

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Urologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar  
der Technischen Universität München  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend)

**Effekt von Familienanamnese und Risikogruppe  
bei deutschen Prostatakarzinompatienten auf das  
Outcome nach radikaler Prostatektomie**

Lisa Dorothee Krombholz

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 27.01.2014 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am  
17.09.2014 angenommen.

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>Seite</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>5</b>
1.1 Fragestellung .....	15
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>17</b>
2.1 Projekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ .....	17
2.2 Patientenrekrutierung .....	17
2.2.1 Ersterhebungsbogen und Nachsorgefragebogen .....	18
2.2.2 Gruppeneinteilung der Indexpatienten .....	19
2.3 Klinische Parameter .....	19
2.3.1 Diagnoseparameter .....	20
2.3.2 Das prostataspezifische Antigen .....	20
2.3.3 TNM-Klassifikation .....	21
2.3.4 Grading und Gleason Score .....	22
2.4 Einteilung der Patienten in Risikogruppen .....	23
2.5 Follow-up .....	23
2.6 Datenerfassung .....	24
2.7 Statistik .....	25
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>26</b>
3.1 Deskriptive Analyse .....	26
3.1.1 Alterdifferenzierung .....	28
3.1.2 Tumorausbreitung .....	28
3.2 Überlebenszeitanalyse .....	31
3.2.1 progressfreie Überlebensraten .....	31
3.2.2 prognostische Bedeutung der Familienanamnese abhängig von der Risikogruppe .....	35
3.2.2.1 low-risk Gruppe .....	35
3.2.2.2 intermediate risk Gruppe .....	36
3.2.2.3 high risk Gruppe .....	38

3.2.3 prognostische Bedeutung der Familienanamnese abhängig vom Status .....	39
3.2.3.1 sporadischer Status.....	39
3.2.3.2 familiärer Status.....	41
3.2.3.3 hereditärer Status .....	42
3.2.4 Hazard Regressionsanalyse für die biochemisch progressfreie Überlebenszeit .....	44
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>46</b>
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>68</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>71</b>
<b>7 Danksagung.....</b>	<b>83</b>

## Abkürzungsverzeichnis

DRU	Digitorektale Untersuchung
M	Metastasen
MM	Material und Methodik
N	Lymphknotenstatus
PCA	Prostata Karzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
SAS	statistical analysis system
T	T-Stadium
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UICC	International Union against cancer

# 1. Einleitung

## Epidemiologie

Nach letzten Einschätzungen des Roland-Koch Institutes aus dem Jahr 2012 erkranken in Deutschland jährlich rund 67.700 Männer an einem Prostatakarzinom (PCA). Der Prostatakrebs stellt die häufigste bösartige Krebserkrankung und die dritthäufigste Krebstodesursache bei Männern, nach Bronchialkarzinom und Darmkrebs, dar. Die demographische Entwicklung unserer Gesellschaft, das bedeutet ein stetig größer werdender Anteil älterer Männer in der deutschen Bevölkerung, hat eine steigende Inzidenz des klinisch manifesten Prostatakarzinoms zur Folge. Seit Ende der 1980er Jahre ist ein steiler Anstieg der Inzidenzrate zu beobachten. Im Jahr 2008 erkrankten mehr als 63.440 Männer neu an einem PCA, was im Vergleich zu dem Jahr 1999 eine Steigerung um rund 50% bedeutet. Dies wird vor allem auf die häufiger durchgeführten Vorsorgeuntersuchungen (Digitorektale Untersuchung (DRU), Prostata-spezifisches Antigen-Test (PSA-Test)) zurückgeführt [48]. Aufgrund verbesserter Vorsorgeuntersuchungen (PSA-Test) und der Aufklärung der Bevölkerung wird das Prostatakarzinom zudem immer früher diagnostiziert. Dies hat zur Folge dass eine zunehmende Anzahl und zudem jüngere Patienten (50-69 Jahren) erfasst werden [48,98].

Das durchschnittliche Erkrankungsalter des Prostatakarzinoms liegt bei 70 Jahren. Vor dem 50. Lebensjahr treten kaum Erkrankungen auf. Das Risiko an einem PCA zu erkranken nimmt mit steigendem Alter zu. Die Mortalitätsrate ist in Deutschland seit 2003 leicht rückläufig. Die relative 5-Jahres Überlebensrate hat sich, vor allem aufgrund der früheren Diagnosestellung, erheblich verbessert und liegt derzeit bei 92%. Die absolute 5-Jahres Überlebensrate des PCAs liegt bei 77%. Im europäischen Vergleich liegt Deutschland mit den Erkrankungsraten im mittleren Bereich auf Platz 7 nach Frankreich, Schweden, Belgien, Schweiz, Finnland und Dänemark. Länder mit den geringsten Neuerkrankungsraten sind Polen und Tschechien [48].

Bislang sind die genauen Ursachen für die Entstehung eines Prostatakarzinoms unbekannt. Die Entwicklung eines Prostatakarzinoms ist ein multifaktorielles

Geschehen. Verschiedene Ursachen wie Übergewicht, Bewegungsmangel, falsche Ernährung, hoher Alkoholkonsum und Rauchen werden als mögliche Faktoren, die an der Entstehung beteiligt sein könnten diskutiert. Als gesicherte Risikofaktoren sind hohes Alter, ethnische Zugehörigkeit und genetische Disposition zu nennen [14,41,48,101]. Ebenfalls eindeutig belegt ist der Einfluss der Geschlechtshormone (Testosteron), ohne die sich kein PCA entwickeln kann [48].

Der Verdacht, dass Umweltfaktoren, bzw. Lebensführung, die Entstehung eines PCA beeinflussen können, wird durch Migrationstudien bestätigt, die zeigen dass Männer aus Japan und China das Erkrankungsrisiko der jeweiligen Länder übernehmen, in die sie immigrieren. So haben beispielsweise japanisch-stämmige Amerikaner und chinesisch-stämmige Amerikaner der 2.- und 3.-Generation, fast das gleiche Risiko an einem PCA zu erkranken wie weiße Amerikaner [14,101]. Die Inzidenz und Mortalität des PCAs variieren erheblich zwischen verschiedenen Populationen. Sie ist am höchsten bei afroamerikanischen Männern und in westlichen Ländern. In Asien und Entwicklungsländern des mittleren Ostens hingegen ist die Mortalität am niedrigsten [13,83]. Die höhere Mortalitätsrate unter Amerikanern, Jamaikanern und Brasilianern mit afrikanischer Herkunft spricht für eine genetische Komponente bei der Entstehung des Prostatakarzinoms [14,41].

### **Genetisches Risiko**

Eine positive Familienanamnese lässt nach zahlreichen Studien, als einer der wichtigsten Risikofaktoren, auf einen genetischen Hintergrund bei der Entstehung des PCA schließen [37,70,71,74]. Bereits im Jahre 1956 fiel Morganti et al. [70] auf, dass in bestimmten Familien gehäuft PCA Erkrankungen vorkamen. In den meisten Fällen liegt das PCA sporadisch (lediglich ein Familienmitglied ist erkrankt) vor. Ist mehr als ein Familienmitglied von einem PCA betroffen, handelt es sich um ein familiäres PCA.

Je näher der Verwandtschaftsgrad ist und je mehr Familienmitglieder an einem PCA erkrankt sind, umso höher ist das Risiko für gesunde männliche Familienangehörige an einem PCA zu erkranken [1,19,21,100,103].

Laut der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie [1] sollen Männer, deren Brüder und/oder Väter an einem PCA erkrankt sind, über das erhöhte Risiko aufgeklärt werden, im Laufe ihres Lebens an einem PCA zu erkranken.

Wie Steinberg und Carter et al. [103] 1990 beschrieben, steigt das relative Risiko (RR) bei einem erstgradig Verwandten mit Prostatakarzinom auf 2.2, bei zwei erstgradig Verwandten mit Prostatakarzinom auf 4.9 und bei drei erkrankten Verwandten ersten Grades auf 10.9. Ist ein Verwandter ersten Grades (Bruder oder Vater) betroffen, erhöht sich das persönliche RR eines gesunden Familienmitglieds um das 2.2-fache im Gegensatz zu dem Risiko wenn ein Verwandter zweiten oder dritten Grades (Onkel, Großvater oder Cousin) mit einem RR von 1.7, betroffen ist. Hat ein gesundes Familienmitglied erkrankte Angehörige ersten und zweiten Grades, beträgt das Erkrankungsrisiko 8.8 [103]. Eine aktuellere Studie hatte das Ziel systematisierte Zahlen für das Erkrankungsrisiko für Angehörige von PCA Patienten vorzustellen. In einer Metaanalyse wurden über 30 epidemiologische Arbeiten ausgewertet. In den Ergebnissen betrug das durchschnittliche Relative Risiko (RR) aller Studien für Angehörige ersten Grades 2.53. Für Angehörige deren Bruder an einem PCA erkrankt war, war das RR höher als bei Angehörigen deren Vater erkrankt war. Das RR bei Verwandten zweiten Grades war nur gering erhöht mit 1.68 [117].

Wie hoch das Risiko für den gesunden Angehörigen ist, hängt zudem von dem eigenen Alter und dem Erkrankungsalter der Angehörigen ab, wobei ein junges Erkrankungsalter der Angehörigen das Risiko erhöht [19,43,109]. Hemminki et al. [43] beschrieben 2002, dass das Risiko an einem PCA zu erkranken, wenn man einen Bruder hat bei dem vor dem 55. Lebensjahr ein PCA diagnostiziert wurde, 8.1% beträgt. Hatte dieser jedoch ein höheres Erkrankungsalter sank das Risiko auf ca. 3.5%. Das höchste Risiko (33,1%) wurde für einen Sohn unter 55 Jahren, mit einem unter 55 Jahren diagnostizierten Bruder und betroffenen Vater angegeben. Je jünger das durchschnittliche Erkrankungsalter aller an einem PCA erkrankten Familienmitglieder ist, desto höher ist das Erkrankungsrisiko für die gesunden, männlichen Familienmitglieder [19,100,103].

Familiäre Patienten erkranken früher als sporadische Patienten. Die Ergebnisse sind in der Literatur diesbezüglich einheitlich [11,44,107,108]. Aufgrund des

jüngeren Diagnosealters bei familiären Patienten, werden für diese Gruppe früher durchgeführte Vorsorgeuntersuchungen (PSA, Biopsien) empfohlen [77,89].

Vor diesem Hintergrund wird deutlich wie wichtig das Wissen über eine positive Familienanamnese, in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit an einem PCA zu erkranken, ist.

In Deutschland geben 20% aller PCA Patienten an, mindestens ein weiteres Familienmitglied zu haben, das an einem PCA erkrankt ist [45]. In der Überlegung ob das PCA in Familien hereditär (genetisch verursacht) vorkommt, muss bedacht werden, dass familiär gehäufte PCAs genetisch bedingt sein können, aber aufgrund der hohen Inzidenz des PCAs auch zufällig vorkommen können. Eine Unterscheidung ist derzeit weder klinisch noch histologisch möglich. Somit stellt die Einteilung anhand der Familienanamnese bis dato die einzige Möglichkeit dar, Prostatakarzinome, die eine erbliche Komponente haben könnten, zu erkennen. Zwar existieren viele Arbeiten die Suszeptibilitätsgene für familiäre Formen des PCAs beschreiben [73,97]. Es konnte bisher jedoch noch keine genetische Veränderung gefunden werden, die für einen großen Teil der Prostatakarzinomerkrankungen mit familiärem Hintergrund charakteristisch ist. 2012 wurde erstmals eine Genmutation auf Chromosom 17, HOXB13, beschrieben, die bei einem kleinen Teil der PCA Familien, die hauptsächlich europäischer Abstammung waren, gefunden wurde [16,33,49,105,114]. Es zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für die Träger der Mutation an einem PCA zu erkranken. Das amerikanische Consortium für Prostate Cancer Genetics [114] untersuchte die HOXB13 Mutation an einem internationalen Kollektiv von 2443 PCA Familien. 5% der untersuchten Familien wies die Mutation auf. Die Mehrzahl der Träger war europäischer Abstammung [114]. Die HOXB13 Variante wird auch bei Ewing et al. [33] mit einem signifikant höherem Risiko für die Entstehung eines PCAs in Verbindung gebracht. Es zeigte sich ein signifikant früherer Krankheitsbeginn bei Trägern der Genmutation und positiver Familienanamnese im Gegensatz zu Nichtträgern der Mutation und ohne Familienanamnese. Zwar ist die HOXB13 Mutation nur bei einem geringen Prozentsatz der Betroffenen Patienten nachzuweisen, sie könnte jedoch Einfluss auf die Risikobeurteilung der Patienten haben und neue Erkenntnisse dieser häufig vorkommenden Krebsform



zur Folge haben.

## **Verlaufsprognose**

Die Frage ob es Unterschiede zwischen sporadischen (kein weiteres erkranktes Familienmitglied) und familiär bedingten PCAs hinsichtlich des klinischen Verlaufs und der Prognose gibt, ist von besonderem Interesse. Wäre dies der Fall, könnte eine unterschiedliche Beratung bezüglich Vorsorge, Therapieart und Prognose angeboten werden. Der Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese und den klinischen Parametern beim PCA wurde in einigen Arbeitsgruppen untersucht:

Das, bereits oben genannte, frühere Erkrankungsalter bei familiären PCAs wird in der Literatur bestätigt [11,107,108].

Viele Studien weisen darauf hin, dass sich bezüglich der Aggressivität und der progressfreien Überlebenszeiten das sporadische PCA und das familiäre PCA nicht wesentlich voneinander unterscheiden [2,4,10,11,12,55,60,71,76,87,107,108].

Bezüglich einiger klinischer und pathologischer Parameter (z.B. PSA-Wert, Gleason Score, perineurale Infiltration und Lymphknoteninfiltration) gestalten sich die Ergebnisse in der Literatur unterschiedlich [54,78,90,96].

In aktuelleren Studien wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich des progressfreien Überlebens bei sporadischen und familiär bedingten PCAs gefunden [44,62,75]. Paiss et al. [75] beschrieb 2003 eine 10-Jahres progressfreie Überlebensrate von 56,5% bei Patienten mit positiver Familienanamnese und 55,5% bei sporadischen Patienten. Bei Herkommer et al. [44] lagen die 5-Jahres progressfreien Überlebenszeiten bei hereditären Patienten etwas höher als bei sporadischen Patienten. Lee et al. [62] berichten über etwas höhere progressfreie Überlebensraten bei Patienten mit positiver Familienanamnese.

1997 fanden Kupelian et al. [56,57] in 2 Studien heraus, dass Patienten mit einer positiven Familienanamnese ein höheres Risiko aufweisen ein PSA-Rezidiv zu bekommen. Die Autoren folgerten, dass bei Patienten mit positiver Familienanamnese ein aggressiverer Verlauf gegeben zu sein scheint und eine

positive Familienanamnese somit als Prädiktor eines biochemischen Progresses in Frage kommt. Diese Ergebnisse wurden jedoch einige Jahre später (2006) von derselben Gruppe relativiert [59]. Die Autoren schätzen den Einfluss der Familienanamnese auf die Prognose aufgrund der früheren Diagnosestellung und verbesserter Therapien nur noch als gering ein. Diese Ergebnisse der ersten beiden Studien von Kupelian et al. [56,57] konnten von keiner weiteren Arbeitsgruppe bestätigt werden [10,11,76,87].

### **Morphologischer und klinischer Verlauf**

Das Prostatakarzinom entwickelt sich im Grossteil der Fälle im peripheren Teil der Drüse und wächst sehr oft multifokal [15]. Der Tumor wächst vor allem nach zentral, im fortgeschrittenen Stadium auch nach peripher. Ist die Organkapsel infiltriert kommt es vermehrt zu Lymphknotenmetastasen. Dies stellt einen prognostisch relevanten Befund dar. Bei Organüberschreitung werden die umliegenden Organe wie Samenblase und Harnblase, im weiter fortgeschrittenen Verlauf auch das Rektum infiltriert. Hämatogene Metastasen manifestieren sich bevorzugt im Skelettsystem, wobei die Lenden- und Brustwirbelsäule, der Femur, das Becken und die Rippen bevorzugte Lokalisationen darstellen. Viszerale Metastasen sind selten, können aber in jedem Organ vorkommen.

In den frühen Stadien der Erkrankung zeigt das Prostatakarzinom in den meisten Fällen keine Symptome. In fortgeschrittenen Stadien kommt es, bedingt durch das lokale Wachstum des Tumors, zu Symptomen wie Miktionsstörung, Erektionsstörung und Hämaturie. Haben sich bereits Metastasen gebildet, treten Knochenschmerzen und pathologische Frakturen auf.

### **Früherkennung**

Die hohe Inzidenz und Mortalität bei erst spät eintretenden Symptomen zeigen die Notwendigkeit von Vorsorgeuntersuchungen und der Aufklärung der Bevölkerung. Die Früherkennung des Prostatakarzinoms erfolgt in der Regel durch zwei Untersuchungen. Die digitale rektale Untersuchung (DRU) ist hierbei noch immer von großer Bedeutung [1,79]. Eine weitere aussagekräftige Früh-

erkenntnisuntersuchung stellt die PSA-Wert Messung im Serum dar. Hierbei wird die Konzentration des, im Drüsenepithel der Prostata produzierten, prostataspezifischen Antigens gemessen. Diese Serinprotease wird dem Ejakulat zur Verflüssigung beigemischt. Es lassen sich allerdings auch bei Prostatitis, benigner Prostatahyperplasie und mechanischer Manipulation erhöhte PSA-Werte im Serum messen [72]. Diese fehlende Spezifität für das Prostatakarzinom macht eine PSA- Grenzwertfestlegung und damit eine Diagnose sichernde Untersuchung schwierig.

In der aktuellen Literatur finden sich zu dem Thema, ob PSA-Screening bei gesunden Männern die Mortalitätsraten senken können, widersprüchliche Ergebnisse [3,63,93,94]. Lin et al. [63] beschrieben in einer Arbeit von 2011 zwar die höheren PCA-Erkennungsraten durch PSA-Wert Vorsorgeuntersuchungen. Ein signifikanter Einfluss auf die PCA spezifische Mortalitätsrate ließ sich jedoch nicht aufzeigen. Andriole et al. [3] untersuchten 76.693, in amerikanischen Studienzentren rekrutierte Männer über einen Zeitraum von ca. 8 Jahren. 38.343 dieser, per Zufall ausgewählten Männer wurden Screening Verfahren mittels DRU und PSA-Wert Bestimmung angeboten. Im Vergleich mit einer Kontrollgruppe (ohne Durchführung von Screeningmethoden) hinsichtlich der prostatakarzinombedingten Sterbefälle, konnten Andriole et al. keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen.

Im Gegensatz dazu fanden Schröder et al. [93,94] in ihren Arbeiten heraus, dass in der Screeninggruppe deutlich weniger Patienten (2009: 20%; 2012: 21%) an einem PCA starben als die nicht gescreente Kontrollgruppe. In der aktualisierten Studie von 2012 [94] betrug ihr untersuchtes Kollektiv 162.388 Männer zwischen 55 und 69 Jahren aus acht europäischen Ländern und war somit deutlich größer als das von Andriole et al. [3]. Die Nachbeobachtungszeit betrug 11 Jahre. Hier wurden 72.891 zufällig ausgesuchte Männer in die Screeninggruppe eingeteilt. Ihnen wurden, im Gegensatz zu den Männern in der Kontrollgruppe, PSA-Tests als Screeningmethode angeboten [94].

In der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie [1] werden, unter anderen, folgende Empfehlungen und Statements bezüglich der PCA-Früherkennungsuntersuchung abgegeben: „Der Anteil von nachgewiesenen Prostatakarzinomen ist signifikant höher in Screeninggruppen verglichen mit

Beobachtungsgruppen. Durch das Screening werden auch zahlreiche Karzinome entdeckt, die keiner Behandlung bedürfen. Die prostatakarzinomspezifische Mortalität wird durch das Screening entweder gesenkt oder nicht signifikant beeinflusst. Ein Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nicht nachgewiesen.“

## **Diagnosestellung**

Die eindeutige Diagnosestellung eines Prostatakarzinoms erfolgt durch die histologische Untersuchung des Tumormaterials. Ergibt sich ein begründeter Verdacht auf das Vorliegen eines PCAs, erfolgt eine Gewebeentnahme durch eine sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie. Die aktuelle S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie [1] empfiehlt die systematische Stanzbiopsie bei dem Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien: PSA-Wert von  $\geq 4$  ng/ml in der ersten Frühkonsultation, ein karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digitalenrektalen Untersuchung (DRU) oder ein auffälliger PSA-Wert Anstieg.

