

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Urologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität

Klinikum rechts der Isar

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

**Geringeres Langzeitüberleben nach radikaler
Prostatektomie bei Patienten mit positiver
Familienanamnese**

von

Sara Schubert

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

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Urologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität
Klinikum rechts der Isar
(Ärztlicher Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend)

Geringeres Langzeitüberleben nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit positiver Familienanamnese

Sara Schubert

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 16.08.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.05.2014 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	7
1.1. Fragestellung	17
2. Material und Methodik.....	19
2.1. Studiendesign	19
2.2. Nationales Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“	19
2.3. Patientenrekrutierung durch Ersterhebungsbogen	20
2.4. Einteilung der Indexpatienten	21
2.5. Aufnahmekriterien	22
2.6. Klinische Daten bei Diagnose.....	22
2.7. PSA-Wert	23
2.8. TNM-Klassifikation (Tumor, Nodulus, Metastase).....	25
2.9. Tumordifferenzierung	27
2.10. Nachsorge (Follow-up)	28
2.11. Überleben.....	29
2.11.1. Biochemisch- progressfreies Überleben.....	29
2.11.2. Gesamtüberleben.....	29
2.11.3. Prostatakarzinom- spezifisches Überleben.....	30
2.12. Untersuchte Merkmale.....	30
2.13. Datenerfassung	31
2.14. Statistische Auswertung	31
3. Ergebnisse.....	33
3.1. Alter bei Diagnosestellung.....	33
3.2. PSA-Wert bei Diagnosestellung	34
3.3. pT-Stadium im Operationspräparat	35
3.4. Lymphknotenstatus	36
3.5. Organbegrenzung	37
3.6. Gleason-Score	38

3.7.	Überleben	39
3.7.1.	Biochemisch- progressfreies Überleben.....	40
3.7.2.	Gesamtüberleben.....	41
3.7.3.	Prostatakarzinom- spezifisches Überleben.....	43
4.	Diskussion	46
4.1.	Alter bei Diagnosestellung.....	46
4.2.	PSA-Wert bei Diagnosestellung	49
4.3.	Histopathologische Eigenschaften	52
4.4.	Gleason-Score	54
4.5.	Überleben	57
5.	Zusammenfassung	64
6.	Literaturverzeichnis.....	68
7.	Danksagung	77

Abkürzungsverzeichnis

AUO	Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft
BRCA1/2-Gen	Breast Cancer 1/2 – Gen, early onset
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRU	Digital- rektale Untersuchung
HPC1-Gen	Hereditary prostate cancer 1- Gen
PSA	Prostata- spezifisches Antigen
pT-Stadium	pathologisches Tumorstadium
RPX	Radikale Prostatovesikulektomie
TRUS	Transrektale Ultraschalluntersuchung
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
95% - KI	95%iges Konfidenzintervall

1. Einleitung

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland mit einem prozentualen Anteil von 25,7% aller Krebsneuerkrankungen derzeit die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Das mittlere Erkrankungsalter lag im Jahr 2008 bei 70 Jahren. Die aktuelle Schätzung aus dem Jahr 2012 des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut berichtet zudem von einem stetigen Anstieg der jährlichen Inzidenz. So stieg die Zahl der Neuerkrankungen seit 1999 bis zum Jahr 2008 (63.440 Neuerkrankungen) um 50%. Der amtlichen Todesursachenstatistik zufolge, verursacht das Prostatakarzinom 10,5% aller Krebssterbefälle. Damit steht es, im Vergleich zu allen tödlich verlaufenden Tumorerkrankungen an dritter Stelle hinter den bösartigen Tumoren der Lunge (25,5%) und des Darms (11,8%) [47].

Trotz steigender Inzidenz des Prostatakarzinoms ist seit 2003 eine leichte Abnahme der Mortalitätsrate zu verzeichnen [47]. Eine 2010 veröffentlichte Studie [18], die die Inzidenz- und Mortalitätsraten 37 europäischer Länder verglich, zeigte einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Inzidenzsteigerung in den späten 90er Jahren und dem vor wenigen Jahren festgestellten Abfall der Mortalitätsraten. Inwieweit dieser Anstieg an Neuerkrankungen für eine wahre Erhöhung des Erkrankungsrisikos spricht oder eher das Resultat einer erhöhten Detektionsrate latenter Prostatakarzinome aufgrund des vermehrten Einsatzes diagnostischer Screening-Methoden ist, bleibt unklar [18]. Zum Teil kann die zunehmende Inzidenz auch durch die demografische Entwicklung in westlich industrialisierten Ländern erklärt werden, denn dadurch steigt auch der Anteil an älteren Männern, der unter vergleichsweise höherem Risiko steht am Prostatakarzinom zu erkranken [47]. Die sinkende Mortalität kann am ehesten darauf zurückgeführt werden, dass die Anwendung von Screening-Methoden (z.B. Bestimmung des PSA-Werts im Blut) ein Erkennen der Tumoren in frühen Stadien und eine frühzeitige Einleitung therapeutischer Maßnahmen ermöglicht, was wiederum die Prognose in großem Umfang positiv beeinflusst. Durch die relativ frühe Diagnosestellung ist auch eine Verschiebung der Tumorstadien zu beobachten: mit 76% ist der Anteil an T1- und T2-Stadien deutlich größer als der fortgeschrittener Tumorstadien (T4-Stadium: 3%) [47].

Die Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms sind weitgehend unbekannt. In der Literatur werden jedoch einige Risikofaktoren diskutiert, die die Entstehung der Erkrankung begünstigen. Lebensalter [47], ethnische Zugehörigkeit [44, 93] und genetische Prädisposition [22, 63, 84] sind Faktoren, die relativ eindeutig mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert sind.

Laut S3-Leitlinie für das Prostatakarzinom ist das Lebensalter der größte Risikofaktor für die Entstehung des Prostatakarzinoms [95]. Die altersspezifischen Erkrankungsraten in Deutschland für das Jahr 2008 veranschaulichen dies: während im Alter zwischen 50 und 54 Jahren 58,2 von 100.000 Männern am Prostatakarzinom erkrankten, waren es zwischen 65 und 69 Jahren 626,3 und im Altersbereich zwischen 70 und 79 Jahren 771,4 von 100.000 Männern [47].

Zwei Studien fanden, abhängig von der jeweiligen Volkszugehörigkeit der Patienten, Unterschiede in der Inzidenz des Prostatakarzinoms [44, 71]. Eine britische Studie aus dem Jahr 2007, konnte eine generelle Risikoerhöhung für schwarze Bevölkerungsgruppen aufzeigen [44]. Alle an der Studie beteiligten Männer lebten in England und waren somit ähnlichen Umwelteinflüssen ausgesetzt. Dennoch erkrankten Männer schwarzer Bevölkerungsgruppen unterschiedlicher Herkunft (Afrika, Karibik, Pakistan,...) häufiger an Prostatakrebs, als Männer mit weißem Hautkolorit. Bei Chinesen und Männern aus Bangladesch verhielt es sich genau umgekehrt. Diese Beobachtung gibt Grund zur Annahme, dass ethnische Faktoren bei der Genese des Prostatakarzinoms von Bedeutung sind. Eine weitere Studie beschäftigte sich mit der Frage, in welchem Umfang das vergleichsweise niedrige Erkrankungsrisiko von Asiaten durch Umweltfaktoren beeinflusst wird [38]. Zu diesem Zweck wurde das Erkrankungsrisiko für in die USA eingewanderte Asiaten untersucht. Es wurde festgestellt, dass sich das Erkrankungsrisiko des asiatischen Kollektivs nach einer gewissen Adaptionszeit an das der weißen Bevölkerung angleich. Dies lässt vermuten, dass Umweltfaktoren, wie Ernährung und Lebensstil, bei der Entstehung des Prostatakarzinoms eine Rolle spielen. Inwieweit jedoch bestimmte Ernährungsgewohnheiten und die Art der Lebensführung das Erkrankungsrisiko beeinflussen, ist nicht hinreichend geklärt. Eine japanische Fall-Kontroll-Studie

stellte eine präventive Wirkung von Serum-Phytoöstrogenen fest, die beispielsweise in Soja-Produkten reichhaltig enthalten sind [66]. Die Ergebnisse einer kanadischen Studie zeigten eine präventive Wirkung von Tomatenprodukten. Allerdings räumten die Autoren ein, sei der nachgewiesene Zusammenhang schwach, und nur nach dem Konsum hoher Mengen an Tomatenprodukten beobachtbar [29]. Weitere Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen Infektionen bzw. Entzündungen der Prostata und einem erhöhten Risiko für die Entstehung des Prostatakarzinoms [27, 64].

Für den Zusammenhang der Prostatakarzinomentstehung mit genetischen Faktoren spricht das gehäufte Vorkommen der Erkrankung in bestimmten Familien. Morganti et al. [63] konnten 1956 erstmals eine familiäre Häufung des Prostatakarzinoms aufzeigen. Zahlreiche weitere Studien bestätigten ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Männer mit familiärer Disposition [15, 41, 46, 83, 84, 96, 101]. Dabei ist die Höhe des Risikos abhängig von der Anzahl und dem Alter der erkrankten Angehörigen, sowie auch von der Art der verwandtschaftlichen Beziehung. Das Risiko ist umso höher, je mehr Angehörige am Prostatakarzinom erkrankten. Eine Studie aus dem Jahr 1990 stellte fest, dass Männer mit zwei erkrankten Angehörigen ersten Grades ein 5-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko besitzen, während das Risiko für Männer mit drei betroffenen erstgradigen Angehörigen sogar um das 11-fache erhöht ist [84]. Eine Arbeit aus dem Jahr 2002 bestätigte diese Ergebnisse. Dabei lag die standardisierte Inzidenzrate für Männer mit einem an Prostatakrebs erkrankten Vater bei 2,38 (95%CI, 2,18-2,59), für Männer mit einem an Prostatakrebs erkrankten Bruder bei 3,75 (95%CI, 2,73-4,95) und für Männer mit einem erkrankten Vater und Bruder bei 9,44 (95%CI, 5,76-14,03) [41]. Die Ergebnisse einer Metaanalyse verdeutlichen zudem, dass auch der Verwandtschaftsgrad entscheidend für die Höhe des Erkrankungsrisikos ist. Dabei betrug das Relative Risiko für erstgradige Angehörige von Prostatakarzinompatienten 2,53 (95% KI 2,24 – 2,85), und für Angehörige zweiten Grades 1,68 (95% KI 1,07 – 2,64) [101]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das Erkrankungsrisiko für Männer mit familiärer Disposition umso höher ist, je früher der oder die Angehörigen an Prostatakrebs erkrankten [14, 17, 20, 21, 41, 49, 90]. Keetch et al. [49] zeigten, dass das Erkrankungsrisiko für Brüder von Prostatakarzinompatienten, die vor dem 60. Lebensjahr erkrankten, 2,2-fach

erhöht ist. Dabei war die Höhe des Risikos eindeutig vom Alter des Angehörigen bei Diagnosestellung abhängig.

Die Tatsache, dass das Erkrankungsrisiko von der Anzahl, dem Alter und Verwandtschaftsgrad betroffener Angehöriger abhängig ist, gibt einen Hinweis darauf, welche Rolle die genetische Prädisposition für die Entstehung des Prostatakarzinoms spielt. Laut einer skandinavischen Zwillingsstudie [55] ist die Einflussnahme genetischer Faktoren bei der Entstehung des Prostatakarzinoms sogar weitaus größer als bei anderen Krebsarten. 42% des Erkrankungsrisikos für das Prostatakarzinom beruhen laut Lichtenstein et al. auf genetischen Faktoren, beim Kolorektalen- und Mamma-Karzinom sind es dagegen 35% bzw. 27%. Viele Arbeitsgruppen beschäftigen sich daher weltweit mit der Suche nach Gensequenzen, die eine familiäre Häufung des Prostatakarzinoms erklären könnten, und bislang wurde eine Vielzahl an Genen gefunden, die mit der Entstehung der Erkrankung in Verbindung gebracht werden können. Die Identifikation eines hauptverursachenden Gens bzw. Genabschnitts und seines Vererbungsmodus erwies sich bisher jedoch als außerordentlich schwierig. Einige Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen Prostatakarzinompatienten, die vor dem 60. Lebensjahr erkrankten und einem seltenen autosomal-dominant vererbaren Hoch-Risiko-Gen [20, 35, 76, 91]. Andere fanden Hinweise für einen X-chromosomalen oder rezessiven Erbgang [62, 98]. Smith et al. [81] konnten 1996 das HPC1-Gen (hereditary prostate cancer 1) auf Chromosom 1 nachweisen, das bei Prostatakarzinompatienten mit frühem Erkrankungsalter im Vergleich zu gesunden Männern in genetisch veränderter Form vorlag. Viele weitere Studien identifizierten Suszeptibilitätsgene an unterschiedlichen Orten im Genom [11, 12, 19, 32, 65, 87, 99]. Zusammenfassend kann man die Entstehung des Prostatakarzinoms als sehr komplex und heterogen beschreiben, bei der zudem auch Populationsspezifische Unterschiede bestehen [69].

In Deutschland beträgt der Anteil an Patienten mit einer positiven Familienanamnese für das Prostatakarzinom 16-19% [43]. In Abhängigkeit von der Anzahl, dem Alter und Verwandtschaftsgrad erkrankter Angehöriger kann man die Patienten mit positiver Familienanamnese zusätzlich in „hereditär“ oder „familiär“ unterteilen.

Für das hereditäre Prostatakarzinom finden die „Carter- bzw. John-Hopkins-Kriterien“ internationale Anerkennung [21]. Sie wurden 1993 vom Amerikaner B.S. Carter festgelegt und sind erfüllt, wenn, entweder drei Angehörige ersten Grades am Prostatakarzinom erkrankten oder ein Prostatakarzinom in drei aufeinander folgenden Generationen auftrat oder das Erkrankungsalter bei zwei Brüdern unter 55 Jahren lag [21]. Obwohl bislang keine hauptverursachenden Genmutationen identifiziert wurden, die die Entstehung des hereditären Prostatakarzinoms erklären würden (wie das beispielsweise beim hereditären Mamma- und Ovarialkarzinom durch die Identifikation der BRCA1 und 2-Gene möglich wurde [30, 39, 60, 86, 97]), wird angenommen, dass in Familien in denen die John-Hopkins-Kriterien erfüllt werden mit großer Wahrscheinlichkeit eine Mutation eines Hoch-Risiko Gens vorliegt [15].

Eine beobachtete familiäre Häufung des Prostatakarzinoms, die nicht den John-Hopkins-Kriterien entspricht, wird als „familiäres“ Prostatakarzinom bezeichnet [15]. Hierfür gibt es in der Literatur unterschiedliche Definitionen (Definition des familiären Prostatakarzinoms in vorliegender Arbeit: mindestens ein erkrankter erstgradiger Angehöriger). Für die Entstehung des familiären Prostatakarzinoms macht man hier eine Vielfalt an Genen verantwortlich, bestehend aus Hoch-Risiko Genen und Genen, die ein moderates Risiko darstellen, welche alle im Sinne einer multifaktoriellen Vererbung weitergegeben werden. Zudem modulieren Umweltfaktoren und das Lebensalter das individuelle Risiko [15].

Prostatakarzinompatienten, die keine weiteren Fälle der Erkrankung in ihrer Familie haben, werden als „sporadische“ Patienten bezeichnet. Auch bei diesen Patienten geht man davon aus, dass genetische Faktoren bei der Entstehung beteiligt sind. Verantwortlich sind dabei höchstwahrscheinlich Genmutationen mit niedriger Penetranz, deren Ausprägung nicht so stark ist, dass eine familiäre Häufung auftritt [43].

Aufgrund der fehlenden genetischen Stratifikationskriterien untersuchten viele Studien, ob es spezifische klinische oder biologische Eigenschaften des hereditären bzw. familiären Prostatakarzinoms gibt, die eine Unterscheidung hereditärer, familiärer und sporadischer Patienten ermöglichen könnten. Viele Arbeitsgruppen verschiedener Länder untersuchten daher an unterschiedlichen

Kollektiven die Zusammenhänge zwischen positiver Familienanamnese für das Prostatakarzinom und klinischer bzw. pathohistologischer Parameter wie beispielsweise das Alter und der PSA-Wert bei Diagnosestellung, pT-Stadium, pathologischer Gleason-Score etc. Das einzig bislang relativ gesicherte klinische Charakteristikum, das Patienten mit und ohne familiäre Belastung signifikant voneinander unterscheidet, ist ein in vielen Studien bestätigtes jüngeres Erkrankungsalter der hereditären bzw. familiären Patienten [14, 21, 83, 84]. Brandt et al. [14] untersuchten in ihrer Studie aus dem Jahr 2009, in welchem Alter Männer mit genetischer Disposition die errechnete kumulative Inzidenz von 0,4% für 55-jährige Männer der Allgemeinbevölkerung erreichten. Männer mit einem an Prostatakrebs erkrankten Bruder erreichten die Inzidenz von 0,4% durchschnittlich im Alter von 50,4 Jahren, d.h. 4,6 Jahre früher als die 55-jährigen Männer der schwedischen Allgemeinbevölkerung. Für diejenigen Männer mit einem an Prostatakrebs erkrankten Vater, lag das Alter bei 51,4 Jahren, d.h. sie erreichten die kumulative Inzidenz von 0,4% im Schnitt 3,6 Jahre früher.

Des Weiteren wurde vielfach untersucht, ob eine familiäre Prädisposition für das Prostatakarzinom neben einer Erhöhung des Erkrankungsrisikos auch den Krankheitsverlauf der Patienten beeinflusst [7, 13, 16, 36, 42, 51-54, 70, 74, 80]. Dabei stellt sich die Frage, ob das familiäre oder hereditäre Prostatakarzinom, aufgrund seiner genetischen Suszeptibilität, aggressiver als das sporadische Prostatakarzinom verläuft. Dies müsste sich in Unterschieden im Langzeitüberleben in Abhängigkeit von der Familienanamnese widerspiegeln. In der Literatur werden diesbezüglich gegensätzliche Ergebnisse diskutiert.

Kupelian et al. konnten in zwei ihrer Studien (1997) eine Assoziation zwischen einer positiven Familienanamnese und geringeren biochemisch-progressfreien Überlebensraten feststellen ($p = 0,001$ bzw. $p < 0,001$) [51, 52]. Eine aktuellere finnische Studie (2011) zeigte ein geringeres Gesamtüberleben bei Patienten mit positiver Familienanamnese (log-rank-test $P = 0,017$), das Prostatakarzinomspezifische Überleben unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen Patienten mit positiver bzw. negativer Familienanamnese (log-rank-test $P = 0,94$) [70]. Lee et al. (2005) stellte, hingegen bei familiären im Vergleich zu sporadischen Patienten ein höheres 5- und 10-Jahres-krankheitsfreies Überleben fest ($P = 0,01$) [54]. Die Mehrzahl der bisherigen Studien, die die Einflussnahme

der familiären Disposition auf das Langzeitüberleben untersuchten, konnte allerdings keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom familienanamnestischen Status finden [7, 13, 16, 36, 72, 74, 80]. In einer Studie aus dem Jahr 2006 wurden neben klinischen und pathologischen Parametern, die biochemisch-, systemisch- und tumorspezifisch-progressfreien Überlebensraten von familiären, hereditären und sporadischen Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie miteinander verglichen. Außer des präoperativen PSA-Werts, der bei den hereditären Patienten signifikant erhöht war ($P = 0.04$), wurden keine Unterschiede der Überlebensraten in Abhängigkeit von der Familienanamnese festgestellt [80]. Bova et al. (1998) untersuchte das biochemisch-progressfreie Überleben von 52 sporadischen und 52 hereditären (gemäß Carter-Kriterien [21]) Patienten nach radikaler Prostatektomie. Hinsichtlich der „probability of maintaining undetectable PSA“ unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander ($P = 0,775$) [13]. Eine schwedische Studie, die wie in vorliegender Arbeit sporadische, familiäre und hereditäre Patienten bzgl. ihres Langzeitüberlebens verglich, stellte ebenfalls weder bei Gesamt-, noch bei Prostatakarzinomspezifischen Überlebensraten signifikante Unterschiede fest ($P = 0,095$ bzw. $0,325$) [36].

