostatakarzinompatienten je nach Ausbreitung des Karzinoms in 2 Subgruppen eingeteilt:

- \* Organbegrenzter Tumor:  $\leq$ pT2c und pN0
- \* Organüberschreitender Tumor:  $\geq$ pT3a und/ oder pN1

Des Weiteren wurden die Patienten unterteilt in Abhängigkeit des Befalls der Samenblasen. Es ergaben sich zwei Gruppen:

- \*  $<$ pT3b (kein Samenblasenbefall)
- \* pT3b (Samenblasenbefall)

#### **2.4.4 Grading**

Bis heute stellt neben dem Ausbreitungsstadium (pT) der Malignitätsgrad, welcher als Grading (G) bezeichnet wird, den wichtigsten prognostischen Parameter des PC dar. Weltweit wird hierfür das Gleason-Grading anerkannt (siehe 2.4.5), des Weiteren hat sich das Grading nach Mostofi/WHO (World Health Organization) etabliert, bei dem ein Score von 1-5 mit zunehmender Entdifferenzierung der Drüsen, sowie ein Score von 1-3 mit zunehmenden Zellkernabweichungen vergeben werden. Daraus ergeben sich als Summen die WHO-Grade 2-8. Dieses Grading ist laut den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) vor allem dann zu empfehlen, wenn wenig Tumormaterial zur Verfügung steht [56].

In Deutschland wird das System des Pathologisch-Urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“ nach Helpap et al. bevorzugt angewandt, welches international allerdings keine Verwendung findet [21]. Wichtige Kriterien stellen darin Kernatypien und die Anzahl der Mitosen im Tumorgewebe sowie die Ähnlichkeit

mit dem Ursprungsgewebe dar. Es werden Punkte von 0-3 nach zunehmender Gewebeabweichung und Punkte von 0-2 nach zunehmender Zellkernabweichung vergeben. Addiert wird eine Summe von 0-1 als GI, von 2-3 als GII und von 4-5 als GIII bezeichnet.

Es ergibt sich folgende Einteilung:

- GX nicht zu beurteilen
- GI gut differenziertes Karzinom, geringe Anaplasie
- GII mäßig differenziertes Karzinom, mittelgradige Anaplasie
- GIII schwach oder undifferenziertes Karzinom, starke Anaplasie

In vorliegender Arbeit wurde unterschieden in:

- \* GI = GI
- \* GII = GI-II und GII
- \* GIII = GII-III und GIII

#### **2.4.5 Gleason-Score**

Der Gleason-Score findet heute internationale Anwendung und Akzeptanz und ist neben der TNM-Klassifikation sowie den Resektionsrändern der wichtigste Faktor für die Einschätzung der Prognose eines PC [32]. In den 1970er Jahren entwickelte der amerikanische Pathologe Donald F. Gleason dieses Scoring-System. Er führte histopathologische Untersuchungen an PC-Proben durch und fand heraus, dass unterschiedliche Entdifferenzierungsgrade in den Proben Hinweise auf die Aggressivität des Karzinoms geben. Ausschlaggebend für den nach dem Pathologen benannten Gleason-Score ist das histologische Baumuster der neoplastischen Verbände und ihr Verhältnis zum Stroma. Zur Ermittlung werden aus den PC-Proben der Grad der Abweichung vom normalen Prostatazellgewebe der häufigsten und zweithäufigsten vorherrschenden Tumorphase mit Werten von 1 bis 5 versehen. Nach Addition dieser Werte kann ein Gleason-Score von 2 (1+1) bis 10 (5+5) erreicht werden. Liegt nur ein Wachstumsmuster vor, wird dieser Wert verdoppelt. Je höher der Wert, desto höher ist der Grad der Entdifferenzierung.

Der Gleason-Score erfasst im Vergleich zu anderen Graduierungssystemen die beim PC häufig vorkommende intratumorale Heterogenität.

In dieser Arbeit wurden folgende Subgruppen gebildet:

- \* Gleason-Score 2-4
- \* Gleason-Score 5-6
- \* Gleason-Score 7
- \* Gleason-Score 8-10

#### **2.4.6 Follow-up**

Bei allen Indexpatienten wurde anhand von verschickten klinischen Datenbögen ein Follow-up erhoben. Diese Fragebögen wurden im ersten Jahr nach Operation 3-monatlich, bis zum zweiten Jahr nach Operation 6-monatlich verschickt, danach nur noch einmal pro Jahr.

Abgefragt wurden adjuvante Therapien nach radikaler Prostatovesikulektomie, z.B. Hormonentzug oder Bestrahlung oder beides in Kombination, sowie deren Zeitraum.

Als Verlaufsparemeter zur Therapiekontrolle wurde der PSA-Wert vom behandelnden Urologen eingetragen. Unauffällige PSA-Werte (immer  $<0,2$  ng/ml) wurden als NED (no evidence of disease) bewertet. Ein Anstieg des PSA-Wertes  $>0,2$  ng/ml hingegen wurde als auffälliger Befund und als PSA-Progress gewertet. Trat ein Lokalrezidiv oder eine Fernmetastase auf, wurde das Ergebnis der Nachsorgeuntersuchung als klinischer Progress bezeichnet.

Eine auf den Tumorprogress folgende Therapie wurde ebenfalls abgefragt.

Im Todesfall eines Patienten wurden dessen Sterbedatum und -ursache notiert.

Die Zeit zwischen der Diagnose des PCs und dem Nachweis eines PSA-Progresses oder klinischen Progresses wird im Folgenden als progressfreies Überleben bezeichnet. Die später errechneten progressfreien Überlebensraten für die untersuchten Gruppen nach 5 und 10 Jahren gehen alle von dieser Definition von Progress (Fortschreiten des Tumors) aus.

Ebenfalls wurde nach 5 und 10 Jahren das Gesamtüberleben der Patienten in den jeweiligen Gruppen berechnet.

## 2.5 Untersuchte Parameter

In vorliegender Studie wurden aus allen vorliegenden Daten folgende qualitative und quantitative Parameter genauer untersucht:

1. Alter bei Diagnose
2. PSA bei Diagnose
  - \* 0 – ≤4 ng/ml (Normbereich)
  - \* >4 – ≤10 ng/ml (Graubereich)
  - \* >10 – ≤50 ng/ml (suspekter Bereich)
  - \* >50 ng/ml (hochsuspekter Bereich)
3. Stadium des Primärtumors
  - \* ≤pT2c (pT0, pT2a, pT2b, pT2c)
  - \* pT3 (pT3a, pT3b)
  - \* pT4
4. Lymphknotenstatus
  - \* pN0
  - \* pN1
5. Organbegrenzung
  - \* Organbegrenzter Tumor: ≤pT2c und pN0
  - \* Organüberschreitender Tumor: ≥pT3a und/ oder pN1
6. Samenblasenbefall
  - \* <pT3b (kein Samenblasenbefall)
  - \* pT3b (Samenblasenbefall)
7. Grading
  - \* GI = G1
  - \* GII = G1-II und GII
  - \* GIII = GII-III und GIII
8. Gleason-Score
  - \* Gleason-Score 2-4
  - \* Gleason-Score 5-6
  - \* Gleason-Score 7
  - \* Gleason-Score 8-10

9. Progressfreie Überlebensraten nach 5 und 10 Jahren
10. Gesamtüberleben nach 5 und 10 Jahren

## **2.6 Datenerfassung**

Alle in der Studie ausgewerteten Daten entstammen einer relationalen 4.0 Access-Datenbank, die speziell für das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ entwickelt wurde. Falls die Datenlage unvollständig war, d.h. die ausgegebenen Fragebögen nicht vollständig ausgefüllt worden sind, wurde dies bei der Dateneingabe vermerkt. Die Daten dieser Patienten wurden von der Auswertung ausgenommen.

Die Daten werden regelmäßig auf Validität überprüft und werden zur Auswertung nur in anonymisierter Form an Dritte weitergegeben.

### **2.6.1 Statistische Auswertung: Deskriptive und vergleichende Statistik**

Die deskriptiv statistische Auswertung umfasste das Berechnen von absoluten und relativen Häufigkeiten für quantitative Merkmale.

Die deskriptiv statistische Auswertung erfolgte für qualitative Merkmale durch Berechnung des Mittelwerts, der Standardabweichung und Range.

Vergleiche zwischen den beiden Gruppen für quantitative Merkmale wurden mittels Kruskal-Wallis-Test und für qualitative Merkmale mit dem Chi-Quadrat-Test bestimmt.

Die progressfreie Überlebenszeit wurde definiert als die Zeit zwischen Datum der Diagnose und Auftreten eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastase. Bei Patienten ohne Progress wurde die Zeit zwischen Diagnosestellung und der letzten Follow-up-Untersuchung berechnet.

Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit zwischen Diagnosedatum und Tod des Patienten.

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

## **2.7 Datenschutzerklärung**

Alle Studienteilnehmer wurden über die ärztliche Schweigepflicht aufgeklärt. Sie unterschrieben eine Datenschutzerklärung und erklärten sich mit der EDV-technischen Erfassung ihrer Daten einverstanden.

Für die weitere Auswertung in der Abteilung für Biometrie der Universität Ulm wurden die Daten in anonymisierter Form weitergegeben.

### **3. Ergebnisse**

Insgesamt wurden 628 Patienten in vorliegende Studie aufgenommen. Davon konnten 295 Patienten (46,97%) gemäß den unter „Material und Methodik“ 2.2.2 festgelegten Kriterien als „sporadisch“, 333 Patienten als „hereditär“ klassifiziert werden.

Von allen Studienteilnehmern waren das Alter und der PSA-Wert bei Diagnose bekannt und konnten statistisch ausgewertet werden. Da zu Tumorstadium (pT), Lymphknotenstatus (pN), Grading (G) und Gleason-Score bei wenigen Patienten die Angaben fehlten, wurden diese Patienten aus der Auswertung der jeweiligen Parameter ausgeschlossen. So standen zur Analyse von Tumorstadium (pT), Lymphknotenstatus (pN), Organbegrenzung und Samenblasenbefall, Grading (G) und Gleason-Score abweichende Fallzahlen zur Verfügung.

#### **3.1 Statistische Auswertung der klinischen Parameter**

##### **3.1.1 Patientenalter bei Diagnosestellung**

Zum Diagnosezeitpunkt waren die „sporadisch“ betroffenen Patienten zwischen 50 und 82 Jahren alt. Der jüngste Patient der „hereditär“ betroffenen Patientengruppe war 42 Jahre alt, der älteste 85 Jahre. Der Median des Patientenalters lag bei den „sporadisch“ betroffenen Studienteilnehmern bei 65 Jahren, bei den „hereditär“ Betroffenen bei 63 Jahren. „Hereditäre“ Patienten waren im Mittelwert um 3 Jahre jünger bei Diagnosestellung als „sporadische“ Patienten.

**Tabelle 01: Alter der beiden Patientenkollektive „sporadisch“ bzw. „hereditär“ bei Diagnose in Jahren (Definition siehe Material und Methodik-Teil, 2.2.2)**

Patientenkollektiv	n	Alter bei Diagnose in Jahren		
		Mittelwert ± Standardabweichung	Median	Range
„sporadisch“	295	65,1 ± 5,1	65	50 – 82
„hereditär“	333	62,1 ± 6,6	63	42 – 85
alle	628	63,5 ± 6,1	64	42 – 85

### 3.1.2 PSA-Wert bei Diagnosestellung

Bei den „sporadisch“ betroffenen Patienten wurde bei Diagnosestellung ein PSA-Wert zwischen 0,93 und 87,2 ng/ml gemessen. In der hereditären Gruppe reichte die Spannbreite von 0,7 bis 97,1 ng/ml. Der Median für den PSA-Wert betrug in beiden Gruppen 8,9 ng/ml.

**Tabelle 02a: PSA\*-Wert der beiden Patientenkollektive „sporadisch“ bzw. „hereditär“ bei Diagnose in ng/ml (Definition siehe Material und Methodik-Teil, 2.2.2)**

Patientenkollektiv	n	PSA*-Wert bei Diagnose in ng/ml		
		Mittelwert ± Standardabweichung	Median	Range
„sporadisch“	295	12,1 ± 11,5	8,9	0,93 – 87,2
„hereditär“	333	13,6 ± 14,6	8,9	0,7 – 97,1
alle	628	12,9 ± 13,3	8,9	0,93 – 97,1

\* PSA: Prostataspezifisches Antigen

Der bei der Diagnosestellung gemessene PSA-Wert lag in beiden Gruppen am häufigsten zwischen 4 ng/ml und 10ng/ml, die Verteilung war innerhalb dieses Bereichs in beiden untersuchten Gruppen fast identisch.

PSA-Werte unter 4 ng/ml wurden bei 8,8% der „sporadischen“ Patienten und 6,9% der „hereditären“ Patienten bestimmt.

Werte über 50 ng/ml wurden nur bei 2% der „sporadischen“ und bei 4,2 % in der „hereditären“ Gruppe nachgewiesen.

**Tabelle 02b: PSA\*-Wert der beiden Patientenkollektive „sporadisch“ bzw. „hereditär“ bei Diagnose in ng/ml, eingeteilt in 4 Gruppen (Definition siehe Material und Methodik-Teil, 2.2.2)**

Patientenkollektiv	n	PSA*-Wert bei Diagnose in % (n)			
		≤4 ng/ml	>4 ng/ml – ≤10 ng/ml	>10 ng/ml – ≤50 ng/ml	>50 ng/ml
„sporadisch“	295	8,8 (26)	48,8 (144)	40,4 (119)	2,0 (6)
„hereditär“	333	6,9 (23)	50,5 (168)	38,4 (128)	4,2 (14)
<b>alle</b>	628	7,8 (49)	49,7 (312)	39,3 (247)	3,2 (20)

\* PSA: Prostataspezifisches Antigen

### 3.1.3 Stadium des Primärtumors

Bei Betrachtung des tumorhistopathologischen Befundes wurde in beiden Gruppen am häufigsten ein pT2c-Stadium bzw. günstigere Tumorstadien diagnostiziert und dies jeweils nahezu identisch oft (61,2% bei „sporadisch“, 61,9% bei „hereditär“). Ein pT4-Stadium lag relativ selten vor, in der Gruppe der „sporadischen“ Patienten waren es 2,1%, bei den „hereditär“ klassifizierten Patienten 3,6%.

**Tabelle 03a: Stadium des Primärtumors (pT) der beiden Patientenkollektive „sporadisch“ bzw. „hereditär“ (Definition siehe Material und Methodik-Teil, 2.2.2)**

Patientenkollektiv	n	Häufigkeitsverteilung des pT-Stadiums in % (n)		
		≤pT2c	pT3a/b	pT4
„sporadisch“	286	61,2 (175)	36,7 (105)	2,1 (6)
„hereditär“	333	61,9 (206)	34,5 (115)	3,6 (12)
<b>alle</b>	<b>619</b>	<b>61,6 (381)</b>	<b>35,5 (220)</b>	<b>2,9 (18)</b>

### 3.1.4 Lymphknotenstatus

In der Auswertung des Lymphknotenstatus hatten 89,7% der Patienten der Gruppe der „sporadisch“ Betroffenen und 91,1% der „hereditär“ Betroffenen tumorfreie Lymphknoten (pN0).