## **Therapieoptionen**

Haupttherapiemöglichkeiten des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit kurativem Ansatz für alle Risikogruppen (Einteilungen siehe unten) stellen die Operation (radikale Prostatektomie) und die Strahlentherapie (perkutane Strahlentherapie oder interne Strahlentherapie = Brachytherapie) dar [1,58]. Ziel der Operation ist eine komplette Prostatovesikulektomie. Diese Methode ermöglicht eine exakte histologische Tumorklassifikation mit dem zusätzlich möglichen Nachweis eines Lymphknotenbefalls durch Lymphadenektomie. Somit lässt dieses Verfahren eine eindeutige Beurteilung der Prognose zu. Die Strahlentherapie hat zum Ziel alle mikro- und makroskopischen Tumorteile zu zerstören und stellt bei ausreichend hoher Strahlendosis eine gleichwertige Methode zu operativen Verfahren bezüglich der lokalen Tumorkontrolle dar. Die Wahl der Therapie richtet sich u.a. nach Gesichtspunkten wie Alter, Lebenserwartung, Grading, Staging, Patientenpräferenz, Nebenwirkungen, Progressionsrisiko, Komorbiditäten und Therapiezentrum. Das Konzept der „active surveillance“ (aktive Überwachung) stellt eine weitere Strategie der PCA

Behandlung dar. Diese Strategie hat bei ansonsten gesunden, für eine radikale Therapie geeignete Patienten mit einem low-risk Tumor das Ziel, mittels engmaschiger Überwachung inklusive Kontrollbiopsien, den Zeitpunkt einer kurativen Therapie solange aufzuschieben, bis sich die Tumorbiologie oder der Patientenwunsch ändert. Als nicht kurative Therapieoption ist die hormonablative Therapie (antiandrogene Hormontherapie) zu nennen. Grundlage dieser Therapie ist es, die stimulierende Wirkung der Androgene auf die Zellproliferation der Drüsenzellen der Prostata zu unterbrechen. Dies wird entweder durch Androgenentzug (z.B. Orchiektomie) oder Rezeptorblockade (z.B. Bicalutamid) erreicht. Diese Therapieform kann, bei fortgeschrittenem PCA, mit der „watch and wait“ Strategie (kontrolliertes Zuwarten) kombiniert werden, die vor allem bei Patienten mit hohem Erkrankungsalter, einer Lebenserwartung unter 10 Jahren und Beschwerdefreiheit in Frage kommt. Hier wird in regelmäßigen Abständen das Wachstum des Tumors kontrolliert. Eine weitere palliative Therapiemöglichkeit ist die Bestrahlung von Metastasen bei Schmerzen und drohenden pathologischen Frakturen. Auch eine systemische Chemotherapie oder eine systemische Steroidtherapie werden zur palliativen Symptomkontrolle angewandt [1].

### **Individualisierte Risikoklassifizierung**

Um eine optimale und individuelle Therapiewahl gewährleisten zu können, erfolgt die Einteilung der Patienten in Risikogruppen. Ziel hierbei ist es, anhand von präoperativen Parametern (PSA-Wert, Gleason Score, klinisches T-Stadium) eine Prognoseeinschätzung und bestmögliche Therapieplanung zu erstellen. Hierfür stehen verschiedene validierte Nomogramme zu Verfügung [28,41,50,52,95,104]. Diese können, bei Verdacht auf PCA zur Indikationsstellung einer Biopsie und bei nachgewiesenem PCA zur Risikostadieneinteilung verwendet werden. So kann beispielsweise einem Patienten mit lokal begrenztem PCA und hohem Risikoprofil zusätzlich eine perkutane Strahlentherapie und/oder adjuvante hormonablative Therapie empfohlen werden, was zu einem längeren Überleben führt [1].

Ein wichtiges Einteilungssystem (in vorliegender Arbeit verwendet) nach Risiko (low, intermediate, high) erfolgt nach D'Amico [28] und basiert auf den Parametern PSA-Wert bei Diagnose, klinisches T-Stadium und Gleason Score. In dieser Studie

war prognostischer Hauptgesichtspunkt der PSA-Rezidiv freie Zeitraum nach Therapie, je nach Risikogruppe.

Partin et al. [66,80] entwickelten ein Nomogramm, das derzeit als anerkanntes Schema gilt, die Tumorausbreitung im pathologischen Präparat vorauszusagen. Hierbei wurden prostatektomierte Patienten untersucht und die präoperativen Parameter PSA-Wert bei Diagnose, klinisches T-Stadium und Gleason Score der Stanzbiopsie als Kriterien herangezogen. Anhand des Nomogramms wird der Anteil der Patienten mit positivem Lymphknotenstatus, Samenblaseninfiltration und organüberschreitenden / begrenzten Tumoren vorausgesagt [41,52,66,80, 116].

Die University of California [25] entwarf einen präoperativen Risiko-Einschätzungs-Score (CAPRA Score: Cancer of the prostate risk assessment) um die Rezidivwahrscheinlichkeit bei PCA Patienten nach erfolgter radikaler Prostatektomie vorherzusagen. Verwendete Parameter sind präoperativer PSA-Wert, Gleason Score, klinisches T-Stadium, Anteil der positiven Gewebebiopsien und Alter. Der prädiktive Wert des CAPRA Scores in Bezug auf Prognosewahrscheinlichkeiten bzw. biochemisch progressfreie Überlebenszeit nach radikaler Prostatektomie wurde durch mehrere Studien belegt [25,68,69].

Die aktuelle S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie [1] empfiehlt zur Prädiktion unterschiedliche Nomogramme abhängig vom klinischen Stadium der Krebserkrankung (z.B. bei Karzinomnachweis in der Biopsie mit Verdacht auf PCA, bei organbegrenztem Tumorwachstum, bei lymphogener Metastasierung, zur Prognoseeinschätzung).

Die entwickelten Nomogramme zur Einschätzung des Krankheitsverlaufs haben alle das Ziel eine bessere Beratung der Patienten hinsichtlich des Krankheitsmanagements und der Therapieoptionen möglich zu machen und können von den behandelnden Ärzten zur Therapieplanung bzw. – anpassung, herangezogen werden.

## 1.1 Fragestellung

Als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms ist eine positive Familienanamnese zu nennen. Dieses Risiko steigt bei zunehmender Anzahl, Verwandtschaftsgrad (ersten Grades) und frühem Krankheitsbeginn der betroffenen Familienmitglieder.

In der Literatur, die sich mit der klinischen Präsentation und der Prognose des familiären Prostatakarzinoms befasst, konnte hinsichtlich des progressfreien Überlebens kein signifikanter Nachweis eines Unterschiedes zwischen sporadischen und familiären PCAs festgestellt werden.

Bezüglich mancher klinischer und pathologischer Parameter (z.B. PSA-Wert bei Diagnose und Gleason Score) bestehen in der Literatur Unterschiede [51,54,90,96]. So wird beispielsweise in zwei Studien beschrieben, dass in der hereditären Gruppe mehr Patienten einen niedrigeren Gleason Score aufwiesen, als in der sporadischen Gruppe [51,54]. Es wurden auch Unterschiede der präoperativen PSA-Werte analysiert, die bei der hereditären Gruppe signifikant höher lagen [96].

Patienten mit positiver Familienanamnese erkranken früher als sporadische Patienten. Diesbezüglich gestaltet sich die Literatur einheitlich [11,107,108].

Die Einteilung der Patienten in Risikogruppen anhand von präoperativen Parametern, wurde in zahlreichen Studien als effektiver Prognoseprädiktor bewertet und wird international angewendet.

Eine Arbeit in der die Patienten sowohl in familiäre Statusgruppen als auch in Risikogruppen eingeteilt und hinsichtlich des progressfreien Überlebens miteinander verglichen wurden, liegt in der Literatur noch nicht vor und ist erstmals in vorliegender Arbeit erfolgt.

Gegenstand unserer Studie war es, Prostatakarzinompatienten nach Prostatektomie in die bekannten Risikogruppen nach der Klassifikation von D'Amico (low, intermediate und high) (siehe Material und Methoden 2.4) [28,29] und in die Statusgruppen (familiär, hereditär und sporadisch) nach Carter (siehe Material und Methoden 2.2.2) [20] einzuteilen und die Untergruppen hinsichtlich des Anteils an Unterschieden bei klinischen Daten wie Alter bei Diagnose,

Tumorausbreitung im radikalen Prostatovesikulektomiepräparat und biochemisch progressfreiem Überleben zu evaluieren.

Der Einfluss der Familienanamnese stratifiziert für die Risikogruppe in Bezug auf das biochemisch progressfreie Überleben war hierbei Schwerpunkt. Die progressfreien Überlebenszeiten sollten abhängig von der Familienanamnese und der Risikogruppe bestimmt werden, um so in einem großen Patientengut zu prüfen, ob sich ein unterschiedlicher Trend bei sporadischen, familiären oder hereditären Patienten darstellt.

Die Ergebnisse vorliegender Arbeit sollen dazu beitragen, dass Patienten mit familiärem oder sporadischem Prostatakarzinom besser beraten werden können. Würden sich Unterschiede bei dem familiären/hereditären und dem sporadischen Status hinsichtlich des klinischen Verlaufs und der progressfreien Überlebenszeit ergeben, so hätte dies eine andersgeartete, statusabhängige Beratung zur Folge.



## 2. Material und Methoden

### 2.1 Projekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“

Das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ wurde 1993 an der Urologischen Universitätsklinik in Ulm gegründet. Die Daten und Stammbäume von familiär betroffenen Patienten (mindestens ein weiterer PCA betroffener Angehöriger) wurden gesammelt und aufgezeichnet. Dies erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik an der Universitätsklinik in Ulm. Ab 1999 wurden die gesammelten Daten auf Initiative von Frau PD Dr. Herkommer in einer Access-Datenbank digitalisiert und um die Kontrollgruppe der nicht familiär betroffenen Patienten (sporadische Patienten) ergänzt. Seit 2006 wird das Projekt unter der Leitung von Frau PD Dr. Herkommer und Prof. Dr. Gschwend an der Urologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar in München fortgesetzt.

Die primäre Zielsetzung dieser Forschungsgruppe besteht darin den genetischen Hintergrund des hereditären PCAs zu untersuchen.

Hierzu konnten die Daten von über 36000 Prostatakrebspatienten und deren Familien in die Datenbank aufgenommen werden. Die betroffenen Familien können für genetische Analysen in Betracht gezogen werden. Um eine möglichst komplette Registrierung aller an PCA erkrankten und nicht erkrankten Familienmitglieder vornehmen zu können, wurden Angehörige ersten bis dritten Grades aus den Familien betroffener Patienten anhand von standardisierten Fragebögen erfasst. Aufgrund der großen Anzahl der rekrutierten Patienten und der konsequenten Erhebung der Familienanamnese ist es möglich, den Anteil der familiär erkrankten PCA Patienten mit den sporadisch betroffenen PCA Patienten erstmals zu vergleichen. Es lässt sich zudem evaluieren, ob die Familienanamnese Einfluss auf den Krankheitsverlauf des PCAs zeigt.

### 2.2 Patientenrekrutierung

Die Forschungsgruppe „Familiäres Prostatakarzinom“ der TU München am Klinikum rechts der Isar stellt durch die Mithilfe urologischer Kliniken,

Rehabilitationskliniken und niedergelassener Urologen deutschlandweit Kontakt zu Prostatakarzinompatienten her. Seit der Einführung des DRG-Systems 2004 erfolgt der Großteil der Patienten Rekrutierung über Rehabilitationskliniken, da sich die Liegezeiten in den Akuthäusern verkürzt haben und somit weniger Zeit zur ausführlichen Information über das Forschungsprojekt zur Verfügung steht. Besteht Interesse an der Teilnahme wird den Patienten ein Ersterhebungsbogen ausgehändigt.

### **2.2.1 Ersterhebungsbogen und Nachsorgefragebogen**

Im Ersterhebungsfragebogen werden persönliche Daten wie Vor- und Zuname, Geburtsdatum, Adresse und Telefonnummer erhoben. Des Weiteren wird das Datum der Erstdiagnose, die behandelnde Klinik und die Therapieform erfragt, wobei als Antwortmöglichkeiten Prostataentfernung, Hobelegung, Strahlentherapie, Hormonentzug, Chemotherapie und Sonstiges zu wählen sind. Die Kombination mehrerer Therapieformen ist möglich. Auch eine erste orientierende Familienanamnese bezüglich weiterer Prostatakarzinomfälle und anderer Malignome wird durch diesen Fragebogen erfasst.

Die durch den Ersterhebungsbogen rekrutierten Patienten werden als „Indexpatienten“ bezeichnet.

Ob es zu einer weiteren Teilnahme an der Studie bzw. Kontaktaufnahme durch die Forschungsgruppe kommt, kann der Patient frei wählen. Stimmt er einer Kontaktaufnahme zu, erhält der Patient in Abständen von maximal 12 Monaten Nachsorgefragebögen. In diesen wird erfasst ob und in welchen Zeiträumen weitere Therapien durchgeführt wurden (Bestrahlung, Hormonentzug und/oder Sonstige), wann die letzte Nachsorgeuntersuchung durchgeführt wurde und wie hoch der letzte PSA-Wert war. Des Weiteren wird nach neu aufgetretenen PCA Erkrankungen in der Familie gefragt. So können mögliche Veränderungen in der Familienanamnese erfasst werden und ein regelmäßiges Update der Indexpatienten und ihrer Statureinteilung (siehe unten) kann erfolgen.

## 2.2.2 Gruppeneinteilung der Indexpatienten

Anhand der in dem Ersterhebungsbogen ermittelten Informationen werden die erkrankten Familienmitglieder in Gruppen eingeteilt. Patienten ohne positive Familienanamnese werden dem Status „sporadisch“ zugeteilt. Patienten mit mindestens einem zusätzlich betroffenen Familienmitglied erhalten den Status „familiär“. Erfüllen die familiären Patienten die Kriterien nach Carter (siehe unten), werden diese in die Gruppe der „hereditären“ Patienten eingebunden.

In dieser Einteilung muss bedacht werden, dass familiär gehäufte PCAs genetisch bedingt, aber aufgrund der hohen Inzidenz des PCAs auch zufällig vorkommen können. Eine Unterscheidung ist allerdings derzeit weder klinisch noch histologisch möglich.

Es ergibt sich eine Einteilung in folgende drei Kollektive:

- **Sporadisch** betroffen bedeutet dass in der Familie kein weiterer Angehöriger an einem Prostatakarzinom erkrankt ist.
- **Familiär** betroffen bedeutet dass mindestens ein weiterer erstgradiger Angehöriger an einem Prostatakarzinom erkrankt ist.
- **Hereditär** betroffen bedeutet dass die Familie den Hereditätskriterien von Carter et al. [20] entspricht. Nach Carter et al. darf ein hereditäres Prostatakarzinom, bei der Erfüllung folgender Merkmale, angenommen werden:
  - a) mindestens drei Betroffene in drei aufeinander folgenden Generationen (z.B. Großvater/Vater/Sohn)
  - b) mindestens drei erkrankte Verwandte I. Grades (z.B. drei Brüder)
  - c) zwei Verwandte I. Grades (z.B. zwei Brüder) mit einem Erkrankungsalter  $\leq 55$ Jahren

## 2.3 Klinische Parameter

Die Befunde der Diagnosestellung, der histologische Befund der radikalen Prostatovesikulektomie und die Befunde der Nachsorgeuntersuchungen wurden bei den niedergelassenen Urologen und Kliniken erfragt. Anhand dieser Informationen wurden die vorhandenen Daten komplettiert.

### **2.3.1 Diagnoseparameter**

Folgende Parameter wurden als klinische Daten bei Diagnosestellung des Prostatakarzinoms mittels Fragebogen erfasst:

- Alter bei Diagnosestellung: aus dem Datum der Erstdiagnose und dem Geburtsdatum des Patienten berechnet und in Jahren angegeben.
- Prostataspezifisches Antigen (PSA) in ng/ml.
- Digitorektale Untersuchung (DRU): unauffällig/suspekt.
- Transrektaler Ultraschall (TRUS): unauffällig/suspekt.
- Histologischer Befund der Gewebeprobe (Grading / Gleason Score), als Diagnosesicherung.
- TNM-Stadium: ermittelt durch Transrektalen Ultraschall und histologischen Befund.

### **2.3.2 Das prostataspezifische Antigen**

Das prostataspezifische Antigen (PSA) wird als Glykoprotein ausschließlich in der Prostata gebildet. Verschiedene Ursachen können eine Erhöhung des PSA-Wertes hervorrufen. Dazu gehören das Prostatakarzinom, die benigne Prostatahyperplasie, mechanische Irritation der Prostata (z.B. durch Radfahren, Reiten, rektale Untersuchung und Massage) und eine Entzündung. Ermittelt wird der PSA-Wert aus dem Blutserum anhand eines Radio oder Enzyme Monoessay. Der ermittelte PSA-Wert spielt eine wichtige Rolle bei der Diagnosestellung und der Beurteilung des Verlaufs der Therapie sowie in der Nachsorge von radikal prostatektomierten Patienten. Er ist zudem ein wichtiger Suchtest zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. Ein PSA-Wert von  $\leq 4$  ng/ml wird als Normalwert angesehen. Ab 2,0 bzw. 2,5 ng/ml wird von einem kritischen Normbereich ausgegangen. Werte von  $> 4$  bis  $< 10$  ng/ml werden als sogenannter Graubereich bezeichnet. PSA-Werte  $> 10$  ng/ml sind sehr verdächtig und müssen abgeklärt werden.

### 2.3.3 TNM-Klassifikation

Zur Vereinheitlichung der Tumorausbreitung wurde die TNM-Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) von 2002 verwendet. T beschreibt den Primärtumor.

T 0 – kein Anhalt für Primärtumor

T 1 – inzidentelles Prostatakarzinom

T 1a - zufälliger histologischer Befund in 5 % oder weniger des resezierten Gewebes

T 1b - zufälliger histologischer Befund in mehr als 5 % des resezierten Gewebes

T 1c - zufälliger histologischer Befund durch Nadelbiopsie oder Hobelung bei nicht suspektem Tastbefund z.B. wegen erhöhtem PSA-Wert bzw. pathologischem Verlauf.

T 2 – organbegrenzttes Prostatakarzinom

T 2 a - Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger

T 2 b - Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens

T 2 c - Tumor befällt beide Lappen

T 3 / T 4 – lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom

T 3 a - extrakapsuläre Ausbreitung (uni- oder bilateral)

T 3 b - Tumor befällt eine bzw. beide Samenblasen

T 4 - Tumor infiltriert benachbarte Strukturen wie Blasen Hals, Sphinkter externus, Rektum, Levatormuskeln oder Beckenwand.

N – regionärer Lymphknotenbefall (Lymphknoten des kleinen Beckens unterhalb der Bifurkation der Arteria iliaca communis)

N 0 – kein Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen

N 1 – Metastasen in den regionären Lymphknoten nachweisbar

M – Fernmetastasen

M 0 – Kein Anhalt für das Vorliegen von Fernmetastasen

M 1 a – Metastasen in nicht regionären Lymphknoten

M 1 b – Knochenmetastasen

M 1 c – andere Lokalisationen

- Organbegrenzt wurde definiert als  $\leq$  pT2 und pN0
- Organüberschreitend wurde definiert als  $\geq$  pT3 und/oder pN1

### 2.3.4 Grading und Gleason Score

Das Grading wird durch histologische Parameter bestimmt. Dabei werden Zelldifferenzierung und Kernaplasie beurteilt. Daraus ergibt sich eine Unterteilung in 3 Bereiche:

- G I – gut differenziert, leichte Anaplasie
- G II – mäßig differenziert, mäßige Anaplasie
- G III – schlecht differenziert, starke Anaplasie

Der Gleason Score dient zur Einteilung des Zellumbaus. Der Entdifferenzierungsgrad (= Abweichung von dem normalen Gewebe) wird hierbei bewertet. Er ist ein Wert zur Einschätzung der Aggressivität, der Prognose und er hat Einfluss auf die Therapieentscheidung.