Letztlich ist die Frage, ob Patienten mit positiver Familienanamnese ein geringeres, höheres oder ähnliches Langzeitüberleben wie Patienten ohne familiäre Prädisposition haben, mit den in der Literatur vorliegenden Studienergebnissen nicht eindeutig zu beantworten. Die Studien sind zum Teil sehr unterschiedlich was die Kollektivgröße, definierte Endpunkte, Nachbeobachtungszeit und die Einteilung anhand der Therapie und Familienanamnese betrifft. Dies erschwert die Vergleichbarkeit der Studien untereinander. Des Weiteren muss beachtet werden, dass sich die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Prostatakarzinoms in den letzten 30 Jahren sehr verändert hat. Durch die Etablierung von Vorsorgeuntersuchungen, sowie durch die fortwährende Optimierung und Weiterentwicklung der Therapie des Prostatakarzinoms, ist auch der Zeitraum in dem die jeweilige Studie durchgeführt wurde von bedeutender Relevanz für die Interpretation der Studienergebnisse. Dies bestätigt eine Studie von Kupelian et al. aus dem Jahr 2006, in der signifikante Unterschiede des biochemisch-progressfreien Überlebens zwischen

familiären und sporadischen Patienten in Abhängigkeit vom Zeitraum der Diagnose, Therapie und Nachsorge festgestellt wurden [53]. Ferner bestehen international große Unterschiede hinsichtlich der Durchführung von Vorsorgeuntersuchungen. So ist die präventive PSA-Wert-Bestimmung in skandinavischen Ländern oder der USA beispielsweise sehr viel populärer als in Deutschland. Durch die häufigere Inanspruchnahme von Screening-Untersuchungen werden die Tumore früher, sprich in jüngerem Alter, entdeckt, zudem steigt die Detektionsrate der Tumoren, und es findet eine Verschiebung der Tumorstadien zu mehr organbegrenzten T1- und T2-Stadien statt. Bei der Interpretation der Studien muss der Vermutung Rechnung getragen werden, dass eventuell vorhandene Unterschiede der Tumorbiologie und -aggressivität familiärer bzw. hereditärer Prostatakarzinome dadurch verwaschen werden könnten [53]. Des Weiteren sind auch die genetischen Faktoren, die zur Entstehung des Prostatakarzinoms beitragen sehr heterogen und unterliegen Populationsspezifischen Unterschieden. Abschließend gesagt, können daher nicht ohne weiteres Rückschlüsse von, beispielsweise, einem amerikanischen Kollektiv auf ein deutsches gezogen werden.

Ein weiteres Thema, das seit Jahren international diskutiert wird, sind die Vor- und Nachteile der Früherkennung bzw. des PSA-Screenings. In Deutschland werden asymptotische Männer ab 40 Jahren über die Möglichkeit der Früherkennungsuntersuchung sowie deren Vor- und Nachteile aufgeklärt. Danach können, und sollen sie selbst entscheiden, ob sie die Untersuchung durchführen lassen oder nicht. Als empfohlene Maßnahmen gelten die digital-rektale Untersuchung (DRU) und die PSA-Wert-Bestimmung im Blut [95]. Ein Bevölkerungsweites, jährliches PSA-Screening wird in Deutschland nicht durchgeführt. Männer mit einer positiven Familienanamnese für das Prostatakarzinom sollen zwar über ihr erhöhtes Erkrankungsrisiko aufgeklärt werden, einen früheren Beginn der Früherkennungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Familienanamnese empfiehlt die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie [95] jedoch nicht, da kein Überlebensvorteil für die Patienten nachgewiesen werden konnte [56].

Früherkennungsuntersuchungen machen es möglich asymptotische Patienten mit schnell wachsenden Karzinomen frühestmöglich zu diagnostizieren und kurativ

zu behandeln. Auf der anderen Seite konnten einige Studien, den Nutzen einer breitflächig durchgeführten Früherkennungsmaßnahme nicht eindeutig belegen [2, 3, 77, 78]. Auch die Empfehlungen der U.S. Preventive Services Task Force vom Oktober 2011 sprechen deutlich gegen ein Bevölkerungsweites PSA-Screening asymptomatischer Männer [88].

Die Ergebnisse der 2009 erstmals veröffentlichten und 2012 aktualisierten amerikanischen PLCO-Studie (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial) lieferten keinen eindeutigen Beweis dafür, dass die Risiken von diagnostischen und therapeutischen Interventionen in Folge des PSA-Screenings durch eine signifikante Lebensverlängerung aufgewogen werden [2, 3]. Die Fallgruppe bestand aus Patienten, die ein jährliches PSA-Screening und in größeren Abständen auch eine DRU durchführen ließen. In der Kontrollgruppe hingegen sollte nur bei Krebsverdacht eine PSA-Testung sowie eine DRU durchgeführt werden. Die 2012 aktualisierte Studie zeigte nach einem maximalen Follow-Up von 13 Jahren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mortalitätsraten der Fall- und Kontrollgruppe, allerdings wurden in der gescreenten Fallgruppe 12% mehr Tumore als in der Kontrollgruppe diagnostiziert (RR 1,12; 95%-KI 1,07-1,17) [3]. Andriole et al. schlussfolgerten, dass das breitflächig durchgeführte Screening in der Fallgruppe zu einer Überdiagnose und folglich, Übertherapie von Prostatakarzinomen geführt hat, an deren Folgen die Patienten ohne Diagnose und Therapie niemals gestorben wären. Kontrovers diskutiert und stark kritisiert wurde in der Literatur allerdings die hohe Rate an durchgeführten Screening-Untersuchungen in der Kontrollgruppe, da es die Aussagekraft der Studie herabsetzt.

Eine weitere Studie, die die Einflussnahme des PSA-Screenings auf die Mortalität untersuchte ist die 2009 erstmals veröffentlichte und 2012 aktualisierte ERSPC-Studie (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) [77, 78]. Im Gegensatz zur PLCO-Studie zeigten Schröder et al. schon in ihrer Studie aus dem Jahr 2009, dass die Mortalitätsrate des Prostatakarzinoms nach einem medianen Follow-up von 9 Jahren durch PSA-gestützte Screening-Untersuchungen um 20% gesenkt wird, dies allerdings ebenso mit einem hohen Risiko an Überdiagnosen verbunden war [77]. In der 2012 veröffentlichten Studie wurden die Ergebnisse zur Prostatakarzinom-spezifischen Mortalität nach

weiteren zwei Jahren Beobachtungszeit zwar bestätigt, eine Senkung der Gesamtmortalität durch das Screening konnte allerdings nicht festgestellt werden [78]. Des Weiteren betrug die „number-needed-to-screen“, d.h. die Anzahl an Männern, bei denen eine PSA-Messung im Blut durchgeführt werden musste um einen Todesfall am Prostatakarzinom zu verhindern, 936. Die „number-needed-to-treat“, d.h. die Anzahl an Männern die therapiert werden mussten um einen Todesfall am Prostatakarzinom zu verhindern, betrug 33 [78]. Letztlich erbrachte diese hohe Zahl an durchgeführten Therapien keinen Überlebensvorteil für diese Patienten. Für jeden vorstellbar, sind jedoch die physischen und psychischen Belastungen, denen die Patienten durch die Therapie ausgesetzt waren. Darüber hinaus, gehen alle Therapien des Prostatakarzinoms (radikale Prostatektomie, Radiotherapie, Hormonablation) mit einem Risiko an Nebenwirkungen einher (Harninkontinenz, Impotenz, Vernarbungen nach Radiotherapie), welches die Patienten in Kauf nehmen mussten [100]. Das Thema der „Übertherapie“ wird aktuell in der Literatur und in den Medien kontrovers diskutiert. Dazu beigetragen hat auch die 2012 veröffentlichte PIVOT-Studie, die die Gesamtmortalität und Prostatakarzinom-spezifische Mortalität von Patienten nach radikaler Prostatektomie versus nach „alleiniger“ Observation („wait and see“) untersuchte. Dabei ergab sich kein Überlebensvorteil für Patienten nach radikaler Prostatektomie im Vergleich zu nicht operierten, „beobachteten“ Patienten. 10 Jahre nach Diagnosestellung starben 47% der radikal Prostatektomierten Patienten vs. 49,9% der observierten Patienten (hazard ratio, 0,88; 95%-KI 0,71 – 1,08; P = 0,22; absolute Risikoreduktion, 2,9 Prozentpunkte) [94]. Die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) und die Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AUO) warnen in ihrer gemeinsamen Stellungnahme zur PIVOT-Studie allerdings vor einer zu ablehnenden Haltung gegenüber der PSA-Wert-Bestimmung und den etablierten Therapieverfahren des Prostatakarzinoms: „In Anbetracht der anhaltend hohen Mortalität des Prostatakarzinoms als dritthäufigste Krebstodesursache beim Mann und der insgesamt steigenden Lebenserwartung scheint die grundsätzliche Ablehnung von Früherkennung mittels PSA-Testung und gegebenenfalls aktiver, kurativer Therapie in der Medienberichterstattung zynisch. [...] Demgegenüber bezieht die DGU gemeinsam mit der AUO hier eine klare medizinethische Position im Sinne der Prostatakarzinompatienten und plädiert für eine umfassende Aufklärung über

potentielle Risiken und Chancen einer aktiven Therapie gegenüber einer abwartenden Haltung“ [4].

1.1. Fragestellung

Obwohl die vollständige Genese des Prostatakarzinoms noch unzureichend geklärt ist, und große Fortschritte in der Lokalisation verantwortlicher Hochrisiko-Gene bislang ausblieben, herrscht in der aktuellen Literatur Einigkeit darüber, dass die genetische Disposition bei der Entstehung der Erkrankung eine wesentliche Rolle spielt. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich unter anderem mit der Frage, wie sich eine positive Familienanamnese für das Prostatakarzinom auf das Langzeitüberleben von Patienten nach radikaler Prostatektomie in Deutschland auswirkt. Dabei wurden drei verschiedene Endpunkte definiert: der biochemische Progress definiert als postoperativer Wiederanstieg des PSA-Werts auf mind. 0,2 ng/ml, der Tod unabhängig von seiner Ursache und der unmittelbare Tod durch das Prostatakarzinom. Die Zeit zwischen Operation und Endpunkt wurde als biochemisch-progressfreies Überleben, Gesamtüberleben bzw. Prostatakarzinom-spezifisches Überleben bezeichnet. Um zudem mögliche Unterschiede von klinischen und pathohistologischen Parametern in Abhängigkeit vom familienanamnestischen Status zu evaluieren, wurden in vorliegender Arbeit das Alter und der PSA-Wert bei Diagnosestellung, sowie postoperativ das pT-Stadium, der Gleason-Score, der Lymphknotenstatus und das Tumorwachstum (organbegrenzt vs. organüberschreitend) zum Vergleich der drei epidemiologischen Gruppen herangezogen. Basierend darauf soll ermittelt werden, ob eine genetische Prädisposition möglicherweise mit einem aggressiveren Verlauf der Krebserkrankung assoziiert ist.

Es existieren zahlreiche Studien, die die Unterschiede der progressfreien Überlebensraten in Abhängigkeit von der Familienanamnese untersuchten. Da für die Evaluation von Langzeitüberlebensraten eine lange Follow-up-Dauer erforderlich ist, gibt es nur wenige Arbeiten mit ausreichend großem Kollektiv, die das biochemisch-progressfreie, Prostatakarzinom-spezifische, und Gesamtüberleben über einen langen Zeitraum anhand der Familienanamnese untersuchten. In der vorliegenden Arbeit, wurden seit 1996 Prostatakarzinompatienten aus ganz Deutschland rekrutiert. Durch dieses große

Kollektiv an familiären, hereditären und sporadischen Patienten, können aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden, die zudem für ganz Deutschland repräsentativ sind.

2. Material und Methodik

2.1. Studiendesign

In der vorliegenden Arbeit wird eine mögliche Einflussnahme der Familienanamnese auf das biochemisch-progressfreie, das Gesamt- und das Prostatakarzinom-spezifische Überleben von sporadischen, familiären und hereditären Patienten (siehe 2.11 Nachsorge) nach radikaler Prostatovesikulektomie (RPX) evaluiert. Darüber hinaus werden klinische und histopathologische Eigenschaften des Prostatakarzinoms in Abhängigkeit der Familienanamnese untersucht. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten, wurden im Rahmen des nationalen Forschungsprojekts „Familiäres Prostatakarzinom“ rekrutiert.

2.2. Nationales Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“

Seit 2006 wird das 1993 am Universitätsklinikum Ulm initiierte Forschungsprojekt „familiäres Prostatakarzinom“ an der Urologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar weitergeführt. Durch die Kooperation mit vielen Kliniken, niedergelassenen Urologen bzw. Allgemeinmedizinerinnen und Rehabilitationszentren ist es möglich, Prostatakarzinompatienten aus ganz Deutschland in die Studie mit einzubeziehen. Das Ziel des Projekts ist es, die Bedeutung der familiären Disposition, sowie genetischer und exogener Faktoren für die Entstehung des Prostatakarzinoms in der deutschen Bevölkerung zu untersuchen, um dadurch zukünftige Patienten vor Ausbruch der Erkrankung auf ein eventuell bestehendes Risiko hinweisen zu können. Durch Ergebnisse der Studie könnten sich auch möglicherweise neue Empfehlungen für eine Früherkennungsdiagnostik bei Hochrisikopatienten ergeben.

2.3. Patientenrekrutierung durch Ersterhebungsbogen

Um eine flächendeckende Patientenrekrutierung zu gewährleisten, informieren Ärzte verschiedener Einrichtungen in ganz Deutschland ihre Patienten über das Forschungsprojekt. Nach Einwilligung erhalten die Patienten, unabhängig von ihrer Familienanamnese, einen Ersterhebungsbogen.

Folgende Daten werden im Ersterhebungsbogen erfasst:

- **Persönliche Daten**, wie Name, Adresse, Geburtsdatum und Telefonnummer.
- **Behandelnde Klinik bzw. der Name des behandelnden Arztes**
- **Datum der Erstdiagnose** (Monat und Jahr der Diagnosestellung)
- **Therapie des Prostatakarzinoms**

Hier werden Angaben zur durchgeführten Behandlung erfasst. Falls mehr als eine Therapieform angewendet wurde, kann der Patient auch mehrere Antworten ankreuzen. Zur Auswahl stehen:

- Prostataentfernung (nerverhaltend oder nicht nerverhaltend)
- Hobelung
- Strahlentherapie
- Chemotherapie
- Hormonentzug
- Freies Textfeld für sonstige Angaben

- **Familienanamnese**

Hier wird der Patient gebeten anzugeben, ob es weitere Prostatakarzinomfälle in der Familie gibt bzw. gab, und falls ja, in welchem verwandtschaftlichen Verhältnis sie zueinander stehen bzw. standen. Desweiteren wird das Vorkommen anderer Malignom-Erkrankungen bei Angehörigen erfragt. Dabei soll der Patient, soweit möglich, die Art des Tumorleidens angeben und auch vermerken, ob der Angehörige bereits verstorben ist.

- **Anzahl, Geburts- und Sterbedaten von erstgradigen Angehörigen**

In einer Tabelle werden die Geburtsjahre und gegebenenfalls Sterbejahre der erstgradigen Angehörigen des Patienten erfragt. Dabei sind sowohl die Daten männlicher (Vater, Brüder), wie auch weiblicher Verwandten (Mutter,

Schwestern) von Interesse. Zudem wird die Angabe der Anzahl vorhandener Söhne und Töchter erbeten.

- **Einverständniserklärung**

Durch Ankreuzen erklären sich die Patienten dazu bereit, an einer weiteren Befragung teilzunehmen. Des Weiteren willigen sie in die Erfassung und Speicherung ihrer Daten in der Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ ein.

- **Datenschutzerklärung**

Der Ersterhebungsbogen enthält zudem eine Aufklärung zum Datenschutz.

Die durch den Ersterhebungsbogen erfassten Patienten werden als Indexpatienten bezeichnet. Dies dient der Abgrenzung zu gegebenenfalls vorhandenen erkrankten Angehörigen.

2.4. Einteilung der Indexpatienten

Anhand der durch den Ersterhebungsbogen erhobenen, orientierenden Familienanamnese, wird eine Unterteilung der Indexpatienten in drei Gruppen vorgenommen:

- **„Sporadische“ Gruppe**

Indexpatienten, die keinen an Prostatakrebs erkrankten Angehörigen haben, werden der Gruppe „sporadische Prostatakrebspatienten“ zugeordnet.

- **„Familiäre“ Gruppe**

Indexpatienten, die mindestens einen an Prostatakrebs erkrankten, erstgradigen Angehörigen angeben, werden als familiäre Prostatakarzinompatienten bezeichnet.

- **„Hereditäre“ Gruppe**

Da eine Häufung von Prostatakarzinomfällen in einer Familie zufällig, aber auch genetisch bedingt sein kann, wird eine hereditäre Prostatakarzinom-Erkrankung angenommen, wenn eines der sogenannten John-Hopkins-Kriterien vorliegt. Diese Kriterien sind von Carter et al. [21] wie folgt festgelegt worden:

- Mindestens drei erkrankte Verwandte ersten Grades (z.B. drei Brüder oder zwei Brüder und ihr Vater)
- Mindestens drei betroffene Angehörige in drei aufeinanderfolgenden Generationen (Großvater, Vater, Indexpatient)
- Zwei Verwandte ersten Grades (z.B. Vater und Indexpatient oder zwei Brüder) mit einem Erkrankungsalter ≤ 55 Jahre

2.5. Aufnahmekriterien

Mit Hilfe der Patienten bzw. der jeweiligen Kliniken oder niedergelassenen Ärzte, werden die für die Studie erforderlichen Parameter erfasst (siehe 2.12 Untersuchte Merkmale). Folgende Voraussetzungen müssen für die Aufnahme in vorliegende Studie erfüllt sein:

- Es müssen vollständige Angaben zu allen erforderlichen Parametern vorhanden sein. Dabei sind, insbesondere der Histologie-Befund und der PSA-Wert bei Diagnose von Bedeutung. (Patienten, deren Angaben bzw. Befunde unvollständig waren, wurden bei der Analyse der Daten nicht berücksichtigt.)
- Es werden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die einer radikalen Prostatektomie (RPX) unterzogen wurden. Das impliziert wiederum, dass nur Patienten mit einem M0-Stadium (ohne Vorliegen von Fernmetastasen) für die Teilnahme an der Studie in Betracht kommen.
- Sechs Monate nach der Operation, muss mindestens eine Nachsorge-Untersuchung erfolgen. Im Anschluss daran, sollen jedes Jahr Nachsorgedaten erhoben werden. (Wenn nur ungenügende Informationen zum Follow-up verfügbar waren, wurden die Patienten von der Studie ausgeschlossen.)

2.6. Klinische Daten bei Diagnose

Um die für die Studie relevanten klinischen und histopathologischen Daten der einzelnen Patienten zu erfahren, wurde den Indexpatienten ein sogenannter Klinischer Datenbogen zugesandt. Die Patienten wurden darin aufgefordert, eine

urologische Nachuntersuchung vornehmen zu lassen und ihrem behandelnden Arzt den zweiten Teil des Fragebogens zum Ausfüllen zu überlassen. Von Interesse waren dabei unterschiedliche prä- und postoperative, klinische und histopathologische Angaben, wie:

- Ergebnisse der digital-rektalen Untersuchung (DRU) bei Diagnose
- Ergebnisse der transrektalen Ultraschalluntersuchung (TRUS) bei Diagnose
- Ergebnisse der PSA-Wert-Messung bei Diagnosestellung (in ng/ml)
- Stanzbioptisch gesicherter histologischer Befund, um das klinische Tumorstadium zu dokumentieren
- Histologischer Befund nach transurethraler Resektion der Prostata (TURP) (falls erfolgt)
- Histologischer Befund nach radikaler Prostatovesikulektomie, um das pathologische Tumorstadium und den Gleason-Score zu dokumentieren.
- Histologischer Befund nach Lymphadenektomie (falls erfolgt), um eine Lymphknotenbeteiligung festzustellen.
- Adjuvante Therapie, falls erfolgt (Radiatio, Hormonentzug)

2.7. PSA-Wert

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein Enzym, das im sekretorischen Epithel der Prostata synthetisiert und der Samenflüssigkeit beigemischt wird. Als Serinprotease dient es der Verflüssigung des Ejakulats. 1971 gelang es Wang et al. [92] erstmals PSA aus dem Seminalplasma zu isolieren. Die Messung des PSA-Werts im Blutserum revolutionierte in den 1980er Jahren die Diagnostik des Prostatakarzinoms [82]. Seither gehört der PSA-Wert zum Standardrepertoire urologischer Diagnostik. Der PSA-Wert ist zwar ein Organ-spezifischer Marker der Prostata, darf jedoch nicht als Tumormarker missverstanden werden. Neben dem Prostatakarzinom gibt es auch andere Ursachen für eine Erhöhung des Serum-PSA-Werts. Gutartige Prostataerkrankungen wie die Prostatitis, die benigne

Prostatahyperplasie oder der akute Harnverhalt, aber auch manuelle Manipulationen an der Prostata (digital rektale Untersuchung (DRU), Koloskopie, transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS), Blasenkatheter) können den PSA-Wert erhöhen.

Bei der Früherkennung des Prostatakarzinoms ist die Bestimmung des PSA-Werts aufgrund der hohen Sensitivität der Untersuchung die Methode der Wahl [6, 24, 34, 40, 61]. Um die Spezifität der Früherkennungsuntersuchung zu erhöhen wird die Kombination von PSA-Wert-Messung und DRU empfohlen [95]. Als Normwert für vermeintlich gesunde Männer der Normalbevölkerung wird derzeit ein Gesamt-PSA-Wert von ≤ 4 ng/ml angegeben. Werte über 4 ng/ml bezeichneten Catalona et al. in einer Studie aus dem Jahr 1994 als „Karzinom-suspekt“ [24] und sollten nach Ausschluss anderer Ursachen weiter abgeklärt werden (z.B. mittels einer Biopsie).