**Tabelle 3b: Lymphknotenstatus des Tumors (pN) der beiden Patientenkollektive „sporadisch“ bzw. „hereditär“ (Definition siehe Material und Methodik-Teil, 2.2.2)**

Patientenkollektiv	n	Häufigkeitsverteilung Lymphknotenstatus (pN) in % (n)	
		pN0	pN1
„sporadisch“	273	89,7 (245)	10,3 (28)
„hereditär“	311	91,0 (283)	9,0 (28)
<b>alle</b>	<b>584</b>	<b>90,4 (528)</b>	<b>9,6 (56)</b>

### 3.1.5 Organbegrenzung

Bezüglich der Tumorbegrenzung lag in der „sporadischen“ Gruppe bei 59,2% und in der „hereditären“ Gruppe bei 59,0% der Patienten ein organbegrenztetes Prostatakarzinom vor, was einem tumorhistopathologischen Stadium  $\leq$ pT2 und pN0 entspricht.

**Tabelle 03c: Einteilung in organbegrenztetes und organüberschreitendes PC der beiden Patientenkollektive „sporadisch“ bzw. „hereditär“ (Definition siehe Material und Methodik-Teil, 2.2.2)**

Patientenkollektiv	n	Organbegrenzt ( $\leq$ pT2 + pN0) in % (n)	Organüberschreitend ( $\geq$ pT3 +/- pN1) in % (n)
„sporadisch“	287	59,2 (170)	40,8 (117)
„hereditär“	329	59,0 (194)	41,0 (135)
alle	616	59,1 (364)	40,9 (252)

### 3.1.6 Samenblasenbefall

Hier wurde der Anteil der Patienten mit Samenblasenbefall von insgesamt 619 Patienten (98,6%) aus beiden Gruppen ermittelt. 83,9% der „sporadischen“ Patienten und 86,8% der „hereditären“ Patienten hatten keinen Tumorbefall der Samenblasen.

**Tabelle 03d: Samenblasenbefall der beiden Patientenkollektive „sporadisch“ bzw. „hereditär“ (Definition siehe Material und Methodik-Teil, 2.2.2)**

Patientenkollektiv	n	KEIN Samenblasenbefall in % (n), (pT3a)	
		Samenblasenbefall in % (n), (pT3b)	
„sporadisch“	286	86,0 (246)	14,0 (40)
„hereditär“	333	86,8 (289)	13,2 (44)
alle	619	86,4 (535)	13,6 (84)

### 3.1.7 Grading

Bei Betrachtung des histopathologischen Differenzierungsgrades wurden in beiden Gruppen überwiegend GII-Tumoren gefunden. Die genauen Prozentzahlen für GII-Tumore betragen 69,3% in der „sporadischen“ und 70,5% in der „hereditären“ Gruppe. GI-Tumoren waren in beiden Untergruppen am seltensten. Bei den „sporadischen“ Patienten hatten 3,1% einen GI-Tumor, in der „hereditären“ Gruppe 5,7%.

**Tabelle 04: Einteilung nach dem histopathologischen Tumordifferenzierungsgrad (Grading, Definition siehe Material und Methodik-Teil, 2.4.4) der beiden Patientenkollektive „sporadisch“ bzw. „hereditär“ (Definition siehe Material und Methodik-Teil, 2.2.2)**

Patientenkollektiv	n	Histopathologischer Differenzierungsgrad (Grading) in % (n)		
		G*I	G*II	G*III
„sporadisch“	290	3,1 (9)	69,3 (201)	27,6 (80)
„hereditär“	333	5,7 (19)	70,6 (235)	23,7 (79)
alle	623	4,5 (28)	70,0 (436)	25,5 (159)

\* G: Grading

### 3.1.8 Gleason-Score

In beiden Gruppen hatten die meisten Patienten einen Gleason-Score zwischen 5 und 6. In der „sporadischen“ Gruppe waren dies 40,6%, in der Gruppe der „hereditären“ Patienten 46,4%. Ein Gleason-Score von 2 bis 4 war am seltensten. Nur 7,1% der „sporadisch“ Erkrankten und 6,3% der „hereditär“ Erkrankten bewegten sich in diesem Bereich. Ein Gleason-Score von 8 bis 10 konnte bei 16% der „sporadischen“ und 10,5% der „hereditären“ Betroffenen nachgewiesen werden.

**Tabelle 05: Einteilung nach dem histopathologischen Gleason-Score der beiden Patientenkollektive „sporadisch“ bzw. „hereditär“ (Definition siehe Material und Methodik-Teil, 2.2.2)**

Patientenkollektiv	n	Histopathologischer Gleason-Score in % (n)			
		2-4	5-6	7	8-10
„sporadisch“	212	7,1 (15)	40,6 (86)	36,3 (77)	16,0 (34)
„hereditär“	237	6,3 (15)	46,4 (110)	36,8 (87)	10,5 (25)
alle	449	6,7 (30)	43,7 (196)	36,5 (164)	13,1 (59)

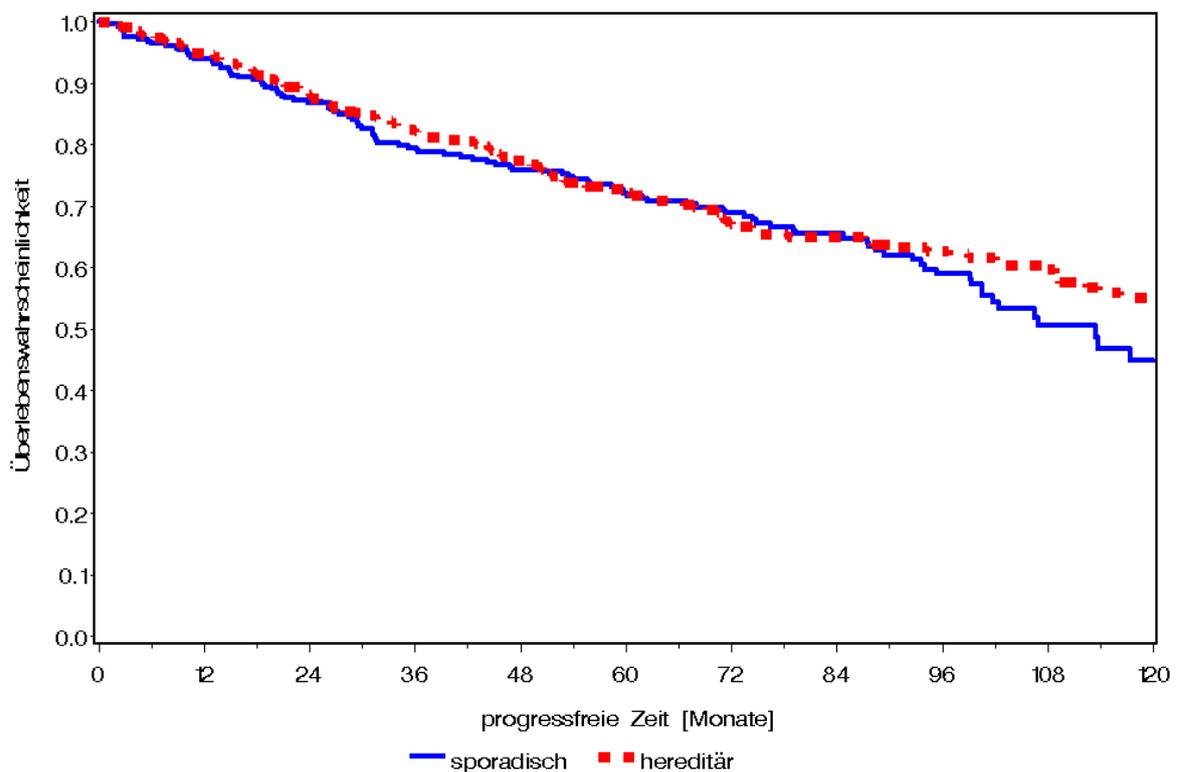
## 3.2 Überlebensraten

### 3.2.1 Progressfreie Überlebensraten

Das progressfreie Überleben nach 60 Monaten (5 Jahre), analysiert nach Kaplan-Meier, betrug bei den „sporadisch“ erkrankten Patienten 72,2%, bei den „hereditär“ erkrankten Patienten 72,5%. Nach 120 Monaten (10 Jahre) betrug die Raten des progressfreien Überlebens bei den „sporadisch“ Betroffenen 44,8%, in der „hereditären“ Gruppe 55,1%.

**Tabelle 06: Progressfreies Überleben der beiden Patientenkollektive „sporadisch“ bzw. „hereditär“ nach 5 und 10 Jahren (Definition siehe Material und Methodik-Teil, 2.2.2)**

Patientenkollektiv	Progressfreies Überleben in %		95% - KI
„sporadisch“	5 Jahre	72,2	0.663 - 0.772
	10 Jahre	44,8	0.353 - 0.539
„hereditär“	5 Jahre	72,5	0.670 - 0.772
	10 Jahre	55,1	0.483 - 0.614



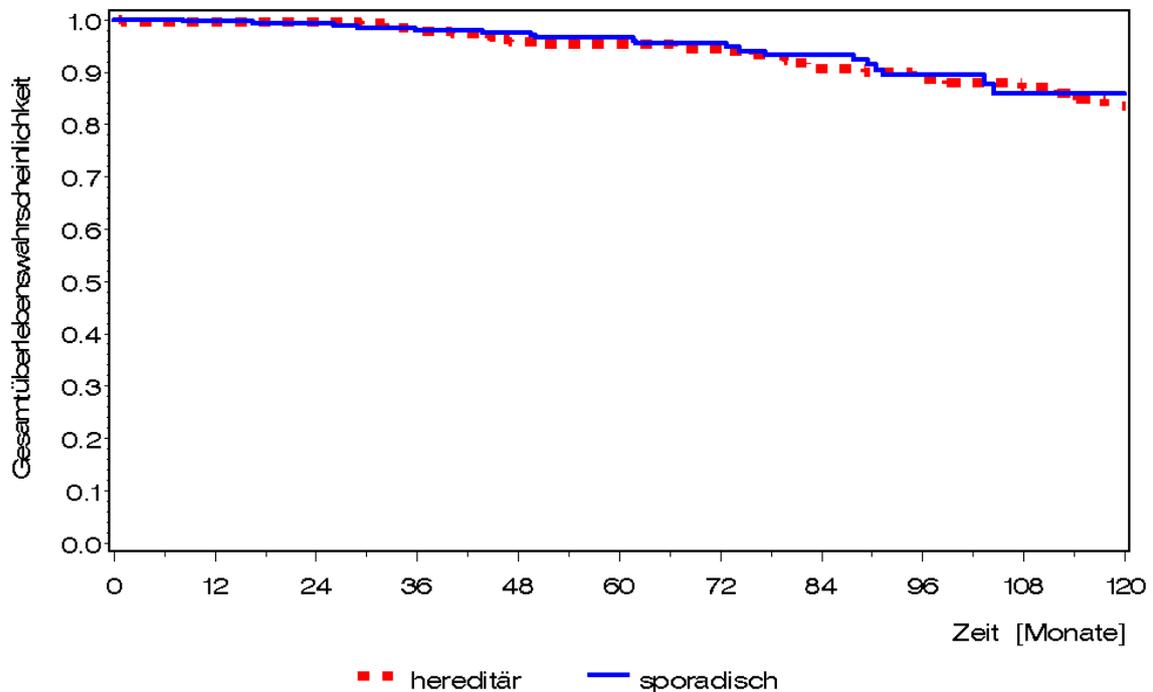
**Abbildung 01: Progressfreies Überleben der beiden Patientenkollektive „sporadisch“ bzw. „hereditär“ nach 0 bis 120 Monaten ( $p < 0,01$ ; Definition siehe Material und Methodik-Teil, 2.2.2)**

### 3.2.2 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben betrug nach 5 Jahren 95,4% bei den „sporadisch betroffenen“ Patienten. In der „hereditären“ Gruppe lebten nach dieser Zeit noch 96,5% der Patienten. Nach 10 Jahren lag das Gesamtüberleben in der „sporadischen“ Gruppe bei 83,6%, im Vergleich zu 85,9% in der „hereditären“ Gruppe.

**Tabelle 07: Gesamtüberleben der beiden Patientenkollektive „sporadisch“ bzw. „hereditär“ nach 5 und 10 Jahren (Definition siehe Material und Methodik-Teil, 2.2.2)**

Patientenkollektiv	Gesamtüberleben in %		95% - KI
„sporadisch“	5 Jahre	95,4	0.920 - 0.974
	10 Jahre	83,6	0.765 - 0.887
„hereditär“	5 Jahre	96,5	0.931 - 0.982
	10 Jahre	85,9	0.773 - 0.914



**Abbildung 02: Gesamtüberleben der beiden Patientenkollektive „sporadisch“ bzw. „hereditär“ nach 0 bis 120 Monaten ( $p=0,807$ ; Definition siehe Material und Methodik-Teil, 2.2.2)**

## 4. Diskussion

In der hier vorliegenden Studie wurden verschiedene klinische und anamnestische Parameter von insgesamt 628 Patienten mit einem Prostatakarzinom (PC) analysiert. Jeder der Patienten erhielt eine radikale Prostatovesikulektomie (RPX) als Primärtherapie. Die Patienten wurden bezüglich ihrer PC-Familienanamnese in eine sporadische oder hereditäre Gruppe eingeteilt. Als „sporadisch“ wurden Patienten bezeichnet, in deren Familie kein weiterer Fall eines PC bekannt war und die zusätzlich zwei anamnestisch gesunde Brüder mit einem Mindestalter von 60 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose des Patienten hatten. In die „sporadische“ Gruppe wurden 295 Patienten eingeteilt. „Hereditär“ waren Patienten, für die eines der von Carter beschriebenen Johns-Hopkins-Kriterien zutraf [12]: mindestens drei an einem PC Erkrankte in drei aufeinander folgenden Generationen (Großvater, Vater, Sohn) oder mindestens drei erstgradig Verwandte mit einem PC (Vater und 2 Söhne oder drei Söhne) oder mindestens zwei erstgradig Betroffene mit einem Diagnosealter  $\leq 55$  Jahren. In der hier vorliegenden Studie konnten 333 Patienten als „hereditär“ klassifiziert werden. Beide Gruppen wurden bezüglich Alter und Wert des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) bei Diagnose, Stadium des Primärtumors, Lymphknotenstatus, Organbegrenzung des Tumors, Befall der Samenblasen, Grading und Gleason-Score sowie progressfreiem Überleben und Gesamtüberleben verglichen.