In der klassischen Einteilung rangieren die Punktwerte der Summanden zwischen 1 und 5, wobei der erste Wert das am häufigsten vorkommende und der zweite Wert das am zweithäufigsten vorkommenden Muster beschreibt. So kann der addierte Gleason Score Werte von 2 bis 10 annehmen (z.B. 3+4=7). Ein niedriger Score entspricht einer guten Differenzierung. Je höher der Score ist, desto schlechter ist der Grad der Differenzierung und somit die Prognose.

Der Gleason Score wurde im Jahr 2005 bezüglich der Unterschiede zwischen Biopsie und Prostatektomiepräparat modifiziert [30,32]. Ein niedriggradiges Zweitmuster unter einem 5%-igen Anteil der Tumor Masse wird nicht mehr gewertet. Höhergradige Zweitmuster unter einem 5%-igen Anteil der Tumor Masse werden in der Biopsie gewertet. Bezüglich des Prostatektomiepräparats besteht kein Konsensus, ob höhergradige Zweitmuster unter einem 5%-igen Anteil der Tumor Masse in die Wertung mit einbezogen werden. Zusätzlich wurde ein tertiäres Muster aufgenommen, das in der Stanzbiopsie als zweiter Summand gewertet wird wenn es ein höhergradigeres Muster (aggressiver) als der zweithäufigste vorkommende Grad aufweist, unabhängig davon ob der Anteil an der Tumormasse weniger oder mehr als 5% beträgt. Dies wurde für das

Prostatektomiepräparat nicht empfohlen, da dadurch eine Übergraduierung des Tumors befürchtet wurde. Im Prostatektomiepräparat wird das tertiäre Muster nur dann mit einbezogen wenn es höhergradiger als das häufigste und zweithäufigste Muster ist und der Anteil an der Tumor Masse unter 5% liegt. Beträgt das tertiäre Muster über 5% der Tumor Masse wird es in der Prostatektomie als zweiter Summand gewertet [30].

Seit dem gilt in der modifizierten Fassung für:

- **Stanzbiopsie:** häufigster Grad + zweithäufigster Grad / tertiäres Muster,  
- z.B. 3 (häufigstes Muster) + 5 (aggressivstes Muster) = 8
  
- **Prostatektomiepräparat:** häufigster Grad + zweithäufigster Grad (+ tertiäres Muster, falls höhergradiger als häufigster und zweithäufigster Grad und Anteil an der Tumor Masse < 5 %),  
- z.B. 3 (häufigstes Muster) + 4 (zweithäufigstes Muster) = 7 (+ tertiäres Muster 5)

## 2.4 Einteilung der Patienten in Risikogruppen

Mittels präoperativer Parameter erfolgte die Einteilung der Patienten in folgende Risikogruppen nach D'Amico et al. [28,29]:

- **Low risk Gruppe:** PSA  $\leq$  10 ng/ml und klinisches Tumorstadium T1 bzw. T2a und ein Gleason Score zwischen 2 und 6.
- **High risk Gruppe:** PSA  $\geq$  20 ng/ml und/oder ein klinisch nicht organbegrenzter Tumor (T-Stadium > T3) und/oder ein Gleason Score zwischen 8 und 10.
- **Intermediate risk Gruppe:** Patienten die weder der low risk noch der high risk Gruppe zugeordnet werden können

## 2.5 Follow-up

Für die PCA Patienten wurde jährlich ein Follow-up ermittelt. Dies erfolgte anhand der zugeschickten klinischen Fragebögen worin Angaben über die Nachsorgeuntersuchungen nach radikaler Prostatektomie wie, ob und in welchen

Zeiträumen weitere Therapien durchgeführt wurden (Bestrahlung, Hormonentzug und/oder Sonstige), wann die letzte Nachsorgeuntersuchung durchgeführt wurde und wie hoch der letzte PSA-Wert war, erfragt wurden.

Ergab die PSA-Wert Bestimmung einen Wert  $> 0,2$  ng/ml, lag ein PSA-Progress vor. Ein klinischer Progress wurde durch den Nachweis eines Lokalrezidivs bzw. einer Fernmetastase definiert.

Die Geschwindigkeit des PSA-Anstiegs auf  $> 0,2$  ng/ml in den Kontrolluntersuchungen lässt Rückschlüsse über die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs im Gegensatz zu einer Fernmetastase zu.

Je schneller der PSA-Anstieg erfolgte, umso wahrscheinlicher ist das Vorliegen einer Fernmetastase. Ist der Anstieg langsamer erfolgt, ist meist ein Lokalrezidiv die Ursache. Hierzu wird in der Literatur auch die PSA-Verdopplungszeit als Parameter für die Unterscheidung zwischen systemischer Progression und Lokalrezidiv verwendet. Dies wirkt sich auf die Therapie insofern aus, dass bei Lokalrezidiven eine Bestrahlung, bei Metastasen eine Hormonentzugstherapie eingeleitet werden kann [82,84].

Der zeitliche Abstand zwischen Diagnosestellung und dem Feststellen eines PSA-Progresses oder eines klinischen Rezidivs wird in vorliegender Arbeit Progressfreies Überleben genannt. Die biochemischen progressfreien Überlebensraten wurden in dieser Arbeit nach 2, 5 und 10 Jahren erhoben.

Für die progressfreien Überlebenszeiten standen uns die Daten von 5718 Patienten zu Verfügung.

## **2.6 Datenerfassung**

Alle Ergebnisse wurden in einer relationalen 4.0 Acces-Datenbank erfasst, die eigens für das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ konzipiert wurde. Bei nicht vollständiger Datenlage, d.h. unvollständig ausgefüllten Fragebögen, wurde dies vermerkt. Diese Ergebnisse waren nicht Teil unserer Auswertungen.



## 2.7 Statistik

Die Darstellung qualitativer Merkmale mit absoluten und relativen Häufigkeiten, wurde mittels der deskriptiven Analyse dargestellt. In Bezug auf die quantitativen Merkmale wurden Anzahl, Mittelwert, Median, Minimum und Maximum ermittelt.

Der Cochran-Mantel-Haenzel Test testet den Zusammenhang zwischen zwei dichotomen Variablen. Hierbei wird für den Einfluss einer kategorialen Kovariablen adjustiert. Dies hat den Sinn, den Einfluss der Kovariablen auf die mögliche Assoziation zu minimieren. Die zu prüfende Nullhypothese lautet: die beiden dichotomen Variablen sind unabhängig für jede Ausprägung der Kovariablen. Die Alternativhypothese lautet, dass zumindest in einer Ausprägung der Kovariablen eine Assoziation zwischen den beiden dichotomen Variablen besteht. Die progressfreien Überlebensraten wurden nach Kaplan Meier berechnet. Dort wurden die progressfreien Überlebenskurven der einzelnen Risikogruppen abhängig vom familiären Status und umgekehrt, miteinander verglichen. Die statistische Auswertung wurde mittels der statistischen Auswertungs-Software SAS (statistical analysis systems) Version 8.2 (SAS, Cary USA) durchgeführt.

### **3. Ergebnisse**

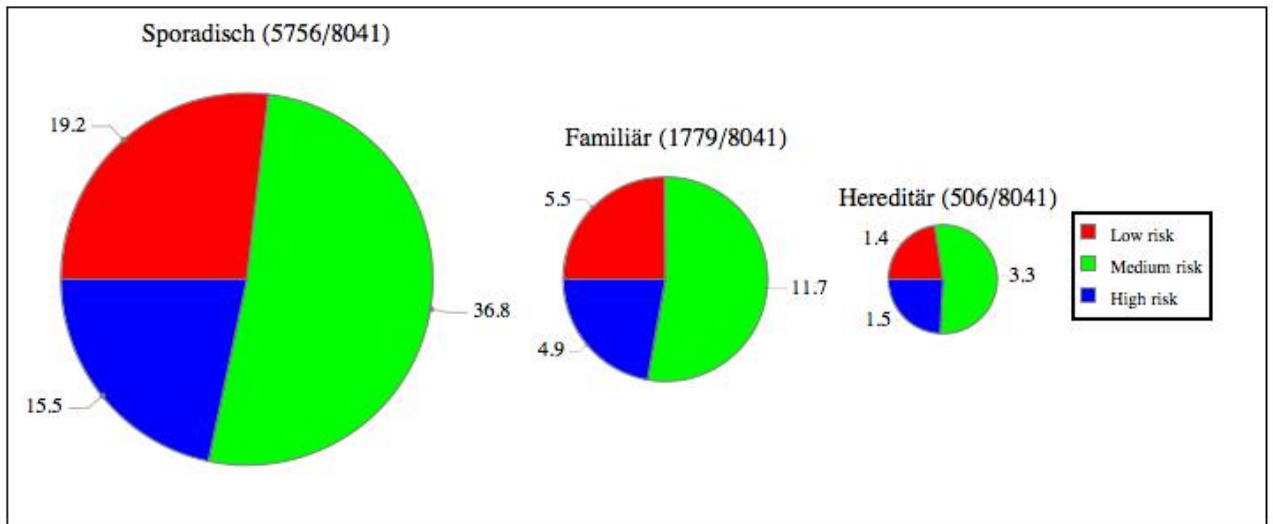
In vorliegender Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen familiärem Status, präoperativer Risikogruppe und klinischen Parametern beim Prostatakarzinom analysiert.

8041 Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten, konnten in diese Arbeit einbezogen werden. Die Patienten wurden hinsichtlich ihrer Risikogruppe (Risikogruppendifinition, siehe Material und Methoden 2.5) und ihres Status (Statusdefinition siehe Material und Methoden 2.3) eingeteilt und in Bezug auf Erkrankungsalter ( $</\geq$  65 Jahre) und Tumorausbreitung (Definition siehe Material und Methoden 2.3.3) analysiert. Die Analyse der biochemisch-progressfreien Überlebenszeit stellt einen weiteren Schwerpunkt dieser Arbeit dar. So wurden die Patienten hinsichtlich ihres Status und ihrer Risikogruppe in Zusammenhang zu dem progressfreien Überleben untersucht, wobei klinische Parameter wie Organbegrenzung, Lymphknotenbefall oder Stadien der lokal fortgeschrittenen Tumore (pT3b, pT4) in dieser Betrachtung ausschlaggebend waren. Die Frage der prognostischen Bedeutung der Familienanamnese wird jeweils in Abhängigkeit zur Risikogruppe und den einzelnen Statusgruppen betrachtet und hinsichtlich signifikanter Zusammenhänge verglichen. Die Darstellung erfolgt in Kaplan Meier Kurven und in Tabellen. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum für alle Patienten beläuft sich auf 4,4 Jahre. Die maximale Nachbeobachtungszeit liegt bei 18,2 Jahren. Die biochemisch progressfreien Überlebensraten (Definition siehe Material und Methoden 2.5) wurden nach 2, 5 und 10 Jahren erhoben.

#### **3.1 Deskriptive Analyse**

Die gesamten 8041 Patienten (nach radikaler Prostatovesikulektomie) konnten hinsichtlich Status und Risikogruppe in Abbildung1/Tabelle 1 eingeteilt werden. Von ihnen wiesen 5756 (71.6%) Patienten einen sporadischen Status, 1779 (22.1%) einen familiären Status und 506 (6.3%) Patienten einen hereditären Status auf. Teilt man die Gesamtzahl der Patienten in Risikogruppen ein, ergibt sich folgendes Bild: in der low risk Gruppe sind 2100 (26.1%) der Patienten, in der

intermediate risk Gruppe sind es 4149 (51.9%) und in der high risk Gruppe 1772 (22.0%) Patienten. Anhand der Darstellung in Abbildung 1 lässt sich gut erkennen, dass die farbige unterlegten Proportionen der Risikogruppen in allen drei Feldern der verschiedenen Statureinteilungen ähnlich sind. Es ist ersichtlich, dass die Familienanamnese wenig Einfluss auf die Proportionen der Risikogruppenverteilung hat.



**Abb. 1: 8041 Patienten, eingeteilt nach Risikogruppen (high, medium, low) und Status (sporadisch, familiär, hereditär)**

**Tab.1: 8041 Patienten, eingeteilt nach Risikogruppen (high, medium, low) und Status (sporadisch, familiär, hereditär)**

Risikogruppe	Status			Total
	Sporadisch	Familiär	Hereditär	
Low risk n= 2100	19.2% n=1545	5.5% n=442	1.4% n=113	26.1% n=2100
Intermediate risk	36.8% n=2961	11.7% n=941	3.3% n=267	51.9% n=4169
High risk	15.5% n=1250	4.9% n=396	1.6% n=126	22.0% n=1772
Total	71.6% n=5756	22.1% n=1779	6.3% n=506	100% n=8041

### 3.1.1 Altersdifferenzierung

In vorliegender Studie wurde die Abhängigkeit des Erkrankungsalters bezüglich des Status überprüft. Im Cochran-Mantel-Haenszel Test ergibt sich bei der Adjustierung auf Status und Alter ein signifikanter Zusammenhang ( $p < 0.001$ ). Der Unterschied zwischen dem sporadischen und dem familiären/hereditären Status wird auch in Tabelle 2 deutlich. So sind bei den familiären/hereditären Patienten in den jeweiligen Risikogruppen die Anteile der Patienten die jünger als 65 Jahre sind um ca. 5-10% größer als in der sporadischen Gruppe. In der Gruppe der familiären/hereditären Patienten erkrankten somit signifikant mehr Probanden vor dem 65. Geburtstag im Vergleich zu den sporadischen Patienten.

Testet man den Zusammenhang zwischen Risikogruppe und Alter zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0.412$ ).

**Tab. 2: Anteil der Patienten jünger 65 Jahre in den Risikogruppen bezogen auf den Status**

Risikogruppe	Status		
	Sporadisch	Familiär	Hereditär
Low risk	49.3% (762/1545)	57.0% (252/442)	54.0% (61/113)
Intermediate risk	46.7% (1383/2961)	56.3% (530/941)	55.1% (147/267)
High risk	47.9% (599/1250)	56.6% (224/396)	53.2% (67/126)

### 3.1.2 Tumorausbreitung

Ob sich ein Zusammenhang zwischen Status und Tumorausbreitung zeigen lässt, wurde in den folgenden 3 Tabellen veranschaulicht. Hierbei ist die Frage ob sich ein signifikanter Einfluss der Familienanamnese auf das Tumorwachstum nachweisen lässt von großer Bedeutung. Der Zusammenhang von Risikogruppe und Tumorausbreitung wurde ebenfalls getestet. Die Tumorausbreitung im

Operationspräparat (radikale Prostatektomie und Lymphadenektomie) wurde mittels einer Kombination aus T- und N-Stadium ausgewertet (Definition siehe Material und Methoden 2.4.3)

**Tab.3: prozentualer Anteil der organbegrenzten Tumore in den Risikogruppen bezogen auf den Status**

Risikogruppe	Status		
	sporadisch	familiär	hereditär
Low risk	88.7% (1066/1202)	86.8% (321/370)	84.0% (84/100)
Intermediate Risk	61.2% (1471/2403)	63.7% (510/801)	60.3% (146/242)
High risk	33.1% (354/1069)	32.6% (115/353)	27.9% (31/111)

Analysiert man die Verteilung der Organbegrenzung, scheint diese vom Status unabhängig zu sein. Wendet man den Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf den Zusammenhang von Tumorausbreitung und Statusvariable an, adjustiert für die Risikogruppe, ergibt sich ein p-Wert von  $p=0.524$ . Dies ergibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den Statusvariablen und der Tumorausbreitung. Für die Betrachtung der einzelnen Risikogruppen zwischen Tumorausbreitung und Status kann kein Zusammenhang nachgewiesen werden.

Justiert man den Cochran-Mantel-Haenszel-Test für die Statusvariable, bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Tumorausbreitung und Risikogruppe, ergibt sich ein p-Wert von  $p<0.001$ , was auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen Tumorausbreitung und Risikogruppe hinweist.

**Tab.4: prozentualer Anteil der positiven Lymphknoten (pN1) in den Risikogruppen bezogen auf den Status**

Risikogruppe	Status		
	sporadisch	familiär	hereditär
Low risk	1.2% (15/1231)	1.8% (6/343)	2.1% (2/95)
Intermediate risk	6.9% (181/2634)	5.2% (43/821)	8.6% (21/244)
High risk	24.9% (290/1166)	23.4% (85/364)	26.3% (31/118)

Die Untersuchung ob es einen Zusammenhang zwischen Lymphknotenbefall und Risikogruppe gibt, erweist sich im Cochran-Mantel-Haenszel-Test als positiv. Der p-Wert beträgt  $p < 0.001$ , was den Signifikanz Nachweis erbringt. Die Prozentzahlen in Tabelle 4 weisen ebenfalls deutlich auf diesen Zusammenhang hin, wobei die Werte in der high risk Gruppe mit 23,4-26,3%, im Gegensatz zur intermediate risk Gruppe mit 5,2–8,6% und low risk Gruppe mit 1,2-2,1% deutlich anstiegen.

Überprüft man die Abhängigkeit von Lymphknotenbefall und Statusvariable ergibt sich ein p-Wert von  $p < 0.992$ . Ein Zusammenhang zwischen Status und Lymphknotenbefall kann somit nicht nachgewiesen werden.

**Tab.5: Anteil der lokal fortgeschrittenen Tumoren (pT3b, pT4;) in den verschiedenen Risikogruppen bezogen auf den Status**

Risikogruppe	Status		
	sporadisch	familiär	hereditär
Low risk	1.9% (29/1496)	1.9% (8/426)	1.8% (2/113)
Intermediate risk	12.6% (353/2811)	10.4% (93/891)	15.8% (40/253)
High risk	32.8% (358/1091)	30.7% (108/352)	31.7% (33/104)

In Tabelle 5 wird der Zusammenhang zwischen fortgeschrittenen Tumoren und Risikogruppen deutlich. In der high risk Gruppe verdoppeln sich die Zahlen der lokal fortgeschrittenen Tumoren im Gegensatz zur intermediate risk Gruppe mit 10,4 -15,8% auf 30,7-32,8% in den verschiedenen Statusgruppen. Adjustiert man den Cochran-Mantel-Haenszel-Test in Bezug auf Tumorausbreitung und Risikogruppe, ergibt sich ein p-Wert von  $p < 0.001$  und beweist signifikant die Abhängigkeit der Parameter.

Wiederum getestet auf die Statusabhängigkeit und die Menge der lokal fortgeschrittenen Tumoren, erhält man einen p-Wert von  $p = 0.524$ . Somit kann kein Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Status und Anteil der organüberschreitenden Tumoren erbracht werden.

## **3.2 Überlebenszeitanalyse**

Alle Patienten wurden hinsichtlich des progressfreien Überlebens nachbeobachtet. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 4,4 Jahre, der maximale Nachbeobachtungszeitraum 18,2 Jahre. Die biochemisch progressfreien Überlebensraten wurden nach 2, 5 und 10 Jahren erhoben.

In Teil 3.2.1 wird jeweils der Einfluss der Risikogruppe oder des familiären Status, unabhängig voneinander, auf das progressfreie Überleben ermittelt.

In den Teilen 3.2.2 und 3.2.3 werden die Einflüsse der Risikogruppen und der familiären Statusgruppen, in Abhängigkeit voneinander, in Auswirkung auf das progressfreie Überleben analysiert.