Neben der Höhe des Gesamt-PSA-Werts kann auch der zeitliche Verlauf des PSA-Werts zur Diagnostik, aber vor allem auch zur Nachsorge des Prostatakarzinoms herangezogen werden. Dabei gibt es zwei Möglichkeiten den PSA-Wert über die Zeit zu messen: zum einen durch die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit und zum anderen durch die PSA-Verdopplungszeit. Carter et al. legten 1992 eine PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von 0,75 ng/ml/Jahr als Grenzwert fest [23]. In der Nachsorge von Patienten nach erfolgter Therapie (radikale Prostatektomie, Radiotherapie, etc.) sind die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit und –Verdopplungszeit deshalb von großer Bedeutung, da sie im Falle eines biochemischen Progresses prognostischen Wert haben und bei der Unterscheidung zwischen lokalem und systemischem Progress helfen können.

In vorliegender Arbeit wurde zum einen der PSA-Wert bei Diagnosestellung zwischen sporadischen, familiären und hereditären Patienten verglichen und zum anderen dienten die während der Nachsorge gemessenen PSA-Werte zur Berechnung biochemisch-progressfreier Überlebensraten (vgl. 2.11.1. Biochemisch-progressfreies Überleben) . Die Prostatakarzinompatienten wurden in Abhängigkeit von ihrem PSA-Wert bei Diagnose in drei Subgruppen unterteilt:

- **PSA-Wert ≤ 4 ng/ml**
- **PSA-Wert > 4 und ≤ 10 ng/ml**

- **PSA-Wert > 10 ng/ml**

2.8. TNM-Klassifikation (Tumor, Nodulus, Metastase)

Im Rahmen des präoperativen Stagings, erfolgt eine Beurteilung des Tumorstadiums nach der TNM-Klassifikation von 2002. Dabei werden Tumorgröße und –ausdehnung (T), Lymphknotenbefall (N) und eine eventuell vorhandene Metastasierung (M) berücksichtigt. Die Behandlung des Tumorleidens orientiert sich an der Einordnung in das TNM-System und auch die jeweilige Prognose kann durch die Einteilung abgeschätzt werden. Das pTNM-Schema ist eine pathologische Klassifikation. Sie beruht auf postoperativer histologischer Beurteilung des Operationsresektats durch den Pathologen.

Die TNM-Klassifikation beinhaltet folgende Tumorstadien:

- T0 Kein Hinweis auf einen Primärtumor.
- TX Primärtumor ist nicht beurteilbar.
- **T1 Zufällig entdeckter Tumor (inzidentelles Prostatakarzinom). Er ist klein, nicht tastbar und in bildgebenden Verfahren nicht sichtbar.**
- T1a Zufälliger histologischer Befund. Weniger als 5% des resezierten Gewebes sind befallen.
- T1b Zufälliger histologischer Befund. Mehr als 5% des resezierten Gewebes sind befallen.
- T1c Der Tumor wurde durch eine Nadelbiopsie (z.B. aufgrund eines erhöhten PSA-Werts) diagnostiziert.
- **T2 Der Tumor ist auf die Prostata begrenzt und breitet sich nicht außerhalb der Organkapsel aus.**
- T2a Der Tumor befällt \leq 50% eines Seitenlappens.
- T2b Der Tumor befällt $>$ 50% eines Seitenlappens.
- T2c Der Tumor befällt beide Lappen.
- **T3 Der Tumor ist nicht mehr nur auf die Prostata begrenzt, sondern breitet sich extrakapsulär aus.**
- T3a Der Tumor breitet sich ein- oder beidseitig extrakapsulär

aus, ohne die Samenblase zu infiltrieren.

- T3b Der Tumor hat sich extrakapsulär ausgebreitet und infiltriert die Samenblasen.
- **T4 Der Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen als Samenblasen und ist an der Beckenwand fixiert.**

Bezüglich des Lymphknotenstatus werden drei Stadien unterschieden:

- NX Die regionären Lymphknoten sind nicht beurteilbar.
- N0 Es liegen keine Metastasen in den regionären Lymphknoten vor.
- N1 Es liegen Metastasen in den regionären Lymphknoten vor.

Das Vorliegen von Fernmetastasen wird durch das M-Stadium beschrieben:

- MX Keine Beurteilung bzgl. dem Vorliegen von Fernmetastasen möglich.
- M0 Es sind keine Fernmetastasen nachweisbar.
- **M1 Es sind Fernmetastasen vorhanden.**
- M1a Es sind Fernmetastasen außerhalb der regionären Lymphknoten vorhanden.
- M1b Es liegen Knochenmetastasen vor.
- M1c Es liegen in anderen Organen/Lokalisationen Metastasen vor.

Das Patientenkollektiv wurde abhängig vom jeweiligen Tumorstadium in zwei Subgruppen eingeteilt:

- **≤ pT2c**
- **≥ pT3a**

Desweiteren wurden je nach Lymphknotenstatus zwei Subgruppen gebildet:

- **pN0**
- **pN1**

Auch zwischen organbegrenzt bzw. organüberschreitend wachsenden Tumoren wurde unterschieden:

- **organbegrenzt: ≤ pT2c und pN0**
- **organüberschreitend: ≥ pT3a und/oder pN1**

2.9. Tumordifferenzierung

Zum Grading des Prostatakarzinoms wird weltweit, aus Gründen der internationalen Vergleichbarkeit, fast nur noch der Gleason-Score verwendet. Die Einteilung nach Gleason wurde 1966 von Donald F. Gleason eingeführt und nach ihm benannt [33]. Seit 2002 liegt eine Erneuerung des Gleason-Gradings vor, welche inzwischen in überarbeiteter Form angewandt wird [28]. Zur Bestimmung des Gleason-Scores untersucht der Pathologe das Tumorgewebe auf seinen Entdifferenzierungsgrad (d.h. wie stark das mikroskopische Bild des Tumorgewebes vom normalen Zellbild der Prostata abweicht). Es werden Werte von 1 bis 5 vergeben, wobei 1 für eine gute Differenzierung und 5 für starke Entdifferenzierung steht. Dem Gewebetyp bzw. den Gewebetypen, die das mikroskopische Bild vorwiegend dominieren, werden je zwei Werte zugeordnet. Diese Punktwerte werden anschließend addiert und ergeben den eigentlichen Gleason-Score. Es können somit Werte zwischen 2 und 10 erreicht werden. Besteht das Tumorgewebe beispielsweise ausschließlich aus einem vom normalen Drüsengewebe abweichendem Wachstumsmuster werden zwei gleiche Punktwerte vergeben (z.B. $2 + 2 = 4$). Liegen unterschiedliche Gewebetypen vor, benennt der erste Wert den primär vorherrschenden und der zweite Wert den zusätzlich vorliegenden Gewebetyp (z.B. $1 + 3 = 4$). Je höher der Wert, desto höher ist der Grad der Entdifferenzierung. In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten nach ihrem im Tumorsektat bestimmten Gleason-Score in folgende Subgruppen unterteilt:

- **Gleason-Score 2-6**
- **Gleason-Score 7**
- **Gleason-Score 8-10**

2.10. Nachsorge (Follow-up)

Die Patienten erhielten nach ihrer Operation einen klinischen Datenbogen. Darin wurden sie aufgefordert, spätestens sechs Monate nach erfolgter Prostatektomie eine erste Nachsorgeuntersuchung vornehmen zu lassen. Im Anschluss daran, wurden weitere Follow-up-Daten in Abständen von höchstens zwölf Monaten mit Hilfe des Follow-up-Bogens erhoben. Dabei wurde Folgendes erfragt:

- **Weitere Therapien**

Falls weitere Therapien nach der radikalen Prostatektomie bei Wiederanstieg des PSA-Werts durchgeführt wurden, sollte die Art der Behandlung (z.B. Hormonentzugstherapie, Radiotherapie oder Kombination der beiden, Chemotherapie) und der Behandlungszeitraum erfasst werden.

- **aktueller PSA-Wert**

Der behandelnde Urologe des Patienten trug bei der Nachsorgeuntersuchung den aktuellen PSA-Wert in den Datenbogen ein. Der PSA-Wert diente als Verlaufsparemeter zur Therapiekontrolle. Ein Wert unter 0,2 ng/ml galt als unauffällig. Ein Anstieg des PSA-Werts über 0,2 ng/ml wurde als auffälliger Befund gewertet und als biochemischer Progress (siehe 2.11.1 Biochemisch-progressfreies Überleben) bezeichnet.

- **familienanamnestischer Status**

Im Follow-up-Bogen wurde zudem nach weiteren an Prostatakrebs erkrankten Angehörigen gefragt. Zusätzlich war auch deren verwandtschaftliche Beziehung zum Indexpatienten von Interesse. Dadurch konnte der familienanamnestische Status des Indexpatienten fortwährend aktualisiert werden, und eine richtige Gruppenzuordnung anhand der Familienanamnese gewährleistet werden (vgl. 2.4 Einteilung der Indexpatienten). Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund falscher bzw. fehlender Informationen zur Familienanamnese konnte somit weitgehend vermieden werden.

2.11. Überleben

In der vorliegenden Arbeit sollen, in Abhängigkeit von der Familienanamnese der Patienten, mögliche Unterschiede im biochemisch-progressfreien Überleben, Prostatakarzinom-spezifischen Überleben und im Gesamtüberleben aufgezeigt werden.

2.11.1. Biochemisch- progressfreies Überleben

Wie in der S3-Leitlinie für das Prostatakarzinom festgehalten, wurde auf der Grundlage mehrerer Studien [1, 5, 31, 85] folgender Konsens bezüglich der Definition des biochemischen Rezidivs getroffen: „Nach radikaler Prostatektomie kennzeichnet ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Wert auf $> 0,2$ ng/ml ein biochemisches Rezidiv“ [95]. In vorliegender Arbeit wurde das biochemische Rezidiv in Anlehnung an oben genannte Definition als Anstieg des PSA-Werts über 0,2 ng/ml nach erfolgter Prostatektomie bezeichnet. Der Zeitraum zwischen Prostatektomie und dem Auftreten eines biochemischen Rezidivs wurde als biochemisch-progressfreies Überleben definiert. Vom biochemischen Rezidiv muss der klinische bzw. systemische Progress abgegrenzt werden, welcher in der Literatur auch zum Teil Endpunkt der Untersuchung ist [25, 80]. Das klinisch-progressfreie Überleben beschreibt in der Regel den Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Auftreten eines klinischen Progresses der Tumorerkrankung, beispielsweise in Form einer Metastasierung oder eines Lokalrezidivs. In vorliegender Studie ist dies nicht Gegenstand der Untersuchung und muss klar vom biochemisch-progressfreien Überleben abgegrenzt werden.

2.12. Gesamtüberleben

Zur Berechnung der Gesamtüberlebensraten wurden alle Todesfälle und -ursachen innerhalb des Studienkollektivs erfasst. Mit Hilfe der Angehörigen der Patienten, die entweder schriftlich oder telefonisch über den Tod ihres Verwandten berichteten, konnte die Zahl der Todesfälle vermerkt werden. Die jeweilige Todesursache konnte mittels Nachfragen bei den behandelnden Ärzten in Erfahrung gebracht werden. Unabhängig von der Todesursache wurden Gesamtüberlebensraten für sporadische, familiäre und hereditäre Patienten berechnet.

2.12.1. Prostatakarzinom- spezifisches Überleben

Darüber hinaus wurden die erhobenen Daten zu Todesfällen und – ursachen auch zur Berechnung Prostatakarzinom-spezifischer Überlebensraten verwendet. Patienten, die an den direkten Folgen ihres Prostatakarzinomleidens verstorben sind, wurden als Prostatakarzinom-spezifische Todesfälle bezeichnet. Sie dienten zur Berechnung der Prostatakarzinom-spezifischen Überlebensraten für sporadische, familiäre und hereditäre Patienten.

2.13. Untersuchte Merkmale

Für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit wurde das Studienkollektiv in Abhängigkeit vom familienanamnestischen Status in folgende drei Gruppen unterteilt (vgl. 2.4 Einteilung der Indexpatienten):

- sporadisch
- familiär
- hereditär

Um eine Vergleichbarkeit innerhalb der Gruppen zu gewährleisten, wurden die Gruppen anhand folgender klinischer und histopathologischer Parameter in Untergruppen stratifiziert:

- Alter bei Diagnosestellung
 - ≤ 55 Jahre
 - > 55 Jahre

- PSA-Wert bei Diagnosestellung
 - PSA-Wert ≤ 4 ng/ml
 - PSA-Wert > 4 und ≤ 10 ng/ml
 - PSA-Wert > 10 ng/ml

- Tumorstadium
 - \leq pT2c
 - \geq pT3a

- Lymphknotenstatus
 - pN0
 - pN1

- Organbegrenzung
 - organbegrenzt: \leq pT2 und pN0
 - organüberschreitend: \geq pT3 und/oder pN1

- Glesason-Score
 - 2-6
 - 7
 - 8-10

2.14. Datenerfassung

Die Daten der Studienteilnehmer wurden in einer relationalen 4.0 Access-Datenbank gespeichert. Für die Auswertung wurden nur vollständig erhobene Patientendaten verwendet. Patienten, deren Angaben unvollständig waren, wurden bei der Datenauswertung nicht berücksichtigt. Die zur Auswertung verwendeten Patientendaten wurden ausschließlich in anonymisierter Form weitergegeben.

2.15. Statistische Auswertung

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine deskriptive und vergleichende Darstellung des Studienkollektivs. Die dazu durchgeführten Berechnungen von Absolutwerten, Prozentzahlen, Mittelwerten, Median und Range wurden mit MS Excel 2003 vorgenommen.

Darüber hinaus wurden die Häufigkeiten bzw. die prozentuale Verteilung der einzelnen Merkmale (z.B. PSA-Wert) von sporadischen, familiären und hereditären Patienten miteinander verglichen und auf statistische Signifikanz geprüft. Zur Berechnung der Signifikanzen parametrischer Werte, wurde der X^2 -Unabhängigkeitstest angewandt (vgl. Ergebnisse: Tabelle 3,4,5). Die Analyse

nicht-parametrischer Werte erfolgte durch den Kruskal-Wallis-Test (vgl. Ergebnisse: Tabelle 1,2,6).

Die Überlebensraten (biochemisch-progressfreie Rate, Gesamtüberlebensrate, Prostatakarzinom-spezifische Rate) wurden nach Kaplan und Maier mit dem jeweiligen Endpunkt (vgl. 2.11) analysiert. Es wurden die 10- und 15- Jahres Überlebensraten mit 95%- igem Konfidenzintervall berechnet. Die Kaplan-Maier Kurven wurde mit dem Log Rank Test miteinander verglichen. Alle statistischen Auswertungen wurden mit SAS 8.2 (SAS, Cary, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

Das in vorliegender Arbeit analysierte Kollektiv umfasste insgesamt 10.352 männliche Patienten. Davon wurden 6884 Patienten anhand ihrer Familienanamnese als sporadisch, 2586 als familiär und 882 als hereditär klassifiziert. Das durchschnittliche Alter der Patienten, unabhängig von ihrem familiären Status, betrug 63,9 Jahre. Der Median des Alters lag bei 64 Jahren (Bereich 36 – 81). Um zu evaluieren, ob zwischen den Patienten aufgrund ihrer Familienanamnese Unterschiede in diagnostischen oder klinischen Parametern bestehen wurden folgende Daten erhoben: als Diagnoseparameter dienten der PSA-Wert und das Alter der Patienten. Als klinische bzw. pathohistologische Parameter wurden Gleason-Score, pT-Stadium, Lymphknotenstatus und die Frage nach organbegrenztem- bzw. überschreitendem Tumorwachstum zum Vergleich herangezogen. Primäres Ziel der Fragestellung war zudem die vergleichende Untersuchung von sporadischen, familiären und hereditären Patienten hinsichtlich ihres Langzeitüberlebens. Dabei wurde geprüft, ob die Familienanamnese Einfluss auf das biochemisch- progressfreie Überleben, das Prostatakarzinom- spezifische Überleben und das Gesamtüberleben nimmt.

3.1. Alter bei Diagnosestellung

Alle Patienten des Kollektivs (n = 10.352) wurden anhand ihres Alters bei Diagnosestellung in eine Gruppe mit Erkrankungsalter ≤ 55 Jahren und eine mit Erkrankungsalter >55 Jahren eingeteilt. Insgesamt war der deutlich größere Anteil an Patienten (88,7%) bei Erkrankung älter als 55 Jahre (vgl. Abb. 1)

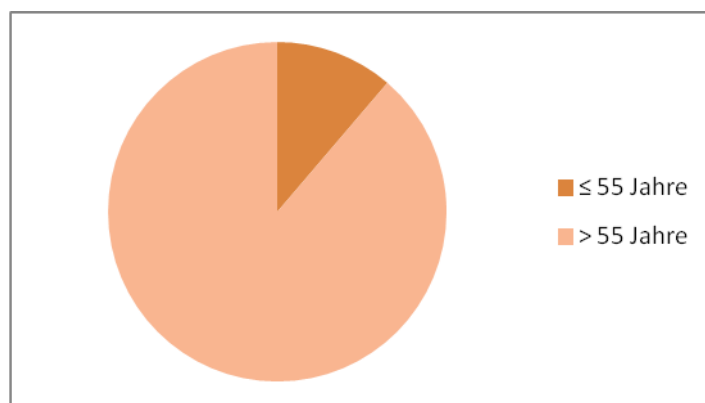


Abbildung 1: Alter der Patienten bei Diagnosestellung (n = 10352)

Der Gesamtdurchschnitt des Alters lag, wie oben bereits erwähnt bei 63,9 Jahren, der Median bei 64 Jahren. Anhand des familiären Status wurde zwischen sporadischen, familiären und hereditären Patienten unterschieden (vgl. 2.4 Einteilung der Indexpatienten). Beim Vergleich der drei Gruppen hinsichtlich des Alters bei Diagnosestellung, fällt das jüngere Erkrankungsalter der familiären und hereditären Patienten auf. Während 13,2% der familiären und 12,7% der hereditären Patienten bei Diagnosestellung 55 Jahre oder jünger waren, betrug der Anteil in der sporadischen Gruppe nur 10,4%. Bei der vergleichenden statistischen Analyse konnte dieser Unterschied in Form eines hoch signifikanten p-Werts von $< 0,001$ bestätigt werden (vgl. Tab.1). Diese Feststellung verdeutlicht die Tendenz zu jüngerem Erkrankungsalter bei Patienten mit positiver Familienanamnese.

Tabelle 1: Alter bei Diagnosestellung in Abhängigkeit von der Familienanamnese

Alter	Alter bei Diagnosestellung				p- Wert
	Sporadisch % (n)	Familiär % (n)	Hereditär % (n)	Gesamt % (n)	
≤ 55 Jahre	10,4 (714)	13,2 (341)	12,7 (112)	11,3 (1167)	<0,001
> 55 Jahre	89,6 (6170)	86,8 (2245)	87,3 (770)	88,7 (9185)	
Durchschnitt (Median)	64,2 (65)	63,2 (63)	63,7 (64)	63,9 (64)	
Range	[40-81]	[38-81]	[36-80]	[36-81]	
N	6884	2586	882	10352	

3.2. PSA-Wert bei Diagnosestellung

Für die Analyse des PSA-Werts bei Diagnosestellung standen Daten von 8397 Patienten zur Verfügung. Der Median des PSA-Werts bei Diagnosestellung lag insgesamt bei 8,3 ng/ml (Durchschnitt 13,2 ng/ml). Beim Vergleich der drei familienanamnestischen Gruppen hatten die hereditären Patienten mit einem medianen PSA-Wert von 8,7 ng/ml (Mittelwert 16,2) die höchsten PSA-Werte bei Diagnosestellung (vgl. Tabelle 2).