### 4.1 Alter bei Diagnose

In vorliegender Studie ergab sich, dass „hereditäre“ Patienten bei Diagnose um 3 Jahre jünger sind als „sporadische“ Patienten. Bei den „hereditären“ Patienten lag das Diagnosealter im Mittelwert bei 62,1 Jahren (Median 63 Jahre), bei den „sporadischen“ Patienten betrug es 65,1 Jahre (Median 65 Jahre). Im Durchschnitt waren alle 628 Patienten 63,5 Jahre alt. Der jüngste „hereditäre“ Patient war 42 Jahre alt, der jüngste „sporadische“ Patient war dagegen um 8 Jahre älter und 50 Jahre alt. Die ältesten Patienten waren in beiden Gruppen bei Diagnose über 80 Jahre (82 und 85).

Im Vergleich mit der Literatur kommen die meisten Studien ebenfalls zu dem Ergebnis, dass hereditäre Patienten um 2-7 Jahre jünger als sporadische Patienten diagnostiziert werden.

**Valeri et al.** analysierten in ihrer Studie aus dem Jahr 2000 klinische Daten von insgesamt 137 sporadischen, 85 familiären und 45 hereditären PC-Fällen. In drei französischen Universitätskrankenhäusern wurden zwischen 1994 und 1997 801 Männer aufgrund eines PC behandelt. Ausgeschlossen wurden PC-Fälle, die vor dem 1. Januar 1987 und damit vor der Einführung des PSA-Tests diagnostiziert wurden. Ebenso konnten Patienten, die keine ausreichenden Angaben bezüglich ihrer Familienanamnese machten, nicht an der Studie teilnehmen. In die Studie eingeschlossen wurden 230 PC-Fälle und 37 an einem PC erkrankte Brüder, so dass die Studie insgesamt 267 PC-Patienten untersuchte. Eingeteilt wurden diese in eine sporadische, eine familiäre und eine hereditäre Gruppe. Als familiär wurden Patienten mit höchstens zwei PC-Fällen in der Familie bezeichnet. Sporadische PC-Patienten durften keine weiteren betroffenen Angehörigen haben und mussten mindestens 2 anamnestisch gesunde Brüder mit einem Mindestalter von 50 Jahren aufweisen. In vorliegender Studie mussten die zwei gesunden Brüder dagegen mindestens 60 Jahre alt sein. Für die Einteilung in die hereditäre Gruppe setzte Valeri entweder die Johns-Hopkins-Kriterien, welche auch vorliegender Studie als Definition dieser Gruppe dienten, oder die Existenz von mindestens drei zweitgradig erkrankten Verwandten voraus.

In der Studie von Valeri et al. konnte ebenso wie bei den hier ermittelten Daten ein Altersunterschied zwischen sporadischen und hereditären PC-Patienten festgestellt werden. Das Patientenalter in der sporadischen Gruppe betrug durchschnittlich 70,9 Jahre, in der familiären Gruppe war es mit 67,0 Jahren und in der hereditären Gruppe mit 65,3 Jahren signifikant niedriger.

Valeri und seine Kollegen verglichen ihre Patientengruppen auch nach der Art der Diagnosestellung, um den Einfluss von Screeninguntersuchungen auf das Diagnosealter der Patienten zu evaluieren. Sie unterteilten das Gesamtkollektiv in eine Subgruppe, in der man durch Screening (auffälliger PSA-Wert, suspekter digitorektale Untersuchung (DRU) oder transrektaler Ultraschall (TRUS)) auf das PC aufmerksam wurde und eine zweite Subgruppe, in der erst Symptome (u.a. Miktionsbeschwerden, Knochenschmerzen, schlechter Allgemeinzustand) zur

Diagnose des PC führten. Beim Vergleich der drei Gruppen bezüglich der Familienanamnese fand sich kein Unterschied in den Anteilen der Patienten, welche durch Screening diagnostiziert wurden, verglichen mit der Gruppe, welche durch Symptome auffiel. Somit konnten Valeri und seine Kollegen folgern, dass der Altersunterschied bei PC-Diagnose zwischen der hereditären und der sporadischen Gruppe tatsächlich auf die frühere Erkrankung der hereditären Patienten zurückzuführen ist [53].

In unserer Studie wurde diesbezüglich nur das Alter bei Diagnosestellung ermittelt. Dementsprechend ist es nicht möglich anhand der Daten darauf zu schließen, in welchem Alter sich das Karzinom bei den Patienten entwickelt haben könnte. Der Rückschluss, dass hereditäre Patienten vielleicht früher erkranken als sporadische Patienten fällt schwer. „Hereditäre“ PC wurden laut den Daten der vorliegenden Studie im Schnitt um 3 Jahre früher diagnostiziert als „sporadische“ PC. Dieses Ergebnis könnte auch dadurch zustande kommen, dass familiär betroffene Männer aufgrund des Bewusstseins einer möglichen Erkrankung und erhöhter Sensibilität Screeningmaßnahmen früher wahrnehmen und damit ein PC jünger diagnostiziert wird.

In vorliegender Studie wurden nur PC- Patienten eingeschlossen, die eine RPX erhalten haben, wodurch sichergestellt werden sollte, dass nur Fälle in operablem Tumorstadium an der Studie teilnehmen. In der Studie von Valeri et al. dagegen wurde nicht nach der Therapiemethode selektiert. Folglich wurden auch Patienten mit bereits fortgeschrittenen Tumorstadien berücksichtigt, welche keiner operativen Therapie mehr zugänglich waren. Da ein fortgeschrittenes Tumorstadium meist auch mit älteren Patienten vergesellschaftet ist, wird durch diese fehlende Selektionierung das Durchschnittsalter der Patienten angehoben. Dies könnte das etwas höhere Alter der Patienten in der Studie von Valeri et al. im Gegensatz zu hier vorliegender Studie erklären: sporadische Patienten waren in der Studie von Valeri et al. um etwa 5 Jahre älter, hereditäre Patienten um etwa 3 Jahre älter als die Patienten in vorliegender Studie. Weiterhin wurden die Definitionskriterien für ein hereditäres PC in der Studie von Valeri et al. weiter gefasst, als dies in unserer Studie der Fall war. Außerdem wurde im Gegensatz zu hier vorliegender Studie mit 628 Patienten bei Valeri und Kollegen nur mit Daten von 267 Patienten gearbeitet. Es ergeben sich wesentlich kleinere Gruppen mit nur 45 hereditären Patienten im Vergleich zu 333 hereditären Patienten, was

einen direkten Vergleich der Ergebnisse mit denen in unserer Studie schwierig macht.

**Sacco und seine Kollegen** analysierten die Daten von 606 italienischen PC-Patienten. Alle wurden zwischen 1987 und 2002, das heißt während der PSA-Ära, in Padua radikal prostatektomiert. Es handelte sich ausschließlich um klinisch organbegrenzte PC. Das Diagnosealter der Patienten, das in der Studie höchstens bei 65 Jahren lag, wurde in den drei folgenden Gruppen verglichen: sporadisch, familiär und hereditär. Die Definition des hereditären PC erfolgte nach den strengen Johns-Hopkins-Kriterien („hereditär“ = nach Johns-Hopkins-Kriterien) und zusätzlich nach den von Cussenot vorgeschlagenen erweiterten Definitionskriterien, wonach die x-chromosomale Vererbung mit beachtet wird. Damit werden auch PC-Fälle mit mindestens zwei weiteren zweitgradigen Verwandten als „hereditär“ angesehen („hereditär mit Cussenot“ = Johns-Hopkins-Kriterien und x-chromosomal vererbt). Sacco et al. ermittelten für ihre 530 sporadischen Patienten ein Durchschnittsalter bei Diagnose von 59,9 Jahren und für ihre 76 nichtsporadischen Patienten ein durchschnittliches Diagnosealter von 57,7 Jahren. Das Diagnosealter der 76 nichtsporadischen Patienten wiederum wurde zum Einen für seine strenger definierte „hereditäre“ Gruppe (14 Patienten) und die restlichen familiär betroffenen Patienten (62 Patienten) berechnet. Zum Anderen erfolgte die genaue Altersberechnung für seine „hereditär mit Cussenot“-Gruppe (16 Patienten) und die restlichen familiären Patienten (60 Patienten). Die weiter gefassten „hereditären mit Cussenot“-Patienten waren im Durchschnitt 55,9 Jahre alt bei Diagnose, für die familiäre Gruppe ergab sich ein Alter von 58,1 Jahren. Zum direkten Vergleich mit vorliegender Studie ist vor allem die „hereditäre“ Gruppe von Bedeutung, welche durchschnittlich 55,0 Jahre alt waren. Bei dieser Berechnung lag das Alter der familiären Patienten bei 58,3 Jahren. Außerdem wurde untersucht, wie sich die Studienteilnehmer prozentual auf folgende drei Altersgruppen verteilten:  $\leq 55$  Jahre, 56-60 Jahre und 61-65 Jahre. In der jüngsten Gruppe fanden sich weit mehr Patienten mit positiver Familienanamnese (20,7%) als in der ältesten Gruppe (6,6%) [43]. Der Altersunterschied bei Diagnose beträgt in der italienischen Studie zwischen sporadischen und nach Johns-Hopkins-Kriterien definierten PC-Patienten fast 5 Jahre (59,9 Jahre vs. 55 Jahre). Dies könnte an einer besseren

Öffentlichkeitsarbeit mit angebotenen PSA-Screening und Aufklärung zum PC in Italien liegen, wodurch Männer mit Erkrankten in der Familie früher angebotene Screening-Maßnahmen wahrnehmen und ein PC früher diagnostiziert wird. So ist sich in Italien beispielsweise ein größerer Anteil an Männern bewusst, dass ein PC durch PSA-Test nachgewiesen werden kann, als dies in Deutschland der Fall ist [47].

Die Patienten waren verglichen mit den Daten unserer Studie insgesamt um 6 Jahre jünger, was damit erklärt werden kann, dass das Patientenkollektiv bezüglich des Diagnosealters selektiert war und nur unter 65-Jährige in die Studie eingeschlossen wurden. Die Vergleichbarkeit beider Studien ist auch dadurch eingeschränkt, dass Sacco et al. im Vergleich zu unserer Studie (n=333) mit einer sehr kleinen hereditären Gruppe (n=14) arbeiteten.

**Bratt et al.** untersuchten 201 hereditäre PC-Patienten aus zwei schwedischen Kollektiven hinsichtlich klinischer Merkmale und Überleben. Als Vergleichsgruppe dienten 402 PC-Fälle aus dem schwedischen nationalen Krebsregister. Für die Zuteilung zur hereditären Gruppe mussten die Hereditätskriterien nach Carter erfüllt sein. Die Vergleichsgruppe umfasste PC-Fälle, bei denen keines der Hereditätskriterien erfüllt war und die sonst unabhängig ihres familiären Status bezüglich einer PC-Anamnese in die Studie eingeschlossen wurden. Sie wurden nach Alter, Kalenderjahr bei Diagnose und der Klinik, in der das PC diagnostiziert wurde, gematcht. Das mittlere Diagnosealter der hereditären Patienten war 68,2 Jahre und lag damit 6 Jahre unter dem durchschnittlichen Diagnosealter der allgemeinen schwedischen Bevölkerung. Dass die hereditären Patienten hier im Vergleich zu unserer Studie um 5 Jahre älter waren, könnte wie bei Valeri et al. damit zusammenhängen, dass Bratt und seine Kollegen nicht nur radikal prostatektomierte Patienten untersuchten. Nur 9,5% der hereditären Patienten und 10% der Patienten aus der Vergleichsgruppe wurden primär mittels RPX therapiert. Über die Hälfte der hereditären Patienten und 60% der Patienten aus der Vergleichsgruppe erhielten initial eine Hormontherapie. Es wurden viele Patienten mit bereits fortgeschrittenen Tumorstadien und sogar Fernmetastasen eingeschlossen [10]. In unserer Studie wurden allerdings nur Patienten nach RPX und damit lokal begrenztem Tumor untersucht. Folglich ist der Altersunterschied

der hereditären Patienten von 5 Jahren, der beim Vergleich der beiden Studien auffällt, durch die unterschiedliche Selektion zu erklären.

**Smith und seine Kollegen** veröffentlichten 1996 eine Studie, in der anhand eines Genscans in Hochrisikofamilien ein möglicher Zusammenhang zwischen der Entstehung eines PC und eines Suszeptibilitätslokus auf Chromosom 1 evaluiert wurde. Dazu analysierten sie die Stammbäume von 79 nordamerikanischen und 12 schwedischen PC-Familien und errechneten das Diagnosealter in den beiden Populationen. Jede Familie eines Stammbaumes wies mindestens drei erstgradig Verwandte mit einem PC auf. Damit erfüllen alle untersuchten PC-Patienten dieser Studie zumindest eines der Johns-Hopkins-Hereditätskriterien und können demnach mit den „hereditären“ Patienten der hier vorliegenden Studie verglichen werden. Die Studie ergab, dass die nordamerikanischen hereditären PC-Patienten im Durchschnitt 64,3 Jahre alt waren. Die schwedischen Patienten waren um 5 Jahre älter bei Diagnose und damit 69,3 Jahre alt [50]. Der Altersunterschied zwischen den nordamerikanischen und schwedischen hereditären Patienten lässt sich damit erklären, dass in den USA andere Screeningmaßnahmen wie in Europa etabliert wurden. Während in Deutschland und Schweden eine Bestimmung des PSA-Werts im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen nicht vorgesehen ist, findet in Amerika seit den 80-er Jahren ein PSA-basiertes Screening weite Verbreitung. Durch dieses intensive Screening wird eine mögliche PC-Erkrankung in jüngeren Jahren diagnostiziert, wodurch sich das durchschnittliche Diagnosealter in den praktizierenden Ländern erniedrigt. Dadurch ist es schwierig Ergebnisse zum Diagnosealter bei PC-Patienten aus amerikanischen Studien mit denen der hier vorliegenden Studie zu vergleichen. Nicht beschrieben wird in der Studie von Smith und seinen Kollegen, welche Therapie die untersuchten PC-Patienten erhalten haben. Die Patienten wurden also nicht nach der Therapie selektiert, so dass sicher auch Patienten mit weiter fortgeschrittenen Tumorstadien in der Studie untersucht wurden. Dies könnte erklären, warum die nordamerikanischen Patienten um 2 Jahre, die schwedischen Patienten sogar um 7 Jahre älter als die Patienten des deutschen Kollektivs der hier vorliegenden Studie sind.

Im Vergleich dieser verschiedenen Studien zeigt sich eine Bestätigung unserer Ergebnisse zum Diagnosealter des PC. Man kann folglich von einer um einige

Jahre früheren Diagnose von hereditären als bei sporadischen PC-Fällen ausgehen. Dieser Unterschied könnte einerseits daran liegen, dass Familienangehörige mit bereits an einem PC erkrankten oder sogar verstorbenen Angehörigen sensibilisierter sind und Screeningmethoden eher wahrnehmen [48]. Dadurch werden klinisch noch unauffällige PC bei Männern bereits mit jüngerem Alter entdeckt. Andererseits könnte auch ein aggressiveres Tumorverhalten, bedingt durch das Fehlen von Tumorsuppressorgenen oder das Vorliegen von Onkogenen, ein früheres Tumorwachstum bei hereditär bedingten PC-Fällen auslösen und dadurch die Diagnose auch schon in jüngeren Jahren erklären [26].