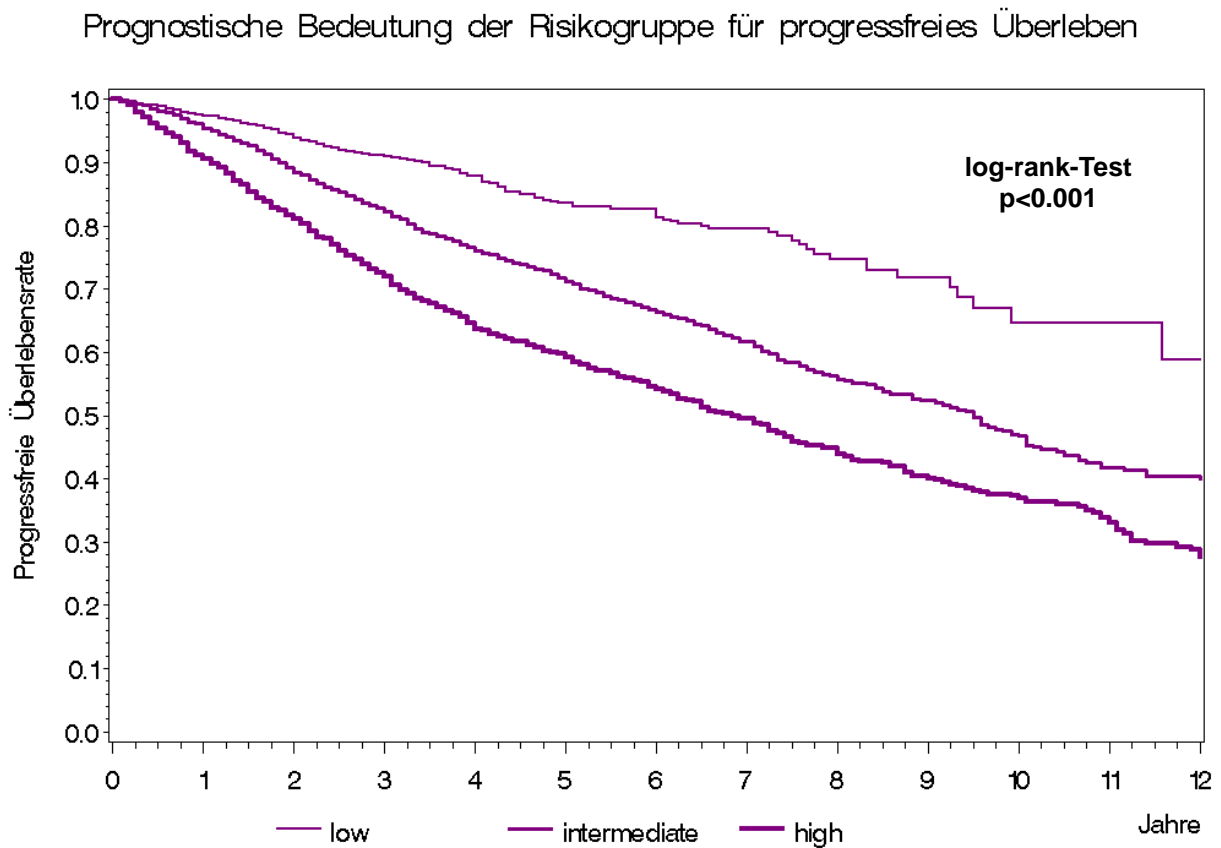
### **3.2.1 Progressfreie Überlebensraten**

Folgende Tabellen und Abbildungen stellen die progressfreien Überlebenszeiten für alle Patienten, eingeteilt in Risikogruppen (Abb.2, Tab.6) oder Statusgruppen (Abb.3, Tab.7), unabhängig voneinander dar.

In Abbildung 2 und Tabelle 6 wird der Einfluss der 3 Risikogruppen auf das progressfreie Überleben gezeigt. Die Darstellung erfolgt in Kaplan-Meier-Kurven.

Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p < 0.001$ ) zwischen

allen Risikogruppen und dem progressfreien Überleben. Die progressfreien 5-Jahres Überlebensraten (siehe Tabelle 6) sind in der low risk Gruppe mit 83,7% am höchsten. In der intermediate risk Gruppe liegen sie bei 71,2% und für die high risk Gruppe liegt der Wert am niedrigsten, bei 59,2%. Die 10 Jahresraten korrelieren mit diesen Ergebnissen: low risk Gruppe: 64,7%; intermediate risk Gruppe: 46,7%; high risk Gruppe: 37,0%.



**Abb. 2: Progressfreies Überleben und der Einfluss der 3 Risikogruppen low, intermediate, high**

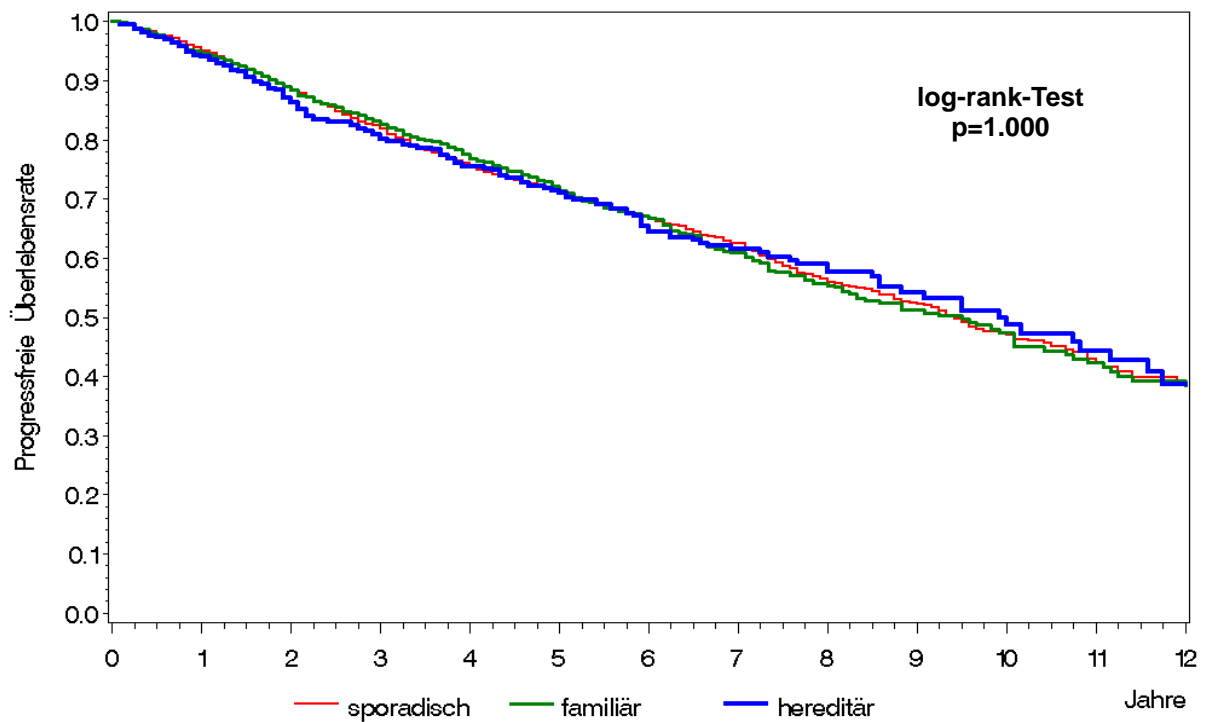


**Tab. 6: Progressfreie Überlebensraten in den 3 Risikogruppen mit 95% Konfidenzintervall**

<b>Progressfreie Überlebensraten (95% Konfidenzintervall)</b>			
<b>Risikogruppe</b>	<b>2 Jahre</b>	<b>5 Jahre</b>	<b>10 Jahre</b>
Low risk	94.0% (92.8;95.0)	83.7% (81.1;85.9)	64.7% (55.6;72.3)
Intermediate risk	88.5% (87.4;89.5)	71.2% (69.3;72.9)	46.7% (43.4;50.0)
High risk	81.1% (79.1;83.0)	59.2% (56.3;61.9)	37.0% (33.4;40.6)

Analysiert man den Zusammenhang zwischen Status und progressfreiem Überleben in 3 Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 3, zeigt sich keine Abhängigkeit ( $p=1.000$ ). Betrachtet man die progressfreien 5-Jahres Überlebensraten in der Tabelle 7, so ist ebenfalls keine Abhängigkeit des progressfreien Überlebens vom Status nachweisbar. In der 5-Jahres progressfrei Überlebensrate ergibt sich für den hereditären Status 71,0%, den familiären Status 71,4% und den sporadischen Status 70,9%. Auch die Ergebnisse der 10 Jahres progressfreien Überlebensrate spiegeln wieder, dass kein statistisch relevanter Zusammenhang der beiden Parameter besteht. Die sporadische Gruppe liegt hier bei 47,0%, die familiäre bei 47,5% und die hereditäre Gruppe bei 48,7%.

Prognostische Bedeutung der Familienanamnese für progressfreies Überleben



**Abb. 3: Progressfreies Überleben und der Einfluss der 3 Statusgruppen sporadisch, familiär, hereditär**

**Tab. 7: Progressfreie Überlebensraten (95% Konfidenzintervall) nach Kaplan-Meier in den verschiedenen Statusgruppen**

Progressfreie Überlebensraten (95% Konfidenzintervall)			
Status	2 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
sporadisch	88.3% (87.3;89.2)	70.9% (69.3;72.5)	47.0% (43.9;49.9)
familiär	88.4% (86.7;90,0)	71.4% (68.6;74.0)	47,5% (42.6;52.2)
hereditär	86,4% (82.8;89.3)	71.0% (66.1;75.4)	48.7% (41.1;55.9)

### 3.2.2 Prognostische Bedeutung der Familienanamnese abhängig von der Risikogruppe

#### 3.2.2.1 low risk Gruppe

In der low risk Gruppe ergeben die Zahlen zum progressfreien Überleben in Abhängigkeit vom Status keine signifikanten Unterschiede ( $p=0.821$ ). In der 5-Jahres progressfreien Überlebensrate betragen in der sporadischen und familiären Gruppe die Werte jeweils 83,8%. In der hereditären Gruppe ist dieser Wert minimal geringer, bei 82,5%. In der 10-Jahres Überlebensrate ergeben sich für die low risk Gruppe folgende Werte: sporadischer Status 63,6%, familiärer Status 70,7%, hereditärer Status 68,6%.

Prognostische Bedeutung der Familienanamnese bei low risk Patienten für progressfreies Überleben

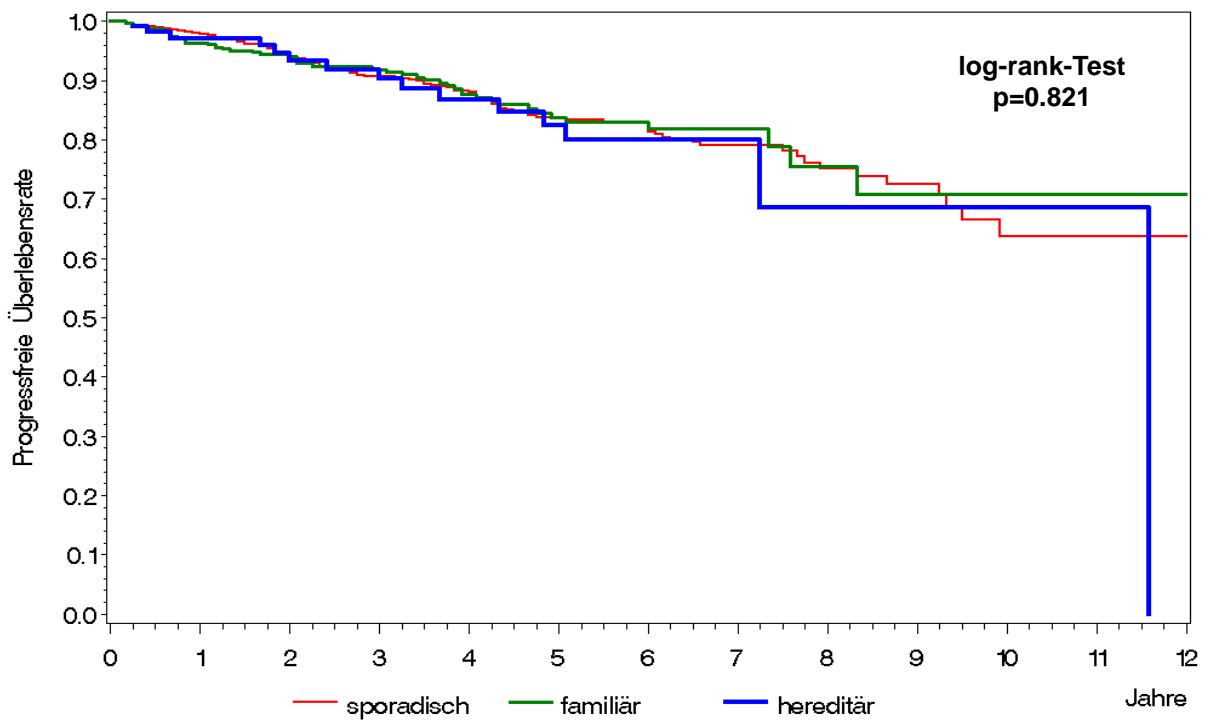


Abb. 4: Bedeutung der Familienanamnese auf das progressfreie Überleben für die low risk Gruppe

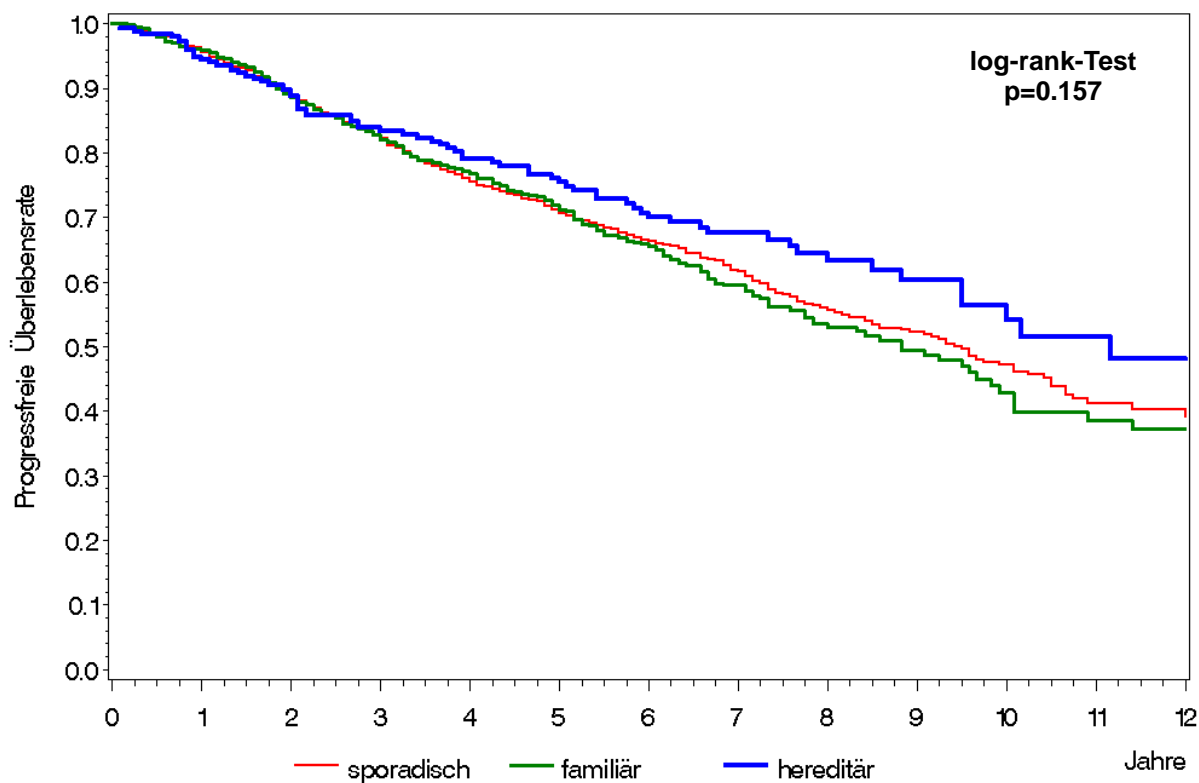
**Tab. 8: Progressfreie Überlebensraten nach Kaplan-Meier (95% Konfidenzintervall) in den 3 Statusgruppen für die low risk Gruppe**

<b>Progressfreie Überlebensraten (95% Konfidenzintervall)</b>			
<b>Status</b>	<b>2 Jahre</b>	<b>5 Jahre</b>	<b>10 Jahre</b>
sporadisch	94.0% (92.5;95.2)	83.8% (80.7;86.4)	63.6% (52.8;72.6)
familiär	94.1% (91.2;96.0)	83.8% (78.3;88.0)	70.7% (55.7;81.5)
hereditär	93.3% (85.6;97.0)	82.5% (70.4;89.9)	68.6% (40.6;85.4)

### **3.2.2.2 Intermediate risk Gruppe**

Analysiert man die Kaplan-Meier Kurven (Abbildung 5) für die intermediate risk Gruppe bezüglich eines Zusammenhangs von Familienanamnese und progressfreiem Überleben, so fällt eine, für die Patienten mit hereditärem Status etwas höhere progressfreie 5-Jahres Überlebensrate mit 75,4 % im Gegensatz zu der sporadischen Gruppe mit 70.6% auf. Auch in der 10 Jahres Betrachtung ist dieser Trend zu beobachten. Die hereditäre Gruppe liegt hier bei 54,2%, die sporadische Gruppe bei 47.1%. Allerdings ist dies nicht statistisch signifikant. Der p-Wert beträgt  $p=0.157$ , sodass von keiner signifikanten Abhängigkeit ausgegangen werden kann.

Prognostische Bedeutung der Familienanamnese bei intermediate risk Patienten für progressfreies Überleben



**Abb. 5: Bedeutung der Familienanamnese in Bezug auf das progressfreie Überleben für die intermediate risk Gruppe**

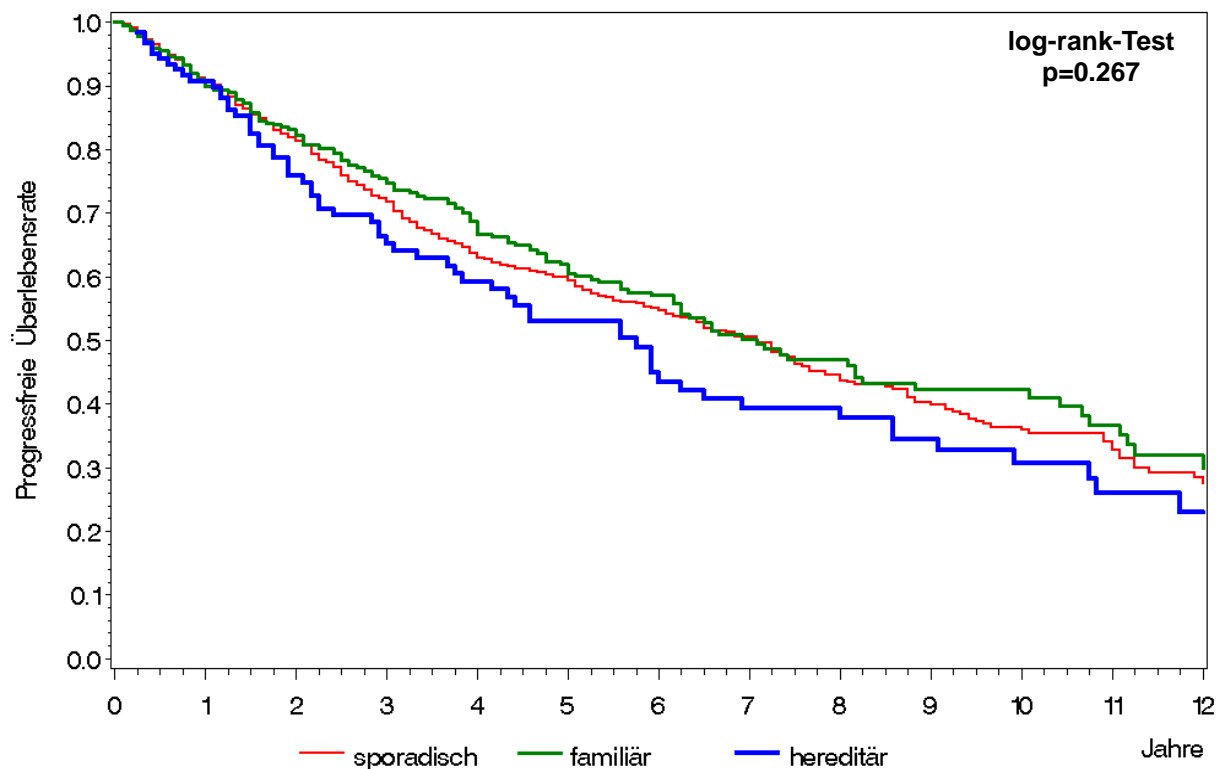
**Tab. 9: Progressfreie Überlebensraten nach Kaplan-Meier (95% Konfidenzintervall) in den 3 Statusgruppen für die intermediate risk Gruppe**

Progressfreie Überlebensraten (95% Konfidenzintervall)			
Status	2 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
sporadisch	88.4% (87.1;89.6)	70.6% (68.4;72.8)	47.1% (42.9;51.2)
familiär	88.6% (86.1;90.6)	71.2% (67.3;74.6)	42.9% (36.2;49.5)
hereditär	88.7% (84.0;92.1)	75.4% (68.9;80.8)	54.2% (43.7;63.5)

### 3.2.2.3 High risk Gruppe

Die Überlebensraten in der high risk Gruppe weisen in Bezug auf die Statusabhängigkeit keine signifikanten Unterschiede auf ( $p=0.267$ ). Die Tendenz einer etwas erhöhten Rate (siehe Tabelle 10) von 42,4%, erweist sich in der familiären Gruppe bei der 10-Jahres Überlebensrate, im Gegensatz zu 35,9% bei der sporadischen Gruppe und 30,7% bei der hereditären Gruppe. In der 5-Jahres progresssfreien Überlebensrate betragen die Werte für die high risk Gruppe: sporadischer Status 59,4%, familiärer Status 60,6%, hereditärer Status 52,9%.