Anhand der Höhe ihrer PSA-Werte wurden die Patienten in drei Gruppen unterteilt: ≤ 4 ng/ml, >4 und ≤ 10 ng/ml, >10 ng/ml. Insgesamt war der Anteil der Patienten mit einem PSA-Wert >4 und ≤ 10 ng/ml mit 51,0% am größten. 39,4% der Patienten hatten bei Diagnosestellung einen PSA-Wert über 10 ng/ml und bei

9,7% der Patienten lag der Wert im Normbereich (≤ 4 ng/ml). Des Weiteren wurden die prozentualen Anteile innerhalb der drei PSA-Gruppen in Hinblick auf den familienanamnestischen Status berechnet und miteinander verglichen. Wie in Tabelle 2 dargestellt, konnte bei den hereditären Patienten im Vergleich zur sporadischen und familiären Gruppe, eine starke Tendenz zu höheren PSA-Werten festgestellt werden. Mit 42,4% war der Anteil der Patienten mit PSA-Werten über 10 ng/ml in der hereditären Gruppe deutlich größer als in der sporadischen (39,1%) und familiären (39,2%) Gruppe. Im Bereich zwischen >4 und ≤ 10 ng/ml unterschieden sich die drei familienanamnestischen Gruppen nicht wesentlich voneinander (50,8% sporadisch, 51,4% familiär, 51,2% hereditär). Die niedrigsten PSA-Werte bei Diagnosestellung wiesen die sporadischen Patienten auf. Ihr Anteil an Patienten mit einem PSA-Wert ≤ 4 ng/ml betrug 10,2%, während er bei den familiären und hereditären Patienten mit 9,4% bzw. 6,3% deutlich kleiner war. Nach Auswertung des Kruskal-Wallis-Tests konnten die Unterschiede zwischen sporadischen, familiären und hereditären Patienten hinsichtlich ihres PSA-Werts bei Diagnosestellung als statistisch signifikant bestätigt werden ($p = 0,027$) (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2: PSA-Werte bei Diagnosestellung in Abhängigkeit von der Familienanamnese

PSA-Wert bei Diagnosestellung					
	Sporadisch	Familiär	Hereditär	Gesamt	
PSA Wert ng/ml	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	p- Wert
≤ 4 ng/ml	10,2 (576)	9,4 (193)	6,3 (42)	9,7 (811)	
>4 und ≤ 10 ng/ml	50,8 (2880)	51,4 (1061)	51,2 (339)	51,0 (4280)	0,027
>10 ng/ml	39,1 (2215)	39,2 (810)	42,4 (281)	39,4 (3306)	
Durchschnitt (Median)	13,0 (8,27)	12,6 (8,2)	16,2 (8,68)	13,2 (8,3)	
Range	[0,30-206,0]	[0,28-219,7]	[0,70-222,5]	[0,20-222,5]	
N	5671	2064	662	8397	

3.3. pT-Stadium im Operationspräparat

Von 8966 Patienten lagen die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung des entnommenen Tumorgewebes zur statistischen Analyse vor. Bei der histopathologischen Untersuchung bestimmte der jeweilige Pathologe das Tumorstadium (pT-Stadium) des Gewebes. In vorliegender Arbeit wurde dabei

zwischen Patienten mit einem Tumorstadium \leq pT2c und \geq pT3a unterschieden. Definitionsgemäß sind Tumoren mit einem pT-Stadium \leq pT2c auf die Prostata begrenzt. Ab Stadium pT3a überschreitet der Tumor die Organgrenzen der Prostata und breitet sich extrakapsulär aus.

Insgesamt wurde beim größeren Anteil der Patienten (64,5%) ein pT-Stadium \leq pT2c festgestellt. Nach vergleichender Analyse des Kollektivs anhand der Familienanamnese konnte eine leichte Tendenz der hereditären Patienten zu höheren Tumorstadien beobachtet werden. Von den Patienten mit einem Tumorstadium \geq pT3a enthielt die hereditäre Gruppe mit 36,9% den größten Anteil (sporadische Patienten 35,8%; familiäre Patienten 34,4%). Die Unterschiede zwischen den familienanamnestischen Gruppen erreichten jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,415$) (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3: pT-Stadium im Operationspräparat in Abhängigkeit von der Familienanamnese

pT Stadium	pT-Stadium			Gesamt	p- Wert
	Sporadisch	Familiär	Hereditär		
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	
\leq pT2c	64,2 (3867)	65,6 (1449)	63,1 (466)	64,5 (5782)	0,415
\geq pT3a	35,8 (2153)	34,4 (759)	36,9 (272)	35,5 (3184)	
N	6020	2208	738	8966	

3.4. Lymphknotenstatus

In vorliegender Arbeit erfolgte zudem eine Einteilung der Patienten bezüglich ihres Lymphknotenstatus. Im Zuge der radikalen Prostatektomie wurde Lymphknotengewebe von 7713 Patienten entnommen und histologisch untersucht. 2639 Patienten konnten bei der Auswertung des Lymphknotenstatus nicht berücksichtigt werden, da zum Teil keine Aussage über den Lymphknotenbefall möglich war (Nx-Stadium bei 913 der sporadischen, 382 der familiären und 139 der hereditären Patienten) oder keine Daten zum Tumorstadium vorlagen (739 sporadisch; 330 familiär; 136 hereditär).

Patienten deren pathohistologische Untersuchung einen Befall der regionären Lymphknoten ergab, wurden als pN1 klassifiziert. Diejenigen ohne

Lymphknotenbefall wurden der Gruppe pN0 zugeordnet. Insgesamt konnte bei 90,1% der Patienten kein Lymphknotenbefall nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 4). Beim Vergleich der sporadischen, familiären und hereditären Gruppe hinsichtlich ihres Lymphknotenstatus war der Anteil an Patienten mit pN1-Stadium bei den hereditären Patienten mit 11,4% am größten. Bei 10,1% der sporadischen Patienten lag ein pN1 Stadium vor, während in der familiären Gruppe nur 9,2% der Patienten einen positiven Lymphknotenstatus aufwiesen. Es konnte jedoch keine statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen sporadischen, familiären und hereditären Patienten hinsichtlich des Lymphknotenstatus nachgewiesen werden ($p = 0,191$) (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Lymphknotenstatus in Abhängigkeit von der Familienanamnese

Lymphknotenstatus	Lymphknotenstatus				p- Wert
	Sporadisch	Familiär	Hereditär	Gesamt	
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	
pN0	89,9 (4706)	90,8 (1702)	88,6 (538)	90,1 (6946)	0,191
pN1	10,1 (526)	9,2 (172)	11,4 (69)	9,9 (767)	
N	5232	1874	607	7713	

3.5. Organbegrenzung

Des Weiteren wurde zwischen organbegrenzten bzw. -überschreitenden Tumoren innerhalb des Patientenkollektivs in Abhängigkeit vom familiären Status unterschieden. Lag bei Patienten ein pT-Stadium \leq pT2c und ein negativer Lymphknotenstatus (pN0) vor, so wurde das Tumorwachstum als organbegrenzt definiert. Bei Vorliegen von pT-Stadien \geq pT3a und/oder Befall der regionären Lymphknoten wurde das Tumorwachstum als organüberschreitend bezeichnet.

Wie Tabelle 5 zeigt, waren bei der Mehrzahl der Patienten (58,3%) die Tumoren auf die Prostata begrenzt. Mit einem Anteil von 59,1% lag in der familiären Gruppe am häufigsten ein organbegrenzt Tumorwachstum vor, während bei den hereditären Patienten mit 44,9% die Tendenz zu organüberschreitendem Tumorwachstum am größten war. Bei der vergleichenden statistischen Analyse

der Daten zum Tumorwachstum konnte bei einem p-Wert von 0,202 jedoch keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. (vgl. Tabelle 5)

Tabelle 5: Organbegrenzung in Abhängigkeit von der Familienanamnese

Organbegrenzung	Organbegrenzung				p- Wert
	Sporadisch % (n)	Familiär % (n)	Hereditär % (n)	Gesamt % (n)	
organbegrenzt*	58,4 (3144)	59,1 (1146)	55,1 (349)	58,3 (4639)	0,202
organüberschreitend**	41,6 (2237)	40,9 (792)	44,9 (284)	41,7 (3313)	
N	5381	1938	633	7952	

* organbegrenzt: \leq pT2c und pN0

** organüberschreitend: \geq pT3a u./o. pN1

3.6. Gleason-Score

Zum Grading der Tumoren wurde der Gleason-Score verwendet (vgl. 2.9.1. Gleason-Score). Anhand der Höhe ihres Gleason-Scores, wurden die Patienten drei Gruppen zugeordnet: Gleason-Score von 2 bis 6, 7 oder 8 bis 10. Zudem wurde anhand der Familienanamnese zwischen sporadischen, familiären und hereditären Patienten unterschieden. 3841 Patienten (2505 sporadisch, 974 familiär, 362 hereditär) konnten nicht in die statistische Analyse zum Gleason-Score miteinbezogen werden. Ausschlaggebend hierfür ist vor allem das lange Follow-Up und die Tatsache, dass die deutschen Pathologen erst Ende der 90-iger Jahre flächendeckend den Gleason-Score neben dem Grading bestimmt haben.

Insgesamt hatten 50,9% der Patienten einen Gleason-Score von 2 bis 6, 34,7% einen Gleason-Score von 7 und 14,4% einen Score von 8 bis 10. Der prozentuale Anteil der sporadischen Patienten mit einem Gleason-Score von 2 bis 6 lag bei 50,7%, der familiären Patienten bei 51,3% und der hereditären Patienten bei 51,0%. Einen Gleason-Score von 7 hatten 34,4% der sporadischen, 35,4% der familiären und 35,2% der hereditären Patienten. In der sporadischen Gruppe zeigte sich eine minimale Tendenz zu höheren Gleason-Scores und damit schlechter differenzierten Tumoren bei Diagnosestellung. Mit 14,9% gehörte der größte Anteil an Patienten mit einem Score zwischen 8 und 10 zur sporadischen

Gruppe (13,3% in der familiären und 13,8% in der hereditären Gruppe). Die aufgezeigten Unterschiede hinsichtlich des Gleason-Scores erreichten jedoch nach vergleichender statistischer Analyse keine statistische Signifikanz ($p = 0,962$) (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6: Gleason-Score im Operationspräparat in Abhängigkeit von der Familienanamnese

Gleason-Score	Gleason-Score im Operationspräparat				p- Wert
	Sporadisch % (n)	Familiär % (n)	Hereditär % (n)	Gesamt % (n)	
2 - 6	50,7 (2221)	51,3 (827)	51,0 (265)	50,9 (3313)	0,962
7	34,4 (1507)	35,4 (571)	35,2 (183)	34,7 (2261)	
8 - 10	14,9 (651)	13,3 (214)	13,8 (72)	14,4 (937)	
N	4379	1612	520	6511	

3.7. Überleben

Über einen Zeitraum von maximal 30 Jahren nach Diagnosestellung konnte der Krankheitsverlauf der in die Studie einbezogenen Prostatakarzinompatienten durch engmaschige Nachsorge kontrolliert werden und eine mögliche Einflussnahme der Familienanamnese auf das Langzeitüberleben beurteilt werden (vgl. Material und Methodik 2.10.). Der Median der Nachbeobachtungszeit aller Patienten unabhängig von ihrer Familienanamnese lag bei 6,8 Jahren (Mittelwert 7,2 Jahre). Zur Evaluation möglicher Unterschiede im Langzeitüberleben zwischen sporadischen, familiären und hereditären Patienten wurden kumulierte 10- und 15-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeiten berechnet. Neben der Ermittlung und dem Vergleich von Gesamtüberlebensraten, wurde untersucht wie viele Patienten den direkten Folgen ihres Prostatakarzinoms erlagen, um somit Prostatakarzinom-spezifische Überlebensraten für die drei familienanamnestischen Gruppen zu berechnen. Des Weiteren wurde durch regelmäßige Kontrolle des PSA-Werts die Zahl der Patienten mit bzw. ohne biochemischen Progress ihrer Tumorerkrankung erfasst, wodurch biochemisch- progressfreie Überlebensraten ermittelt werden konnten.

3.7.1. Biochemisch- progressfreies Überleben

Als biochemisch-progressfreies Überleben wurde der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und dem Auftreten eines biochemischen Rezidivs definiert (vgl. Material und Methodik 2.10.1). Basierend auf den Aussagen der S3-Leitlinie für das Prostatakarzinom wurde das biochemische Rezidiv definiert als mindestens zweimalig gemessener Anstieg des PSA-Werts $> 0,2$ ng/ml nach erfolgter radikaler Prostatektomie [95].

Zur Berechnung der biochemisch-progressfreien Überlebensraten standen insgesamt 10222 Patienten (6815 sporadische Patienten, 2555 familiäre Patienten, 852 hereditäre Patienten) zur Verfügung. Beim Vergleich der drei familienanamnestischen Gruppen wurde bei den hereditären Patienten das geringste biochemisch-progressfreie Überleben nachgewiesen. Dies verdeutlichen die 15-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeiten für das biochemisch-progressfreie Überleben: während die hereditären Patienten 15 Jahre nach Diagnosestellung eine kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit von 29,9% (95% - KI 0,24 – 0,37) hatten, lag sie bei den familiären Patienten mit 34,3% (95% - KI 0,30 – 0,39) und bei den sporadischen Patienten mit 37,7% (95% - KI 0,35 – 0,41) deutlich höher (vgl Tab. 7).

Kumulierte Biochemisch- progressfreie- 10- und 15- Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Familienanamnese

Status	Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit	95% - KI
sporadisch	10 Jahre	0,54 0,53 – 0,56
	15 Jahre	0,38 0,35 – 0,41
familiär	10 Jahre	0,51 0,48 – 0,54
	15 Jahre	0,34 0,30 – 0,39
hereditär	10 Jahre	0,48 0,44 – 0,52
	15 Jahre	0,30 0,24 – 0,37

In Abbildung 2 sind die Unterschiede im biochemisch- progressfreien Überleben zwischen sporadischen (rot), familiären (grün) und hereditären (blau) Patienten grafisch dargestellt. Deutlich erkennbar ist dabei die Abnahme der biochemisch-progressfreien- Überlebenswahrscheinlichkeit aller drei Gruppen im zeitlichen Verlauf. Die Grafik verdeutlicht zudem die bereits erwähnte Tendenz der hereditären Patienten zu einem geringeren biochemisch-progressfreien Überleben, welche mittels Log-rank-Test als statistisch signifikant bestätigt wurde ($p < 0.0005$) (vgl. Abb. 2).

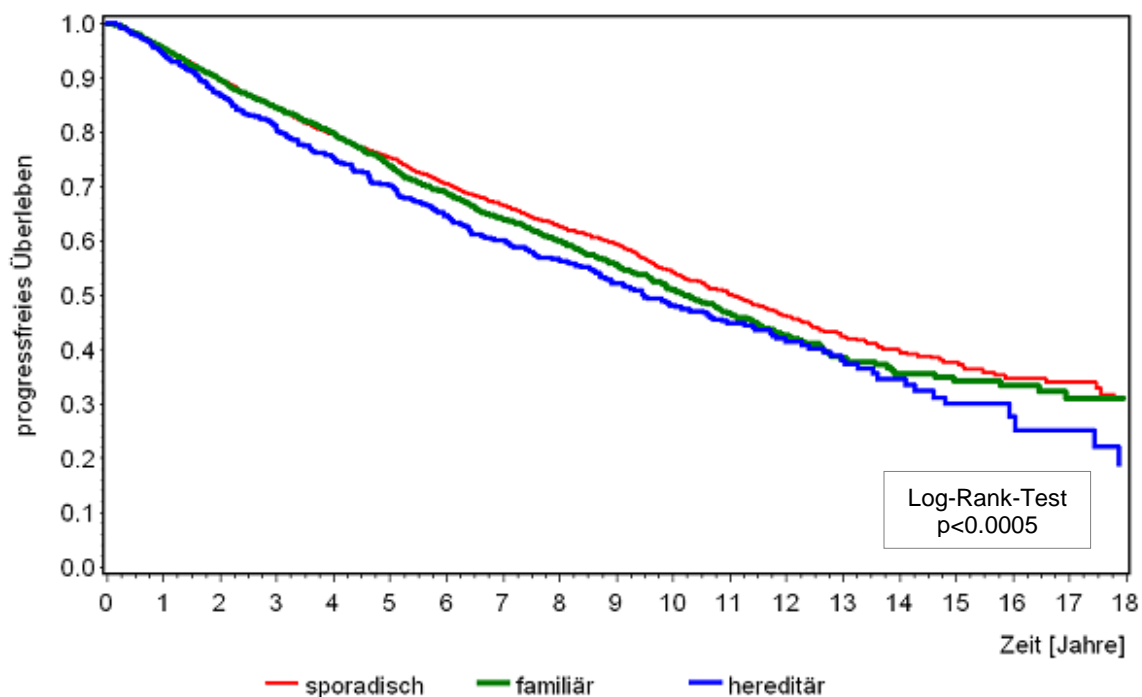


Abbildung 2: Biochemisch- progressfreie Überlebensraten in Abhängigkeit von der Familienanamnese (sporadisch n = 6815, familiär n = 2555, hereditär n = 852)

3.7.2. Gesamtüberleben

Zur Ermittlung der Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der Familienanamnese stand das Gesamtkollektiv von 10352 Patienten zur

Verfügung. Beim Vergleich der kumulierten 15-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeiten der sporadischen, familiären und hereditären Gruppe hatten die hereditären Patienten mit 65,4% (95% - KI 0,58 – 0,72) das schlechteste Outcome, während die familiären Patienten mit 71,4% (95% - KI 0,67 – 0,76) die beste Gesamtüberlebensrate hatten (sporadische Patienten 71,0% bei einem 95% - KI von 0,67 – 0,74) (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 7: Kumulierte 10- und 15 – Jahres- Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Familienanamnese

Status	Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit (%)		95% - KI
sporadisch	10 Jahre	0,87	0,86 – 0,88
	15 Jahre	0,71	0,67 – 0,74
familiär	10 Jahre	0,86	0,84 – 0,87
	15 Jahre	0,71	0,67 – 0,76
hereditär	10 Jahre	0,82	0,79 – 0,85
	15 Jahre	0,65	0,58 – 0,72

Abbildung 3 zeigt die grafische Darstellung der Gesamtüberlebensraten von sporadischen (rot), familiären (grün) und hereditären (blau) Patienten. Die Grafik zeigt eine Abnahme aller drei Gesamtüberlebensraten im zeitlichen Verlauf. Die deutlich unterhalb der sporadischen (rot) und familiären (grün) Patienten verlaufende Überlebensrate der hereditären Patienten (blau) verdeutlicht ihre Tendenz zu einem geringeren Gesamtüberleben. Mit einem p-Wert <0.0001 im Log-rank-Test können die Unterschiede im Gesamtüberleben als statistisch signifikant gewertet werden (vgl. Abb. 3).

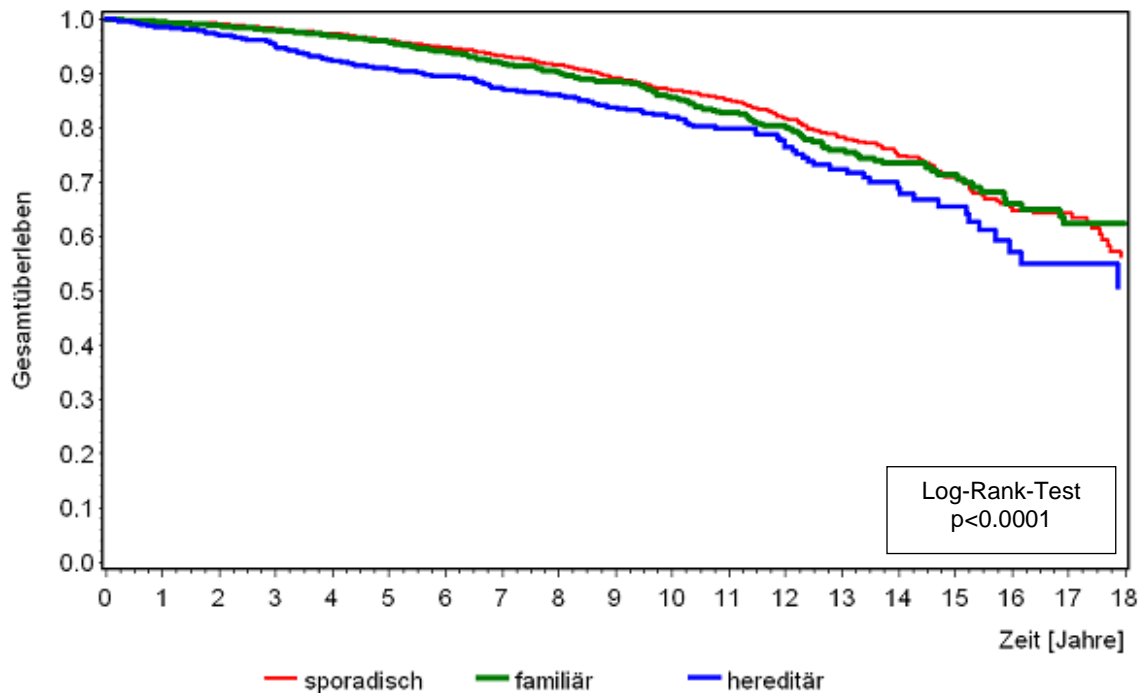


Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Familienanamnese (sporadisch n = 6884, familiär n = 2586, hereditär n = 882)

3.7.3. Prostatakarzinom- spezifisches Überleben

Des Weiteren wurden Prostatakarzinom-spezifische Überlebensraten von allen in der Studie erfassten 10352 Patienten berechnet. Beim Vergleich der Prostatakarzinom-spezifischen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den drei familienanamnestischen Gruppen zeigten sich ähnliche Verhältnisse wie beim biochemisch-progressfreien Überleben (vgl. 3.7.1 Biochemisch-progressfreies Überleben): die hereditären Patienten hatten mit einer kumulierten 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 80,3% (95% - KI 0,73 – 0,86) das geringste Prostatakarzinom-spezifische Überleben, während die sporadischen Patienten mit 85,4% (95% - KI 0,82 – 0,88) das höchste Prostatakarzinom-spezifische Überleben hatten. Die familiären Patienten lagen mit 81,3% (95% - KI 0,77 – 0,85)

nur einen Prozentpunkt über den hereditären Patienten hinsichtlich ihrer Prostatakarzinom-spezifischen 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 8: Kumulierte Prostatakarzinom- spezifische 10- und 15- Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Familienanamnese (n = 10352)

Status	Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit	95% - KI
sporadisch	10 Jahre	0,94
	15 Jahre	0,85
familiär	10 Jahre	0,92
	15 Jahre	0,81
hereditär	10 Jahre	0,89
	15 Jahre	0,80

Die Prostatakarzinom-spezifischen Überlebensraten der sporadischen (rot), familiären (grün) und hereditären (blau) Patienten sind in Abbildung 4 grafisch dargestellt. Im zeitlichen Verlauf nach Diagnosestellung bis zu einem Follow-Up von maximal 18 Jahren nimmt das Prostatakarzinom-spezifische Überleben in allen drei Gruppen ab. Während die Überlebensrate der hereditären Patienten (blaue Linie) von Beginn an deutlich unterhalb der anderen beiden verläuft, haben familiäre und sporadische Patienten bis zu einem Follow-Up von 9 Jahren einen annähernd parallelen Verlauf ihrer Prostatakarzinom-spezifischen Überlebensraten. Danach sinkt die Prostatakarzinom-spezifische Überlebenswahrscheinlichkeit der familiären Patienten deutlich ab und die Überlebensraten der familiären und hereditären Patienten verlaufen bis zu einem Follow-Up von 15 Jahren dicht beieinander. Wie oben bereits erwähnt, zeigt sich 15 Jahre nach Diagnosestellung jedoch eine Tendenz der hereditären Patienten zu einem geringeren Prostatakarzinom-spezifischen Überleben. Auch im weiteren zeitlichen Verlauf scheint diese Tendenz bestehen zu bleiben. Die Unterschiede des Prostatakarzinom-spezifischen Überleben in Abhängigkeit von der

Familienanamnese wurden mittels Log-rank-Test als statistisch signifikant bestätigt ($p < 0.0001$) (vgl. Abbildung 4).