#### **4.2 Wert des prostataspezifischen Antigens (PSA) bei Diagnose**

In der vorliegenden Arbeit wurde der PSA-Wert bei Diagnose von allen eingeschlossenen Patienten (628) ermittelt und die Patienten anschließend in einen der folgenden vier Bereiche eingeteilt: 0 – ≤4 ng/ml (Normbereich) oder >4 – ≤10 ng/ml (Graubereich) oder >10 – ≤50 ng/ml (suspekter Bereich) oder >50 ng/ml (hochsuspekter Bereich).

Der Median für den PSA-Wert betrug in beiden Gruppen 8,9 ng/ml. Bei den „sporadischen Patienten“ betrug der durchschnittliche PSA-Wert bei Diagnose 12,1 ng/ml. „Hereditäre Patienten“ hatten einen geringfügig höheren PSA-Wert bei Diagnose, im Durchschnitt betrug er 13,6 ng/ml. Die höchsten gemessenen PSA-Werte ergaben 97,1 ng/ml in der „hereditären“ und 87,2 ng/ml in der „sporadischen“ Gruppe. Aus beiden Gruppen konnte etwa die Hälfte der Patienten dem Bereich zwischen 4 ng/ml und 10 ng/ml zugeteilt werden. PSA-Werte unter 4 ng/ml wurden bei 8,8% der „sporadischen“ Patienten und 6,9% der „hereditären“ Patienten bestimmt. Werte über 50 ng/ml wurden nur bei 2% der „sporadischen Patienten“ und bei 4,2 % in der „hereditären Gruppe“ nachgewiesen. Insgesamt wurden zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen den PSA-Werten der „hereditären“ und „sporadischen“ Patienten festgestellt, eine Tendenz zu etwas höheren PSA-Werten bei den „hereditären“ Patienten fiel aber auf.

Auch **Bova et al.** konnten diese Tendenz zu höheren PSA-Werten bei hereditären PC-Fällen nachweisen, jedoch ohne signifikante Unterschiede zu sporadischen

Fällen. Sie verglichen 1998 in einer Studie 52 nach den Johns-Hopkins-Kriterien hereditär betroffene Männer mit 52 sporadisch betroffenen Männern (ohne PC-Familienanamnese) bezüglich der klinischen Parameter ihres PC. Alle Männer wurden nach postoperativem Gleason-Score, pathologischem Stadium (Samenblasenbefall, pelviner Lymphknotenbefall, Schnittgrenzen nach der Operation und Kapselüberschreitung), Zeitpunkt und Art der Operation (RPX) und Operateur miteinander gematcht. In ihrer Studie kamen Bova et al. zu dem Ergebnis, dass die hereditären Patienten zum Zeitpunkt der Operation im Durchschnitt 57 Jahre alt waren. Die sporadischen Patienten waren um 3 Jahre älter und im Schnitt 60 Jahre alt. Bezüglich des durchschnittlichen präoperativen PSA-Werts ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, er war allerdings in der hereditären Gruppe (9,2 ng/ml) höher als in der sporadischen Gruppe (7,3 ng/ml) [7].

Im Vergleich zu der hier vorliegenden Studie sind die ermittelten PSA-Werte bei Bova et al. etwas niedriger. Die Patienten von Bova und seinen Kollegen waren zum Zeitpunkt der Operation im Schnitt um 5 Jahre jünger, was die niedrigeren PSA-Werte erklären könnte. Das niedrigere Patientenalter in amerikanischen Studien erklärt sich zum Einen sicherlich auch dadurch, dass in den USA die Bestimmung des PSA-Wertes routinemäßig als PC-Screening der Population durchgeführt wird. Zum Anderen konnte man durch eine Studie in Los Angeles, in der das Screeningverhalten von Brüdern und Söhnen von PC-Patienten untersucht wurde, feststellen, dass diese öfter an Screeningmaßnahmen teilnehmen und sich mehr Wissen über die PC-Erkrankung aneignen, als Männer aus nichtbetroffenen Familien [13]. Dieser Zusammenhang dient zusätzlich als Erklärung des oben beschriebenen niedrigeren Diagnosealters der hereditären Patienten (57 Jahre vs. 60 Jahre) im Vergleich zu den sporadischen Patienten beitragen. Insgesamt schränken die wesentlich kleineren Patientengruppen bei Bova et al. (104 Patienten vs. 628 Patienten in unserer Studie) die direkte Vergleichbarkeit gewissermaßen ein.

Auch in einer Studie von **Keetch et al.** wurde untersucht, ob sich die klinischen und pathologischen Merkmale eines hereditären PCs von denen eines sporadischen PCs unterscheiden. Alle Patienten wurden zwischen März 1988 und Juli 1994 radikal prostatektomiert. Retrospektiv wurden 50 Patienten identifiziert,

welche die Hereditätskriterien nach Carter erfüllten. Diese 50 hereditären Patienten wurden mit 50 bezüglich Alter und Operationsdatum gematchten Patienten ohne PC-Familienanamnese verglichen. Der PSA-Wert bei Diagnose war im Median 6,8 ng/ml in der hereditären Gruppe und 5,9 ng/ml in der sporadischen Gruppe [28]. Obwohl die Werte insgesamt niedriger liegen als in vorliegender Studie, zeigt sich auch hier die Tendenz zu höheren Werten in der hereditären Gruppe. Alle Patienten von Keetch et al. waren im Schnitt 61 Jahre alt und damit etwas jünger als die Patienten der hier vorliegenden Studie. Eventuell können damit die niedrigeren PSA-Werte bei Keetch und seinen Kollegen erklärt werden. Keetch et al. selektierten ihre sporadischen Patienten bezüglich Alter und Operationsdatum, so dass diese Gruppe nicht uneingeschränkt mit sporadischen PC-Patienten aus der Allgemeinbevölkerung, wie sie in vorliegender Studie eingeschlossen wurden, vergleichbar ist. Außerdem schlossen Keetch und seine Kollegen nur Patienten mit einem klinisch lokalisierten PC in ihre Studie ein, wodurch ihr Kollektiv nicht repräsentativ für alle hereditären und sporadischen Patienten ist.

Auch **Sacco und Kollegen** kamen in ihrer bereits oben beschriebenen Studie zu dem Ergebnis, dass sich der präoperative PSA-Wert in der „hereditär mit Cussenot“ (Definition siehe oben unter 4.1) und sporadischen Gruppe nicht signifikant voneinander unterscheidet. Sie ordneten ihre 530 sporadischen und 76 nichtsporadischen (familiär und „hereditär mit Cussenot“) Patienten je nach ihrem PSA-Wert einem der folgenden Bereiche zu: PSA <4,1 ng/ml, PSA von 4,1 bis 10 ng/ml, PSA von 10,1 bis 20 ng/ml und PSA ≥20,1 ng/ml. In der Arbeit hier wurden die Patienten bis 10 ng/ml in die gleichen Bereiche eingeteilt, ab 10 ng/ml jedoch wurde die Grenze bei 50 ng/ml gesetzt und im letzten Bereich Patienten mit einem PSA-Wert >50 ng/ml betrachtet. Ebenso wie in unserer Studie stellte sich bei Sacco et al. heraus, dass bei den meisten Patienten in beiden Gruppen ein präoperativer PSA-Wert im Bereich von 4,1 bis 10 ng/ml gemessen wurde. Auch bei genauerer Unterteilung der nichtsporadischen Gruppe in familiäre und „hereditär nach Cussenot“- Patienten ergab sich, dass bei 11 von 16 (entspricht 69%) der „hereditär nach Cussenot“- Patienten der durchschnittliche PSA-Wert zwischen 4,1 und 10 ng/ml gemessen wurde [43]. Leider analysierten Sacco und seine Kollegen hier nicht ihre „hereditären“ (nach Johns-Hopkins-Kriterien

definiert) Patienten, so dass, auch aufgrund der geringen Patientenzahl bei Sacco et al., der Vergleich mit dieser Arbeit schlecht möglich ist.

In der Studie von **Valeri und seinen Kollegen** vom Jahr 2000 wurde der PSA-Wert im Serum bei Diagnose von 267 PC-Patienten bestimmt. Dabei wurden die Anteile der hereditären, familiären und sporadischen Patienten an zwei PSA-Bereichen berechnet: PSA <10 ng/ml und PSA ≥10 ng/ml. Hereditäre Patienten mussten den Kriterien nach Carter entsprechen oder mindestens 3 zweitgradig betroffene Familienangehörige haben. Bei familiären Patienten war noch mindestens ein weiterer Angehöriger unabhängig vom Verwandtschaftsgrad neben dem Indexpatienten erkrankt. Sporadische Patienten hatten keine weiteren PC-Fälle in der Familie, mussten aber mindestens 2 anamnestisch gesunde Brüder mit einem Mindestalter von 50 Jahren haben. In allen drei Gruppen wurden insgesamt häufiger PSA-Werte ≥10 ng/ml gemessen, wobei der Anteil der sporadischen Patienten hier mit 75% am größten war. 58% der hereditären bzw. 61% der familiären Patienten wiesen einen präoperativen PSA-Wert von ≥10 ng/ml auf [53]. Wie bereits an anderer Stelle erwähnt selektierten Valeri und seine Kollegen ihre Patienten nicht bezüglich der Therapiemethode, was bedeutet, dass auch Patienten mit weiter fortgeschrittenen Tumorstadien in ihre Studie aufgenommen wurden. Somit ist es nicht verwunderlich, dass bei allen drei Gruppen häufiger PSA-Werte ≥10 ng/ml festgestellt wurden und damit der PSA-Wert bei Erkrankung höher als in der hier vorliegenden Studie lag. Obwohl die Ergebnisse keine Signifikanz erreichen, zeigt sich bei Valeri et al. dennoch eine gegensätzliche Tendenz wie in vorliegender Studie: der Anteil der hereditären und familiären Patienten war in der Gruppe mit einem PSA-Wert <10 ng/ml größer als der Anteil der sporadischen Patienten (42% bzw. 39% vs. 25%) [53].

Valeri und seine Kollegen befragten ihre Patienten zusätzlich, ob sie ihren PSA-Wert vor der Diagnose ihres PCs regelmäßig testen ließen. Von allen drei Gruppen waren die Anteile an der Gruppe mit regelmäßigem PSA-Test größer als die Anteile an der Gruppe ohne PSA-Test. Die Anteile der sporadischen, familiären und hereditären Patienten an der Gruppe mit regelmäßigem PSA-Test unterschieden sich dabei nicht signifikant voneinander, was bedeutet, dass die Patienten aller drei Gruppen annähernd gleich oft einen PSA-Test vornehmen ließen. Valeri und seine Kollegen konnten somit feststellen, dass ihre hereditären

PC-Patienten keine anderen Gewohnheiten bezüglich der Teilnahme an einem PSA-Screening aufwiesen als ihre sporadischen Patienten. Sie konnten das jüngere Alter ihrer hereditären Patienten durch ein tatsächlich früheres Auftreten erklären und die Vermutung, dass ein hereditäres PC aufgrund der häufiger frequentierten PSA-Bestimmung jünger diagnostiziert wird, widerlegen [53].

In Anbetracht unserer Ergebnisse und der erwähnten Studien im Vergleich kann man von einem leichten Trend zu höheren PSA-Werten bei Diagnose bei hereditären PC-Fällen im Vergleich zu sporadischen PC-Fällen ausgehen. Eine Signifikanz dieser Beobachtung kann aber wohl nicht angenommen werden.

### **4.3 Tumorausbreitung**

In der Auswertung der tumorhistopathologischen Befunde wurden die Patienten bezüglich des T-Stadiums ihres PC in drei Bereiche eingeteilt:  $\leq$ pT2c, pT3 oder pT4.

Bei den meisten teilnehmenden Patienten in dieser Studie wurden Tumorstadien  $\leq$ pT2c diagnostiziert. Sowohl in der „hereditären“, als auch in der „sporadischen“ Gruppe konnten etwa 61% der Patienten diesem Bereich zugeteilt werden. Ein pT4-Stadium lag relativ selten vor, bei den „sporadisch“ betroffenen Patienten in 2,1%, bei den als „hereditär“ klassifizierten Patienten in 3,6%.

In beiden Gruppen hatten etwa 90% der Betroffenen tumorfreie Lymphknoten (pN0), wobei der Anteil der „hereditären“ Patienten mit pN0 größer war (89,7% vs. 91,0%).

In vorliegender Studie wurden nur Patienten nach RPX eingeschlossen, für die das Vorhandensein von Fernmetastasen eine Kontraindikation darstellt. Deshalb wiesen alle teilnehmenden Patienten ein klinisches M0-Stadium auf.

Für eine weitere Untersuchung wurde das Gesamtkollektiv in dieser Studie in Patienten mit organbegrenztem Tumorstadium und Patienten mit organüberschreitendem PC eingeteilt und die jeweiligen Anteile der beiden Gruppen „sporadisch“ und „hereditär“ berechnet. „Organbegrenzt“ wurde definiert als  $\leq$ pT2 und pN0, „organüberschreitend“ dementsprechend als  $\geq$ pT3 und/ oder

pN1. In der „sporadischen“ Gruppe wurde bei 59,2%, in der „hereditären“ Gruppe bei 59,0% der Patienten ein postoperativ organbegrenzt PC diagnostiziert.

Sowohl in der „sporadischen“ als auch in der „hereditären“ Gruppe wurde festgestellt, dass beim Großteil der teilnehmenden Patienten bei der Operation die Samenblasen nicht befallen waren und damit bei den meisten Patienten ein günstigeres Stadium als pT3b vorlag (in beiden Gruppen etwa 86% der Patienten). Insgesamt fand sich bei der Auswertung des tumorhistopathologischen Befundes kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen „sporadisch“ und „hereditär“.

**Bastacky und seine Kollegen** untersuchten die Prostatektomiepräparate von 28 hereditären, 26 familiären und 27 sporadischen Patienten, die alle zwischen 1982 und 1991 von einem Operateur radikal prostatektomiert wurden. Präoperativ wurde bei allen teilnehmenden Patienten ein cT2-Stadium festgestellt. Für die Definition eines hereditären PCs musste eines der drei Johns-Hopkins-Kriterien erfüllt sein. Dagegen durfte bei den familiären Patienten keines der drei Kriterien erfüllt sein, jedoch mussten mehrere Angehörige in einer Familie an einem PC erkrankt sein. Diese beiden Gruppen wurden mit einer Kontrollgruppe aus sporadisch betroffenen PC-Patienten verglichen. Die Studienteilnehmer wurden nach ihrem Diagnosealter gematcht und in eine Gruppe mit Patienten unter 60 Jahren bzw. in eine zweite Gruppe mit Patienten ab 60 Jahren eingeteilt. Am häufigsten wurde bei der pathologischen Inspektion der Prostatektomiepräparate in allen drei Gruppen ein pT3a/b, pN0, M0 - Stadium festgestellt. Sie untersuchten an den Präparaten der teilnehmenden Patienten, wie oft eine Kapselüberschreitung, positive Schnittränder, ein Samenblasenbefall oder positive Lymphknoten vorlagen. Die hereditären Patienten zeigten hier zwar einen niedrigeren Anteil an kapselüberschreitenden Tumoren als die familiären und sporadischen Patienten (64% vs. 73% bzw. 70%), hatten aber einen größeren Anteil an samenblaseninfiltrierenden PCs (pT3b) (18% vs. 12% bzw. 11%). Die Schnittränder waren ebenso am häufigsten bei den hereditären Patienten positiv (29% vs. 15% bzw. 19%). In der Gruppe der sporadischen Patienten existierten mit 15% am häufigsten befallene Lymphknoten. In der familiären und hereditären Gruppe waren nur 12% bzw. 7% lymphknotenpositiv [5]. Da das hereditäre PC trotz häufigerer Samenblaseninvasion und positiven Schnitträndern weniger häufig

positive Lymphknoten vorwies, könnte daraus der Schluss gefasst werden, ein hereditäres PC könne sich weniger aggressiv als die anderen Formen verhalten. Die Ergebnisse der Studie von Bastacky et al. erreichten allerdings keine Signifikanz. Des Weiteren wurde insgesamt mit sehr kleinen Patientengruppen (insgesamt 81 Patienten) gearbeitet.