Prognostische Bedeutung der Familienanamnese bei high risk Patienten für progressfreies Überleben



**Abb.6: Bedeutung der Familienanamnese auf das progressfreie Überleben für die high risk Gruppe.**

**Tab.10: Progressfreie Überlebensraten nach Kaplan-Meier mit 95% Konfidenzintervall in den 3 Statusgruppen für die high risk Gruppe**

<b>Progressfreie Überlebensraten (95% Konfidenzintervall)</b>			
<b>Status</b>	<b>2 Jahre</b>	<b>5 Jahre</b>	<b>10 Jahre</b>
sporadisch	81.4% (78.9;83.6)	59.4% (56.0;62.6)	35.9% (31.4;40.4)
familiär	82.2% (77.7;85.8)	60.6% (54.5;66.1)	42.4% (35.0;49.5)
hereditär	75.8% (66.6;82.7)	52.9% (42.3;62.5)	30.7% (20.5;41.4)

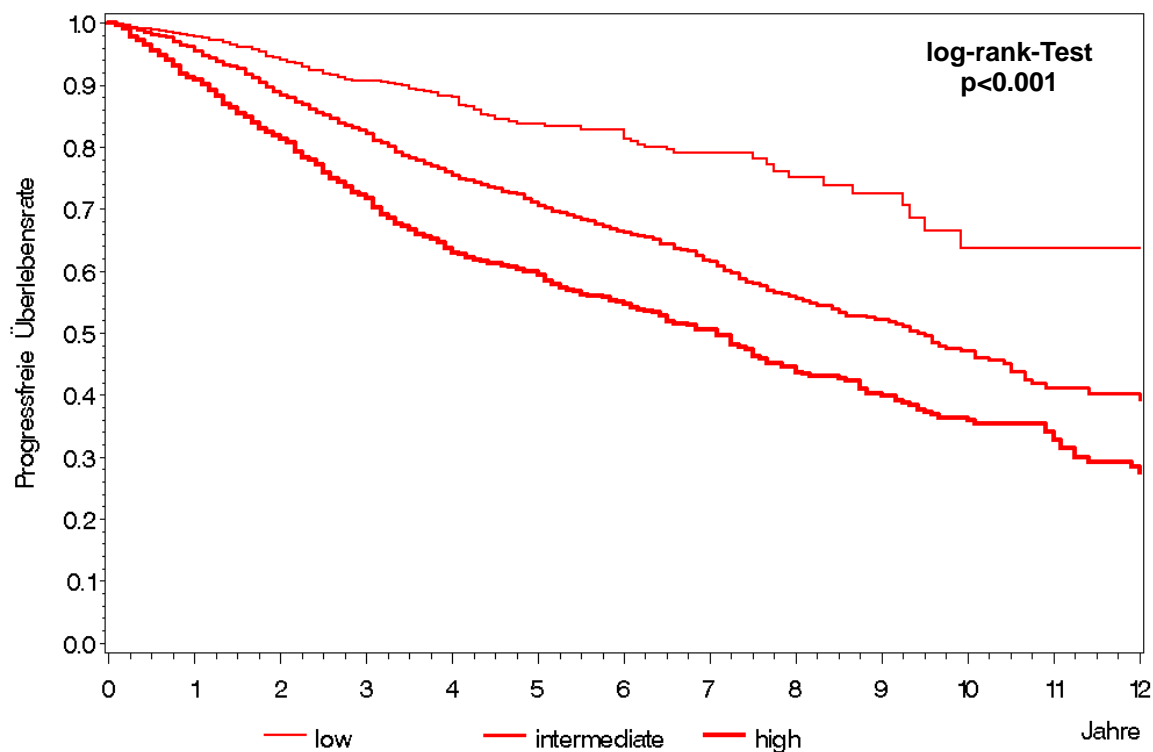
### **3.2.3 Prognostische Bedeutung der Risikogruppe abhängig vom Status**

Die Analyse der prognostischen Bedeutung der Risikogruppe in Abhängigkeit von den Statusgruppen wurde bezüglich des progressfreien Überlebens durchgeführt.

#### **3.2.3.1 sporadischer Status**

Die Gruppe des sporadischen Status weist innerhalb der Risikogruppen deutliche Unterschiede der Überlebensraten auf. Besonders bei den 10-Jahres Überlebensraten (siehe Tabelle 11) fallen die niedrigen Zahlen der high risk Gruppe bei 35,9% im Gegensatz zur intermediate Gruppe mit 47,1% und der low risk Gruppe mit 63.6 % auf. Diese Tendenz ist auch schon nach 2 Jahren zu beobachten, wohingegen nach 5 Jahren eine deutlichere Differenz festgestellt werden kann. Der p-Wert beträgt  $p < 0.001$ , sodass ein signifikanter Zusammenhang für alle Risikogruppen bei sporadischen Patienten in der progressfreien Überlebenszeit nachgewiesen werden kann.

Prognostische Bedeutung der Risikogruppe bei sporadischen Patienten für progressfreies Überleben



**Abb.7: Einfluss der Risikogruppe auf das progressfreie Überleben in der sporadischen Statusgruppe**

**Tab.11: Progressfreie Überlebensraten nach Kaplan Meier mit 95% Konfidenzintervall bei sporadischen Patienten in den verschiedenen Risikogruppen**

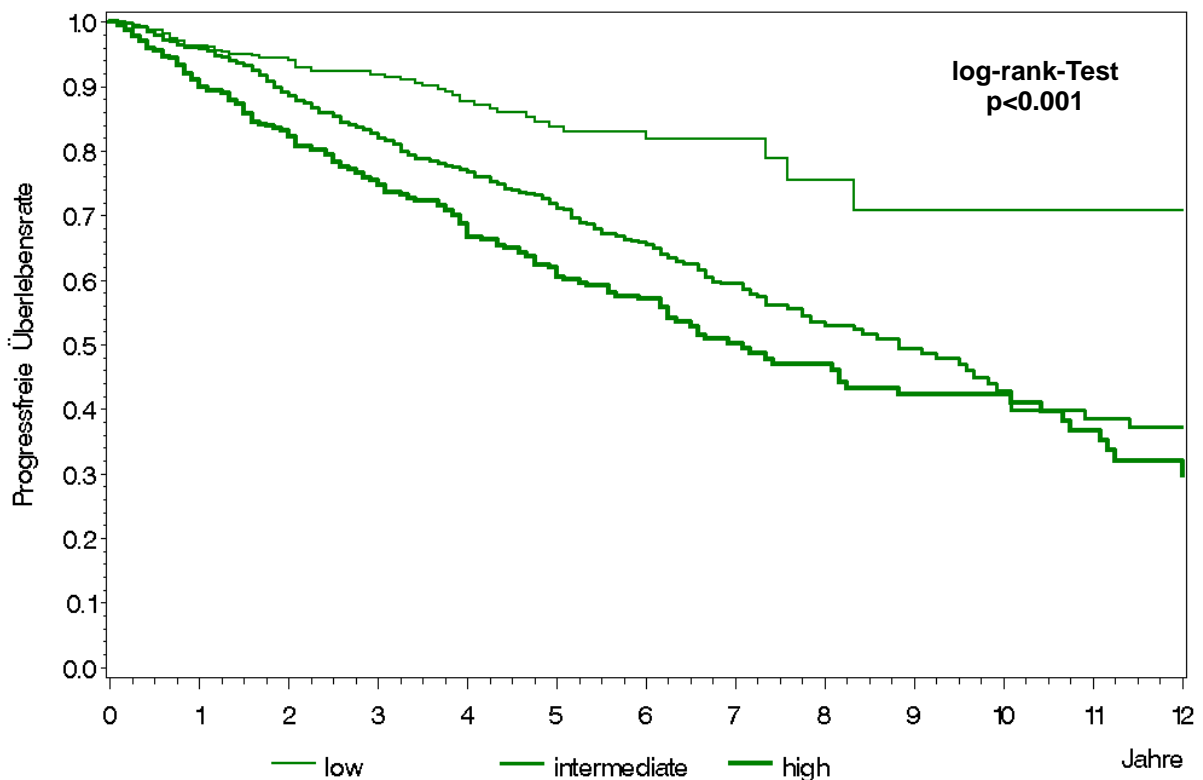
Progressfreie Überlebensraten (95% Konfidenzintervall)			
Risikogruppe	2 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Low risk	94.0% (92.5;95.2)	83.8% (80.7;86.4)	63.6% (52.8;72.6)
Intermediate risk	88.4% (87.1;89.6)	70.6% (68.4;72.8)	47.1% (42.9;51.2)
High risk	81.4% (78.9;83.6)	59.4% (56.0;62.6)	35.9% (31.4;40.4)



### 3.2.3.2 familiärer Status

In der familiären Gruppe bestätigt sich der Zusammenhang zwischen Risikogruppe und progressfreiem Überleben ( $p < 0.001$ ). Hier beträgt die 10-Jahres Überlebensrate (siehe Tabelle 12) bei low risk Patienten 70,7%, bei intermediate risk Patienten 42,9% und bei high risk Patienten 42,4%. Intermediate und high risk Gruppe sind also in der 10-Jahres Betrachtung der familiären Patienten nahezu identisch. In der 5-Jahres Überlebensrate beträgt der Unterschied zwischen intermediate risk und high risk Gruppe eine höhere Differenz: intermediate risk Gruppe: 71,2%; high risk Gruppe: 60,6%).

Prognostische Bedeutung der Risikogruppe bei familiären Patienten für progressfreies Überleben



**Abb. 8: Einfluss der Risikogruppe auf das progressfreie Überleben bei den familiären Patienten**

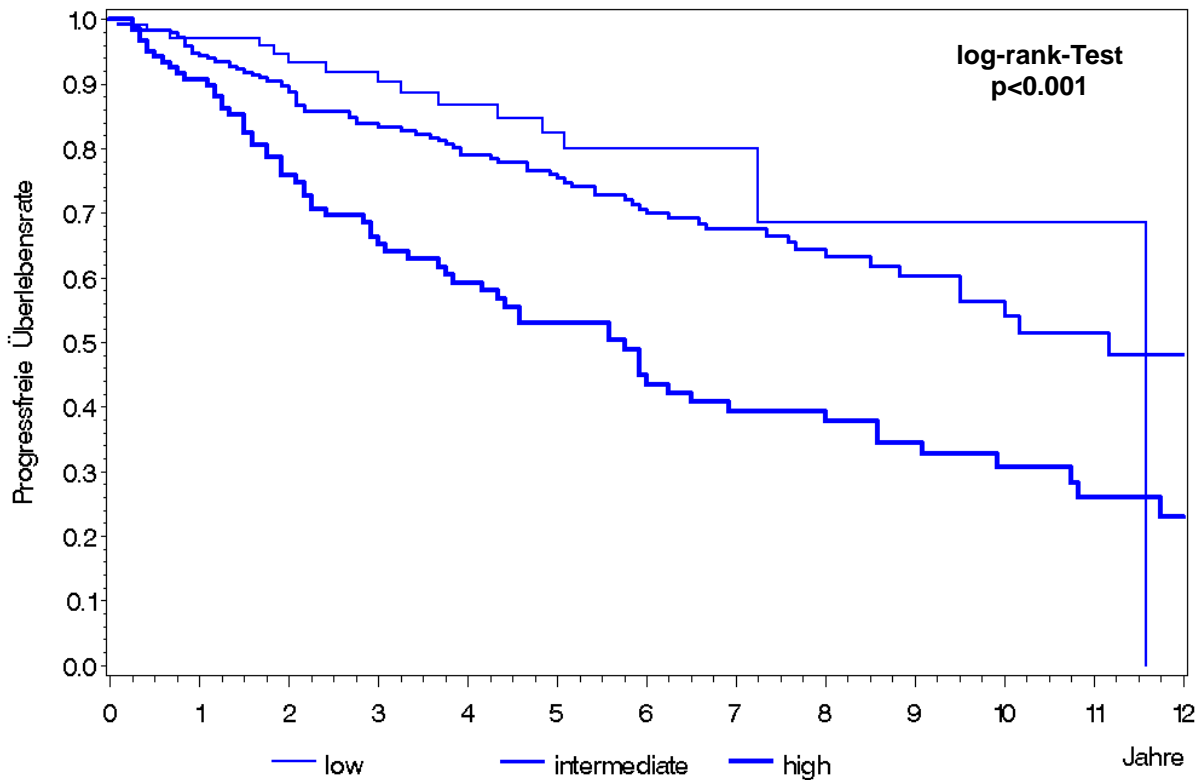
**Tab.12: Progressfreie Überlebensraten bei familiären Patienten in den verschiedenen Risikogruppen**

<b>Progressfreie Überlebensraten (95% Konfidenzintervall)</b>			
<b>Risikogruppe</b>	<b>2 Jahre</b>	<b>5 Jahre</b>	<b>10 Jahre</b>
Low risk	94.1% (91.2;96.0)	83.8% (78.3;88.0)	70.7% (55.7;81.5)
Intermediate risk	88.6% (86.1;90.6)	71.2% (67.3;74.6)	42.9% (36.2;49.5)
High risk	82.2% (77.7;85.8)	60.6% (54.5;66.1)	42.4% (35.0;49.5)

### **3.2.3.3 Hereditärer Status**

Bei der Analyse der hereditären Gruppe ergibt sich ein einheitlich, signifikantes Bild bezüglich der Verteilung der Überlebensraten. So sind nach 10 Jahren die Überlebensraten bei der low risk Gruppe bei 68,6%. In der intermediate risk Gruppe beträgt der Wert 54,2% und in der high risk Gruppe 30,7%. Der Zusammenhang von Risikogruppe und Überlebensraten wird auch für die hereditären Patienten statistisch signifikant ( $p < 0.001$ ) erbracht.

Prognostische Bedeutung der Risikogruppe bei hereditären Patienten für progressfreies Überleben



**Abb. 9: Einfluss der Risikogruppe auf das progressfreie Überleben bei den hereditären Patienten**

**Tab.13: Progressfreie Überlebensraten nach Kaplan Meier (95% Konfidenzintervall) bei hereditären Patienten in den verschiedenen Risikogruppen**

Risikogruppe	Progressfreie Überlebensraten (95% Konfidenzintervall)		
	2 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Low risk	93.3% (85.6;97.0)	82.5% (70.4;89.9)	68.6% (40.6;85.4)
Intermediate risk	88.7% (84.0;92.1)	75.4% (68.9;80.8)	54.2% (43.7;63.5)
High risk	75.8% (66.7;82.7)	52.9% (42.3;62.5)	30.7% (20.5;41.4)

### 3.2.4 Hazard Regressionsanalyse für die biochemisch progressfreie Überlebenszeit

In der multiplen proportionalen Hazard Regressionsanalyse mit Backward Elimination (Selektionslevel 5%) wurde gleichzeitig der Einfluss des familiären Status und der Risikogruppe für das biochemisch rezidivfreie Überleben ausgewertet. Sporadische Patienten (HR 1.0, 95% KI [0.9;1.2]) und familiäre Patienten (HR 1.0, 95% KI [0.9;1.2]) hatten ein ähnliches Risiko wie hereditäre Patienten ( $p=0.954$ ) einen biochemischen Progress zu erleiden (Tab. 14a). Patienten der intermediate risk Gruppe hatten ein zweimal so großes (HR 2.0, 95% KI [1.7;2.3]) und Patienten der high risk Gruppe ein dreimal so großes Risiko (HR 3.0, 95% KI [2.6;3.5]) einen biochemischen Progress zu bekommen wie die Patienten der low risk Gruppe ( $p<0.001$ ).

**Tab. 14a: Hazard Regressionsanalyse für das biochemisch rezidivfreie Überleben bei dem gleichzeitigen Betrachten von Status und Risikogruppen**

Prognosefaktor	HR	95% KI	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Risikogruppe</b>			
Intermediate vs. low	2.0	[1.7; 2.3]	<0.001
High vs. low	3.0	[2.6; 3.5]	
<b>Status</b>			
Sporadisch vs. hereditär	1.0	[0.9; 1.2]	0.954
Familiär vs. hereditär	1.0	[0.9; 1.2]	

HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; Chi-Quadrat-Test <sup>a</sup>

Wertet man den Zusammenhang zwischen familiärem Status und Risikogruppe bezüglich des progressfreien Überlebens in der multiplen proportionalen Hazard Regressionsanalyse mit Backward Elimination (Selektionslevel 5%) aus (Tab. 14b), ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang ( $p=0.199$ ). Auch die Abbildungen 4-6 bestätigen dieses Ergebnis.

**Tab. 14b: Hazard Regressionsanalyse für das biochemisch rezidivfreie Überleben bei Betrachtung von Risikogruppe und Status und der Interaktion beider Parameter**

<b>Prognosefaktor</b>	<b>HR</b>	<b>95% KI</b>	<b>p-Wert <sup>a</sup></b>
<b>Risikogruppe</b>			
Intermediate vs. low	1.4	[0.8; 2.5]	<0.001
High vs. low	3.0	[1.7; 5.3]	
<b>Status</b>			
Sporadisch vs. hereditär	0.8	[0.5; 1.4]	0.812
Familiär vs. hereditär	0.8	[0.5; 1.4]	
<b>Interaktive Risikogruppe und Status</b>			
Intermediate sporadisch vs. low hereditär	1.4	[0.8; 2.6]	0.199
Intermediate familiär vs. low hereditär	1.5	[0.8; 2.8]	
High sporadisch vs. low hereditär	1.0	[0.6; 1.8]	
High familiär vs. low hereditär	1.0	[0.5; 1.8]	

HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; Chi-Quadrat-Test <sup>a</sup>

## 4. Diskussion

In vorliegender Arbeit wird der wichtige und interessante Punkt in der Prostatakrebsforschung analysiert, ob ein Zusammenhang zwischen Familienanamnese, klinischen Parametern und Risikogruppen besteht. Eine Hauptfrage ist hierbei ob das familiäre Prostatakarzinom einen anderen klinischen Verlauf zeigt, als das sporadische Prostatakarzinom. Es wurden klinische Parameter wie Erkrankungsalter und Tumorausbreitung (Organbegrenzung, Lymphknoteninfiltration, lokal fortgeschrittene Tumore = Samenblaseninfiltration), in Bezug zu Status und Risikogruppe geprüft. In der Überlebenszeitanalyse wurde die Abhängigkeit der Risikogruppe für das progressfreie Überleben ermittelt. Auch der familiäre Status wurde hinsichtlich der progressfreien Überlebenszeit ausgewertet. Die Zusammenhänge für das progressfreie Überleben, in Abhängigkeit der Status- und Risikogruppen voneinander zu überprüfen war Schwerpunkt dieser Arbeit. In Überlebenszeitanalysen mit einem durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 4,4 Jahren (maximale Nachbeobachtungszeit: 18,2 Jahre), wurden die biochemisch progressfreien Überlebenszeiten (Definition siehe Material und Methoden 2.5) nach 2, 5 und 10 Jahren erhoben. In vorliegender Studie konnten die Daten von 8041 Patienten ausgewertet werden. Für die progressfreien Überlebenszeiten standen die Daten von 5718 Patienten zu Verfügung. Diese Anzahl an nachbeobachteten Patienten stellt zum jetzigen Zeitpunkt das größte, auf Familienanamnese basierende, Kollektiv dar.