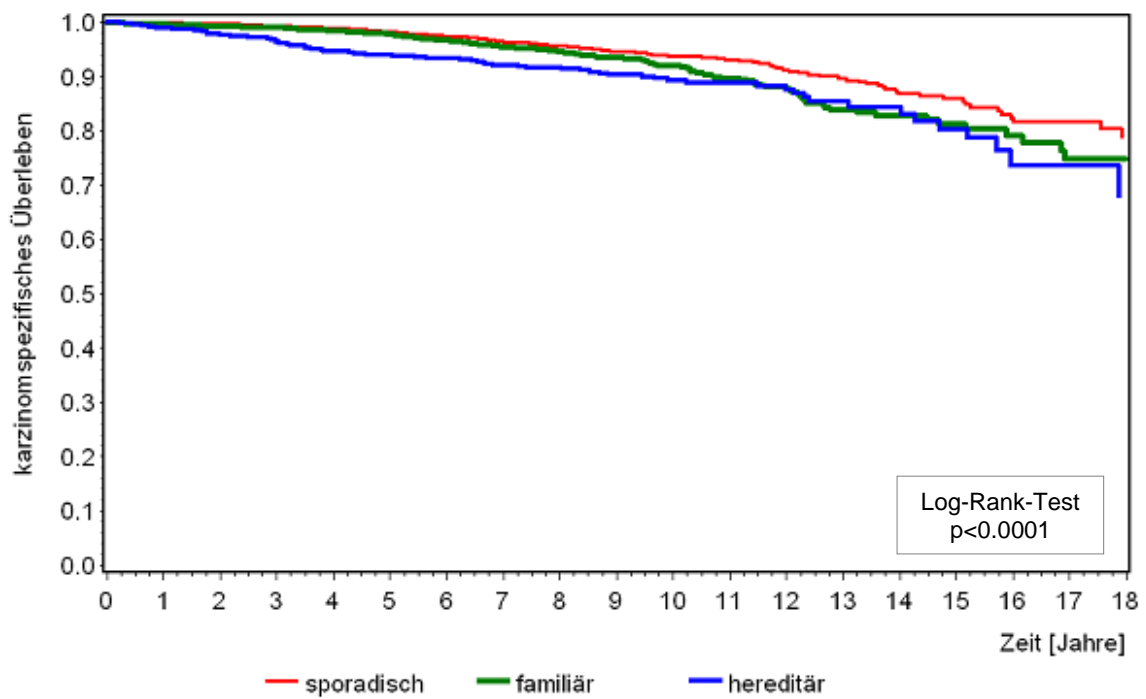


Abbildung 4: Prostatakarzinom-spezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Familienanamnese (sporadisch $n = 6884$, familiär $n = 2586$, hereditär $n = 882$)

4. Diskussion

Die Ursache für die Entstehung des Prostatakarzinoms ist bislang nicht eindeutig geklärt. Neben dem Lebensalter und ethnischen Faktoren ist eine positive Familienanamnese der bedeutendste Risikofaktor für die Entstehung der Erkrankung. Die genetischen Hintergründe der Entstehung des Prostatakarzinoms sind sehr komplex und heterogen. Zudem bestehen auch Populationsspezifische Unterschiede [69]. Bislang, konnten genetische Analysen keine Mutation in Hochrisiko-Genen als Hauptverursacher einer familiären Häufung des Prostatakarzinoms finden. Aufgrund der fehlenden genetischen Stratifikationskriterien, untersuchten viele Studien, ob es spezifische klinische oder biologische Eigenschaften des hereditären bzw. familiären Prostatakarzinoms gibt. Im Idealfall könnten klinisch-pathologische Unterscheidungsmerkmale bei der Identifikation spezifischer genetischer Marker behilflich sein und eine verbesserte Beratung und Früherkennung von Hochrisiko Patienten ermöglichen. Auch die Einflussnahme einer positiven Familienanamnese auf das Langzeitüberleben wurde in der Literatur, ähnlich der vorliegenden Arbeit, vielfach an unterschiedlichen Kollektiven in verschiedenen Ländern untersucht.

Das einzige, relativ gesicherte klinische Charakteristikum, das Patienten mit und ohne familiäre Belastung signifikant voneinander unterscheidet, ist ein, in vielen Studien bestätigtes jüngeres Erkrankungsalter der hereditären bzw. familiären Patienten. Bei anderen klinischen oder pathohistologischen Parametern sowie beim Langzeitüberleben werden in der Literatur schwache Trends, fehlende Unterschiede oder gegensätzliche Ergebnisse diskutiert.

4.1. Alter bei Diagnosestellung

In der Mehrzahl der Studien, die bislang das Alter bei Diagnosestellung untersuchten, wurde, wie in vorliegender Arbeit, ein Zusammenhang zwischen positiver Familienanamnese und einem jüngeren Erkrankungsalter festgestellt [14, 16, 17, 20, 21, 51, 53, 54, 58, 67, 68, 70, 72, 73, 89]. Bereits 1986 wiesen **Childs et al.** auf das frühe Manifestationsalter hereditärer Karzinomerkrankungen hin. Sie erklärten, dass der genetisch vererbare Anteil einer solch komplexen

Erkrankung wie der Karzinomerkrankung oft dann auffällig wird, wenn in einer Familie viele Mitglieder in jungen Jahren erkranken [26]. In einer Studie aus dem Jahr 1993 erläuterten **Carter et al.**, dass das hereditäre Prostatakarzinom aufgrund seiner genetischen Komponente prädisponierend für eine frühe Entstehung der Karzinomerkrankung sei [21]. In einer anderen Studie erklärten die Autoren das frühe Auftreten des hereditären Prostatakarzinoms anhand eines Mehrstufen-Modells der Karzinogenese. Dabei wird angenommen, dass der Weg bis zur Tumorentstehung über mehrere Mutationen in verschiedenen Onko- oder Tumorsuppressorgenen verläuft. Bei Männern, bei denen der „Grundstein“ für die Tumorentstehung durch eine ererbte Mutation gelegt ist, vergeht in der Regel weniger Zeit bis zum tatsächlichen Ausbruch der Erkrankung, was das jüngere Erkrankungsalter von Männern mit positiver Familienanamnese erklärt [22].

Bratt et al. (2002) zeigten in einer Fall-Kontroll-Studie, dass hereditäre Prostatakarzinompatienten, die nach den John-Hopkins-Kriterien [21] eingeteilt wurden, mit einem medianen Diagnosealter von 68 Jahren im Schnitt 6 Jahre früher erkranken als Männer der schwedischen Allgemeinbevölkerung [16]. Der Unterschied zwischen dem medianen Erkrankungsalter der hereditären Patienten bei Bratt et al. (68 Jahre) und dem der hereditären Patienten in vorliegender Arbeit (64 Jahre) kann dadurch erklärt werden, dass die Patienten in vorliegender Studie nach ihrem Therapieverfahren selektiert wurden. In die Studie wurden nur Patienten mit klinisch begrenztem Prostatakarzinom eingeschlossen, die durch eine radikale Prostatektomie therapiert wurden. Bei Bratt et al. hingegen wurden Prostatakarzinompatienten unabhängig vom Therapieverfahren berücksichtigt. In vorliegender Studie wurden somit Patienten, die sich aufgrund ihres hohen Alters und/oder schlechten Allgemeinzustands (z.B. Fernmetastasierung) keiner Operation unterziehen konnten ausgeschlossen. Folglich ist der mediane Altersdurchschnitt in vorliegender Arbeit niedriger als bei Bratt et al.

Eine finnische Fall-Kontroll-Studie (2011) konnte ebenfalls ein signifikant jüngeres medianes Erkrankungsalter von Patienten mit familiärer Belastung im Vergleich zu einer bevölkerungsbasierten Kontrollgruppe feststellen (66 vs. 68 Jahre; $P = 1,7 \times 10^{-6}$) [70]. Als „familiär“ ($n = 617$) definierten **Pakkanen et al.** Prostatakarzinompatienten mit zwei oder mehr erstgradig erkrankten Angehörigen

(Kontrollgruppe: n = 3011). Das Kollektiv wurde nicht wie in vorliegender Arbeit anhand des klinischen Stadiums der Prostatakreberkrankung bzw. anhand der Therapie stratifiziert, was das vergleichsweise höhere mediane Erkrankungsalter der finnischen familiären Patienten erklären könnte. Das mediane Alter der Bevölkerungsbasierten Kontrollgruppe ist mit 68 Jahren zwei Jahre niedriger als das der deutschen Allgemeinbevölkerung (im Jahr 2008). Das könnte davon herrühren, dass in skandinavischen Ländern flächendeckende Screening-Untersuchungen durchgeführt werden und damit eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht die Prostatakarzinomerkrankung früher zu diagnostizieren.

Eine französische Studie (2000) [89] beschäftigte sich mit der Frage, ob das häufig belegte jüngere Erkrankungsalter der familiären bzw. hereditären Patienten nicht Ausdruck einer häufigeren Inanspruchnahme von Screening-Verfahren sein könnte. Dafür verglichen sie neben dem Alter, klinischen und pathohistologischen Parametern auch diagnostische Modalitäten (gescreente vs. symptomatische Patienten) von hereditären (gemäß Carter-Kriterien [21]), familiären (≥ 2 Prostatakarzinomfälle in der Familie, davon mind. einer bei Diagnosestellung älter als 55 Jahre) und informiert-sporadischen Patienten (keine weiteren Prostatakarzinomfälle in der Familie; mind. zwei gesunde Brüder im Alter von ≥ 50 Jahren). **Valeri et al.** stellten ein signifikant jüngeres medianes Erkrankungsalter der hereditären Patienten im Vergleich zu den familiären bzw. informiert-sporadischen Patienten fest (65,3 vs. 67,0 vs. 70,9 Jahre; $p < 0,0001$), hinsichtlich der diagnostischen Modalitäten bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen. Die Autoren schlussfolgerten aus ihren Studienergebnissen, dass das jüngere Alter der hereditären bzw. familiären Patienten bei Diagnosestellung eher durch eine frühere Manifestation der Erkrankung als durch eine Abhängigkeit von diagnostischen Modalitäten begründet werden kann.

Die beschriebenen Studien sind nur ein Ausschnitt einer Vielzahl an Studien, die eine Assoziation zwischen familiärer Prädisposition und jüngeren Erkrankungsalter feststellen konnten. Nur wenige Studien erzielten gegensätzliche Ergebnisse oder stellten keinen Unterschied des Erkrankungsalters in Abhängigkeit von der Familienanamnese fest [72, 74, 80]. Fraglicher und

umstrittener ist jedoch, ob vom jüngeren Erkrankungsalter der Patienten mit familiärer Belastung auch auf eine aggressivere Tumorbilologie geschlossen werden kann. Falls die frühere Manifestation der Tumore von hereditären bzw. familiären Patienten Ursache einer aggressiveren Tumorentität wäre, müsste dies auch Einfluss auf andere Parameter wie den präoperativen PSA-Wert, das Tumorstadium, oder andere histopathologische Tumoreigenschaften sowie das Langzeitüberleben haben.

4.2. PSA-Wert bei Diagnosestellung

In vorliegender Arbeit konnte mit einem medianen PSA-Wert von 8,7 ng/ml eine Tendenz der hereditären Patienten zu höheren PSA-Werten festgestellt werden (familiäre Patienten 8,2 ng/ml; sporadische Patienten 8,3 ng/ml; $p = 0,0269$). In der Literatur werden unterschiedliche unterschiedliche Ergebnisse des PSA-Wertes bei Diagnose in Abhängigkeit von der Familienanamnese diskutiert.

Zu vergleichbaren Ergebnisse wie in vorliegender Arbeit, kamen **Pakkanen et al. (2011)** in ihrer bereits erwähnten Fall-Kontroll-Studie [70]. Beim Vergleich der medianen PSA-Werte bei Diagnosestellung von 617 familiären Patienten (≥ 2 erstgradige Angehörige erkrankt) und 3011 Bevölkerungsbasierten Kontrollen hatten die familiären Patienten signifikant höhere PSA-Werte als die Patienten der Kontrollgruppe (16,0 vs. 9,5 ng/ml, $p = 0,065$). Pakkanen et al. stratifizierten ihr Studienkollektiv nicht nach der Therapiemethode, so dass auch PSA-Werte von Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien einbezogen wurden. Dies könnte die vergleichsweise hohen medianen PSA-Werte erklären. Auch **Siddiqui et al. (2006)** [80] stellten beim Vergleich des präoperativen PSA-Werts von 133 hereditären (gemäß den Carter-Kriterien [21]) und 2562 sporadischen Patienten einen signifikant höheren PSA-Wert bei den hereditären Patienten fest (8,7 vs. 7,9 ng/ml, $p = 0,04$). In die Studie wurden nur Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom eingeschlossen, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen. In einer Studie aus dem Jahr 1998 von **Bova et al. (1998)** [13] wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied des PSA-Werts zwischen Patienten mit positiver und negativer Familienanamnese festgestellt ($p = 0,02$). Alle Patienten wurden zwischen 1982 und 1989 mittels radikaler Prostatektomie therapiert. Der mediane PSA-Wert der Patienten mit erkranktem Vater oder Bruder

(n = 94) lag mit 11,0 ng/ml deutlich höher als der der Patienten ohne erkrankten Vater oder Bruder (7,3 ng/ml; n = 562).

In einer Studie von **Marotte et al.** (2004) wiesen Patienten mit positiver Familienanamnese hingegen niedrigere PSA-Werte bei Diagnosestellung auf [58]. Dabei bestanden die Unterschiede des PSA-Werts in Abhängigkeit vom Zeitraum der Diagnose/Therapie. Die Autoren verglichen klinische und pathologische Eigenschaften von Patienten mit positiver Familienanamnese (FH-Gruppe: ≥ 1 erkrankter erstgradiger Angehöriger, n = 103) und negativer Familienanamnese (n = 456) innerhalb von zwei verschiedenen Zeiträumen: von 1989 bis 1992 und nach 1992. Zwischen 1989 und 1992 fanden die Autoren keine Unterschiede das Alter, den PSA-Wert und mehrere histopathologische Eigenschaften betreffend. Nach 1992, als das PSA-Screening schon flächendeckend etabliert war, waren die Patienten der FH-Gruppe signifikant jünger (61,1 vs. 63,4; p = 0,02) und hatten einen niedrigeren PSA-Wert (6,8 vs. 7,9; p = 0,01) als die Patienten der NFH-Gruppe. Marotte et al. machten eher ein aggressiveres Screening von Männern mit positiver Familienanamnese dafür verantwortlich, als tatsächliche genetische Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In einer späteren Studie der Autoren (2005), stellten sie einen „kleinen, aber statistisch signifikanten Unterschied des präoperativen PSA-Werts“ an einem ähnlichen Kollektiv fest (FH: 7,2 vs. NFH: 7,8 ng/ml, p = 0,05), relativierten ihr Ergebnis jedoch als „klinisch wahrscheinlich irrelevant“[54].

In den meisten Studien beeinflusste eine positive Familienanamnese den präoperativen PSA-Wert bzw. PSA-Wert bei Diagnosestellung nicht signifikant [7, 21, 48, 50, 73, 89].

Bei der Untersuchung des PSA-Werts bei Diagnosestellung an einem französischen Kollektiv (n = 221) stellten **Valeri et al. (2000)** [89] keine Unterschiede zwischen hereditären, familiären und informiert-sporadischen Patienten fest (p = 0,167). Der Anteil an Patienten mit Werten ≥ 10 ng/ml war dabei bei den informiert-sporadischen Patienten mit 75,0% (vs. 39,1%) am größten (familiär 61,0 vs. 39,2%; hereditär 58,0 vs. 42,4%). Die Autoren stratifizierten ihr Kollektiv nicht anhand der Therapiemethode. Der vergleichsweise hohe prozentuale Anteil der sporadischen Patienten mit einem PSA-Wert ≥ 10

ng/ml kann daher darin begründet sein, dass die Tumore der sporadischen Patienten häufiger organüberschreitendes Wachstum zeigten („informiert-sporadisch“ 44%; „familiär ohne hereditäre Kriterien“ 34%; „hereditär“ 22%), während bei den Patienten mit positiver Familienanamnese vermehrt organbegrenzte Karzinome vorlagen. **Keetch et al. (1996)** [48] untersuchten in ihrer retrospektiven Studie Unterschiede klinischer und pathologischer Eigenschaften zwischen 50 hereditären (gemäß Carter-Kriterien [21]) und 50 sporadischen (keine erkrankten Angehörigen) Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie. Beim Vergleich des medianen PSA-Werts bei Diagnosestellung wurden ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen hereditären und sporadischen Patienten gefunden (hereditär 6,8 ng/ml vs. sporadisch 5,9 ng/ml; $P = 0,92$). Die kleine Kollektivgröße reduziert allerdings die Aussagekraft der Ergebnisse. **Carter et al.**, die epidemiologische und klinische Eigenschaften von hereditären (Patienten aus 35 Familien), familiären (Patienten aus 145 Familien) und sporadischen (Patienten aus 511 Familien) Prostatakarzinompatienten untersuchten, stellten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede des medianen präoperativen PSA-Werts in Abhängigkeit von der Familienanamnese fest (9,9 ng/ml vs. 9,9 ng/ml vs. 8,1 ng/ml) [21]. Alle Patienten wurden zwischen 1982 und 1989 am John Hopkins Hospital (Baltimore, Maryland) einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Die Einteilung anhand des familienanamnestischen Status entsprach der der vorliegenden Arbeit.

Zusammenfassend, verdeutlicht diese beschriebene Auswahl an Studien, die in der Literatur vorherrschenden Differenzen hinsichtlich eines Zusammenhangs der Familienanamnese mit dem PSA-Wert bei Diagnosestellung. Letztendlich ist es aufgrund unterschiedlicher Einteilungen anhand der Familienanamnese oder anhand der Therapiemethode sowie aufgrund von Unterschieden der Kollektivgrößen nur begrenzt möglich, präzise und einheitliche Aussagen bezüglich des Zusammenhangs zwischen PSA-Wert bei Diagnose und Familienstatus zu treffen. Des Weiteren bestehen internationale Unterschiede hinsichtlich der Durchführung des PSA-Screenings. Auf der einen Seite nimmt dies Einfluss auf die Höhe des PSA-Werts bei Diagnosestellung, und auf der anderen Seite könnten tatsächliche Unterschiede des PSA-Werts durch eine

erhöhte Inanspruchnahme des PSA-Screenings von Männern mit positiver Familienanamnese dadurch verwischt werden. Da viele verschiedene Messmethoden für den PSA-Wert existieren, jedoch keine allgemein akzeptierten internationalen Standards herrschen [79], ist fraglich, inwieweit dies Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Studien nimmt. Zukünftige Studien sind nötig, um die Einflussnahme einer positiven Familienanamnese für das Prostatakarzinom auf den PSA-Wert bei Diagnosestellung weiter zu evaluieren.