Auch **Valeri et al.** verglichen in ihrer Studie aus dem Jahr 2000 das pathologische Tumorstadium der 45 hereditären, 85 familiären und 137 sporadischen eingeschlossenen Patienten. Es wurden 5 Tumorstadien definiert: Stadium 0 (T1a, N0, M0, gut differenziert (Gleason 2-4)), Stadium I (T1a-c, N0, M0), Stadium II (T2, N0, M0), Stadium III (T3, N0, M0) und Stadium IV (T4/x, N0-x, M0-x). Die Stadien 0, I und II bezeichneten ein organbegrenztetes Tumorstadium, die Stadien III und IV ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium. Diese Einteilung entspricht damit der Einteilung in vorliegender Studie. Insgesamt lag ein PC im fortgeschrittenen Stadium in allen drei Gruppen seltener als ein PC im organbegrenzten Stadium vor. Bei Betrachtung der einzelnen Gruppen ist festzustellen, dass sich in der hereditären und familiären Gruppe häufiger ein lokal begrenztes PC als in der sporadischen Gruppe fand (78% bzw. 66% vs. 56%) [53]. Gleichzeitig lag das Diagnosealter der hereditären Patienten in der Studie von Valeri et al. um durchschnittlich 5 Jahre unter dem der sporadischen Patienten, so dass sich vermuten lässt, dass diese Karzinome in einem noch früheren Stadium entdeckt wurden. Würde sich das hereditäre PC jedoch aggressiver als sporadische oder familiäre PC verhalten, würde sich womöglich aufgrund des höheren aggressiven Wachstums trotz der Altersdifferenz kein Unterschied im Tumorstadium feststellen lassen. Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, dass sich ein hereditäres PC nicht aggressiver als ein sporadisches PC verhält.

Die bereits beschriebene Aufnahme von Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien in die Studie von Valeri et al. sowie die etwas weniger strenge Definition der hereditären Patientengruppe, die auch Patienten mit zwei zweitgradig betroffenen Angehörigen miteinschließt, erschwert die direkte Vergleichbarkeit dieser Studie mit unseren Daten. Der fehlende signifikante Unterschied der verschiedenen Tumorstadien von hereditären und sporadischen Fällen zeigt sich hier allerdings auch.

Auch die Studie von **Keetch und seinen Kollegen** konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen der hereditären und der sporadischen Gruppe nachweisen, als sie die Anteile der Patienten an den Tumorstadien miteinander verglichen. Präoperativ wurde durch eine Bestimmung der sauren Prostataphosphatase im Serum, eine Knochenszintigraphie, ein Röntgen-Thorax und eine Computertomographie bei allen teilnehmenden Patienten ein klinisch lokalisiertes PC festgestellt. In der hereditären Gruppe wurde postoperativ geringfügig häufiger ein organbegrenzter Tumor diagnostiziert (70% der hereditären und 66% der sporadischen Patienten). Von den 50 eingeschlossenen hereditären Patienten hatten 2 Männer bereits positive Lymphknoten (4%), von den 50 sporadischen Patienten nur 1 Mann (2%). In beiden Gruppen hatten je 2 Männer befallene Samenblasen (je 4%). In der hereditären Gruppe wuchsen etwas mehr Tumore bereits bilateral (78% vs. 72%), das Ergebnis erreichte aber keine Signifikanz. [28]. Die Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse mit unserer Studie ist aufgrund des unterschiedlichen Studienaufbaus zu einem gewissen Maße eingeschränkt. Die 50 sporadischen Patienten wurden in der Studie von Keetch et al. bezüglich mehrerer Parameter mit den 50 hereditären Männern gematcht. In vorliegender Studie wurden dagegen alle „sporadischen“ Patienten eines bestimmten Rekrutierungszeitraumes eingeschlossen. Trotz dieses Unterschieds und relativ kleinen Patientengruppen bei Keetch et al., konnte auch hier der Trend unserer Ergebnisse zu ähnlichen Tumorstadien in den beiden untersuchten Gruppen bestätigt werden.

Die Studie von **Sacco et al.** vergleicht 530 sporadische, 60 familiäre und 16 nach Cussenot als hereditär definierte Patienten miteinander. Es zeigte sich ein häufigerer Lymphknotenbefall in der sporadischen Gruppe (17,9% vs. 5,3%), was die Ergebnisse aus der Studie von Bastacky et al. unterstützt. Ebenso war in der sporadischen Gruppe häufiger das perineurale Gewebe infiltriert (39,6% vs. 26,3%) und die Schnittländer öfter positiv (48,1% vs. 32,9%), als in der nichtsporadischen Gruppe. Diese Ergebnisse waren signifikant. Nichtsporadische Patienten wiesen günstigere Stadien als die sporadischen Patienten auf. Bei den sporadischen Patienten war der Anteil an cT2b-Tumoren mit 44,7% am größten, bei den familiären Patienten dagegen wurde am häufigsten ein Stadium cT1c oder cT2a festgestellt [43]. Sacco et al. ermittelten zwar die Anteile ihrer

nichtsporadischen Patienten, unterteilten diese Gruppe aber auch bei Betrachtung des tumorhistopathologischen Stadiums nur in familiäre und hereditär mit Cussenot-Patienten. Dies bedeutet, dass hier auch Patienten mit zweitgradig betroffenen Familienangehörigen als hereditär definiert wurden. Sacco und seine Kollegen untersuchten in ihrer Studie auch nur Patienten bis zu einem Alter von 65 Jahren. Weiterhin umfasst vor allem die hereditäre Gruppe (n=16) in der Studie von Sacco wesentlich weniger Patienten als die in vorliegender Studie, wodurch wie bereits oben erklärt die Vergleichbarkeit nur eingeschränkt ist.

**Ola Bratt und seine Kollegen** arbeiteten mit 201 hereditären Patienten und 402 nicht hereditären PC-Patienten, die ansonsten unabhängig bezüglich ihres familiären PC-Status aus dem schwedischen Krebsregister ausgewählt wurden. Sie teilten ihre PC-Patienten jeweils nach dem vorliegenden Tumorstadium in dieselben Bereiche ein, wie dies in vorliegender Studie geschah. Als lokal begrenzt wurde ein PC im Stadium T1 oder T2, N0 und M0 bezeichnet. Als lokal fortgeschrittenes PC wurde ein Tumor bezeichnet, wenn ein T3- oder T4-Stadium vorlag und bereits Lymphknoten, aber keine Fernmetastasen (jedes N, M0) gefunden wurden bzw. jedes T-Stadium, sobald positive Lymphknoten existierten (jedes T, N1, M0). Als metastasiert wurde eine Tumorerkrankung bezeichnet, sobald Fernmetastasen gefunden wurden (jedes T, jedes N, M1). In der hereditären Gruppe wurde bei 36% der Patienten ein lokal begrenztes PC, bei 30% ein lokal fortgeschrittenes PC diagnostiziert. Bei den übrigen 34% wurden entweder Fernmetastasen entdeckt oder das T-Stadium war unbekannt. Im Vergleich dazu wurde in der Kontrollgruppe bei über der Hälfte der betroffenen Männer ein lokal begrenztes PC und nur für etwa 24% ein lokal fortgeschrittenes PC festgestellt. Es zeigt sich hier also eine Tendenz zu günstigeren Tumorstadien bei sporadisch Betroffenen. In beiden Patientengruppen wurden bei über 20% bereits Fernmetastasen entdeckt [10]. Dies liegt daran, dass Bratt et al. nicht nach der Therapiemethode selektierten und damit auch viele bereits weiter fortgeschrittenere Tumore in ihre Studie aufnahmen. Im Gegensatz dazu wurden in der hier vorliegenden Studie alle Patienten mittels RPX behandelt. Lokal bereits weit fortgeschrittene PC wurden demnach aus unserer Studie ausgeschlossen, so dass die direkte Vergleichbarkeit der beiden Studien schwer fällt.

#### 4.4 Grading und Gleason-Score

Die vorliegende Studie vergleicht das Grading der Prostatektomiepräparate der „hereditären“ und „sporadischen“ Patienten. Gut differenzierte Tumore wurden als GI-Tumore, gut bis mäßig differenzierte Tumore wurden zusammen mit den mäßig differenzierten Tumoren als GII-Tumore, mäßig bis schlecht differenzierte Tumore mit schlecht differenzierten Tumoren als GIII-Tumore bezeichnet. Es wurden die prozentualen Anteile beider Patientengruppen an diesen drei Bereichen (GI-GIII) berechnet. Am häufigsten fanden sich GII-Tumore, der Anteil betrug in beiden Gruppen ungefähr 70%. GIII-Tumore wurden in beiden Gruppen bei etwa 25% der Patienten diagnostiziert. Patienten mit GI-Tumoren (gut differenziert) waren sowohl bei den „hereditären“ als auch bei den „sporadischen“ Patienten am seltensten (5,7% bzw. 3,1%). Insgesamt zeigt sich bei den „hereditären“ Patienten im Vergleich zu den „sporadischen“ Patienten eine Tendenz zu einer besseren Tumordifferenzierung, mit mehr GI-Tumoren und weniger GIII-Tumoren (23,7% in der „hereditären“ Gruppe vs. 27,6% in der „sporadischen“ Gruppe).

Die Patienten wurden nach dem Gleason-Score ihres PCs verschiedenen Bereichen zugeteilt: Gleason-Score von 2-4, Gleason-Score von 5-6, Gleason-Score 7 und Gleason-Score von 8-10. Anschließend wurden die Anteile der beiden Gruppen „hereditär“ und „sporadisch“ an diesen Bereichen errechnet. Beim Vergleich des Gleason-Scores in der „sporadischen“ und „hereditären“ Gruppe konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Sowohl die „sporadischen“ als auch die „hereditären“ Patienten hatten am häufigsten Tumore mit einem Gleason-Score zwischen 5 und 6. Der Anteil der „hereditären“ Patienten war dabei etwas größer (40,6% vs. 46,4%). Ein Gleason-Score zwischen 8 und 10 wurde häufiger in der „sporadischen“ Gruppe als in der „hereditären“ Gruppe gefunden (16,0% vs. 10,5%).

In der Studie von **Keetch et al.** wurden klinische und pathologische Parameter von 50 hereditär betroffenen PC-Patienten und 50 PC-Fällen ohne positive Familienanamnese nach RPX und Lymphadenektomie retrospektiv ausgewertet und miteinander verglichen. Die beiden Gruppen waren bezüglich Patientenalter und Operationsdatum gematcht und wurden neben den klinischen Parametern (Alter, PSA-Wert, digitorektaler Untersuchungsbefund) nach dem Gleason-Score,

der Organbegrenzung und möglichem Samenblasen- und Lymphknotenbefall miteinander verglichen.

Der Gleason-Score der sporadischen Patienten war signifikant höher als der der hereditären Patienten. Er lag im Durchschnitt bei 6,2 in der sporadischen Gruppe verglichen mit 5,6 in der hereditären Gruppe. Bei den sporadischen Patienten wurde nur bei etwa 60% im Vergleich zu etwa 85% bei den hereditären Patienten ein Gleason-Score von 5-6 festgestellt [28]. Die sich in der hier vorliegenden Studie ergebende Tendenz zu niedrigeren Differenzierungsgraden bei hereditär Betroffenen wird durch das Ergebnis der Studie von Keetch et al. gestützt. Deren Kollektiv kann allerdings nicht als repräsentativ für alle hereditären PC-Patienten angesehen werden, da Keetch und Kollegen in ihre Studie nur Patienten mit klinisch lokalisiertem PC einschlossen. Außerdem arbeiteten sie verglichen mit der hier vorliegenden Studie mit wesentlich kleineren Patientenzahlen, womit die Gewichtung ihrer Ergebnisse eingeschränkt sein dürfte.

**Valeri und seine Forschungsgruppe** beschreiben in ihrer oben bereits beschriebenen Studie ähnliche Ergebnisse. Sie differenzierten zwischen drei Tumorgraden, bei denen jeweils auch der Gleason-Score, der nicht von allen 267 Patienten ermittelt werden konnte, miteinbezogen wurde: Grad 1 (Gleason-Score 2-4, gut differenzierter Tumor), Grad 2 (Gleason-Score 5-6, mäßig differenzierter Tumor) und Grad 3 (Gleason-Score 7-10, schlecht differenzierter Tumor). Wie in vorliegender Studie lag bei den meisten Patienten in den Gruppen hereditär, familiär und sporadisch ein Tumorgrad 1 oder 2 vor, wobei die prozentualen Anteile der hereditären und familiären Gruppe größer waren, als die der sporadischen Gruppe (75% bzw. 78,5% vs. 67%) [53]. Die Tendenz zu besser differenzierten Tumoren in den familiären Gruppen zeigt sich also auch in ihrer Studie. Der direkte Vergleich dieser Ergebnisse mit unserer Studie schränkt sich allerdings ein, da wie oben bereits diskutiert Valeri et al. ihre Patienten nicht nach der Therapiemethode selektierten, wodurch auch fortgeschrittenere Tumorstadien mit in die Studie aufgenommen wurden.