In Abhängigkeit von ihrer Familienanamnese wurden die Patienten in drei Statusgruppen unterteilt. Die Statusinteilung erfolgte nach Carter [20] (siehe Material und Methoden 2.2.2): 506 Patienten (6,3%) wurden in die hereditäre Gruppe aufgenommen, 1779 Patienten (22,1%) in die familiäre Gruppe. In die sporadische Gruppe wurden alle weiteren 5756 (71,6 %) Patienten einbezogen.

Die Einteilung in Risikogruppen in vorliegender Arbeit basiert auf den anerkannten präoperativen Parametern (PSA-Wert, Gleason Score und Tumorstadium) und erfolgt nach der von D'Amico et al. [28,29] eingeführten Definition (siehe Material und Methoden 2.4). Das gesamte Patientenkollektiv teilt sich in 26,1% low risk Gruppe, 51,85 % intermediate risk Gruppe und 22,0 % high risk Gruppe auf.

In unserer Studie wurde das Patientenalter bei Diagnosestellung in Bezug zum familiären Status und der Risikogruppe untersucht. Hierbei wurde der Anteil der Patienten, die bei Erstdiagnose eines PCA jünger als 65 Jahre alt waren, hinsichtlich Risikogruppen und familiärem Status eingeteilt. Es zeigte sich, dass die familiären und hereditären Patienten eine größere Anzahl jüngerer Patienten (unter 65 Jahren) aufweisen, als die sporadische Gruppe. In der hereditären Gruppe beträgt die Anzahl der Patienten unter 65 Jahren in den 3 Risikogruppen 53.0-55.1%. Die sporadische Gruppe weist in den 3 Risikogruppen 46.7-49.3% Patienten unter 65 Jahren auf. Der Unterschied zwischen familiärem und sporadischem Status ist am größten, denn in der familiären Gruppe sind 56.3-57.0% der Patienten unter 65 Jahre alt. Die Abhängigkeit von einem früheren Diagnosealter und der familiären Statusgruppe war in unserer Arbeit signifikant ( $p < 0.0001$ ). Die Patienten mit familiärer Familienanamnese sind bei Diagnosestellung im Schnitt 1-2 Jahre jünger, als Patienten ohne Familienanamnese. Ein Zusammenhang zwischen den einzelnen Risikogruppen und dem Erkrankungsalter konnte in vorliegender Arbeit nicht festgestellt werden ( $p = 0.42$ ).

Das Alter bei der Diagnosestellung bei familiären und sporadischen Patienten wurde in mehreren Studien untersucht [11,107,108]. Die Ergebnisse sind hier einheitlich was das frühere Erkrankungsalter bei familiären PCAs betrifft:

2002 führten Bratt et al. [11] eine Studie in der schwedischen Population durch. Dabei wurden die Daten von sporadischen und hereditären Patienten, die an einem PCA erkrankt waren, hinsichtlich klinischer Parameter und Follow-Up ausgewertet. 201 Patienten aus 62 Familien, die nach Carter [20] den Hereditätskriterien entsprachen, wurden mit 402 sporadischen Patienten-Kontrollen aus dem schwedischen nationalen Krebsregister verglichen. Diese Gruppen wurden hinsichtlich Alter und Kalenderjahr der Diagnose gematcht. Das Durchschnittsalter der hereditären Patienten lag hier bei 68,2 Jahren, was im Durchschnitt 6 Jahre jünger ist als das Durchschnittsalter von PCA Patienten in der schwedischen Bevölkerung [11].

Valeri et al. [108] beschrieben in ihrer Studie von 2000 den früheren Erkrankungsbeginn in hereditären Familien. Hierbei wurden die klinischen Daten Alter, klinisches Stadium, PSA -Wert und Tumor Grad bei Diagnose verglichen.

801 PCA-Patienten wurden von Juli 1994 bis Juni 1997 in drei Universitätskliniken Frankreichs therapiert und in die Studie aufgenommen. Eingeteilt wurden sie in die Statusgruppen familiär mit Hereditätskriterien (=hereditär), familiär ohne Hereditätskriterien und sporadisch, wobei für die familiäre Gruppe mit Hereditätskriterien die Hereditätskriterien nach Carter [20] verwendet wurden. Allerdings wurden in diese hereditäre Gruppe auch Patienten mit mindestens drei an PCA erkrankten zweitgradigen Verwandten miteinbezogen. Zur familiären Gruppe (ohne Hereditätskriterien) gehörten Patienten, die nur einen erstgradig Verwandten mit PCA aufwiesen, wobei mindestens einer der beiden familiär Erkrankten nach dem 55. Lebensjahr diagnostiziert worden sein musste. In die sporadische Gruppe wurden Patienten aufgenommen, die keinen Verwandten ersten Grades mit PCA hatten, wobei auch nur die Patienten zugelassen wurden, die zwei Brüder älter als 50 Jahre ohne PCA hatten. Die Vergleichbarkeit mit vorliegender Studie ist hinsichtlich der unterschiedlichen Einflusskriterien für die sporadische Gruppe erschwert gegeben, denn das Vorhandensein von zwei nicht erkrankten Brüdern war nicht Einschlusskriterium unserer Arbeit. In die Studie gingen die Daten von 230 Patienten ein. 137 sporadische, 68 familiäre nicht hereditäre und 25 hereditäre Patienten. Zusätzlich wurden noch die Daten von einigen erkrankten Brüdern ausgewertet und das Patientenkollektiv so um weitere 20 hereditäre und 17 familiäre nicht hereditäre Fälle ergänzt. Alle, insgesamt 267 in die Studie aufgenommenen Patienten wurden nach 1987 diagnostiziert. Patienten die vor 1987, also vor der PSA-Ära, diagnostiziert worden waren, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Hier betrug das durchschnittliche Erkrankungsalter in der hereditären Gruppe 65,3 Jahre, in der familiären nicht hereditären 67 Jahre und 70,9 Jahre in der sporadischen Gruppe. Somit waren die hereditären Patienten signifikant jünger erkrankt als die sporadischen Patienten. Bezüglich der Aggressivität des PCAs ergaben sich keine Unterschiede in den verschiedenen Statusgruppen [108]. Auch 2002 kamen Valeri et al. [107] in einer genetisch ausgelegten Studie bezüglich des Erkrankungsalters zu einem ähnlichen Ergebnis.

Die Beurteilung des Diagnosealters in Zusammenhang mit der Familienanamnese gestaltet sich jedoch als problematisch. Da das jüngere Erkrankungsalter bereits ein Hereditätskriterium bei Carter darstellt (nach dieser Einteilung ist ein PCA dann hereditär, wenn drei PCAs in einer Familie bei erstgradig Verwandten auftreten



oder – ggf. es liegen nur zwei Fälle innerhalb einer Familie vor- das Erkrankungsalter unter 56 Jahren liegt)

(siehe Material und Methoden 2.2.2) [20] und somit als Einteilungsparameter für die hereditäre Statusgruppe dient, überrascht es nicht, dass Patienten mit diesem Merkmal in der hereditären Gruppe überwiegen. In vorliegender Arbeit konnte jedoch auch bei familiären Patienten, die nicht nach oben genanntem Einschlusskriterium bezüglich des Alters eingeteilt wurden, ein früheres Erkrankungsalter festgestellt werden ( $p < 0.0001$ ).

Marotte et al. [67] erklären das frühere Diagnosealter bei Patienten mit positiver Familienanamnese durch früher durchgeführte Vorsorgeuntersuchungen in betroffenen PCA Familien. Die Aufmerksamkeit bei Patienten und Ärzten sei diesbezüglich gestiegen, sodass frühere Diagnosestellungen möglich sind.

In den amerikanischen Cancer Society Guidelines [98] wird ein PSA-Screening abhängig von der Anzahl der betroffenen Verwandten Ersten Grades, die vor dem 65. Geburtstag diagnostiziert wurden, empfohlen. Hat man einen betroffenen Verwandten mit Erstdiagnose unter 65 Jahren, sollte man sich ab dem Alter von 45 Jahren einmal jährlich einem PSA-Test unterziehen. Gibt es mehr als einen PCA-Betroffenen dieser Art in der Familie, liegt die Empfehlung bei 40 Jahren. Für Männer ohne Familienanamnese wird ab dem 50. Lebensjahr jährlich ein Screening mittels PSA und DRU empfohlen.

Die Guidelines der European Association of urology hingegen beinhalten keine PSA-Screening Empfehlungen abhängig von der Familienanamnese [42,78]. Manche europäischen Arbeitsgruppen weisen jedoch darauf hin dass, aufgrund des jüngeren Diagnosealters bei familiären Patienten, durchgehend früher durchgeführte Screenings (PSA, Biopsien) empfohlen werden [77,89].

Der Zusammenhang zwischen familiärem Status, Tumorprogress und progressfreiem Überleben wurde in vorliegender Arbeit ebenfalls analysiert. Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum betrug 4,4 Jahre (maximale Nachbeobachtungszeit: 18,2 Jahre) wobei 2, 5 und 10 Jahre nach radikaler Prostatektomie die biochemisch progressfreien Überlebensraten berechnet wurden.

Die in vorliegender Arbeit verwendete Einteilung des Prostatakarzinoms in die drei

Statusgruppen (sporadisch, familiär und hereditär; Statusdefinition siehe Material und Methoden 2.2.2) nach Carter ist allgemein anerkannt und wird international verwendet [17]. Vergleicht man die verschiedenen Statusgruppen in den Studien der Literatur miteinander, gestaltet sich die Einteilung nicht einheitlich. In wenigen Studien der Literatur werden die einzelnen der drei Gruppen miteinander verglichen. Meist wird der hereditäre Status, falls extra angeführt, in den familiären Status mit einbezogen und mit dem sporadischen Status verglichen [54].

Bezüglich der prognostischen Bedeutung der Familienanamnese (familiärer Status) in Bezug auf das progressfreie Überleben erscheint in vorliegender Studie kein statistisch signifikanter Zusammenhang in den verschiedenen Risikogruppen zu bestehen. Auch in der Mehrzahl der Literaturstudien, wie im Folgenden näher ausgeführt, spiegelt sich dieses Ergebnis wider.

Bis heute wurden in zwei Arbeiten von Kupelian et al. [56,57] signifikant niedrigere biochemisch progressfreie Überlebenszeiten für Patienten mit positiver Familienanamnese beschrieben. Diese Ergebnisse wurden jedoch von den gleichen Autoren in einer späteren Studie relativiert [59].

Spangler et al. [99] beschrieben bei Männern mit positiver Familienanamnese eine höhere Wahrscheinlichkeit des biochemischen Tumorprogresses.

In einigen Studien (z.B. Sacco et al. [90], Siddiqui et al. [96], Keetch et al. [51], Kotsis et al. [54]) konnten, abhängig vom familiären Status, Unterschiede bei klinisch-pathologischen Parametern (Gleason Score, Margin Status, PSA-Wert, Tumorstatus) beschrieben werden. Ein Zusammenhang zwischen Familienanamnese und progressfreiem Überleben war jedoch in keiner weiteren Arbeit feststellbar [2, 4, 6, 10, 11, 12, 38, 44, 55, 60, 62, 71, 76, 87, 88, 90, 107, 108].

Keetch et al. [51] verglichen 1996 in einer Studie 50 Männer mit PCA positiver Familienanamnese und 50 Patienten ohne familiärer Anamnese hinsichtlich Unterschiede bei klinischen und pathologischen Daten. Die Gruppeneinteilung erfolgte in sporadisch und hereditär. Retrospektiv wurden 50 Patienten identifiziert die den Hereditätskriterien von Carter [20] entsprachen. Wer keine weiteren Angehörigen mit PCA aufwies, wurde als sporadisch bezeichnet. Die beiden Gruppen wurden für Alter und Operationszeitpunkt gematcht. Alle Patienten wurden durch radikale Prostatektomie therapiert. Die präoperativen PSA-Werte

unterschieden sich nicht wesentlich zwischen den beiden Gruppen. Der durchschnittliche PSA-Wert betrug in der hereditären Gruppe 6,8 ng/ml und 5,9 ng/ml in der sporadischen Gruppe. Bezüglich des Gleason Scores ergab sich allerdings ein signifikanter Unterschied ( $p=0.008$ ). In der hereditären Gruppe wiesen mehr Patienten einen niedrigeren Gleason Score (5,6) auf, als in der sporadischen Gruppe (6,2), der mit einer günstigeren Prognose einhergeht [51]. Zur Vergleichbarkeit mit vorliegender Arbeit, lässt sich anmerken, dass die Einteilung des Patientenkollektivs bei Keetch et al. nicht in die drei Statusgruppen erfolgt und die Anzahl der Patienten mit 100 Fällen relativ klein ist.

Kotsis et al. [54] kamen 2002 zu einem ähnlichen Ergebnis. In ihrer Studie wurden 257 PCA-Patienten die vor dem 55. Lebensjahr diagnostiziert wurden, in Gruppen, abhängig von ihrer Familienanamnese, eingeteilt. Patienten mit positiver Familienanamnese (mindestens ein erst- oder zweitgradiger Verwandter mit PCA) und Patienten mit negativer Familienanamnese wurden unterschieden. Die Anzahl der Patienten mit positiver Familienanamnese betrug 58% (148 Patienten), die der Patienten mit negativer Familienanamnese 42% (109 Patienten). Die Männer ohne familiärem Status wiesen öfter schlechter differenzierte Tumore (Gleason 7-10) und damit eine schlechtere Prognose auf. Patienten mit positiver Familienanamnese wiesen fast doppelt so oft höher differenzierte Tumore (Gleason  $\leq 6$ ) auf [54]. Die Vergleichbarkeit mit vorliegender Studie ist durch die Einschränkung des Kollektivs bei Kotsis et al. auf Patienten unter 55 Jahren, im Gegensatz zu hier ausgewerteten Daten von Patienten aller Alterstufen, vermindert. Hinzu kommt der Unterschied in der Statureinteilung, die bei Kotsis et al., wo auch Patienten mit zweitgradig von PCA betroffenen Verwandten in die Gruppe der familiären Patienten aufgenommen wurden und keine gesonderte hereditäre Einteilung stattfand, nicht der Statureinteilung unserer Arbeit entspricht. Zudem muss erwähnt werden, dass hier 14,8% der Patienten afroamerikanischer Abstammung waren.

Spangler et al. [99] beschrieben 2005 eine Studie mit einem Patientenkollektiv von 684 Männern, in der die Rolle der Familienanamnese hinsichtlich der progressfreien Überlebenszeit untersucht wurde. Die Patienten wurden aufgrund ihrer Familienanamnese in folgende Kategorien eingeteilt: none, any, moderate (ein PCA betroffener erst- oder zweitgradig Verwandter) und high (zwei oder mehr

PCA betroffene erst- oder zweitgradig Verwandte). Als weiterer Unterscheidungs- punkt wurde zwischen Diagnosealter < 60 Jahre und > 60 Jahre aufgeteilt. Hier wiesen Männer unter 60 Jahren mit „any or moderate family history“ tendenziell höhere Tumorstadien auf. Männer die bei Diagnosezeitpunkt älter als 60 Jahre alt waren und den Status any family history aufwiesen, hatten ein signifikant höheres Risiko ein biochemisches Versagen (PSA-Rezidiv) zu erfahren. Insgesamt war das Tumorstadium zwischen dem Status any family history und moderate family history nicht signifikant unterschiedlich. Alle Männer mit der Familienanamnese any oder moderate hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit des biochemischen Versagens. Die Autoren folgerten, dass, in einem für PCA-Familienanamnese unselektiertem Patientengut, eine positive Familienanamnese als Prädiktor für den klinischen Verlauf in Frage kommt.

Kupelian et al. [56,57] beschrieben in ihren Studien 1996 und 1997, ein erhöhtes Risiko, bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese, ein PSA-Rezidiv zu bekommen. In einer Studie von 1996 [57] wurden insgesamt 1038 Männer, die entweder durch Prostatektomie oder Bestrahlung zwischen Januar 1987 und März 1996 in Cleveland, Ohio, USA therapiert worden waren, untersucht. Alle Patienten wiesen ein lokal begrenztes PCA auf. 583 dieser Patienten wurden durch Bestrahlung therapiert. Bei 455 Patienten wurde eine radikale Prostatektomie durchgeführt. Die Gruppeneinteilung der Patienten erfolgte in zwei Gruppen. Patienten mit positiver Familienanamnese und Patienten mit negativer Familienanamnese. 11% (n=110) der Patienten wiesen eine positive Familienanamnese auf. Das heißt sie hatten mindestens einen weiteren, an einem PCA erkrankten, erstgradigen Verwandten. Die übrigen 89% (n=928) wurden als Patienten mit negativem Familienstatus bezeichnet. Die Überlebensraten ohne biochemisches Rezidiv betragen in der 5-Jahres Nachbeobachtungszeit 52% für die Patienten mit negativer und 29% für die Patienten mit positiver Familienanamnese. Die Autoren folgerten einen, für dieses große, unselektierte Patientenkollektiv signifikanten Zusammenhang ( $p < 0.001$ ) zwischen einer positiven Familienanamnese und dem Risiko ein PSA-Rezidiv zu bekommen.

In einer Studie von Kupelian et al. aus dem Jahre 1997 [56] „Familial Prostate Cancer: a different disease?“ wurde ebenfalls der Zusammenhang zwischen Familienstatus und Prognose untersucht. 529 PCA-Patienten wurden zwischen

1987 und 1996 mittels radikaler Prostatektomie in der gleichen Klinik therapiert. Sie wurden in die zwei Gruppen sporadisch und familiär eingeteilt. 12 % (65 Patienten) wurden der Gruppe mit positiver Familiengeschichte zugeordnet, da sie mindestens einen erstgradigen Verwandten (Vater und/oder Bruder) mit PCA aufwiesen. Die restlichen 88% (464 Patienten) wurden der Gruppe der sporadischen Patienten zugeteilt. Diese Gruppen wurden hinsichtlich ihres Outcomes verglichen. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 30 Monate. Für alle Patienten lag die progressfreie 5-Jahres Überlebensrate bei 64%. Bei den Patienten mit positiver Familienanamnese lag der Wert bei 46%, für die Patienten ohne positive Familienanamnese bei 66% ( $p=0,001$ ). Diese Ergebnisse hatten keinen Zusammenhang mit PSA-Wert bei Diagnosestellung und histopathologischen Parametern.

In diesen beiden Studien von Kupelian et al. wurden bei den familiären Patienten vermehrt PSA Rezidive festgestellt. Die Autoren folgerten, dass bei Patienten mit positiver Familienanamnese ein aggressiverer Verlauf gegeben zu sein scheint, der nicht adäquat von den pathologischen Parametern wiedergegeben wird [56,57]. 2006 führten Kupelian et al. [59] eine weitere Studie („Aggressiveness of familial prostate cancer.“) mit einem größeren Patientenkollektiv von 4112 Patienten durch. Hauptthema der Arbeit war es, die Aggressivität von sporadischen und familiären PCAs zu vergleichen. Die Patienten wiesen alle ein Tumorstadium von T1-3 auf. Die biochemisch progressfreie Überlebenszeit war der wichtigste, auszuwertende Parameter. Die Auswertung erfolgte unterteilt in zwei Zeiträume, 1986 bis 1992 und 1993 bis 2002, um sowohl die frühe als auch die späte PSA-Ära zu erfassen. Die Einteilung der Patienten erfolgte in Patienten mit positiver Familienanamnese (16%), da sie mindestens einen erstgradigen Verwandten mit PCA aufwiesen und Patienten ohne positive Familienanamnese (84%). Die 10-Jahre biochemisch progressfreien Überlebensraten über den gesamten Zeitraum betrugen für die Patienten mit positiver Familienanamnese 63% und 59% für die Patienten mit negativer Familienanamnese ( $p=0,9$ ). In dem Zeitraum vor 1992 betrugen die Zahlen der progressfreien Überlebensraten für Familienanamnese positive Patienten jedoch 34% und Familienanamnese negative Patienten 45% ( $p=0,015$ ). Im Zeitraum ab 1993 hingegen betrugen die Zahlen für Familienanamnese positive Patienten 67% und Familienanamnese negative Patienten 61% ( $p=0,54$ ). In dieser Arbeit kommen die Autoren zu dem

Schluss, dass ein familiärer Status nur in der frühen PSA-Ära (Therapie vor oder im Jahr 1992) als unabhängiger Prognose Wert bezüglich des PSA-Versagens in Frage kam und die Tendenz der familiären PCAs in der Zwischenzeit einen tendenziell günstigeren Verlauf erkennen lässt. Sie weisen zudem darauf hin, dass familiäre Patienten häufiger zu Vorsorgeuntersuchungen (PSA-Wert Bestimmungen) gehen und dadurch früher diagnostiziert werden. Aus diesem Grund und durch verbesserte Therapiemöglichkeiten ist die prognostische Aussagekraft einer positiven Familienanamnese laut Kupelian et al., als nur noch gering einzuschätzen. Genetische Faktoren in den jeweiligen PCA Familien könnten jedoch nach wie vor eine wichtige Funktion hinsichtlich der individuellen Prognose spielen [59].