4.3. Histopathologische Eigenschaften

In vorliegender Arbeit gab es in Bezug auf die histopathologischen Eigenschaften wie das pathologische Tumorstadium, den Lymphknotenstatus und das organbegrenzte bzw. –überschreitende Tumorstadium keine signifikanten Unterschiede zwischen hereditären, familiären und sporadischen Patienten. Dies stimmt mit den meisten bisherigen Studienergebnissen überein [13, 21, 51, 72, 80] 1993 untersuchten **Carter et al.** [21] epidemiologische und klinische Eigenschaften des hereditären, familiären und sporadischen Prostatakarzinoms und fanden, entsprechend der vorliegenden Arbeit, keine signifikanten Unterschiede im postoperativen Staging in Abhängigkeit von der Familienanamnese. Die Patienten der drei epidemiologischen Gruppen hatten ähnlich häufig organbegrenzte Tumoren, sowie einen positiven Lymphknotenstatus. Da sich auch der präoperative PSA-Wert innerhalb der drei epidemiologischen Gruppen nicht signifikant voneinander unterschied (vgl. 4.2 PSA-Wert bei Diagnosestellung), schlussfolgerten Carter et al., dass keine biologischen Unterschiede zwischen hereditärem und sporadischem Prostatakarzinom bestehen. Die Autoren gaben allerdings zu bedenken, dass alle Patienten des Kollektivs einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden und somit keine Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumorstadien in die Studie einbezogen wurden. Wie in vorliegender Arbeit sind die Ergebnisse daher nicht für alle Prostatakarzinompatienten repräsentativ.

Kupelian et al. [51], evaluierten u.a. den Lymphknotenstatus sowie die Frage nach Organbegrenztem bzw. –überschreitendem Wachstum von 720 familiären (≥ 1 erkrankter Angehöriger ersten Grades) und sporadischen (kein weiterer Angehöriger erkrankt) Patienten nach radikaler Prostatektomie. Es zeigten sich,

wie in vorliegender Arbeit, keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auch **Bova et al. (1998)** fanden beim Vergleich von Patienten mit positiver bzw. negativer Familienanamnese nach radikaler Prostatektomie, keine signifikanten Unterschiede des Lymphknotenstatus bzw. des Tumorwachstums (Organbegrenzt vs. –überschreitend) in Abhängigkeit von der Familienanamnese. **Lee et al. (2005)** kamen ebenfalls zu vergleichbaren Ergebnissen, wie in vorliegender Arbeit. Sie fanden keine statistisch signifikanten Unterschiede im pT-Stadium ($p = 0,86$), Lymphknotenstatus ($p = 0,42$) und im Vorliegen bzw. Fehlen einer extrakapsulären Ausbreitung des Tumors ($p = 0,25$) in Abhängigkeit vom familienanamnestischen Status. Auch **Röhl et al. (2005)** [72] konnten keinen Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese und Organbegrenztem bzw. –überschreitendem Tumorwachstum ($p = 0,4$) sowie dem Lymphknotenstatus ($p = 0,7$) feststellen. Die amerikanischen Autoren teilten ihr Studienkollektiv ($n = 1,186$) anhand der Familienanamnese in vier Gruppen ein: „hereditär“ (gemäß Carter-Kriterien [21]), „sporadisch“ (keine erkrankten Angehörigen), „sibling pairs“ (mind. 1 erkrankter Bruder) und „high density family member“ (3 erkrankte erstgradige Angehörige). Alle Patienten hatten lokalisierte Tumore, die von einem einzigen Operateur (WJC) im Zeitraum von 1983 bis 2003 durch eine radikale Prostatektomie operiert wurden. **Azzouzi et al. (2003)** [7] untersuchten 122 französische Männer, die einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden. Das pathologische Tumorstadium und der Lymphknotenstatus unterschieden sich nicht signifikant zwischen sporadischen (ein weiterer erkrankter Angehöriger, $n = 85$) und familiären (≥ 2 erkrankte Angehörige in der Familie, $n = 37$) Patienten. Die Autoren schlussfolgerten, dass „das Prostatakarzinom den selben natürlichen Verlauf nimmt, egal ob der Auslöser ererbt oder erworben wurde“[7].

Die italienischen Autoren **Sacco et al. (2005)** [75] fanden hingegen bei hereditären ($n = 16$) und familiären ($n = 60$) Patienten, die als NSPC-Gruppe zusammengefasst und mit sporadischen Fällen (SPC, $n = 530$) verglichen wurden, neben einer niedrigeren Rate an perineuraler Infiltration ($p = 0.028$) sowie positiven Resektaträndern ($p = 0.011$), auch seltener einen positiven Lymphknotenstatus ($p = 0.005$). Es wurden nur Patienten im Alter von 65 Jahren oder jünger in die Studie eingeschlossen, die sich zwischen 1987 und 2002 einer

radikalen Prostatektomie unterzogen. Das pT-Stadium und die Rate an Organbegrenztem bzw. –überschreitendem Wachstum unterschied sich nicht signifikant in Abhängigkeit von der Familienanamnese [75].

Zusammenfassend, weisen die vorliegenden Ergebnisse der histopathologischen Parameter nicht darauf hin, dass aufgrund der Familienanamnese Unterschiede in der Tumorbiologie bestehen. Für zukünftige Studien könnten weitere histopathologische Parameter zur Evaluation möglicher Unterschiede in Abhängigkeit von der Familienanamnese verwendet werden. Beispielsweise, könnte die Untersuchung einer Gefäß-Nerven-Infiltration Erkenntnisse über mögliche Unterschiede der Tumoraggressivität, sowie unterschiedlicher Metastasierungswege in Abhängigkeit von der Familienanamnese erbringen. Auch das Tumolvolumen könnte in zukünftigen Studien evaluiert werden.

4.4. Gleason-Score

Für das Grading des Prostatakarzinoms ist die histopathologische Bestimmung des Gleason-Scores eine weltweit anerkannte Methode (siehe 2.9.2 Gleason-Score). In vorliegender Arbeit wurde der pathologische Gleason-Score am Prostataresektat nach erfolgter RPX ermittelt. Die hereditären, familiären und sporadischen Patienten wurden anhand ihres Gleason-Scores in drei Gruppen unterteilt (Gleason-Score 2-6, 7 und 8-10). 14,8% der sporadischen Patienten hatten einen Gleason-Score zwischen 8-10, 13,3% der familiären und 13,8% der hereditären Patienten. Somit zeigte sich eine minimale Tendenz der sporadischen Patienten zu höheren Gleason-Scores und damit zu schlechter differenzierten Tumoren, die Unterschiede zwischen den drei epidemiologischen Gruppen erreichten jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,962$).

Der vorliegenden Arbeit entsprechend stellten **Bauer et al. (1998)** [9] ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede des pathologischen Gleason-Scores im Prostatektomiepräparat in Abhängigkeit vom familienanamnestischen Status fest ($p = 0,307$). Die amerikanischen Autoren unterschieden zwischen familiären ($n = 78$) und sporadischen ($n = 474$) Patienten. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit wurde das Gleason-Grading von einem einzigen Pathologen (I.A.S.)

durchgeführt. Dies stärkt die Aussagekraft der Ergebnisse von Bauer et al., da das Risiko einer subjektiven und dadurch unterschiedlichen Beurteilung durch mehrere Pathologen minimiert wurde und somit einheitlichere Ergebnisse erzielt werden konnten. Aufgrund der großen Veränderungen bei der Bestimmung des Gleason-Scores und des Gradings in den letzten 20 Jahren, ließen **Pakkanen et al.** eine Reanalyse des Gleason-Scores bei Biopsie und des Gradings durch einen einzigen Uropathologen durchführen [70]. Die Ergebnisse der finnischen Studie zum bioptischen Gleason-Score sind zwar mit der vorliegenden Arbeit nicht vergleichbar, dennoch ermöglicht die Reanalyse der pathologischen Präparate wie sie in der finnischen Studie durchgeführt wurde, die Ermittlung sehr genauer und einheitlicher Ergebnisse und sollte bei der Durchführung zukünftiger Studien in Betracht gezogen werden. Auch bereits erwähnte Studien von **Bova et al. (1998)** [13] und **Sacco et al. (2005)** [75], sowie zwei bereits erwähnte französische Studien [7, 89], zeigten keine signifikanten Unterschiede des postoperativ bestimmten Gleason-Scores in Abhängigkeit von der Familienanamnese.

Lee et al. (2005) [54] hingegen, stellten eine statistisch relevante Assoziation einer positiven Familienanamnese mit besser differenzierten Tumoren fest ($p = 0,05$). Beim Vergleich des pathologischen Gleason-Scores von familiären (FH-Gruppe) und sporadischen (NFH-Gruppe) Patienten konnte in der FH-Gruppe ein höherer Prozentsatz an „low-grade“ Tumoren festgestellt werden (26,2% vs. 17,8%). Als mögliche Ursache der besser differenzierten Tumore und des jüngeren Erkrankungsalters der familiären Patienten erwogen die Autoren eine frühere und häufigere Inanspruchnahme des präventiven PSA-Screenings von Männern mit familiärer Prädisposition für das Prostatakarzinom. Tatsächliche biologische Unterschiede der Karzinome in Abhängigkeit von der Familienanamnese vermuteten Lee et al. aufgrund ihrer Ergebnisse nicht. Auch die Ergebnisse einer Studie von **Kotsis et al. (2001)** [50] wiesen darauf hin, dass eine positive Familienanamnese für das Prostatakarzinom bei jungen Patienten (≤ 55 Jahre) mit besser differenzierten Tumoren und somit besserer Prognose verbunden ist. Männer mit einem erkrankten Angehörigen hatten dabei fast doppelt so häufig gut differenzierte Tumore im Vergleich zu Männern ohne betroffene Angehörige. Da allerdings ausschließlich Patienten mit 55 Jahren oder jünger untersucht wurden, besteht ein höheres Risiko einer

„falschen“ Stratifizierung anhand der Familienanamnese. Bei einem jungen Prostatakarzinompatienten mit negativer Familienanamnese ist es wahrscheinlicher, dass ein weiterer Angehöriger zukünftig erkrankt und sich so sein familienanamnestischer Status ändert, als bei einem älteren Patienten. Bei **Bastacky et al. (1995)** [8] war eine positive Familienanamnese ebenfalls mit besser differenzierten Karzinomen assoziiert. Die Amerikaner verglichen pathologische Eigenschaften der Karzinome von hereditären (n = 28), familiären (n = 26) und sporadischen (n = 26) Patienten, die alle zwischen 1982 und 1991 von einem einzigen Operateur (P.C.W.) radikal Prostatektomiert wurden. Dabei wiesen kleine multifokale Karzinome der hereditären Patienten einen niedrigeren medianen Gleason-Score auf als die korrespondierenden Karzinome der familiären ($p = 0,004$) und sporadischen ($p < 0,001$) Patienten. Die kleine Fallzahl reduziert allerdings die Aussagekraft der Studie. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch **Keetch et al. (1996)** [48], die den medianen postoperativen Gleason-Score von 50 hereditären und 50 sporadischen Patienten verglichen, welche für Alter und Datum bei Operation gematched wurden. Der mediane Gleason-Score war mit 5,6 bei den hereditären Patienten deutlich niedriger als bei den sporadischen Patienten (6,2; $p = 0,008$). Auch hier kann das kleine Kollektiv, im Vergleich zur vorliegenden Arbeit, kritisiert werden.

Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Studienergebnissen beobachtete **Gronberg et al. (1997)** [37] bei hereditären Patienten, die potentielle Träger des HPC1-Gens waren (n = 133), häufiger klinisch fortgeschrittene Tumorstadien sowie niedriger differenzierte Tumoren. Als Vergleichsgruppe dienten Prostatakarzinompatienten, bei denen durch Haplotypen-Analyse nachgewiesen wurde, dass sie keine potentiellen HPC1-Gen-Träger waren (n = 172). Allerdings wurden die Schlussfolgerungen von Grönberg et al. von einigen Autoren stark kritisiert [57, 59].

Hinsichtlich einer möglichen Einflussnahme der Familienanamnese auf den pathologischen Gleason-Score, ist es aufgrund der heterogenen Studienergebnisse ebenfalls schwierig präzise Aussagen zu treffen. Die vorliegenden Ergebnisse des Gleason-Scores sowie der anderen histopathologischen Parameter, lassen keine unterschiedliche Tumorbilologie in

Abhängigkeit von der Familienanamnese vermuten. Dennoch wurden signifikante Unterschiede im Langzeitüberleben zwischen hereditären, familiären und sporadischen Patienten festgestellt.

4.5. Überleben

Um eine Einflussnahme der Familienanamnese auf das Langzeitüberleben zu beurteilen, wurden von den hereditären, familiären und sporadischen Patienten kumulierte 10- und 15- Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten berechnet. Dabei hatten die hereditären Patienten nach 10 bzw. 15 Jahren eine deutliche Tendenz zu einem geringeren Gesamt-, biochemisch-progressfreien und Prostatakarzinomspezifischen Überleben (vgl. 3.7. Überleben). Der Krankheitsverlauf der Patienten wurde über einen maximalen Zeitraum von 30 Jahren nach Diagnosestellung durch engmaschige Nachsorge kontrolliert. Die mediane Nachbeobachtungszeit aller Patienten unabhängig von ihrer Familienanamnese lag bei 6,8 Jahren (Mittelwert 7,2 Jahre).

Zu vergleichbaren Ergebnissen hinsichtlich des biochemisch-progressfreien Überlebens kamen **Kupelian et al.** [52], die den Einfluss einer positiven Familienanamnese auf das Outcome von 583 Patienten nach erhaltener Radiotherapie sowie 455 Patienten nach radikaler Prostatektomie untersuchten. Die biochemisch-progressfreie Überlebensrate war dabei bei Männern mit einem erkrankten erstgradigen Angehörigen niedriger als bei Männern, die keine weiteren erkrankten Familienmitglieder hatten (29% vs. 52%, $p < 0,001$). In einer späteren Studie der amerikanischen Arbeitsgruppe wurde ebenfalls eine niedrigere 5-Jahres-biochemisch-progressfreie Überlebensrate bei familiären im Vergleich zu sporadischen Patienten festgestellt (46% vs. 66% $p = 0,001$) [51]. Alle Patienten erhielten eine radikale Prostatektomie als definitive Therapie. Endpunkt der Studie war der Nachweis eines biochemischen Progresses, welcher wie in vorliegender Arbeit als postoperativer Wiederanstieg des PSA-Werts über 0,2 ng/ml gewertet wurde. Auch nach Adjustierung auf mögliche Störgrößen bestand ein enger Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese und einem biochemischen Rezidiv. Die Autoren wiesen darauf hin, dass genetische Faktoren die Ursache der erhöhten Neigung zur Metastasierung beim familiären Prostatakarzinom sein könnten. Das Kollektiv der beiden beschriebenen

Studien bestand aus Patienten, die zwischen 1987 und 1996 in der Cleveland Clinic Foundation therapiert wurden.

In einer aktuelleren Studie von **Kupelian et al.** [53] beschäftigten sich die amerikanischen Autoren mit der Frage, ob sich das biochemisch-progressfreie Überleben von Patienten mit negativer bzw. positiver Familienanamnese in Abhängigkeit vom Zeitraum der Diagnose, Behandlung und Nachsorge unterscheidet. Kupelian et al. sprachen in diesem Zusammenhang von früher bzw. später PSA-Ära, da sich im Laufe der letzten 30 Jahre deutliche Fortschritte vor allem in der Diagnostik, aber auch der Therapie und Nachsorge des Prostatakarzinoms entwickelt haben. Auch das Risikobewusstsein der Patienten habe sich im Laufe der Zeit verändert, unter anderem durch verstärkte Thematisierung der Erkrankung in den Medien. Im Rahmen ihrer Studie teilten die Autoren die Patienten mit positiver und negativer Familienanamnese (n = 4.112) in zwei Gruppen auf: die eine Gruppe wurde 1992 oder früher (≤ 1992), die andere 1993 oder später (≥ 1993) in der Cleveland Clinic Foundation durch eine radikale Prostatektomie oder Radiotherapie behandelt. Die 10-Jahres-biochemisch-progressfreie Überlebensrate der Patienten mit negativer bzw. positiver Familienanamnese, die im Zeitraum ≤ 1992 behandelt wurden betrug 45% bzw. 34% ($p = 0,02$), die der Patienten die in der Zeit ≥ 1993 behandelt wurden 61% bzw. 67% ($p = 0,42$). Es zeigte sich somit ein deutlicher Unterschied des biochemisch-progressfreien Überlebens von Patienten mit negativem bzw. positivem familiären Status in Abhängigkeit vom Zeitraum ihrer Diagnose und Behandlung. Kupelian und seine Kollegen erklärten, dass es verschiedene Faktoren gäbe, die die beobachteten Unterschiede im Outcome erklären könnten. Zum einen konnte man bei Patienten mit lokal begrenzten Prostatakarzinomen nach radikaler Prostatektomie oder Radiotherapie in der frühen PSA-Ära deutlich häufiger einen biochemischen Progress der Erkrankung feststellen als bei Patienten in der späten PSA-Ära: Aufgrund der Fortschritte in der Therapie des Prostatakarzinoms, haben Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, die in der heutigen Zeit therapiert werden eine ca. 20%ige Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu erleiden, während hingegen Patienten die in den späten 80er Jahren diagnostiziert und therapiert wurden eine 50%ige Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv ihrer Erkrankung haben. Diese Tatsache könnte einen kleinen aber

signifikanten Einfluss der Familienanamnese auf das Langzeitüberleben verschleiern. Auf der anderen Seite hat die Erkenntnis, dass eine positive Familienanamnese für das Prostatakarzinom das Risiko für die Entstehung der Erkrankung erhöht, zu verstärkten Screening-Empfehlungen für Patienten mit positiver Familienanamnese geführt. Des Weiteren wurde nachgewiesen, dass Patienten mit einer positiven Familienanamnese für das Prostatakarzinom ein erhöhtes Gefühl der Anfälligkeit für die Erkrankung haben und dadurch häufiger und auch früher, also in jüngerem Alter, Vorsorgeuntersuchungen durchführen lassen [10, 45]. Dies führe laut Kupelian et al. wiederum dazu, dass Prostatakarzinome von Männern mit positiver Familienanamnese in jüngerem Alter und mit günstigeren Tumorstadien diagnostiziert werden. Die „verfälschte“ Darstellung des Zusammenhangs einer positiven Familienanamnese mit einer günstigeren Ausgangslage der Erkrankung könne eine vermeintlich aggressivere Tumorbologie des familiären bzw. hereditären Prostatakarzinoms verbergen.

Lee und seinen Kollegen (2005) [54] fanden hingegen in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen positiver Familienanamnese für das Prostatakarzinom und höherem Langzeitüberleben. Sie stellten bei Patienten mit positiver Familienanamnese (FH-Gruppe) im Vergleich zu Patienten mit negativer Familienanamnese (NFH-Gruppe) neben einem jüngeren Diagnosealter und niedrigerem PSA-Wert auch ein längeres krankheitsfreies Überleben nach radikaler Prostatektomie fest. 5 bzw. 10 Jahre nach Diagnosestellung betrug die Krankheitsfreie-Überlebensrate der FH-Gruppe 86% bzw. 73%, die der NFH-Gruppe 80% bzw. 66%. Die Autoren schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass das längere krankheitsfreie Überleben der Patienten mit positiver Familienanamnese eher durch deren jüngeres Diagnosealter sowie durch ihre günstigen pathologischen Tumoreigenschaften zu erklären ist, als durch tatsächliche Unterschiede der Tumorbologie zwischen den zwei Gruppen. Das bessere Outcome der Patienten mit positiver Familienanamnese könne, laut **Lee et al.**, die Folge eines „Über-Screenings“ und einer „Über-Therapie“ sein. Dies stimmt mit den Aussagen von **Kupelian et al.** [53] überein, denn mögliche Unterschiede der Tumorbologie und -aggressivität in Abhängigkeit vom familiären

Status könnten durch das jüngere Diagnosealter und die günstigen pathologischen Tumoreigenschaften unentdeckt bleiben.