**Bastacky et al.** schlossen in ihre Studie nur PC-Patienten mit klinischem T2-Tumorstadium ein, die mittels RPX behandelt wurden. Alle teilnehmenden Patienten wurden einer der drei Gruppen hereditär, familiär oder sporadisch

zugeteilt. Die Prostatapräparate wurden zufällig einem von drei Pathologen zugeteilt und von diesem bezüglich der Tumorlokalisierung innerhalb der Prostata (peripher vs. transitional vs. peripher und transitional) und der Größe des Tumors (groß  $\geq 0,5 \text{ cm}^3$  vs. klein multifokal  $< 0,5 \text{ cm}^3$ ) beurteilt. Das PC wächst gewöhnlich multifokal mit mindestens 5 verschiedenen Tumorherden innerhalb der Prostata bei Diagnosestellung [2]. Weiterhin gilt Multifokalität als ein wichtiges Charakteristikum für hereditäre Karzinome [5]. Bastacky et al. untersuchten deshalb in ihrer Studie das Zusammenhängen eines hereditären PC mit einer multifokalen Auftretungsweise, konnten aber keinen Zusammenhang nachweisen. Bei Bastacky und Kollegen ergab sich für hereditäre, kleine multifokale Tumore ein geringeres Grading als für die entsprechenden Tumore in der familiären und sporadischen Gruppe, was den Ergebnissen in der hier vorliegenden Studie ähnlich ist. In allen Gruppen hatten die Tumore in der Transitionalzone ein durchschnittlich geringeres Grading als die peripher gelegenen Tumore [5]. Insgesamt beschäftigte sich die Studie mit verhältnismäßig kleinen Fallzahlen von unter 30 Patienten in jeder Gruppe. Bastacky et al. selektierten im Gegensatz zu hier vorliegender Studie ihre Patienten nach dem Tumorstadium: alle teilnehmenden Patienten hatten ein PC in einem klinischen T2-Stadium. Die hier vorliegende Studie wurde anders aufgebaut. So wurden beispielsweise die Ergebnisse von der Untersuchung der PC-Gewebeproben auf die Lokalisation und Größe des Tumors in dieser Studie nicht ausgewertet. Die direkte Gegenüberstellung der Ergebnisse fällt hierdurch schwer, obwohl durch die Studie von Bastacky et al. unsere Ergebnisse gestützt werden.

**Ola Bratt und seine Kollegen** konnten in ihrer Studie von 2002 bei Betrachtung des Gradings verglichen in der hereditären und sporadischen Gruppe gegensätzliche Tendenzen wie in vorliegender Arbeit finden. Sie ermittelten von allen 201 hereditären PC-Patienten (nach Carter definiert) und 402 Kontrollfällen aus dem schwedischen nationalen Krebsregister den Tumorgrad. Für jeweils 44% der hereditären und sporadischen Patienten wurde eine mäßige Differenzierung ihres PCs (GII-Tumor) festgestellt. Die hereditären Patienten wiesen tendenziell weniger GI-Tumore als die sporadischen Patienten der Kontrollgruppe (25% vs. 33%) und mehr GIII-Tumore (26% vs. 20%) auf. Mehr als die Hälfte der Patienten der Studie von Bratt et al. erhielten initial eine Hormontherapie, nur 9,5% der

hereditären und 10% der sporadischen Patienten wurden primär radikal prostatektomiert [10]. Dadurch wurden einerseits auch fortgeschrittenere Karzinome in der Studie von Bratt et al. beachtet und andererseits durch die Hormontherapie auch initiale Tumorstadien möglicherweise verändert, was die Vergleichbarkeit beider Studien einschränkt und den Unterschied zu unseren Ergebnissen erklären könnte.

#### **4.5 Progressfreies Überleben**

Als Verlaufsparemeter für einen möglichen Tumorprogress erhoben die weiterbehandelnden Urologen den Wert des prostataspezifischen Antigens bei den teilnehmenden Patienten. Ein Anstieg des PSA-Wertes  $>0,2$  ng/ml wurde als PSA-Progress gewertet. Von einem klinischen Progress wurde gesprochen, wenn ein Lokalrezidiv oder eine Fernmetastase festgestellt wurde. Die progressfreien Überlebensraten (Zeit ab Diagnosezeitpunkt bis zum Zeitpunkt eines klinischen Progresses oder PSA-Progresses) der Patienten wurden nach 5 und 10 Jahren nach Kaplan-Meier analysiert. Dabei betrug bei den „sporadisch“ erkrankten Patienten das progressfreie Überleben nach 5 Jahren 72,2%, bei den „hereditär“ erkrankten Patienten 72,5%. Nach 10 Jahren betrug die Raten des progressfreien Überlebens bei den „sporadisch“ Betroffenen 44,8%. Von den „hereditär“ Betroffenen lebten nach 10 Jahren sogar 55,1% ohne dass ein Progress ihres PCs festgestellt werden konnte. Die hereditären Patienten wiesen in dieser Studie ein besseres progressfreies Überleben als die sporadischen Patienten auf. Dieses Ergebnis war in vorliegender Studie signifikant ( $p < 0,01$ ).

**Bova et al.** verglichen 52 nach den Johns-Hopkins-Kriterien hereditär betroffene Patienten mit 52 bezüglich postoperativem Gleason-Score, pathologischem Stadium, Therapiemethode, Operationszeitraum und Operateur gematchten sporadisch betroffenen Patienten. Der postoperative PSA-Wert wurde bei allen Patienten etwa einmal pro Jahr bestimmt. Ein PSA-Progress wurde wie in vorliegender Studie als ein Anstieg des Serum-PSA-Werts  $>0,2$  ng/ml definiert. Für beide Patientengruppen wurde nach etwa 5 Jahren ein Follow-up erstellt. Die Wahrscheinlichkeit ein PSA-Rezidiv zu entdecken unterschied sich nicht zwischen

den beiden untersuchten Gruppen [7]. Aus diesem Ergebnis schlossen Bova und seine Kollegen, dass sich kein Unterschied zwischen den beiden Entitäten des PCs bezüglich ihrer biologischen Aggressivität fände. Das Outcome hereditär betroffener und sporadisch betroffener PC-Patienten nach RPX sei somit vergleichbar, womit sich die Ergebnisse von denen der hier vorliegenden Studie unterscheiden. Es ist einzuwenden, dass Bova et al. mit wesentlich kleineren Fallzahlen (n=104) arbeiteten. Des Weiteren selektierten Bova und seine Kollegen ihre sporadischen Patienten nach weniger strengen Kriterien. Die Vergleichbarkeit zwischen beiden Studien ist dadurch nicht direkt möglich.

**Kupelian und seine Kollegen** veröffentlichten 1997 eine Studie, in der sie von 1038 PC-Patienten die progressfreien Überlebensraten berechneten. Die Patienten wurden alle im Zeitraum zwischen Januar 1987 und März 1996 entweder durch eine RPX (455 Patienten) oder eine Radiotherapie (583 Patienten) behandelt. Eine positive Familienanamnese wurde angenommen, wenn ein Patient einen weiteren erstgradig betroffenen Familienangehörigen (Vater oder Sohn) hatte. Diese Definition unterscheidet sich dadurch von der Definition des „hereditären“ PCs in hier vorliegender Studie. In der Studie von Kupelian et al. konnten 110 Patienten der familiären Gruppe und 928 Patienten der nichtfamiliären Gruppe zugeteilt werden. Bei den Patienten nach RPX wurde ein Nachweis des PSA-Wertes im Serum von  $>0,2$  ng/ml als ein Progress angesehen. Die danach berechnete progressfreie Zeit erstreckte sich vom Zeitpunkt der Operation bis zum ersten Nachweis eines auffälligen PSA-Wertes. Bei den Patienten, bei denen primär eine Bestrahlungstherapie erfolgte, wurden zwei aufeinander folgende PSA-Wertanstiege als Krankheitsprogress gewertet. Die progressfreien Überlebensraten 3 und 5 Jahre nach der Primärtherapie fielen für die Patienten mit negativer Familienanamnese besser (70% und 50%) als für die Patienten mit einer positiven PC-Anamnese in der Familie (50% und 30%) aus [29]. Wie bereits oben erwähnt wurden auch Patienten mit primärer Radiotherapie in die Studie von Kupelian et al. eingeschlossen. Es ist davon auszugehen, dass dadurch auch Patienten mit bereits weiter fortgeschrittenen Tumorstadien in der Studie von Kupelian et al. aufgenommen wurden. Die geringeren 5- Jahres-Überlebensraten im Vergleich zu denen in unserer Studie (50% bzw. 30% vs. 72%) lassen sich mitunter dadurch erklären. Weiterhin wurde lediglich mit als

familiär klassifizierten Patienten gearbeitet, ohne dass eine hereditäre Gruppe, wie sie in vorliegender Studie definiert wurde, abgrenzbar war. Die Diskrepanz dieser Studienergebnisse zu unseren Daten ist aufgrund der groben Unterschiede im Studiendesign nicht eindeutig nachzuvollziehen und kann daher nicht sicher angenommen werden.

Eine Studie von **Lee et al.** beschreibt wie in vorliegender Studie höhere progressfreie 5- und 10-Jahres Überlebensraten für Patienten mit positiver Familienanamnese im Vergleich zu Patienten mit negativer Familienanamnese (86% und 80% vs. 73% und 66%). Lee und Kollegen definierten eine positive Familienanamnese durch mindestens einen weiteren betroffenen erstgradigen Familienangehörigen (z.B. Vater oder Bruder). Verglichen wurden in beiden Gruppen neben dem progressfreien Überleben nach 5 und 10 Jahren auch klinische und pathologische Parameter. Ein PSA-Wert  $\geq 0,2$ ng/mL wurde als biochemischer Progress gewertet. Da sich beim Vergleich der übrigen klinischen und pathologischen Parameter (klinisches Tumorstadium, extrakapsuläre Invasion, tumorbefallene Resektionsränder, Tumolvolumen, angiolymphatische Invasion) zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ergab, folgerten Lee und Kollegen trotz besseren Überlebensraten der familiären PC-Patienten, dass sich für diese keine bessere Prognose ergeben würde. Die Autoren begründeten ihr Ergebnis durch das frühere Diagnosealter (62 vs. 64 Jahre) und die günstigeren histopathologischen Kriterien (präoperativer PSA-Wert 7,2ng/ml vs 7,8ng/ml; mehr low-grade Tumore in der familiären Gruppe) der familiären Patienten [30].

Die direkte Vergleichbarkeit der Studienergebnisse von Lee et al. bleibt eingeschränkt, da die Definition der familiären Gruppe nicht nach den Hereditätskriterien nach Carter wie in vorliegender Studie erfolgte.

Die Zusammenschau dieser Studien ergibt eine deutliche Streuung der Ergebnisse zum progressfreien Überleben. Hierzu kann gesagt werden, dass sich der Aufbau jeder dieser aufgeführten Studien deutlich von unserem Studiendesign unterscheidet und daher sowohl eine Bestärkung als auch eine Ablehnung unserer Ergebnisse schwerfällt. Da unsere Studie allerdings weitaus größere Fallzahlen beinhaltet als die anderen Studien und von signifikanten Ergebnissen

ausgegangen wird, kann wohl angenommen werden, dass hereditäre PC-Fälle insgesamt ein längeres progressfreies Überleben vorweisen.

#### **4.6 Gesamtüberleben**

Lebenswichtig für die Patienten ist ohne Zweifel die Prognose ihrer Erkrankung. In dieser Arbeit wurde das Gesamtüberleben der 628 Patienten nach 5 und 10 Jahren ermittelt. 5 Jahre nach Diagnosezeitpunkt lebten 95,4% der „sporadischen“ Patienten. In der „hereditären“ Gruppe lebten nach dieser Zeit noch 96,5% der Patienten. Nach 10 Jahren lag das Gesamtüberleben in der „sporadischen“ Gruppe bei 83,6%, im Vergleich zu 85,9% in der „hereditären“ Gruppe. Obwohl die Ergebnisse keine Signifikanz erreichten ( $p= 0,807$ ), ist die Tendenz eines geringfügig besseren Gesamtüberlebens in der „hereditären“ Gruppe zu erkennen. Es bleibt einzuwenden, dass der Vergleich des Gesamtüberlebens sporadischer und familiärer oder hereditärer PC-Patienten nicht ohne weiteres Rückschlüsse auf unterschiedliche Verlaufsformen zulässt. Aufgrund einer erhöhten Vorsicht und Aufmerksamkeit gegenüber einer möglichen Tumorerkrankung und erhöhter Sensibilität gegenüber Screeningmaßnahmen wird das PC bei familiär bzw. hereditär betroffenen Patienten häufig bereits früher diagnostiziert. Es ist bekannt, dass mit steigendem Alter sehr viele Männer ein PC entwickeln, das nur bei sehr schnell und aggressiv verlaufenden Formen wirklich die Todesursache darstellt. In Obduktionen konnte bei den meisten Männern über 85 Jahre ein inzidenzielles PC festgestellt werden, auch ohne dass diese an Symptomen eines PC gelitten hatten [44]. Durch die frühzeitigere Diagnose des PC aufgrund erhöhter Aufmerksamkeit in betroffenen Familien sind die Aussichten auf kurative Therapie höher, auch aus dem Grund, da mit dem jüngeren Alter die körperliche Verfassung und Ressourcen der Patienten besser sind.

Die Datenlage in der Literatur über das familiär gehäufte PC ist darüber uneinheitlich, ob und inwieweit ein hereditäres PC aggressiver als ein sporadisches PC verläuft und früher progredient ist. Fakt ist, dass sich durch die frühzeitigere Diagnose durch erhöhtes Bewusstsein bei gleichbleibendem Sterbezeitpunkt das Gesamtüberleben der familiär und hereditär betroffenen

Patienten scheinbar verlängert. Dieser Störfaktor wird als „lead time bias“ bezeichnet [14].

Eine von **Jaldres et al.** im Februar 2009 veröffentlichte Studie analysiert unabhängig von der Familienanamnese das Gesamtüberleben von 9.687 radikal prostatektomierten Patienten aus Quebec in Kanada. Die Männer wurden zwischen 1989 und 2000 in kurativer Absicht operiert und waren zum Zeitpunkt ihrer Operation im Median 65 Jahre alt. Das Follow-up betrug im Median 7,2 Jahre. Nach 5 und 10 Jahren lagen die Gesamtüberlebensraten für dieses Studienkollektiv bei 90,7% und 75,3% [25]. In unserer Studie lagen bei vergleichbarem Patientenalter von im Median 63,5 Jahren die Überlebensraten bei den „sporadischen“ bzw. „hereditären“ Patienten mit 95,4% bzw. 96,5% nach 5 Jahren etwas höher. Auch die Daten nach 10 Jahren fallen mit 83,6% und 85,9% günstiger aus als in der Studie von Jaldres und Kollegen. Wir schlossen in unsere Studie keine familiär betroffenen Patienten ein, so dass der Vergleich mit einem Kollektiv ohne Selektion bezüglich der PC-Familienanamnese schwer fällt.