In zahlreichen Studien wird darauf hingewiesen, dass sich die Aggressivität und damit das progressfreie Überleben zwischen sporadischen und familiären PCAs nicht wesentlich unterscheiden. Im Folgenden werden einige der aktuellsten Studien diesbezüglich aufgeführt:

Azzouzi et al. [4] untersuchten in einer Studie von 2003 ob sich sporadische und familiäre PCAs hinsichtlich ihrer Aggressivität unterscheiden. 122 Patienten, die zwischen 1988 und 1998 in einer urologischen Klinik in Frankreich durch radikale Prostatektomie therapiert wurden, waren Teil der Studie. Alle Patienten wiesen ein lokales Tumorstadium und einen PSA-Wert  $< 50$  ng/ml bei Diagnose auf, davon hatten 80% einen PSA-Wert von  $< 20$  ng/ml. Die Gruppeneinteilung erfolgte in drei Gruppen, abhängig von der Familienanamnese der Patienten. Berichteten die Patienten über keine weiteren betroffenen Angehörigen, gehörten sie der sporadischen Gruppe an. Patienten, die die Hereditätskriterien nach Carter [20] erfüllten, wurden der hereditären Gruppe zugeordnet. Patienten die nicht den Hereditätskriterien nach Carter entsprachen, jedoch zwei oder mehr PCA Betroffene in der Familie hatten wurden in die familiäre Gruppe aufgenommen. Die Anzahl der 122 Patienten setzte sich aus 4 hereditären, 33 familiären und 85 sporadischen Patienten zusammen, wobei die familiären und hereditären Patienten in der Gruppe der familiären Patienten zusammengefasst wurden. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 51,8 Monate in der sporadischen Gruppe und 35 Monate in der familiären Gruppe. Bei den familiären Patienten

wiesen 40,5% ein biochemisches Rezidiv auf (15 Patienten von 37). In der sporadischen Gruppe betrug die Anzahl der biochemischen Rezidive 32,9% (28 von 85 Patienten). In der Auswertung der Ergebnisse ergaben sich im Vergleich keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,46$ ) zwischen sporadischen und familiären PCA-Patienten. Zur Vergleichbarkeit mit vorliegender Arbeit lässt sich anmerken, dass die Einschlusskriterien relativ ähnlich sind. Es wurden nur Patienten nach radikaler Prostatektomie und klinisch begrenztem Tumorstadium eingeschlossen. Das Kollektiv mit 122 Fällen ist jedoch sehr klein.

Valeri, Azzouzi et al. [108] beschrieben auch in ihrer Studie von 2000 (bei Diagnosealter ausführlich beschrieben), dass bezüglich der Aggressivität des PCAs keine Unterschiede in den verschiedenen Statusgruppen bestehen.

2006 untersuchten Roehl et al. [87] bei 3478 Männern nach radikaler Prostatektomie die progressfreien Überlebensraten abhängig vom familiären Status. 1186 Patienten hatten eine positive Familienanamnese. Das Kollektiv wurde in die Gruppen sporadische, hereditäre, betroffene zweieiige Zwillingspaare und Erkrankte aus Hochrisikofamilien unterteilt. Die Vergleichsparameter waren Alter bei Operation, PSA-Wert bei Diagnose, Tumorstadium, Gleason Score, Tumoreigenschaften und 7-Jahres biochemisch-progressfreie Überlebensraten. Das progressfreie 7-Jahres Überleben betrug für die sporadischen Patienten 81%, für die hereditären 72%, 71% für betroffene zweieiige Zwillinge und 81% für Patienten aus Hochrisikofamilien ( $p=0,3$ ). Es zeigte sich ein Trend bei betroffenen Zwillingen und hereditären Patienten hin zu niedrigeren progressfreien Überlebensraten. Diese Ergebnisse waren allerdings nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse waren in den beiden Gruppen sporadisch und familiär vergleichsweise ähnlich. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Prognose.

Siddiqui et al. [96] veröffentlichten 2006 eine Studie in die 3560 Patienten nach radikaler Prostatektomie einbezogen wurden. Unterteilt wurde in die Statusgruppen familiär, hereditär und sporadisch. 865 Patienten hatten einen familiären, 133 einen hereditären Status. Innerhalb dieser Gruppen wurden klinische und pathologische Faktoren, Langzeit Verlauf (biochemisch-progressfreie Überlebenszeit, systemisch-progressfreie Überlebenszeit und Krebs spezifische Überlebenszeit) verglichen. Bis auf unterschiedliche präoperative PSA-Werte, die

bei der hereditären Gruppe signifikant höher lagen, ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Statusgruppen feststellen. Die progressfreien 10-Jahres Überlebensraten betrugen 60,3% für sporadische Patienten, 60,9% für familiäre Patienten und 63,5% für hereditäre Patienten ( $p=0,9$ ) [96].

Sacco et al. [90] untersuchten in ihrer Studie von 2005 606 PCA-Patienten aus einem italienischen Kollektiv. Diese waren 65 Jahre alt oder jünger bei Diagnosestellung. Alle Patienten wurden zwischen 1987 und 2002 mittels radikaler retropubischer Prostatektomie therapiert. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit belief sich auf 6,4 Jahre. Die Stuseinteilung erfolgte in die Gruppen sporadisch, familiär und hereditär. Die 530 Patienten in der sporadischen Gruppe wiesen keine weiteren, an PCA erkrankten Verwandte auf. 16 hereditäre Patienten entsprachen den Hereditätskriterien von Carter [20] und/oder Cussenot [27]. In der familiären Gruppe wiesen die 60 Patienten erst- und/oder zweitgradige Verwandte mit PCA auf, entsprachen jedoch nicht den Kriterien von Carter oder Cussenot. Familiäre und hereditäre Patienten wurden bezüglich der Überlebenszeitauswertung in die Gruppe der nichtsporadischen Patienten zusammengefasst und mit der sporadischen Gruppe verglichen. Bezüglich eines positiven Margin Status ( $p=0,011$ ), perineuraler Infiltration ( $p=0,028$ ) und positiven Lymphknoten ( $p=0,005$ ) wurden bei familiären Patienten niedrigere Raten im Vergleich zu sporadischen Patienten gefunden. In den ausgewerteten Hauptparametern präoperativer PSA-Wert, Gleason Score und pathologisches Tumorstadium waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellbar. Die Autoren unterstützen in ihrer Arbeit die ähnliche Prognose bei sporadisch und nicht sporadischen Tumoren bezüglich der Aggressivität.

Herkommer et al. [44] untersuchten 2006 in der Studie „Association of a positive family history with histopathology and clinical course in early-onset prostate cancer“ den Zusammenhang zwischen klinischem Verlauf beim frühen Prostatakarzinom und familiärem Status bei PCA-Patienten unter oder mit 55 Jahren. Die Daten stammten, wie auch die Daten vorliegender Arbeit, aus dem Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“. Die Anzahl von 685 Patienten mit einem Diagnosealter  $\leq 55$  Jahren nach radikaler Prostatektomie wurden in die Studie aufgenommen. Der durchschnittliche Nachbeobachtungs-



zeitraum betrug 31,5 Monate. 222 Männer wurden der familiären Gruppe zugeteilt, wobei von diesen 48 einen hereditären Status aufwiesen. 463 Patienten erhielten den sporadischen Status. Die progressfreie 5-Jahres Überlebensrate bei den sporadischen Patienten betrug 64%, bei den familiären Patienten 67% und bei den hereditären Patienten 73%. Das progressfreie Überleben war innerhalb dieser Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,368$ ). Untersuchungsparameter waren PSA-Wert bei Diagnose, histopathologisches Stadium, Grading und Gleason score. Es konnte kein Zusammenhang zwischen histopathologischem Stadium und klinischem Verlauf bei Patienten mit positiver Familienanamnese und einem Diagnosealter  $\leq 55$  Jahren festgestellt werden. Patienten im Alter  $\leq 55$  Jahren bei Diagnose hatten häufiger eine positive Familienanamnese als die Gesamtzahl der PCA Patienten in Deutschland [44].

Bauer et al. [6] analysierten in ihrer Studie von 1998 das rezidivfreie Überleben bei familiären im Vergleich zu sporadischen Patienten. Die Daten von 474 PCA-Patienten, die zwischen 1985 und 1995 radikal prostatektomiert wurden, gingen in die Studie ein. Alle Patienten wurden im Walter Army Medical Center in Rockville, Maryland, USA operiert. Die Patienten wurden nach ihrer Familienanamnese in zwei Statusgruppen eingeteilt: 97 Patienten (20,5%) mit positiver Familiengeschichte, wobei mindestens ein erstgradig Verwandter ebenfalls an einem PCA erkrankt war und 377 Patienten (79,5%) ohne positive Familiengeschichte. In der Auswertung der Studie anhand von prä- und postoperativen Parametern konnten keine Unterschiede in den Gruppen festgestellt werden. In der Überlebenszeitanalyse ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen Patienten mit oder ohne positive Familienanamnese.

Lee et al. [62] befassten sich in ihrer Arbeit von 2005 mit dem Zusammenhang der Familienanamnese und dem Outcome nach radikaler Prostatektomie. Sie untersuchten 557 Patienten mit lokal begrenztem PCA. Diese wurden in die Gruppen mit und ohne Familienanamnese bezüglich PCA eingeteilt. Die Patienten mit positiver Familienanamnese waren zum Operationszeitpunkt jünger (durchschnittlich 62 Jahre im Vergleich zu 64 Jahren bei sporadischen Patienten;  $p=0,01$ ), hatten eine höhere Anzahl niedrig differenzierter Tumoren (Gleason Score 2-6) im histopathologischen Präparat (26,2% im Vergleich zu 17,8%;  $p=0,05$ ) und niedrigere präoperative PSA-Werte (durchschnittlich 7,2ng/ml im

Vergleich zu 7,8 ng/ml;  $p=0,05$ ). Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 7,5 Jahre. Die 5-Jahres progressfreien Überlebensraten für die Patienten mit positiver Familienanamnese betragen 86%, die 10-Jahres Überlebensrate 80%. Patienten ohne Familienanamnese (sporadisch) wiesen in der 5-Jahres Überlebensrate 73% und in der 10-Jahres Überlebensrate 66% auf ( $p=0,01$ ). Kontrolliert durch die Multivariationsanalyse stellte sich eine positive Familiengeschichte jedoch nicht als unabhängiger prognostischer Wert für das progressfreie Überleben dar.

In einer Studie von Paiss et al. [75] von 2003 wurden ebenfalls keine Unterschiede hinsichtlich des progressfreien Überlebens in Abhängigkeit vom familiären Status gefunden. In dieser Arbeit erfolgte die Einteilung in sporadische und familiäre Patienten, ohne gesondert nach Hereditätskriterien zu unterscheiden. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit lag in beiden Gruppen bei 3,3 Jahren. Insgesamt wurden 956 Patienten untersucht. 464 (76,2%) wurden der familiären Gruppe und 492 (70,8%) der sporadischen Gruppe zugeteilt. Die progressfreien 10-Jahres Überlebensraten, wobei biochemisches und klinisches Rezidiv berücksichtigt wurden, betragen in der familiären Gruppe 56,5% und in der sporadischen Gruppe 55,5%. Der Zusammenhang zwischen familiärem Status und progressfreiem Überleben war nicht signifikant gegeben.

In einigen Arbeiten (z.B. bei Lee et al. [62], Herkommer et al. [44], Siddiqui et al. [96]) wird ein Trend zu höheren progressfreien Überlebenszeiten bei familiären Patienten im Gegensatz zu sporadischen Patienten beschrieben. Lee et al. [62] erklären dies durch die frühere Diagnosestellung bei familiären Patienten aufgrund des früher durchgeführten Screenings, den damit besseren Ergebnissen im histopathologischen Präparat und der damit einhergehenden günstigeren Prognose. Auch Kupelian et al. [56,57] gehen davon aus, dass das familiäre PCA nicht früher auftritt sondern früher erkannt wird und erklären die tendenziell günstigeren Verläufe bei familiären PCAs mit dem früheren Diagnosezeitpunkt durch häufigere Screenings.

In vorliegender Arbeit spiegelt sich dieser Trend nicht wieder. In unserer Studie liegen die progressfreien 5-Jahres Überlebensraten in der sporadischen Gruppe bei 70,9 %, in der familiären Gruppe bei 71,4% und in der hereditären Gruppe bei 71,0 % ( $p=0,9993$ ). Im Vergleich zu den anderen Studien liegen diese Zahlen im

mittleren Bereich. Unser Kollektiv ist mit dem von Herkommer et al. [44] und Paiss et al. [75] vergleichbar, denn auch diese Arbeiten, wie auch vorliegende Studie, hatten Zugriff auf die Daten des Projekts „familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“. Für die progressfreien 10-Jahres Überlebensraten liegen unsere Werte bei 47,0% in der sporadischen Gruppe, 47,5% in der familiären und 48,7 % in der hereditären Gruppe ( $p=0,9993$ ).

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen familiärem Status und Tumorausbreitung konnte kein signifikanter Befund erhoben werden. Die Auswertung erbrachte für den Anteil der positiven Lymphknoten den p-Wert  $p=0,9923$ , für den Anteil an lokal fortgeschrittenen Tumoren (Samenblaseninfiltration)  $p=0,7328$  und für den Anteil an organbegrenzten Tumoren  $p=0,5237$ .

In vorliegender Studie wurde analysiert, ob ein Zusammenhang zwischen Risikogruppe und Tumorausbreitung im radikalen Prostatektomie- und Lymphadenektomiepräparat besteht. Die Einteilung in Risikogruppen erfolgte nach D'Amico et al. (siehe Material und Methoden 2.4) [28,29] und basiert auf den anerkannten präoperativen Parametern PSA-Wert, klinisches Stadium und Gleason score.

Ziel war es anhand der Risikogruppeneinteilung Vorhersagen zur Tumorausbreitung (lokale Begrenzung, Lymphknotenbefall, Samenblaseninfiltration) machen zu können und somit eine Prognoseeinschätzung und optimale Therapieplanung zu ermöglichen.

Mittels Cochran-Mantel-Haenzel Test wurden die Daten nach den Variablen familiärer Status und Risikogruppe ausgewertet und verglichen. In der Betrachtung der Ergebnisse zeigte sich die signifikante Abhängigkeit der Risikogruppe von dem Anteil an organbegrenzten Tumoren, lokal fortgeschrittenen Tumoren (Samenblaseninfiltration) und Lymphknoteninvasion ( $p<0,0001$ ). Die high risk Gruppe zeigte die niedrigsten Raten an organbegrenzten Tumoren im radikalen Prostatektomiepräparat: 27,9-33,1%. In der intermediate risk Gruppe lagen die Werte bei 60,3-63,7% und in der low risk Gruppe bei 84,0-88,7%. In der Auswertung der befallenen Lymphknoten und lokal fortgeschrittenen Tumoren (pT3b, pT4) fielen die Werte in der high risk Gruppe am höchsten und in der low

risk Gruppe am niedrigsten aus. Sie betragen für den Anteil positiver Lymphknoten im Prostat- und Lymphadenektomiepräparat in der high risk Gruppe 24,9-26,3%, in der intermediate risk Gruppe 5,2-8,6% und in der low risk Gruppe 1,2-2,1%. Für den Anteil an lokal fortgeschrittenen Tumoren betragen die Zahlen: high risk Gruppe 30,7-32,8%, intermediate risk Gruppe 10,4-15,8%, low risk Gruppe 1,8-1,9%.

Bewertet man die Zusammenhänge zwischen Risikogruppe und progressfreiem Überleben, so zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit. Der Unterschied zwischen den Gruppen erweist sich als statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ). In der low risk Gruppe zeigen sich die höchsten Raten an 5-Jahres progressfreier Überlebenszeit (83,7%), in der high risk Gruppe die niedrigsten (59,2%). 71,2% beträgt die 5-Jahres progressfreie Überlebenszeit in der intermediate risk Gruppe. In den 10-Jahres progressfreien Überlebensraten bestätigen sich die Ergebnisse. Hier liegen die Werte für die low risk Gruppe bei 64,7%, für die intermediate risk Gruppe bei 46,7% und für die high risk Gruppe bei 37,0%.

Auch in der Fachliteratur werden diese Ergebnisse bestätigt. Der Einfluss der Risikogruppe und der in der Einteilung verwendeten präoperativen Parameter (PSA-Wert, Gleason Score, TNM-Stadium) auf die Tumorausbreitung und das progressfreie Überleben wird durch viele Studien internationaler Forschungsgruppen belegt [5,36,46,55,60, 80,81,85,86]:

Die Gruppe um Alan Partin, am Department of Urology des John Hopkins Hospitals in Baltimore, USA, haben in zahlreichen Studien die Vorhersagbarkeit der PCA Tumorausbreitung anhand von präoperativen Parametern erforscht und 1993 ihr eigenes System zur Risikogruppenzuordnung entworfen, die sogenannten Partin Tables. Diese wurden bis zum jetzigen Zeitpunkt weiterentwickelt und 2012 erneut ergänzt [31]. Die Änderungen betrafen die Einteilung des Gleason scores, der 2001 noch wie folgt eingeteilt wurde: 2-4, 5-6, 3+4, 4+3, 8-10. Die aktuellste Einteilung beinhaltet den präoperativen Gleason Score (6; 3+4; 4+3,8; 9-10), den PSA-Wert (0-2,5; 2,6-4,0; 4,1-6,0; 6,1-10,0; >10,0ng/mL) und das klinische Tumorstadium (T1c, T2a und T2b/T2c) [31].

1997 untersuchten Partin et al. [81] 4133 PCA-Patienten nach radikaler Prostatektomie, die in drei amerikanischen Universitätskliniken (John Hopkins Hospital, Baltimore (n=3116); Baylor College of Medicine (n=782); University of

Michigan School of Medicine (n=235) behandelt wurden. Keiner der Patienten erhielt eine adjuvante Hormontherapie oder Bestrahlungen. Untersucht wurde die Vorhersagbarkeit für Organbegrenzung, Kapselpenetration, Samenblasen-infiltration und Lymphknotenbefall, mittels der präoperativen Werte für PSA, klinisches TNM-Stadium und Gleason Score. Die Ergebnisse bestätigten die Vorhersagbarkeit des pathologischen Tumorstatus signifikant ( $p < 0.001$ ). In 72,4% der Fälle konnte der pathologische Status korrekt vorausgesagt werden.