Pakkanen et al. [70], die wie in vorliegender Arbeit ein jüngeres Erkrankungsalter sowie höhere PSA-Werte bei Patienten mit positiver Familienanamnese feststellten, fanden wie in vorliegender Studie ein geringeres Gesamtüberleben von familiären Patienten (≥ 2 erkrankte erstgradige Angehörige) im Vergleich zur Kontrollgruppe (keine weiteren erkrankten Angehörigen) (log-rank-test $p = 0,017$). Das Prostatakarzinom-spezifische Überleben unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (log-rank-test $p = 0,94$). Die Ergebnisse sprechen für eine höhere Rate an Begleiterkrankungen in der Gruppe der familiären Patienten. Da keine Unterschiede im Prostatakarzinom-spezifischen Überleben bestanden, sind tatsächliche Unterschiede des Verlaufs der Tumorerkrankung in Abhängigkeit von der Familienanamnese unwahrscheinlich. Eine Stärke der finnischen Studie ist, dass auf Daten aus Patientenakten sowie des finnischen Populations- und Krebsregisters zurückgegriffen werden konnte, die bis zum Jahr 1962 zurückreichen. Es wurden somit Patientendaten aus verschiedenen Zeiten der Prostatakarzinomtherapie untersucht. Dies verringert die Gefahr einer Verzerrung der Ergebnisse, aufgrund von Veränderungen und Fortschritten in der Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms (z.B. Trend hin zu besseren Tumorstadien bei Diagnosestellung nach Etablierung des PSA-Screenings). Zudem wurde in der finnischen Studie nicht nach der Therapiemethode stratifiziert, so dass die Ergebnisse auf Patienten aller Tumorstadien übertragbar sind. Eine Stärke der vorliegenden Studie im Vergleich zur finnischen, ist die strengere Einteilung der Patienten anhand der Familienanamnese. Die zusätzliche Stratifikation in hereditäre Patienten anhand der John-Hopkins-Kriterien schafft präzisere Ergebnisse.

Die Familienanamnese ist bislang die einzige Möglichkeit Patienten zu stratifizieren und bestimmte „Risikogruppen“ anhand des familiären Status zu formen. Trotz der relativ strikten Stratifikationskriterien, können Fehlzuteilungen von Patienten nicht gänzlich vermieden werden. Es hängt auf der einen Seite davon ab, mit welchen Mitteln und in welchen Zeitabständen der Familienstatus der Patienten aktualisiert wird. Auf der anderen Seite können Fehlzuteilungen trotz fortwährender Aktualisierung des familienanamnestischen Status, aufgrund

mangelnder Informationen über die Erkrankung/Todesursache männlicher Angehöriger oder aufgrund fehlender männlicher Angehöriger nicht ausgeschlossen werden. Ohne das Wissen um die korrelierenden genetischen Faktoren, ist es schwierig eine eindeutige Einteilung der Patienten anhand der Familienanamnese vorzunehmen. Des Weiteren ist nicht auszuschließen, dass innerhalb der hereditären oder auch familiären Patienten mehrere Untergruppen an Patienten mit unterschiedlichem genetischen Hintergrund zu finden sind, die in der Masse der untersuchten Patienten jedoch nicht herauszufiltern sind. Ob man diesen Patienten mit einer „groben“ Einteilung anhand der Familienanamnese gerecht wird kann erst festgestellt werden, wenn Näheres über die verantwortlichen Genabschnitte bekannt ist.

Röhl et al. untersuchten das 7-Jahres-biochemisch-progressfreie Überleben von 1.186 Patienten, die anhand ihres familienanamnestischen Status in vier Gruppen eingeteilt wurden: in „hereditär“ (gemäß Carter-Kriterien [21]), „sporadisch“ (keine erkrankten Angehörigen), „sibling pairs“ (mind. 1 erkrankter Bruder) und „high density family member“ (3 erkrankte erstgradige Angehörige). Alle Patienten hatten lokalisierte Tumore, die von einem einzigen Operateur (WJC) im Zeitraum von 1983 bis 2003 durch eine radikale Prostatektomie operiert wurden. Der Vorteil einer solchen „single-center-Studie“ ist, dass Unterschiede in der Radikalität der Operation sehr gering gehalten werden. Der gleiche Operateur wird immer ähnlich radikal operieren, so dass die Ergebnisse des postoperativen Verlaufs gut miteinander vergleichbar sind. Die 7-Jahres-biochemisch-progressfreie Überlebensrate betrug 81% für sporadische Patienten, 71% für „sibling pairs“, 72% für hereditäre Patienten und 81% für „high density family member“. Somit hatten die Patienten mit positiver Familienanamnese auch eine Tendenz zu einem geringeren biochemisch-progressfreien Überleben, die Unterschiede zwischen den Gruppen erreichten jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,3$). Röhl et al. argumentierten, das nach längerer Nachbeobachtungszeit sehr wahrscheinlich noch größere Unterschiede zwischen den Gruppen gezeigt werden können.

Siddiqui et al. [80] fanden, im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, keine signifikanten Unterschiede des 10-Jahres-biochemisch-progressfreien-, -systemisch-progressfreien- und -Karzinomspezifischen Überleben von hereditären (gemäß Carter-Kriterien [21]; $n = 133$), familiären (≥ 1 erkrankter Angehöriger

ersten Grades; n = 865) und sporadischen (keine erkrankten Angehörigen ersten Grades mütterlicher- oder väterlicherseits; n = 2562) Patienten nach radikaler Prostatektomie. Als biochemischer Progress wurde ein postoperativer Wiederanstieg des PSA-Werts um mind. 0,4 ng/ml bezeichnet, was nicht der Definition in vorliegender Arbeit entspricht (mind. 0,2 ng/ml). Als systemischer Progress wurde eine Metastasierung der Erkrankung gewertet, die mittels Bildgebung verifiziert wurde. Die Autoren schlussfolgerten, dass es aufgrund ihrer Studienergebnisse sehr unwahrscheinlich sei, dass eine positive Familienanamnese für das Prostatakarzinom mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf assoziiert ist.

Die Schweden **Bratt et al.** [16] erläuterten in ihrer Studie aus dem Jahr 2002, dass das hereditäre Prostatakarzinom zwar früher als das sporadische auftritt, es jedoch keine Hinweise für bedeutende Unterschiede klinischer Eigenschaften oder des Langzeitüberlebens in Abhängigkeit von der Familienanamnese gäbe. Im Gesamtüberleben unterschieden sich die hereditären (gemäß Carter-Kriterien [21]) nicht wesentlich von den sporadischen (keine weiteren Angehörigen erkrankt) Patienten (log-rank-test $p = 0,36$). Im Prostatakarzinomspezifischen Überleben konnte eine leichte, statistisch aber nicht signifikante Tendenz von hereditären Patienten mit einem Diagnosealter von ≤ 65 Jahren (n = 49) zu einem schlechteren Outcome ermittelt werden ($p = 0,17$). Die Vergleichsgruppe bildeten dabei 98 sporadische Patienten mit vergleichbarem Alter, Diagnosejahr und Krankenhaus der Behandlung. Allerdings könne laut Bratt et al., trotz fehlender signifikanter Unterschiede nicht ausgeschlossen werden, dass individuelle hereditäre Prostatakarzinom-Gene spezifische biologische Eigenschaften haben [16].

Ebenfalls eine schwedische Studie (1998), zeigte keine signifikanten Unterschiede des Gesamtüberlebens ($p = 0,095$) und Prostatakarzinomspezifischen Überlebens ($p = 0,325$) von hereditären, familiären und sporadischen Patienten. Als hereditär wurden Patienten mit ≥ 3 erkrankten Angehörigen ersten Grades bezeichnet, als familiär, Patienten mit 2 erkrankten Angehörigen ersten Grades. Sporadische Patienten hatten keine weiteren erkrankten Verwandten. Auch nachdem innerhalb der Kohorte von Söhnen, die Anzahl der Prostatakarzinomfälle in der Familie und das Alter der Väter bei Diagnose als Selektionsfaktor benutzt wurden, konnten

keine Unterschiede im Gesamt- bzw. Prostatakarzinomspezifischen Überleben zwischen den drei epidemiologischen Gruppen gefunden werden [36]. Die Unterschiede der Einteilung anhand der Familienanamnese zwischen der Studie von Grönberg et al. und der vorliegenden, schränken die Vergleichbarkeit allerdings ein.

Zusammenfassend, decken sich die Ergebnisse des biochemisch-progressfreien-, Gesamt- und Prostatakarzinomspezifischen Überlebens in der vorliegenden Arbeit nur zum Teil mit Studien der Literatur. Die Vergleichbarkeit wird allerdings durch unterschiedliche Einteilungen anhand der Familienanamnese, variable Kollektivgrößen und unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiten erschwert. Um aussagekräftige Ergebnisse hinsichtlich der erwähnten Zusammenhänge zu bekommen sind ein ausreichend großes Patientenkollektiv, die Dauer der Nachbeobachtungszeit sowie auch die Aktualisierung des familienanamnestischen Status von absoluter Relevanz. Dies ist durch das Studiendesign des Projekts „Familiäres Prostatakarzinom“ mit inzwischen 15-jähriger Follow-Up-Dauer, einem Kollektiv von über 10.000 Patienten und regelmäßigen Kontrollen des familienanamnestischen Status gegeben, und stellt eine herausragende Stärke der vorliegenden Studie dar. Des Weiteren, konnten durch deutschlandweite Rekrutierung von Patienten Ergebnisse erzielt werden, die für Deutschland repräsentativ sind, denn heterogene und Populationsspezifische genetische Faktoren erschweren eine internationale Vergleichbarkeit. Es werden zukünftige Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit und eventuell modifizierten Stratifikationskriterien die Familienanamnese sowie klinische und histopathologische Parameter betreffend nötig sein, um die hier erzielten Ergebnisse zu verifizieren und um weitere Erkenntnisse über den Zusammenhang einer positiven Familienanamnese mit klinisch-pathologischen Eigenschaften sowie dem Langzeitüberleben zu bekommen.

5. Zusammenfassung

Neben dem Lebensalter und ethnischen Faktoren, ist eine genetische Prädisposition, im Sinne einer positiven Familienanamnese für das Prostatakarzinom, ein relativ eindeutig nachgewiesener Risikofaktor für die Entstehung der Erkrankung [22, 63]. In vorliegender Arbeit wird daher die Einflussnahme einer positiven Familienanamnese für das Prostatakarzinom auf klinische und pathohistologische Parameter, sowie das Langzeitüberleben untersucht.

Im Rahmen des nationalen Forschungsprojekts „Familiäres Prostatakarzinom“, wurde seit 1993 mit Hilfe vieler Kliniken, Rehabilitationszentren, niedergelassenen Urologen und Allgemeinmedizinern das der vorliegenden Studie zugrunde liegende Kollektiv aus ganz Deutschland rekrutiert. Es wurden Daten von 10.352 Patienten ausgewertet. Anhand ihres familienanamnestischen Status, welcher mittels Fragebogen erfasst und in geregelten zeitlichen Abständen aktualisiert wurde, wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: Es wurde zwischen „sporadischen“ (n = 6884), „familiären“ (n = 2586) und „hereditären“ (n = 882) Patienten unterschieden. Als „sporadisch“ wurden die Patienten bezeichnet, die keine weiteren erkrankten Angehörigen in ihrer Familie nachweisen konnten. Patienten mit mindestens einem erkrankten erstgradigen Verwandten, wurden der „familiären“ Gruppe zugeordnet. Die „hereditären“ Patienten wurden anhand der international anerkannten John-Hopkins-Kriterien [21] stratifiziert. Sie sind erfüllt wenn, entweder drei Angehörige ersten Grades am Prostatakarzinom erkrankten oder ein Prostatakarzinom in drei aufeinander folgenden Generationen auftrat oder das Erkrankungsalter bei zwei Brüdern unter 55 Jahren lag.

Um zu evaluieren, ob zwischen den Patienten aufgrund ihrer Familienanamnese, sprich ihrer genetischen Prädisposition, Unterschiede in der Tumorbiologie bestehen, wurden in vorliegender Arbeit klinische und pathohistologische Parameter in Abhängigkeit von der Familienanamnese untersucht. Bei der Analyse des Alters und des PSA-Werts bei Diagnosestellung konnte eine deutliche Tendenz der Patienten mit positiver Familienanamnese zu einem jüngeren Erkrankungsalter (p-Wert von $< 0,001$), sowie einem höheren PSA-Wert ($p = 0,027$) festgestellt werden. Nach vergleichender Untersuchung des

pathologischen Gleason-Scores, des pT-Stadiums, des Lymphknotenstatus und des organbegrenzten- bzw. überschreitenden Tumorwachstums, wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der Familienanamnese gefunden.

Ziel der Fragestellung war zudem, ob eine familiäre Prädisposition für das Prostatakarzinom neben einer Erhöhung des Erkrankungsrisikos auch den Krankheitsverlauf der Patienten beeinflusst. Dabei stellt sich die Frage, ob das familiäre oder hereditäre Prostatakarzinom, aufgrund seiner genetischen Suszeptibilität, aggressiver als das sporadische Prostatakarzinom verläuft, was sich wiederum in Unterschieden des Langzeitüberlebens widerspiegeln müsste. In vorliegender Arbeit wurden, bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,8 Jahren (Mittelwert 7,2 Jahre), in Abhängigkeit von der Familienanamnese kumulative 10- und 15- Jahres-Überlebensraten für das biochemisch-progressfreie Überleben, das Gesamtüberleben und das Prostatakarzinom-spezifische Überleben ermittelt. Mit 29,9% hatten die hereditären Patienten 15 Jahre nach Diagnosestellung das geringste biochemisch-progressfreie Überleben (familiäre Patienten 34,3%; sporadische Patienten 37,7%; Log-rank-Test: $p < 0.0005$), mit 65,4% das geringste 15-Jahres-Gesamtüberleben (familiäre Patienten 71,4%; sporadische Patienten 71,0%; Log-rank-Test: p-Wert < 0.0001) und mit 80,3% auch das geringste 15-Jahres-Prostatakarzinom-spezifische Überleben (familiäre Patienten 81,3%; sporadische Patienten 85,4%; Log-rank-Test: $p < 0.0001$). Die Ergebnisse sprechen für eine Tendenz der hereditären Patienten zu einem aggressiveren Krankheitsverlauf, wobei die Unterschiede nicht auf unterschiedliche histopathologische Tumoreigenschaften zurückzuführen sind. Stärken der vorliegenden Studie sind das große Studienkollektiv mit über 10.000 Patienten und die lange Nachbeobachtungszeit, wodurch aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden konnten. Des Weiteren konnten durch deutschlandweite Rekrutierung von Patienten Ergebnisse erzielt werden, die für Deutschland repräsentativ sind, denn heterogene und Populationsspezifische genetische Faktoren erschweren eine internationale Vergleichbarkeit. Bei der Interpretation der Studienergebnisse muss allerdings beachtet werden, dass ausschließlich Patienten mit lokal begrenzten Tumoren nach radikaler Prostatektomie in die

Studie eingeschlossen wurden, so dass die Ergebnisse nicht für alle Prostatakarzinompatienten gelten können.

Die Stratifikation der Patienten anhand der Familienanamnese beruht in vorliegender Arbeit allein auf den Aussagen der Patienten, da nicht auf Daten eines nationalen Krebsregisters zurück gegriffen werden konnte. Trotz fortwährender Aktualisierung des familienanamnestischen Status, können daher Fehlzuteilungen aufgrund mangelnder Informationen über die Erkrankung/Todesursache männlicher Angehöriger oder aufgrund fehlender männlicher Angehöriger nicht ausgeschlossen werden. Des Weiteren ist nicht auszuschließen, dass innerhalb der drei familienanamnestischen Gruppen möglicherweise weitere Untergruppen an Patienten mit unterschiedlichem genetischem Hintergrund existieren, die durch die vorliegenden Stratifikationskriterien nicht erfasst werden. Genauere Erkenntnisse über die genetischen Hintergründe des familiären bzw. hereditären Prostatakarzinoms könnten helfen, die Patienten in unterschiedliche Risikogruppen zu unterteilen. Bislang erbrachten genetische Analysen keine eindeutigen Erkenntnisse. Auch die Stratifikation anhand klinischer und histopathologischer Kriterien erzielte nicht die erhofften Ergebnisse. Vielleicht könnte eine Kombination aus genetischen, sowie klinischen und histopathologischen Parametern in zukünftigen Untersuchungen Aufschlüsse erbringen. Auch die Bildung von Untergruppen innerhalb der hereditären Patienten anhand bestimmter Kriterien, wie beispielsweise dem Alter oder der Höhe des PSA-Werts bei Diagnosestellung, könnte möglicherweise hilfreich sein. Ferner könnten weitere histopathologische Stratifikationskriterien Hinweise auf Unterschiede in der Tumorbilogie in Abhängigkeit von der Familienanamnese geben. Beispielsweise könnten die Bestimmung des Tumolvolumens sowie die Untersuchung der Gefäß-Nerven-Invasion nähere Einblicke in die Tumorbilogie des hereditären bzw. familiären Prostatakarzinoms erbringen.

Zusammenfassend gesagt, können aus den vorliegenden Ergebnissen noch keine eindeutigen Schlüsse gezogen werden. Zukünftige Untersuchungen, mit längerem Follow-Up und modifizierten Stratifikationskriterien die Familienanamnese sowie klinische und histopathologische Parameter betreffend, könnten nähere Erkenntnisse über eine mögliche Einflussnahme einer positiven

Familienanamnese für das Prostatakarzinom auf klinisch-pathologische Parameter sowie das Langzeitüberleben schaffen.

6. Literaturverzeichnis

1. Amling C. L., Bergstralh E. J., Blute M. L., Slezak J. M., Zincke H.: Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001, 165(4):1146-1151.
2. Andriole G. L., Crawford E. D., Grubb R. L., 3rd, Buys S. S., Chia D., Church T. R., Fouad M. N., Gelmann E. P., Kvale P. A., Reding D. J., Weissfeld J. L., Yokochi L. A., O'Brien B., Clapp J. D., Rathmell J. M., Riley T. L., Hayes R. B., Kramer B. S., Izmirlian G., Miller A. B., Pinsky P. F., Prorok P. C., Gohagan J. K., Berg C. D.: Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009, 360(13):1310-1319.
3. Andriole G. L., Crawford E. D., Grubb R. L., 3rd, Buys S. S., Chia D., Church T. R., Fouad M. N., Isaacs C., Kvale P. A., Reding D. J., Weissfeld J. L., Yokochi L. A., O'Brien B., Ragard L. R., Clapp J. D., Rathmell J. M., Riley T. L., Hsing A. W., Izmirlian G., Pinsky P. F., Kramer B. S., Miller A. B., Gohagan J. K., Prorok P. C.: Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012, 104(2):125-132.
4. Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Urologie, (2012): Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AUO) zur PIVOT-Studie und der Frage unnötiger Operationen bei Prostatakrebs. (02.08.2012). <http://www.urologenportal.de/1979.html> (02.10. 2012).
5. Association Dutch Urological: Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0. In: *Maastricht: Dutch Urological Association; 2007.; 2007.*
6. Auvinen A., Maattanen L., Finne P., Stenman U. H., Aro J., Juusela H., Rannikko S., Tammela T. L., Hakama M.: Test sensitivity of prostate-specific antigen in the Finnish randomised prostate cancer screening trial. *Int J Cancer* 2004, 111(6):940-943.
7. Azzouzi A. R., Valeri A., Cormier L., Fournier G., Mangin P., Cussenot O.: Familial prostate cancer cases before and after radical prostatectomy do not show any aggressiveness compared with sporadic cases. *Urology* 2003, 61(6):1193-1197.
8. Bastacky S. I., Wojno K. J., Walsh P. C., Carmichael M. J., Epstein J. I.: Pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol* 1995, 153(3 Pt 2):987-992.
9. Bauer J. J., Srivastava S., Connelly R. R., Sesterhenn I. A., Preston D. M., McLeod D. G., Moul J. W.: Significance of familial history of prostate cancer to traditional prognostic variables, genetic biomarkers, and recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 1998, 51(6):970-976.