**Ola Bratt und seine Kollegen** berechneten die Gesamtüberlebensraten und die krebsspezifischen Überlebensraten für ihr Patientenkollektiv bestehend aus 201 nach Carter hereditär betroffenen Patienten und 402 zufällig aus dem nationalen schwedischen Krebsregister ausgewählten und ebenfalls an einem PC erkrankten Patienten. Die 402 Kontrollfälle wurden nach dem Kalenderjahr, dem Alter bei Diagnose und dem Krankenhaus, in dem die PC-Diagnose gestellt wurde, gematcht. Die Patienten aus dem schwedischen Krebsregister wurden unabhängig von ihrer familiären PC-Anamnese in die Studie eingeschlossen, so dass diese Kontrollgruppe eher einem an PC erkrankten Querschnitt der schwedischen Bevölkerung entspricht. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben und krebsspezifischen Überleben zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Bratt et al. analysierten speziell das Überleben verschiedener Subgruppen ihrer hereditären PC-Fälle: von hereditären PC-Fällen, die aus „early-onset“-Familien stammten und ein mittleres Diagnosealter von unter 65 Jahren aufwiesen und von PC-Patienten, die vor 1990 diagnostiziert wurden und nach ihrem Tumorstadium eingeteilt waren. In der Analyse nach Kaplan-Meier ergaben sich keine Unterschiede im Überleben zwischen den beschriebenen

hereditär betroffenen Gruppen und einer der jeweiligen Kontrollgruppen. Die Kurve der krebsspezifischen Überlebensrate der hereditären Patienten mit einem „early-onset“-PC hingegen zeigte ein geringfügig, aber nicht signifikant schlechteres Outcome für hereditäre PC-Patienten verglichen zu ihrer Kontrollgruppe [10].

Erneut erschwert die Aufnahme von PC-Fällen mit weiter fortgeschrittenen Stadien in die Studie von Bratt et al. den direkten Vergleich der Ergebnisse mit den in unserer Studie ermittelten Daten.

**Grönberg et al.** untersuchten in einer schwedischen Studie von 1998 das Gesamtüberleben von sporadisch, familiär und hereditär betroffenen PC-Patienten. Verglichen wurden 5402 Väter und 302 Söhne mit PC aus Schweden, die zwischen 1959 und 1963 rekrutiert wurden. Die betroffenen Väter wurden in zwei Gruppen unterteilt: die erste Gruppe umfasste 249 Väter mit einem an einem PC erkrankten Sohn. In der zweiten Gruppe waren 2667 Väter, die keinen betroffenen Sohn hatten und damit als sporadische Gruppe definiert wurden. Die 302 betroffenen Söhne bildeten die zweite Kohorte und wurden in hereditär und familiär betroffen unterteilt. Grönberg und seine Kollegen verwendeten dazu im Gegenteil zu der hier vorliegenden Arbeit nicht die Kriterien nach Johns-Hopkins. Hereditär waren hier Söhne mit drei oder mehr PC-Fällen in der Familie (n=46, Vater und mind. zwei betroffene Söhne) oder, wenn deren Väter das PC bereits vor dem 70. Lebensjahr diagnostiziert bekamen (n=37). Als familiär betroffen wurden Söhne bezeichnet, die nur zwei PC-Fälle in der Familie hatten (n=258, Vater und Sohn) oder deren Väter die Diagnose eines PCs nach dem 70. Geburtstag gestellt bekamen (n=277). Als Kontrollgruppe für die zweite Kohorte dienten 1520 PC-Patienten, die unabhängig von ihrer Familienanamnese aus dem schwedischen Krebsregister ausgewählt wurden. Grönberg et al. verglichen zum einen nun die Gesamtüberlebensraten der Väter mit einem erkrankten Sohn und der mit keinem erkrankten Sohn, zum anderen die Überlebenskurven der familiär bzw. hereditär betroffenen Söhne mit der Kurve der zufällig ausgewählten Kontrollpatienten. In keiner Analyse konnten signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben beobachtet werden [18].

Da Grönberg und seine Kollegen in ihrer Arbeit andere Hereditätsmerkmale verwendeten, als die Kriterien nach Johns-Hopkins und außerdem die Therapie

der Patienten unbekannt war, können die Ergebnisse schlecht direkt verglichen werden.

#### **4.7 Ausblick**

Bei der Auswertung und Interpretation unserer Studie muss bedacht werden, dass nur Patienten nach RPX in die Studie aufgenommen wurden. Somit wurden PC-Fälle mit ungünstigeren Stadien aus der Studie ausgeschlossen.

Da die Klassifikation der einzelnen Gruppen nach der Familienanamnese ausschließlich durch die Information der Patienten erfolgte, könnten sich fehlerhafte Gruppenzuteilungen ergeben haben. Das Wissen der Patienten über PC-Erkrankungen innerhalb der Familie ist manchmal eingeschränkt. Dafür gibt es viele Gründe: die betroffenen Patienten sind oft selbst über 60 Jahre alt, Familienangehörige könnten durch den 2. Weltkrieg bereits früh verstorben sein, die Elterngeneration wird oft nicht mehr leben, außerdem nimmt die Thematisierung einer Krebserkrankung in Familien einen unterschiedlichen Stellenwert ein. Um Fehler bei der Einteilung in die einzelnen Gruppen zu vermeiden, wurde in vorliegender Studie auf eine familiäre Zwischengruppe vollständig verzichtet. Die sporadischen Patienten wurden extrem selektiert und mit zwei noch lebenden gesunden Brüdern im Alter von mindestens 60 Jahren sehr streng definiert. Verglichen wurde die streng definierte „sporadische“ Gruppe ausschließlich mit „hereditären“ Patienten, die den strengen Johns-Hopkins-Kriterien entsprechen mussten. Dennoch könnte auch die hereditäre Gruppe aufgrund der sehr hohen Prävalenz des PC in unserer Gesellschaft überschätzt worden sein.

In zukünftigen Studien wäre es sinnvoll, PC-Patienten nach der Diagnosemethode zu befragen, durch die ihr PC entdeckt wurde, ähnlich wie Valeri et al. dies in ihrer Studie aus dem Jahr 2000 beschreiben [53]. Das Gesamtkollektiv sollte aus sporadisch und hereditär betroffenen PC-Patienten bestehen, von denen jeweils die Anteile an zwei unterschiedlichen Diagnosegruppen bestimmt würden. In der ersten Diagnosegruppe würden die Patienten durch Screening (also auffälligem PSA-Wert, DRU, TRUS) die Diagnose PC gestellt bekommen haben, in der

zweiten Gruppe wären die Patienten beispielsweise bereits aufgrund von Symptomen wie Miktionsbeschwerden auffällig geworden. So könnte analysiert werden, ob Unterschiede in der Teilnahme an Screeningprogrammen bei hereditär und sporadisch betroffenen Patienten existieren. Man könnte damit untersuchen, ob hereditäre Patienten aufgrund von Erfahrungen mit einem PC in der Familie ein anderes Bewusstsein gegenüber dem angebotenen PC-Screening entwickeln und diese Möglichkeit womöglich bereits früher aufsuchen. Gleichzeitig sollte das Alter bei Diagnose in der sporadischen und hereditären Gruppe bestimmt werden. Sollten die Anteile an den unterschiedlichen Diagnosegruppen gleich groß sein und die hereditären Patienten dennoch jünger diagnostiziert werden, so könnte daraus gefolgert werden, dass ein hereditäres PC tatsächlich früher entsteht.

Sinnvoll wäre es außerdem, hereditäre PC-Patienten zu befragen, wie oft sie vor der Diagnosestellung eine PSA-Bestimmung in Anspruch genommen haben, bzw. wann sie den PSA-Wert zum ersten Mal bestimmen ließen. So könnte herausgefunden werden, ob hereditäre Patienten häufiger bzw. früher zum Screening gehen und aus diesem Grund in noch jüngerem Alter diagnostiziert werden.

In zukünftigen Studien könnte überlegt werden, neben den Johns-Hopkins-Hereditätskriterien auch die x-chromosomale Vererbung zu berücksichtigen, um weitere mögliche hereditäre PC-Patienten zu identifizieren.

Wichtig wäre für zukünftige Studien außerdem die Evaluation der karzinomspezifischen Überlebensraten.

Dennoch hat diese Studie wichtige Informationen zu klinischen Parametern und Überlebensraten bei einer PC-Erkrankung geliefert und damit zur besseren Einschätzung des hereditären PCs beigetragen. Trotz der Gewissheit, dass eine positive Familienanamnese das Risiko einer Neuerkrankung an einem PC erhöht, können die hier vorliegenden Ergebnisse für PC-Patienten mit hereditärem Hintergrund so gedeutet werden, dass es scheinbar keine klinischen Unterschiede zum sporadischen PC gibt und das Outcome nach kurativer operativer Therapie auf lange Zeit betrachtet nicht verschlechtert, sondern sogar verbessert wird.

## 5. Zusammenfassung

Mit derzeit etwa 63.400 Neuerkrankungen pro Jahr ist das Prostatakarzinom in Deutschland die häufigste Tumorerkrankung des Mannes. Meistens sind von dieser Tumorerkrankung Männer über 60 Jahre betroffen, während sie vor dem 50. Lebensjahr selten auftritt. Pro Jahr sterben mehr als 12.000 Männer an einem Prostatakarzinom. Zu den Risikofaktoren für die Erkrankung an Prostatakarzinom zählt als wichtigster Faktor neben dem Alter die positive Familienanamnese, genauer die Anzahl und das Alter der Betroffenen in einer Familie und deren erstgradiger Verwandtschaftsgrad. Betroffene Brüder stellen dabei ein höheres Risiko dar als ein erkrankter Vater. Weiterhin gelten afroamerikanische Abstammung und eine genetische Prädisposition als Risikofaktoren.

Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es, klinische und pathologische Parameter, sowie das progressfreie Überleben und Gesamtüberleben von sporadisch und hereditär betroffenen Prostatakarzinompatienten in einem sehr großen nationalen Patientenkollektiv zu vergleichen. Aus der Datenbank „Nationales Forschungsprojekt Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ konnten aus über 5.000 Patienten 628 ausgewählt werden, von denen alle untersuchten klinischen und pathologischen Parameter verfügbar waren und die nach ihrer Familienanamnese entweder einer hochselektiert „sporadischen“ Gruppe oder einer „hereditären“ Gruppe zugeordnet werden konnten. Alle teilnehmenden Patienten erhielten als Therapie eine radikale Prostatovesikulektomie. In beiden Gruppen wurde das Diagnosealter, der Wert des prostataspezifischen Antigens bei Diagnosestellung, das Stadium des Primärtumors, die Tumordifferenzierung, die sich aus den Prostatektomiepräparaten ergab, die progressfreien Überlebensraten sowie das Gesamtüberleben nach 5 und 10 Jahren verglichen.

Von den 628 teilnehmenden Patienten wurden 333 der „hereditären“ Gruppe zugewiesen, wobei mindestens eines der Johns-Hopkins-Hereditätskriterien gegeben sein musste. Die übrigen 295 Patienten wurden der „sporadischen“ Gruppe zugeteilt. Diese Patienten durften keine weiteren an einem Prostatakarzinom erkrankten Familienangehörigen vorweisen. Gleichzeitig

mussten mindestens zwei Brüder mit einem Mindestalter von 60 Jahren und einer negativen Prostatakarzinomanamnese existierten.

Beim Vergleich des Diagnosealters zeigte sich ein geringfügig niedrigeres Alter in der „hereditären“ Gruppe im Vergleich zur „sporadischen“ Gruppe (63 Jahre vs. 65 Jahre). Der PSA-Wert zeigte keine Unterschiede in Abhängigkeit von der Familienanamnese (Median je 8,9 ng/ml), jedoch ergab sich in der „hereditären“ Gruppe im Mittel ein etwas höherer PSA-Wert als in der „sporadischen“ Gruppe (12,1 ng/ml vs. 13,6 ng/ml). In beiden Gruppen wurde bei etwa der Hälfte der Patienten ein PSA-Wert bei Diagnose zwischen 4 und 10 ng/ml gemessen. Hinsichtlich des Primärtumorstadiums zeigte sich in beiden Gruppen kein Unterschied. Bei jeweils etwa 60% der Patienten wurde ein pT2c-Stadium oder günstigere Tumorstadien diagnostiziert. Etwa 90% der teilnehmenden Patienten beider Gruppen hatten tumorfreie Lymphknoten (pN0). Jeweils 60% der Patienten wiesen bei Operation ein organbegrenztetes Tumorwachstum auf ( $\leq$  pT2 und N0). Bei circa 83% der Patienten waren die Samenblasen frei von Tumor. In beiden Gruppen wurde bei den Patienten am häufigsten ein GII-Tumor (jeweils ca. 70%) und ein Gleason-Score zwischen 5 und 6 (40,6% vs. 46,6%) festgestellt. Die Berechnung der progressfreien Überlebensraten ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p < 0,01$ ). Es zeigten sich nach 5 und 10 Jahren höhere progressfreie Überlebensraten in der „hereditären“ Gruppe (72,5% und 55,1%) als in der „sporadischen“ Gruppe (72,2% und 44,8%). Auch das Gesamtüberleben, berechnet nach 5 und 10 Jahren, war in der „hereditären“ Gruppe besser als in der „sporadischen“ Gruppe (96,5% vs. 95,4%). Hier wurde kein signifikanter Unterschied erreicht ( $p = 0,807$ ).

In der Literatur wurde vielfach das jüngere Erkrankungsalter bei familiärer Vorbelastung beschrieben. Hierbei muss angemerkt werden, dass sich diese Tendenz durch frühere bzw. intensivere Teilnahme am PC-Screening in Familien mit Prostatakarzinom entwickeln könnte. Um genauer zwischen einer früheren Diagnose und einer tatsächlich früheren Erkrankung unterscheiden zu können, ist es vonnöten in zukünftigen Studien das Screeningverhalten der teilnehmenden Patienten genauer zu eruieren.

Bei positiver Familienanamnese wird in vielen Studien ein geringfügig höherer PSA-Wert beschrieben. Insgesamt unterscheidet sich der PSA-Wert aber meist

nicht signifikant bei sporadisch und hereditär betroffenen Prostatakarzinompatienten. Höhere PSA-Werte bei positiver Familienanamnese könnten für ein aggressiveres Wachstum bei hereditär vorkommenden Prostatakarzinomen sprechen. Die in manchen Studien ermittelten niedrigeren PSA-Werte bei familiär betroffenen Patienten könnten durch ein engmaschigeres Screening und somit durch die Detektion weniger weit fortgeschrittener Tumore zustande kommen.

Hinsichtlich der histopathologischen Parameter bei Prostatakarzinompatienten ist die Studienlage in der Literatur uneinheitlich. Meist wird in den Studien kein Zusammenhang zwischen pathohistologischem Tumorstadium und positiver Familienanamnese gesehen, so dass gefolgert werden kann, dass sich das hereditäre Prostatakarzinom nicht aggressiver als das sporadische Prostatakarzinom verhält. Dennoch bleibt zu beachten, in welchem Alter sich das Prostatakarzinom entwickelte und wie oft an Screeningmaßnahmen teilgenommen wurde.

Viele Studien zeigen eine bessere Differenzierung des Prostatakarzinoms bei familiär belasteten Patienten auf. Diese Tendenz konnte auch in vorliegender Studie ermittelt werden und könnte auch durch die frühere Karzinomdiagnose in betroffenen Familien erklärbar sein.

Meistens unterscheiden sich in den Studien das progressfreie Überleben und das Gesamtüberleben der sporadisch und hereditär betroffenen Patienten nicht signifikant voneinander. In dieser Studie konnte ein besseres progressfreies Überleben nach 5 und 10 Jahren für „hereditär“ betroffene Patienten als für „sporadisch“ betroffene Patienten ermittelt werden. Eventuell könnte dies mit dem etwas früheren Entdecken des Prostatakarzinoms bei „hereditären“ Patienten zusammenhängen, denn durch das screeningbedingte Vorziehen des Diagnosezeitpunkts verlängert sich die rechnerische Überlebenszeit, auch wenn der Sterbezeitpunkt unbeeinflusst bleibt.