10. Beebe-Dimmer J. L., Wood D. P., Jr., Gruber S. B., Chilson D. M., Zuhlke K. A., Claeys G. B., Cooney K. A.: Risk perception and concern among brothers of men with prostate carcinoma. *Cancer* 2004, 100(7):1537-1544.
11. Berry R., Schroeder J. J., French A. J., McDonnell S. K., Peterson B. J., Cunningham J. M., Thibodeau S. N., Schaid D. J.: Evidence for a prostate cancer-susceptibility locus on chromosome 20. *Am J Hum Genet* 2000, 67(1):82-91.
12. Berthon P., Valeri A., Cohen-Akenine A., Drelon E., Paiss T., Wohr G., Latil A., Millasseau P., Mellah I., Cohen N., Blanche H., Bellane-Chantelot C., Demenais F., Teillac P., Le Duc A., de Petriconi R., Hautmann R., Chumakov I., Bachner L., Maitland N. J., Lidereau R., Vogel W., Fournier G., Mangin P., Cussenot O., et al.: Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. *Am J Hum Genet* 1998, 62(6):1416-1424.
13. Bova G. S., Partin A. W., Isaacs S. D., Carter B. S., Beaty T. L., Isaacs W. B., Walsh P. C.: Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. *J Urol* 1998, 160(3 Pt 1):660-663.
14. Brandt A., Bermejo J. L., Sundquist J., Hemminki K.: Age at diagnosis and age at death in familial prostate cancer. *Oncologist* 2009, 14(12):1209-1217.
15. Bratt O.: What should a urologist know about hereditary predisposition to prostate cancer? *BJU Int* 2007, 99(4):743-747; discussion 747-748.
16. Bratt O., Damber J. E., Emanuelsson M., Gronberg H.: Hereditary prostate cancer: clinical characteristics and survival. *J Urol* 2002, 167(6):2423-2426.
17. Bratt O., Kristoffersson U., Lundgren R., Olsson H.: Familial and hereditary prostate cancer in southern Sweden. A population-based case-control study. *Eur J Cancer* 1999, 35(2):272-277.
18. Bray F., Lortet-Tieulent J., Ferlay J., Forman D., Auvinen A.: Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *Eur J Cancer* 2010, 46(17):3040-3052.
19. Carpten J., Nupponen N., Isaacs S., Sood R., Robbins C., Xu J., Faruque M., Moses T., Ewing C., Gillanders E., Hu P., Bujnovszky P., Makalowska I., Baffoe-Bonnie A., Faith D., Smith J., Stephan D., Wiley K., Brownstein M., Gildea D., Kelly B., Jenkins R., Hostetter G., Matikainen M., Schleutker J., Klinger K., Connors T., Xiang Y., Wang Z., De Marzo A., Papadopoulos N., Kallioniemi O. P., Burk R., Meyers D., Gronberg H., Meltzer P., Silverman R., Bailey-Wilson J., Walsh P., Isaacs W., Trent J.: Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nat Genet* 2002, 30(2):181-184.
20. Carter B. S., Beaty T. H., Steinberg G. D., Childs B., Walsh P. C.: Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992, 89(8):3367-3371.
21. Carter B. S., Bova G. S., Beaty T. H., Steinberg G. D., Childs B., Isaacs W. B., Walsh P. C.: Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993, 150(3):797-802.
22. Carter B. S., Steinberg G. D., Beaty T. H., Childs B., Walsh P. C.: Familial risk factors for prostate cancer. *Cancer Surv* 1991, 11:5-13.

23. Carter H. B., Pearson J. D., Metter E. J., Brant L. J., Chan D. W., Andres R., Fozard J. L., Walsh P. C.: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992, 267(16):2215-2220.
24. Catalona W. J., Richie J. P., Ahmann F. R., Hudson M. A., Scardino P. T., Flanigan R. C., deKernion J. B., Ratliff T. L., Kavoussi L. R., Dalkin B. L., et al.: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994, 151(5):1283-1290.
25. Catalona W. J., Smith D. S.: Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J Urol* 1998, 160(6 Pt 2):2428-2434.
26. Childs B., Scriver C. R.: Age at onset and causes of disease. *Perspect Biol Med* 1986, 29(3 Pt 1):437-460.
27. Dennis L. K., Lynch C. F., Torner J. C.: Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002, 60(1):78-83.
28. Epstein J. I., Allsbrook W. C., Jr., Amin M. B., Egevad L. L.: The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005, 29(9):1228-1242.
29. Etminan M., Takkouche B., Caamano-Isorna F.: The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, 13(3):340-345.
30. Feunteun J., Lenoir G. M.: BRCA1, a gene involved in inherited predisposition to breast and ovarian cancer. *Biochim Biophys Acta* 1996, 1242(3):177-180.
31. Freedland S. J., Sutter M. E., Dorey F., Aronson W. J.: Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. *Urology* 2003, 61(2):365-369.
32. Gibbs M., Stanford J. L., McIndoe R. A., Jarvik G. P., Kolb S., Goode E. L., Chakrabarti L., Schuster E. F., Buckley V. A., Miller E. L., Brandzel S., Li S., Hood L., Ostrander E. A.: Evidence for a rare prostate cancer-susceptibility locus at chromosome 1p36. *Am J Hum Genet* 1999, 64(3):776-787.
33. Gleason D. F.: Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966, 50(3):125-128.
34. Greene K. L., Albertsen P. C., Babaian R. J., Carter H. B., Gann P. H., Han M., Kuban D. A., Sartor A. O., Stanford J. L., Zietman A., Carroll P.: Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol* 2009, 182(5):2232-2241.
35. Gronberg H., Damber L., Damber J. E., Iselius L.: Segregation analysis of prostate cancer in Sweden: support for dominant inheritance. *Am J Epidemiol* 1997, 146(7):552-557.
36. Gronberg H., Damber L., Tavelin B., Damber J. E.: No difference in survival between sporadic, familial and hereditary prostate cancer. *Br J Urol* 1998, 82(4):564-567.

37. Gronberg H., Isaacs S. D., Smith J. R., Carpten J. D., Bova G. S., Freije D., Xu J., Meyers D. A., Collins F. S., Trent J. M., Walsh P. C., Isaacs W. B.: Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. *JAMA* 1997, 278(15):1251-1255.
38. Haenszel W., Kurihara M.: Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968, 40(1):43-68.
39. Hall J. M., Lee M. K., Newman B., Morrow J. E., Anderson L. A., Huey B., King M. C.: Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990, 250(4988):1684-1689.
40. Harris R., Lohr K. N.: Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002, 137(11):917-929.
41. Hemminki K., Czene K.: Age specific and attributable risks of familial prostate carcinoma from the family-cancer database. *Cancer* 2002, 95(6):1346-1353.
42. Herkommer K., Paiss T., Merz M., Gschwend J. E., Kron M.: [Association of a positive family history with histopathology and clinical course in early-onset prostate cancer]. *Urologe A* 2006, 45(12):1532-1539.
43. Herkommer K., Schmidt C., Gschwend J. E.: [Ten years national research project "familial prostate cancer": problems in identifying risk families]. *Urologe A* 2011, 50(7):813-820.
44. Jack R. H., Davies E. A., Moller H.: Testis and prostate cancer incidence in ethnic groups in South East England. *Int J Androl* 2007, 30(4):215-220; discussion 220-211.
45. Jacobsen P. B., Lamonde L. A., Honour M., Kash K., Hudson P. B., Pow-Sang J.: Relation of family history of prostate cancer to perceived vulnerability and screening behavior. *Psychooncology* 2004, 13(2):80-85.
46. Johns L. E., Houlston R. S.: A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 2003, 91(9):789-794.
47. Kaatsch P., Spix, C., Katalinic, A., Hentschel, S., Baras, N., Barnes, B., Bertz, J., Dahm, S., Haberland, J., Kraywinkel, K., Laudi, A., Wolf, U., Meisegeier, S., Richter, M., Schönfeld, I., Stöcker, M.: Krebs in Deutschland 2007/2008, 8. Ausgabe In., 8. Ausgabe edn. Berlin: Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; 2012.
48. Keetch D. W., Humphrey P. A., Smith D. S., Stahl D., Catalona W. J.: Clinical and pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol* 1996, 155(6):1841-1843.
49. Keetch D. W., Rice J. P., Suarez B. K., Catalona W. J.: Familial aspects of prostate cancer: a case control study. *J Urol* 1995, 154(6):2100-2102.
50. Kotsis S. V., Spencer S. L., Peyser P. A., Montie J. E., Cooney K. A.: Early onset prostate cancer: predictors of clinical grade. *J Urol* 2002, 167(4):1659-1663.

51. Kupelian P. A., Klein E. A., Witte J. S., Kupelian V. A., Suh J. H.: Familial prostate cancer: a different disease? *J Urol* 1997, 158(6):2197-2201.
52. Kupelian P. A., Kupelian V. A., Witte J. S., Macklis R., Klein E. A.: Family history of prostate cancer in patients with localized prostate cancer: an independent predictor of treatment outcome. *J Clin Oncol* 1997, 15(4):1478-1480.
53. Kupelian P. A., Reddy C. A., Reuther A. M., Mahadevan A., Ciezki J. P., Klein E. A.: Aggressiveness of familial prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006, 24(21):3445-3450.
54. Lee K. L., Marotte J. B., Ferrari M. K., McNeal J. E., Brooks J. D., Presti J. C., Jr.: Positive family history of prostate cancer not associated with worse outcomes after radical prostatectomy. *Urology* 2005, 65(2):311-315.
55. Lichtenstein P., Holm N. V., Verkasalo P. K., Iliadou A., Kaprio J., Koskenvuo M., Pukkala E., Skytthe A., Hemminki K.: Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000, 343(2):78-85.
56. Makinen T., Tammela T. L., Stenman U. H., Maattanen L., Rannikko S., Aro J., Juusela H., Hakama M., Auvinen A.: Family history and prostate cancer screening with prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2002, 20(11):2658-2663.
57. Marc E. Laniado BSc, FRCS Comment on: Prostate Cancer Potentially Linked to the HPC1 Gene. *JAMA* 1998:279(277):507-508.
58. Marotte J. B., Ferrari M. K., McNeal J. E., Brooks J. D., Presti J. C., Jr.: Time trends in pathologic features of radical prostatectomy--impact of family history. *Urol Oncol* 2004, 22(3):169-173.
59. McClellan M. Walther MD Comment on: Prostate Cancer Potentially Linked to the HPC1 Gene. *JAMA* 1998:279(277):507-508.
60. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D., Futreal P. A., Harshman K., Tavtigian S., Liu Q., Cochran C., Bennett L. M., Ding W., et al.: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994, 266(5182):66-71.
61. Mistry K., Cable G.: Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 2003, 16(2):95-101.
62. Monroe K. R., Yu M. C., Kolonel L. N., Coetzee G. A., Wilkens L. R., Ross R. K., Henderson B. E.: Evidence of an X-linked or recessive genetic component to prostate cancer risk. *Nat Med* 1995, 1(8):827-829.
63. Morganti G., Gianferrari L., Cresseri A., Arrigoni G., Lovati G.: [Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate]. *Acta Genet Stat Med* 1956, 6(2):304-305.
64. Nelson W. G.: Prostate cancer prevention. *Curr Opin Urol* 2007, 17(3):157-167.
65. Ostrander E. A., Johannesson B.: Prostate cancer susceptibility loci: finding the genes. *Adv Exp Med Biol* 2008, 617:179-190.

66. Ozasa K., Nakao M., Watanabe Y., Hayashi K., Miki T., Mikami K., Mori M., Sakauchi F., Washio M., Ito Y., Suzuki K., Wakai K., Tamakoshi A.: Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men. *Cancer Sci* 2004, 95(1):65-71.
67. Paiss T., Bock B., Gschwend J. E., Heinz H., Vogel W., Kron M., Hautmann R. E., Herkommer K.: [Familial versus sporadic prostate cancer in the German population. Clinical and pathological characteristics in patients after radical prostatectomy]. *Urologe A* 2003, 42(7):946-953.
68. Paiss T., Herkommer K., Bock B., Heinz H., Vogel W., Kron M., Kuefer R., Hautmann R. E., Gschwend J. E.: Association between the clinical presentation and epidemiological features of familial prostate cancer in patients selected for radical prostatectomy. *Eur Urol* 2003, 43(6):615-621.
69. Paiss T., Herkommer K., Chab A., Haussler J., Vogel W., Gschwend J. E., Hautmann R. E.: [Familial prostate carcinoma in Germany]. *Urologe A* 2002, 41(1):38-43.
70. Pakkanen S., Kujala P. M., Ha N., Matikainen M. P., Schleutker J., Tammela T. L.: Clinical and histopathological characteristics of familial prostate cancer in Finland. *BJU Int* 2012, 109(4):557-563.
71. Platz E. A., Rimm E. B., Willett W. C., Kantoff P. W., Giovannucci E.: Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92(24):2009-2017.
72. Roehl K. A., Loeb S., Antenor J. A., Corbin N., Catalona W. J.: Characteristics of patients with familial versus sporadic prostate cancer. *J Urol* 2006, 176(6 Pt 1):2438-2442; discussion 2442.
73. Rohrmann S., Roberts W. W., Walsh P. C., Platz E. A.: Family history of prostate cancer and obesity in relation to high-grade disease and extraprostatic extension in young men with prostate cancer. *Prostate* 2003, 55(2):140-146.
74. Roupret M., Fromont G., Bitker M. O., Gattegno B., Vallancien G., Cussenot O.: Outcome after radical prostatectomy in young men with or without a family history of prostate cancer. *Urology* 2006, 67(5):1028-1032.
75. Sacco E., Prayer-Galetti T., Pinto F., Ciaccia M., Fracalanza S., Betto G., Pagano F.: Familial and hereditary prostate cancer by definition in an Italian surgical series: clinical features and outcome. *Eur Urol* 2005, 47(6):761-768.
76. Schaid D. J., McDonnell S. K., Blute M. L., Thibodeau S. N.: Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1998, 62(6):1425-1438.
77. Schroder F. H., Hugosson J., Roobol M. J., Tammela T. L., Ciatto S., Nelen V., Kwiatkowski M., Lujan M., Lilja H., Zappa M., Denis L. J., Recker F., Berenguer A., Maattanen L., Bangma C. H., Aus G., Villers A., Rebillard X., van der Kwast T., Blijenberg B. G., Moss S. M., de Koning H. J., Auvinen A., Investigators Erspc: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009, 360(13):1320-1328.

78. Schroder F. H., Hugosson J., Roobol M. J., Tammela T. L., Ciatto S., Nelen V., Kwiatkowski M., Lujan M., Lilja H., Zappa M., Denis L. J., Recker F., Paez A., Maattanen L., Bangma C. H., Aus G., Carlsson S., Villers A., Rebillard X., van der Kwast T., Kujala P. M., Blijenberg B. G., Stenman U. H., Huber A., Taari K., Hakama M., Moss S. M., de Koning H. J., Auvinen A.: Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012, 366(11):981-990.
79. Semjonow A., Brandt B., Oberpenning F., Roth S., Hertle L.: Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996, 7:3-16.
80. Siddiqui S. A., Sengupta S., Slezak J. M., Bergstralh E. J., Zincke H., Blute M. L.: Impact of familial and hereditary prostate cancer on cancer specific survival after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2006, 176(3):1118-1121.
81. Smith J. R., Freije D., Carpten J. D., Gronberg H., Xu J., Isaacs S. D., Brownstein M. J., Bova G. S., Guo H., Bujnovszky P., Nusskern D. R., Damber J. E., Bergh A., Emanuelsson M., Kallioniemi O. P., Walker-Daniels J., Bailey-Wilson J. E., Beaty T. H., Meyers D. A., Walsh P. C., Collins F. S., Trent J. M., Isaacs W. B.: Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996, 274(5291):1371-1374.
82. Stamey T. A., Yang N., Hay A. R., McNeal J. E., Freiha F. S., Redwine E.: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987, 317(15):909-916.
83. Stanford J. L., Ostrander E. A.: Familial prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001, 23(1):19-23.
84. Steinberg G. D., Carter B. S., Beaty T. H., Childs B., Walsh P. C.: Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990, 17(4):337-347.
85. Stephenson A. J., Kattan M. W., Eastham J. A., Dotan Z. A., Bianco F. J., Jr., Lilja H., Scardino P. T.: Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006, 24(24):3973-3978.
86. Szabo C. I., King M. C.: Inherited breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 1995, 4 Spec No:1811-1817.
87. Tavtigian S. V., Simard J., Teng D. H., Abtin V., Baumgard M., Beck A., Camp N. J., Carillo A. R., Chen Y., Dayananth P., Desrochers M., Dumont M., Farnham J. M., Frank D., Frye C., Ghaffari S., Gupte J. S., Hu R., Iliev D., Janecki T., Kort E. N., Laity K. E., Leavitt A., Leblanc G., McArthur-Morrison J., Pederson A., Penn B., Peterson K. T., Reid J. E., Richards S., Schroeder M., Smith R., Snyder S. C., Swedlund B., Swensen J., Thomas A., Tranchant M., Woodland A. M., Labrie F., Skolnick M. H., Neuhausen S., Rommens J., Cannon-Albright L. A.: A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat Genet* 2001, 27(2):172-180.
88. USPSTF, (2012): Screening for prostate cancer. U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. (May 2012). <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/prostatecancerscreening/prostatefinalrs.htm> (20.10. 2012).

89. Valeri A., Azzouzi R., Drelon E., Delannoy A., Mangin P., Fournier G., Berthon P., Cussenot O.: Early-onset hereditary prostate cancer is not associated with specific clinical and biological features. *Prostate* 2000, 45(1):66-71.
90. Valeri A., Cormier L., Moineau M. P., Cancel-Tassin G., Azzouzi R., Doucet L., Baschet F., Cussenot I., L'Her J., Berthon P., Mangin P., Cussenot O., Morin J. F., Fournier G.: Targeted screening for prostate cancer in high risk families: early onset is a significant risk factor for disease in first degree relatives. *J Urol* 2002, 168(2):483-487.
91. Verhage B. A., Baffoe-Bonnie A. B., Baglietto L., Smith D. S., Bailey-Wilson J. E., Beaty T. H., Catalona W. J., Kiemeny L. A.: Autosomal dominant inheritance of prostate cancer: a confirmatory study. *Urology* 2001, 57(1):97-101.
92. Wang M. C., Valenzuela L. A., Murphy G. P., Chu T. M.: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979, 17(2):159-163.
93. Whittemore A. S., Wu A. H., Kolonel L. N., John E. M., Gallagher R. P., Howe G. R., West D. W., Teh C. Z., Stamey T.: Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol* 1995, 141(8):732-740.
94. Wilt T. J., Brawer M. K., Jones K. M., Barry M. J., Aronson W. J., Fox S., Gingrich J. R., Wei J. T., Gilhooly P., Grob B. M., Nsouli I., Iyer P., Cartagena R., Snider G., Roehrborn C., Sharifi R., Blank W., Pandya P., Andriole G. L., Culkin D., Wheeler T.: Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012, 367(3):203-213.
95. Wirth M. (Vorsitzender), Weißbach, L. (stellvertretender Vorsitzender), Ackermann, R. (bis 2009), Alberti, W. (bis 2009), Albrecht, C. (bis 2009), Göckel-Beining, B., Fröhner, M., Hinkelbein, W., Müller, K., Rübber, H., Stöckle, M. (seit Aktualisierung 2011), Wenz, F. (seit Aktualisierung 2011), Wiegel, T., Wolff, J., Wörmann, B.: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Version 2.0 – 1. Aktualisierung 2011. 2011.
96. Woolf C. M.: An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1960, 13:739-744.
97. Wooster R., Neuhausen S. L., Mangion J., Quirk Y., Ford D., Collins N., Nguyen K., Seal S., Tran T., Averill D., et al.: Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994, 265(5181):2088-2090.
98. Xu J., Meyers D., Freije D., Isaacs S., Wiley K., Nusskern D., Ewing C., Wilkens E., Bujnovszky P., Bova G. S., Walsh P., Isaacs W., Schleutker J., Matikainen M., Tammela T., Visakorpi T., Kallioniemi O. P., Berry R., Schaid D., French A., McDonnell S., Schroeder J., Blute M., Thibodeau S., Gronberg H., Emanuelsson M., Damber J. E., Bergh A., Jonsson B. A., 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.: Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet* 1998, 20(2):175-179.
99. Xu J., Zheng S. L., Komiya A., Mychaleckyj J. C., Isaacs S. D., Hu J. J., Sterling D., Lange E. M., Hawkins G. A., Turner A., Ewing C. M., Faith D. A., Johnson J.

- R., Suzuki H., Bujnovszky P., Wiley K. E., DeMarzo A. M., Bova G. S., Chang B., Hall M. C., McCullough D. L., Partin A. W., Kassabian V. S., Carpten J. D., Bailey-Wilson J. E., Trent J. M., Ohar J., Bleecker E. R., Walsh P. C., Isaacs W. B., Meyers D. A.: Germline mutations and sequence variants of the macrophage scavenger receptor 1 gene are associated with prostate cancer risk. *Nat Genet* 2002, 32(2):321-325.
100. Yablon C. M., Banner M. P., Ramchandani P., Rovner E. S.: Complications of prostate cancer treatment: spectrum of imaging findings. *Radiographics* 2004, 24 Suppl 1:S181-194.
101. Zeegers M. P., Jellema A., Ostrer H.: Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003, 97(8):1894-1903.

7. Danksagung

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

Mein größter, und ganz besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Kathleen Herkommer für die Bereitstellung der interessanten Themenstellung, sowie für Ihre herausragende Betreuung und ausdauernde Unterstützung. Bei der wissenschaftlichen und gestalterischen Ausarbeitung der Arbeit stand Sie mir durch kompetente Anregungen und konstruktive Kritik stets hilfreich zur Seite.

Frau Melanie Niedermeier und Frau Helga Schulwitz danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Erstellung von Tabellen und Grafiken.

Frau Prof. Martina Kron danke ich für die Durchführung der statistischen Auswertung der Daten, sowie für Ihre kompetente Hilfe bei statistischen Fragestellungen.

Ganz besonders danke ich den Patienten und Angehörigen, die bereitwillig an der Studie teilgenommen haben und durch die, die Erstellung dieser Dissertation überhaupt erst möglich wurde.

Allen ärztlichen Kolleginnen und Kollegen in Arztpraxen, Kliniken und Reha-Zentren, danke ich sehr für die tatkräftige Unterstützung bei der Patientenrekrutierung.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Verlobten Benedikt Glück und meiner Familie, die mich jederzeit uneingeschränkt während der Erstellung dieser Dissertation und während meiner ganzen Studienzeit unterstützt haben.