Wie bereits oben erwähnt wäre die genauere Einbeziehung des Screeningverhaltens und der Diagnosestellung in künftige Studien erstrebenswert, um zwischen einem tatsächlich früheren Auftreten des Prostatakarzinoms in Prostatakarzinom-Familien oder lediglich einer früheren Diagnose als Folge des steigenden Bewusstseins in betroffenen Familien und der Bevölkerung unterscheiden zu können.

Um die hereditäre Komponente des Prostatakarzinoms besser verstehen zu können, sollte die Genetik des Prostatakarzinoms weiter erforscht werden. Durch die Identifikation von spezielleren Tumormarkern im Serum könnte das Screening optimiert werden. Es wäre dann möglich Prostatakarzinome durch eine gering traumatische Diagnosemethode, nämlich eine Blutentnahme, frühzeitiger und mit höherer Sicherheit zu erkennen. Dies könnte unter anderem zur Verbesserung der Überlebenschancen führen.

Eventuell sollte in künftigen Studien zusätzlich zu den Johns-Hopkins-Hereditätskriterien auch der x-chromosomale Erbgang Beachtung finden.

Demographische Veränderungen, ein deutlicher Anstieg der Neuerkrankungsraten in allen Altersgruppen und verbesserte Überlebenschancen führen beim Prostatakarzinom zu einer drastisch erhöhten Prävalenz, so dass es medizinisch und auch aus sozioökonomischer Sicht von größter Bedeutung ist, weiterhin an der Entstehung und dem Verlauf der Prostataerkrankung zu forschen. Nicht zuletzt wächst in der Bevölkerung auch das Bewusstsein und Interesse für die jeweiligen Tumorerkrankungen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. (2011) Früherkennung von Krebs. Bundesministerium für Gesundheit [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/G/GKV/Tabelle\\_Fruherkennung\\_Krebs\\_\\_GKV\\_Leistungen\\_110331.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/G/GKV/Tabelle_Fruherkennung_Krebs__GKV_Leistungen_110331.pdf)
2. Andreoiu M, Cheng L (2010) Multifocal prostate cancer: biologic, prognostic, and therapeutic implications. *Human pathology* 41:781-793
3. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD (2009) Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *The New England journal of medicine* 360:1310-1319
4. Azzouzi AR, Valeri A, Cormier L, Fournier G, Mangin P, Cussenot O (2003) Familial prostate cancer cases before and after radical prostatectomy do not show any aggressiveness compared with sporadic cases. *Urology* 61:1193-1197
5. Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh PC, Carmichael MJ, Epstein JI (1995) Pathological features of hereditary prostate cancer. *The Journal of urology* 153:987-992
6. Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, Drelon E, Paiss T, Wöhr G, Latil A, Millasseau P, Mellah I, Cohen N, Blanche H, Bellane-Chantelot C, Demenais F, Teillac P, Le Duc A, de Petroni R, Hautmann R, Chumakov I, Bachner L, Maitland NJ, Lidereau R, Vogel W, Fournier G, Mangin P, Cussenot O, et al. (1998) Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. *American journal of human genetics* 62:1416-1424
7. Bova GS, Partin AW, Isaacs SD, Carter BS, Beaty TL, Isaacs WB, Walsh PC (1998) Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. *The Journal of urology* 160:660-663
8. Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K (2010) Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members. *European urology* 58:275-280
9. Bratt O, Kristoffersson U, Lundgren R, Olsson H (1999) Familial and hereditary prostate cancer in southern Sweden. A population-based case-control study. *Eur J Cancer* 35:272-277
10. Bratt O, Damber JE, Emanuelsson M, Gronberg H (2002) Hereditary prostate cancer: clinical characteristics and survival. *The Journal of urology* 167:2423-2426
11. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC (1992) Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89:3367-3371
12. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC (1993) Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *The Journal of urology* 150:797-802

13. Cormier L, Reid K, Kwan L, Litwin MS (2003) Screening behavior in brothers and sons of men with prostate cancer. *The Journal of urology* 169:1715-1719
14. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, Feuer E, de Koning H (2009) Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *Journal of the National Cancer Institute* 101:374-383
15. Farkas A, Marcella S, Rhoads GG (2000) Ethnic and racial differences in prostate cancer incidence and mortality. *Ethnicity & disease* 10:69-75
16. Gibbs M, Stanford JL, McIndoe RA, Jarvik GP, Kolb S, Goode EL, Chakrabarti L, Schuster EF, Buckley VA, Miller EL, Brandzel S, Li S, Hood L, Ostrander EA (1999) Evidence for a rare prostate cancer-susceptibility locus at chromosome 1p36. *American journal of human genetics* 64:776-787
17. Gronberg H, Damber L, Damber JE (1994) Studies of genetic factors in prostate cancer in a twin population. *The Journal of urology* 152:1484-1487; discussion 1487-1489
18. Gronberg H, Damber L, Tavelin B, Damber JE (1998) No difference in survival between sporadic, familial and hereditary prostate cancer. *British journal of urology* 82:564-567
19. Gronberg H (2003) Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 361:859-864
20. Heidenreich AB, M.; Joniau, S.; Mason, M.D.; Matveev, V.; Mottet, N.; Schmid, H-P.; van der Kwast, T.H.; Wiegel, T.; Zattoni, F. (2010) Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology [http://www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate Cancer 2010 June 17th.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate%20Cancer%202010%20June%2017th.pdf)
21. Helpap B, Bocking A, Dhom G, Faul P, Kastendieck H, Leistenschneider W, Muller HA (1985) [Classification, histologic and cytologic grading and regression grading of prostate cancer]. *Der Urologe Ausg A* 24:156-159
22. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE, Norlen BJ (2002) A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine* 347:781-789
23. Husmann G. KP, Katalinic A., Bertz J., Kraywinkel K., Wolf U. (2000) Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Berlin
24. Jack RH, Davies EA, Moller H (2007) Testis and prostate cancer incidence in ethnic groups in South East England. *International journal of andrology* 30:215-220; discussion 220-211
25. Jeldres C, Suardi N, Perrotte P, Capitanio U, Walz J, Hutterer GC, Saad F, Valiquette L, Graefen M, Widmer H, Karakiewicz PI (2009) Survival after radical prostatectomy and radiotherapy for prostate cancer: a population-based study. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 3:13-21
26. Joshua AM, Evans A, Van der Kwast T, Zielenska M, Meeker AK, Chinnaiyan A, Squire JA (2008) Prostatic preneoplasia and beyond. *Biochimica et biophysica acta* 1785:156-181

27. Kaatsch PS, C.; Katalinic, A.; Hentschel S. (2012) Krebs in Deutschland 2007/2008. Robert Koch Institut; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Berlin
28. Keetch DW, Humphrey PA, Smith DS, Stahl D, Catalona WJ (1996) Clinical and pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol* 155:1841-1843
29. Kupelian PA, Kupelian VA, Witte JS, Macklis R, Klein EA (1997) Family history of prostate cancer in patients with localized prostate cancer: an independent predictor of treatment outcome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 15:1478-1480
30. Lee KL, Marotte JB, Ferrari MK, McNeal JE, Brooks JD, Presti JC, Jr. (2005) Positive family history of prostate cancer not associated with worse outcomes after radical prostatectomy. *Urology* 65:311-315
31. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K (2000) Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *The New England journal of medicine* 343:78-85
32. Lopez-Beltran A, Mikuz G, Luque RJ, Mazzucchelli R, Montironi R (2006) Current practice of Gleason grading of prostate carcinoma. *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 448:111-118
33. Meikle AW, Smith JA, West DW (1985) Familial factors affecting prostatic cancer risk and plasma sex-steroid levels. *The Prostate* 6:121-128
34. Morganti G, Gianferrari L, Cresseri A, Arrigoni G, Lovati G (1956) [Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate.]. *Acta Genet Stat Med* 6:304-305
35. Page WF, Braun MM, Partin AW, Caporaso N, Walsh P (1997) Heredity and prostate cancer: a study of World War II veteran twins. *The Prostate* 33:240-245
36. Paiss T, Bochum S, Herkommer K, Maier C, Roesch K, Taweemonkonsap T, Haeussler J, Hautmann RE, Vogel W (2001) Hereditary prostate cancer in germany. *European urology* 39 Suppl 4:12-18
37. Pakkanen S, Baffoe-Bonnie AB, Matikainen MP, Koivisto PA, Tammela TL, Deshmukh S, Ou L, Bailey-Wilson JE, Schleutker J (2007) Segregation analysis of 1,546 prostate cancer families in Finland shows recessive inheritance. *Human genetics* 121:257-267
38. Parkin DMP, P.; Ferlay J. (1999) Estimates of the Worldwide Incidence of 25 major Cancers in 1990. *International Journal of Cancer* 80:827-841
39. RKI GdEKiDeVud (2006) Krebs in Deutschland, Saarbrücken
40. Roehl KA, Loeb S, Antenor JA, Corbin N, Catalona WJ (2006) Characteristics of patients with familial versus sporadic prostate cancer. *J Urol* 176:2438-2442; discussion 2442
41. Rohde V. WJ, Katalinic A., (2007) Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 36, Prostataerkrankungen. Robert Koch-Institut, Berlin
42. Roupret M, Fromont G, Bitker MO, Gattegno B, Vallancien G, Cussenot O (2006) Outcome after radical prostatectomy in young men with or without a family history of prostate cancer. *Urology* 67:1028-1032
43. Sacco E, Prayer-Galetti T, Pinto F, Ciaccia M, Fracalanza S, Betto G, Pagano F (2005) Familial and hereditary prostate cancer by definition in an

- italian surgical series: clinical features and outcome. *European urology* 47:761-768
44. Sakr WA HG, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD (1993) The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *The Journal of urology* 150:379-385
  45. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Maattanen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A (2009) Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *The New England journal of medicine* 360:1320-1328
  46. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Paez A, Maattanen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A (2012) Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *The New England journal of medicine* 366:981-990
  47. Schulman CC, Kirby R, Fitzpatrick JM (2003) Awareness of prostate cancer among the general public: findings of an independent international survey. *European urology* 44:294-302
  48. Shah M, Zhu K, Palmer RC, Wu H (2007) Family history of cancer and utilization of prostate, colorectal and skin cancer screening tests in U.S. men. *Preventive medicine* 44:459-464
  49. Siddiqui SA, Sengupta S, Slezak JM, Bergstralh EJ, Zincke H, Blute ML (2006) Impact of familial and hereditary prostate cancer on cancer specific survival after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 176:1118-1121
  50. Smith JR, Freije D, Carpten JD, Gronberg H, Xu J, Isaacs SD, Brownstein MJ, Bova GS, Guo H, Bujnovszky P, Nusskern DR, Damber JE, Bergh A, Emanuelsson M, Kallioniemi OP, Walker-Daniels J, Bailey-Wilson JE, Beaty TH, Meyers DA, Walsh PC, Collins FS, Trent JM, Isaacs WB (1996) Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 274:1371-1374
  51. Stanford JL, Ostrander EA (2001) Familial prostate cancer. *Epidemiologic reviews* 23:19-23
  52. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC (1990) Family history and the risk of prostate cancer. *The Prostate* 17:337-347
  53. Valeri A, Azzouzi R, Drelon E, Delannoy A, Mangin P, Fournier G, Berthon P, Cussenot O (2000) Early-onset hereditary prostate cancer is not associated with specific clinical and biological features. *The Prostate* 45:66-71
  54. Valeri A, Fournier G, Morin V, Morin JF, Drelon E, Mangin P, Teillac P, Berthon P, Cussenot O (2000) Early onset and familial predisposition to prostate cancer significantly enhance the probability for breast cancer in first degree relatives. *International journal of cancer Journal international du cancer* 86:883-887
  55. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR, Burch JD, Hankin J, Dreon DM, West DW, et al. (1995) Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians

- in the United States and Canada. *Journal of the National Cancer Institute* 87:652-661
56. Wirth MW, L.; Ackermann, R.; Alberti, W.; Albrecht, C.; Göckel-Beining, B.; Fröhner, M.; Hinkelbein, W.; Miller, K.; Rübber, H.; Wiegel, T.; Wolff, J.; Wörmann B. (2009) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Urologie eV  
[http://www.dgu.de/fileadmin/MDB/PDF/S3\\_LL\\_PCa\\_-110331\\_Version1.03.pdf](http://www.dgu.de/fileadmin/MDB/PDF/S3_LL_PCa_-110331_Version1.03.pdf)
57. Xu J, Meyers D, Freije D, Isaacs S, Wiley K, Nusskern D, Ewing C, Wilkens E, Bujnovszky P, Bova GS, Walsh P, Isaacs W, Schleutker J, Matikainen M, Tammela T, Visakorpi T, Kallioniemi OP, Berry R, Schaid D, French A, McDonnell S, Schroeder J, Blute M, Thibodeau S, Gronberg H, Emanuelsson M, Damber JE, Bergh A, Jonsson BA, Smith J, Bailey-Wilson J, Carpten J, Stephan D, Gillanders E, Amundson I, Kainu T, Freas-Lutz D, Baffoe-Bonnie A, Van Aucken A, Sood R, Collins F, Brownstein M, Trent J (1998) Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nature genetics* 20:175-179

## 7. Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. Jürgen Gschwend, Ärztlicher Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, danke ich für die Möglichkeit, meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen.

Mein größter Dank gilt Frau PD Dr. med. Kathleen Herkommer MBA, die meine Arbeit als Leiterin des Forschungsprojekts „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ begleitete und sehr gut betreute. Ich möchte mich bei ihr nicht nur für die Bereitstellung des Themas, sondern auch für die konstruktive Kritik beim Erstellen meiner Arbeit bedanken. Sie hat sich immer Zeit für mich genommen und dadurch viel dazu beigetragen, meine Arbeit im vorgenommenen zeitlichen Rahmen fertig zu stellen. Diese gute Betreuung und ihr großes Engagement für die Doktoranden sind wirklich nicht selbstverständlich - vielen Dank dafür!

Ich danke Frau Silvia Sander, Statistikerin am Universitätsklinikum Ulm, für die sorgfältige und schnelle statistische Auswertung der Daten meiner Doktorarbeit.

Großer Dank gilt allen Kolleginnen und Kollegen der urologischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar sowie anderer Kliniken und Arztpraxen, die uns kontinuierlich klinische Daten über Vorsorge, Diagnose, Behandlung und Verlauf der teilnehmenden Patienten zukommen ließen.

Meinen herzlichen Dank möchte ich allen Patienten und deren Angehörigen aussprechen. Sie haben sich bereit erklärt trotz der schweren Zeit, die sie sicherlich im Krankenhaus zu bewältigen hatten, am Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ teilzunehmen und so diese Arbeit erst ermöglicht.

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden. Ich weiß, dass so viel Motivation und Unterstützung ein großes Glück ist! Vielen Dank!