In einer weiteren Arbeit der Gruppe des John Hopkins Hospitals wurde 2007 die Risikogruppeneinteilung nach D'Amico evaluiert. Hernandez et al. [46] untersuchten dafür 6652 Männer mit klinisch lokal begrenztem Tumor (T-Stadium T1c-T2c), die zwischen 1984 und 2005 mittels radikaler Prostatektomie therapiert wurden. Die Patienten wurden in die Risikogruppen nach D'Amico (low, intermediate, high) (siehe Material und Methoden 2.4) unterteilt und für die biochemisch progressfreien Überlebenszeiten miteinander verglichen. Die 5-Jahres Überlebensraten für die Gruppen low risk, intermediate risk und high risk lagen bei 94,5%, 76,6% und 54,6% bei einer gesamten 5-Jahres Überlebensrate von 84,6%. Der Zusammenhang war signifikant nachweisbar ( $p < 0.0001$ ). Allerdings waren nur 4,9% der Patienten in der high risk Gruppe im Gegensatz zu 67,7% in der low risk Gruppe. Die Autoren bestätigten den eindeutigen Nutzen der Einteilung bezüglich der Zahlen des progressfreien Überlebens. Aufgrund der starken Unterschiede in der Mengenverteilung der Patienten in high und low risk Gruppe, bezweifelten sie jedoch die klinische Relevanz der Einteilung in der heutigen Zeit [46].

Rodriguez-Covarrubias et al. [85] werteten in Frankreich die Daten von 1480 Patienten, die zwischen 1988 und 2006 mittels radikaler Prostatektomie therapiert wurden, aus. Ziel der Arbeit war es, die bekannten Prädiktoren hinsichtlich ihres prognostischen Aussagewertes bezüglich des biochemisch progressfreien Überlebens zu überprüfen. 180 dieser Patienten wiesen einen Gleason score 8-10, einen negativen Lymphknotenstatus und einen klinisch lokal begrenzten Tumor auf und gingen in die Studie mit ein. Die biochemisch progressfreie Überlebenszeit wurde nach Kaplan-Meier errechnet und wurde für das jeweilige T-Stadium erhoben. 24% der betroffenen Männer hatten das Tumorstadium pT2, 30% das Stadium pT3a, 25% das Stadium pT3b und 20% das Stadium pT4a. Die 5-Jahres

progressfreie Überlebenszeit betrug für die unterschiedlichen T-Stadien: pT2: 73%; pT3a: 40%; pT3b: 30% ( $p < 0,001$ ). Die Autoren folgerten aus ihrer Arbeit eine schlechtere Prognose (höhere Wahrscheinlichkeit eines biochemischen Rezidivs) bei einem Gleason score von 8-10 und die größte Wahrscheinlichkeit auf eine längere biochemisch progressfreie Überlebenszeit nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert  $< 10$  ng/ml und dem klinischen Stadium pT2.

Roehl et al. [86] untersuchten 2004 den Tumorprogress und die progressfreien Überlebensraten nach radikaler Prostatektomie. Von 1983 bis 2003 wurden 3478 Patienten von einem Chirurgen radikal prostatektomiert. Die 10-Jahres biochemisch progressfreien Überlebensraten wurden nach Kaplan-Meier ausgewertet. Der Gleason Score spielte auch in dieser Arbeit eine bedeutende Rolle. Die 10-Jahres Überlebensraten waren abhängig von dem jeweiligen Gleason Score : Gleason Score 2-6 : 77% ; Gleason Score 3+4 : 64% ; Gleason Score 4+3 : 50% ; Gleason Score 8-10 : 32% ( $p < 0,0001$ ).

Boorjian et al. [9] weisen in einer Arbeit von 2007 darauf hin, dass der Gleason score, der Margin Status (Tumorausbreitung in der peripheren Zone), die DNA-Zytometrie (Anzahl der Chromosomenabberationen) und das Ausmaß der befallenen Lymphknoten die Überlebenszeit vorhersagen. 507 betroffene Männer wurden, nach radikaler Prostatektomie und mit befallenen Lymphknoten, für diese Studie untersucht. Davon wurden 455 Patienten (89,7%) mit adjuvanter Hormontherapie behandelt. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 10,3 Jahre. Das progressfreie 10-Jahres Überleben betrug 56%. Je mehr Lymphknoten befallen waren, desto niedriger war die Anzahl der progressfreien Überlebensraten.

Um die Rezidivwahrscheinlichkeit bei PCA Patienten nach erfolgter Therapie vorherzusagen entwarf die University of California [25] einen präoperativen Risiko-Einschätzungs-Score (CAPRA Score). Parameter die hier eine Rolle spielen sind präoperativer PSA-Wert, Gleason Score, klinisches T-Stadium, Anteil der positiven Gewebebiopsien und Alter. Der prädiktive Wert des CAPRA Scores in Bezug auf Prognosewahrscheinlichkeiten wurde durch mehrere Studien belegt [25,68].

Die Einteilung in Risikogruppen nach D'Amico [28] wurde in vorliegender Arbeit

angewendet. Viele Nomogramme wurden mittels dieser Prädiktoren, zur Vorhersagbarkeit des Krankheitsverlaufs entwickelt. Die Wirksamkeit dieser, auf den präoperativen Parametern basierenden Einteilungen, wurde in der Literatur überprüft und als effektiv bewertet [41,50,52,66,80,95,104]. Es erweist sich somit, durch zahlreiche Studien belegt, der eindeutige Zusammenhang zwischen präoperativen Parametern und den davon abgeleiteten Risikogruppen mit der Ausbreitung des Tumors im Gewebe und der progressfreien Überlebenszeit.

Der wichtigste Schwerpunkt unserer Arbeit bestand darin den Einfluss der Familienanamnese in Abhängigkeit von der Risikogruppe auf das progresssfreie Überleben zu untersuchen. Eine vergleichbare Studie wurde bisher nicht durchgeführt. In den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit spielte die jeweilige Statusgruppe stratifiziert für die Risikogruppen hinsichtlich des progressfreien Überlebens keine signifikante Rolle. Es ließ sich keine Abhängigkeit der beiden Parameter voneinander zeigen. Interessanterweise wies die Untergruppe der hereditären Patienten in der high risk Gruppe die niedrigsten 5- und 10-Jahres (52,9%; 30,7%) Überlebensraten auf. Die Zahlen unterscheiden sich jedoch nicht wesentlich von denen der sporadischen Patienten in der high risk Gruppe (59,4%; 35,9%) oder der familiären Patienten in der high risk Gruppe (60,6%; 42,4%) ( $p=0,267$ ).

Eine Schwäche vorliegender Arbeit stellt die relativ kurze Nachbeobachtungszeit dar. Die Hälfte der Patienten wurde kürzer als 4,4 Jahre nach beobachtet. Die Möglichkeit einer längeren Nachbeobachtungszeit muss abgewartet werden um den Einfluss der Familienanamnese in den drei Risikogruppen beurteilen zu können. Hinzukommt, dass ein Follow Up nicht für alle Patienten durchführbar war. Aufgrund von frühen Todesfällen und aggressiven Verläufen konnten nicht alle Patienten nach beobachtet werden. Die Daten von 5718 Patienten konnten hinsichtlich der Progressfreien Überlebenszeit erhoben werden. Dies stellt zum jetzigen Zeitpunkt das größte Kollektiv dar, das hinsichtlich der Familienanamnese ausgewertet wurde. Eine weitere Schwäche dieser Studie liegt in der Fokussierung auf autosomal dominant vererbte PCAs, wie sie in den John Hopkins Kriterien [20] definiert wurden. Die meisten Studien gehen von einem autosomal dominantem Erbgang aus. Es wurden jedoch auch von autosomal

rezessiven und X-Chromosomalen Vererbungsmodellen berichtet [17,73,97].

In der aktuellen Literatur werden unterschiedliche Suszeptibilitätsgene für das hereditäre Prostatakarzinom beschrieben, die in ihrem phänotypischen Erscheinungsbild Unterschiede aufweisen. Ein einzelnes Gen konnte nicht für die Entstehung eines PCAs verantwortlich gemacht werden. Vielmehr konnten verschiedene Genloci mit dem Auftreten eines PCA in Verbindung gebracht werden [2,47,73,91,97,110,111,112,113]. Die große Heterogenität genetischer Veränderungen des PCA beruht auf den unterschiedlichen Populationen [2,18,22,61,65,73,91,115].

Es könnte sich um einen kumulativen Effekt handeln, wobei sich die Anhäufung mehrerer Risiko-Genloci auf den Krankheitsverlauf auszuwirken scheint [53,106,115]. So wurde beispielweise bei Knobloch et al. [53] der kumulative Effekt von Risikogen-Kombinationen (8p und 13q) in Bezug auf ein fortgeschrittenes klinisches Stadium ( $p < 0.0001$ ) beschrieben. Der kumulative Effekt von verschiedenen Risikovarianten wird 2008 auch bei Sun et al. [106] beschrieben und als Fortschritt bei der individuellen Risikobewertung angesehen.

Grönberg et al. [39] berichteten 1997 erstmals von einem vermutlich hereditären Genlocus, HPC 1, auf Chromosom 1q24-q25. 91 Familien aus Nordamerika und Schweden, die im Durchschnitt 4,9 PCA-Fälle in der Familie aufwiesen, konnten retrospektiv untersucht werden. Die Ergebnisse dieser und einer weiteren Arbeit von Goode et al. [35], konnte eine Korrelation mit HPC1 nachweisen, insbesondere bei Familien mit 4 oder mehr enggradig Verwandten mit PCA, bei Patienten mit einem Diagnosealter unter 65 Jahren und proportional höhergradigen Tumorstadien.

In weiteren Arbeiten konnten zahlreiche Suszeptibilitätsgene identifiziert werden. Diese wiesen in ihrem phänotypischen Erscheinungsbild Unterschiede auf. So fanden beispielsweise Berry et al. [7] in ihrer Arbeit heraus, dass der Locus HPC20 mit einem späteren Erkrankungsbeginn korreliert. In Studien von Grönberg et al. [40] und Berthon et al. [8] wurde die Korrelation von PCA und dem gehäuftem Vorkommen bei Patienten mit frühem Krankheitsbeginn aufgezeigt. Auf Chromosom 1 wurde ein Locus (1p13-q21) von Slager et al. [97] gefunden ( $p < 0.005$ ), der mit einer höheren Tumoraggressivität (gemessen am Gleason-



Score) einherzugehen scheint. In dieser Arbeit wurden 175 Brüderpaare aus 103 Familien untersucht und zwei Genloci auf Chromosom 2 mit der Entstehung eines PCA in Verbindung gebracht. Xu et al. [113] konnten einen dieser beiden Genloci (2q23) nach der Analyse von 406 Gen-Markern identifizieren. Patienten aus 188 Familien, die mindestens 3 betroffene Verwandte ersten Grades aufwiesen, wurden in die Studie aufgenommen. Der zweite Genlocus (2q32), identifiziert von Witte et al. [112] wurde bezüglich der Aggressivität ( $p=0.009$ ) als assoziiert beschrieben, nachdem insgesamt DNA-Proben von 853 betroffenen Brüdern analysiert wurden. Eine Assoziation mit Chromosom 5 wird in mehreren Studien beschrieben. Verschiedene Genloci werden aufgeführt. 5p15 beispielsweise wird bei Witte et al. mit einem höheren Gleason-Score assoziiert ( $p=0.003$ ). Für die Loci 5p13-q11, 5q31-33, 5q11.2 und 5q ergeben sich ebenfalls Zusammenhänge bezüglich der Aggressivität des PCAs [23,92,97,110,111]. Eine Assoziation zwischen erhöhtem Gleason-Score und Chromosom 6 wurde für die Loci 6q23, 6p22.3 und 6p in Studien beschrieben [24,91,97]. In einer Arbeit des International Consortium for Prostate Cancer Genetics [91] aus dem Jahr 2006 mit 1233 PCA-Familien wurde eine deutliche Assoziation des Genlocus 7q21.11 auf Chromosom 7 mit dem Auftreten eines aggressiveren PCA-Verlaufs beschrieben. In die Studie wurden Patienten einbezogen, die mindestens drei Verwandte hatten, die von einem klinisch aggressiven PCA betroffenen waren. Der Genlocus 7q32 auf Chromosom 7 wird in 2 Arbeiten von Witte et al. [111,112] mit einem erhöhten Gleason-Score ( $p=0.0007$  /  $p=0.0009$ ) und mit PCA-Aggressivitäts-Genen in Verbindung gebracht. Chromosom 11 wird in zwei Arbeiten des International Consortium for Prostate Cancer Genetics [23,91] als Risikogen bewertet, wobei die Loci 11q14.1-14.3 [91] und 11q13 [23] benannt werden. Chromosom 8 stellt sich als meist untersuchtes Chromosom dar, das schon seit längerem als Suszeptibilitäts-gen angesehen wird und in aktuellen Studien als Risikogen bestätigt wird. So wird es mit einem höheren Gleason-Score, einer früheren klinischen Progression und der Entstehung von Metastasen in Verbindung gebracht. Unterschiedliche Genloci (8q, 8p, 8q24, 8p12-22, 8q12, 8p23) spielen hierbei eine Rolle [22,23,24,34,53,64,118]. Auf Chromosom 9 werden 9q34, 9q und 9p mit einem aggressiveren Erkrankungsverlauf in Verbindung gebracht [24,53,113]. Die sich auf Chromosom 19 befindenden Genloci 19q12, 19p13.3 und

19q werden mit dem Gleason-Score und somit der Aggressivität assoziiert [92,110,111]. Chromosom 20 wird ebenfalls als Suszeptibilitäts-gen beschrieben. Hier spielen die Genloci 20p11.21-q11.21, 20q eine Rolle [24,26,91]. Chromosom 21 (21q22.13-22.3) wird mit einem aggressiveren Verlauf bei afroamerikanischen Männern in Verbindung gebracht [91]. Auch der Genabschnitt 22q auf Chromosom 22 wird bei Lange et al. [61] für Afroamerikaner als Risikogen bewertet. Der Genlocus 22q12 wird in mehreren Studien als Risikolocus beschrieben [23,47,102] und 22q11.1 wird mit einem aggressiveren Verlauf in Verbindung gebracht [102].

2012 wurde erstmals eine Genmutation auf Chromosom 17, HOXB13 festgestellt [16,33,49,105,114]. Die Gruppe um Grönberg et al. [49] untersuchte Männer in Schweden bezüglich einer Trägerschaft der Genmutation HOXB13. Die Ergebnisse für die schwedische Population zeigen eine HOXB13-Mutations-Prävalenz bei > 1% der schwedischen Bevölkerung und ein 3,5fach erhöhtes PCA-Erkrankungsrisiko bei Trägern der Genmutation. Ein Drittel der Mutationsträger erkrankte laut Grönberg et al. voraussichtlich an einem PCA, was sich auf die Überwachung der, von der Mutation betroffenen Männer auswirken wird. In den USA untersuchte das Consortium für Prostate Cancer Genetics [114] die HOXB13-Mutation hinsichtlich des erhöhten Risikos an einem PCA zu erkranken. Ein internationales Kollektiv von 2443 PCA-Familien wurde bezüglich der Genmutation untersucht. Die Ergebnisse zeigen die Mutationsträgerschaft in ca. 5% der untersuchten Familien und ein erhöhtes Risiko an einem PCA zu erkranken. Die Mehrzahl der Mutationsträger war europäischer Abstammung [114]. Auch in weiteren amerikanischen Studien von Breyer et al. [16] und Stott-Miller et al. [105] konnte die Assoziation von HOXB13-Mutationen und PCA-Erkrankungen bestätigt werden.

Es scheint sich bei dem vererbaren PCA um eine genetisch heterogene Erkrankung zu handeln, bei der viele Genvarianten und nicht nur ein einzelnes Suszeptibilitäts-gen die Entstehung eines PCA verursachen. Die bis jetzt identifizierten Suszeptibilitäts-gene betreffen nicht die Mehrzahl der genetisch betroffenen Patienten und die Ergebnisse gestalten sich, je nach Population,

unterschiedlich [73].

Zusammenfassend ergeben die Ergebnisse dieser Arbeit keinen Hinweis auf eine notwendige, andersartige Beratung der familiär betroffenen Patienten im Gegensatz zu den sporadischen Patienten hinsichtlich Therapie, Krankheitsverlauf und Prognose. Eine früher beginnende Vorsorgeuntersuchung in PCA-Familien ist zu empfehlen, da ein früherer Krankheitsbeginn bei Patienten mit positiver Familienanamnese zu beobachten ist. Da die genaue genetische Disposition des hereditären PCAs noch nicht geklärt ist, bedarf es weiterer wissenschaftlicher Studien, um die genetischen Mechanismen der Erkrankung besser verstehen und einschätzen zu können [75,81]. Die weitere Erforschung der neu entdeckten HOXB13 Mutation könnte für die europäische Population in Zukunft früher empfohlene Vorsorgeuntersuchungen mit zielgerichteten genetischen Screenings für Männer aus Risikofamilien zur Folge haben [49,114].

## 5. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist der häufigste Tumor des Mannes. Derzeit betragen die Zahlen der neu diagnostizierten Fälle in Deutschland über 60000 pro Jahr. Durch die Einführung der Prostata-spezifischen Antigen Bestimmung, stieg die Inzidenz deutlich an. Auch subklinische Tumoren wurden zunehmend diagnostiziert. Die Entwicklung eines Prostatakarzinoms stellt ein multifaktorielles Geschehen dar. Gesicherte Risikofaktoren sind ein hohes Alter, die ethnische Abstammung und eine genetische Disposition. Bei Patienten die familiär betroffen sind, kann eine genetische Disposition vorliegen. Es kann aber auch zufällig zu Häufungen innerhalb einer Familie kommen. Eine Unterscheidung ist zu diesem Zeitpunkt weder klinisch noch genetisch möglich. Unter den familiären Patienten wird in die Subgruppen familiär und hereditär unterteilt, wobei eine genetische Disposition bei letzterer Gruppe anzunehmen ist. Die Klassifikation abhängig von der Familienanamnese, stellt derzeit die einzige Möglichkeit dar, Prostatakarzinome, die eine erbliche Komponente haben könnten, zu erkennen. Die Einteilung der Patienten in sporadische, familiäre und hereditäre Patienten ist in den internationalen Studien üblich. Sporadisch erkrankte Männer weisen keine weiteren, am Prostatakarzinom erkrankten Angehörigen auf. Hereditär erkrankte Patienten werden nach den international anerkannten Kriterien nach Carter et al. [20] eingeteilt. Um für Diagnose- und Therapieverlauf verlässliche Angaben machen zu können, ist es wichtig zu untersuchen ob sich sporadische von erblich bedingten Prostatakarzinom Erkrankungen hinsichtlich ihres klinischen Verlaufes unterscheiden.

In vorliegender Arbeit wurde analysiert, ob ein Zusammenhang zwischen Familienanamnese, klinischen Parametern und Risikogruppen besteht. Die Daten von 8041 Patienten nach radikaler Prostatektomie konnten ausgewertet werden. Sie stammen aus der Datenbank des nationalen Forschungsprojekts „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“. Die Risikogruppeneinteilung (low, intermediate, high) in vorliegender Studie basiert auf den anerkannten präoperativen Parametern und erfolgt nach der von D'Amico et al. [29] eingeführten Definition. Klinische Parameter wie Erkrankungsalter und Tumorausbreitung (Organbegrenzung, Lymphknoteninfiltration, lokal fortgeschrittene Tumore) wurden in

Bezug zu familiärem Status und Risikogruppe geprüft. Anhand der Überlebenszeitanalyse wurde die Abhängigkeit der Risikogruppe und der Statusgruppe für das progressfreie Überleben ermittelt. In Überlebenszeitanalysen mit einem durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 4,4 Jahren (maximale Nachbeobachtungszeit: 18,2 Jahre), wurden die biochemisch progressfreien Überlebenszeiten nach 2, 5 und 10 Jahren erhoben.

In der Fachliteratur wird einheitlich auf das frühere Erkrankungsalter bei familiären Patienten hingewiesen. Auch in vorliegender Arbeit zeigte sich, dass die familiären und hereditären Patienten eine größere Anzahl jüngerer Patienten (unter 65 Jahren) aufwiesen, als die sporadische Gruppe. Patienten mit positiver Familienanamnese waren bei PCA Diagnosestellung 1-2 Jahre jünger als sporadische Patienten. Zwischen familiärem Status, Tumorprogress und biochemisch progressfreien Überlebenszeiten konnte in unserer Arbeit kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Bezüglich einer positiven Familienanamnese und dem klinischen Verlauf des Prostatakarzinoms wurde in der Mehrzahl der Literatur ebenfalls kein Zusammenhang nachgewiesen. In einigen Arbeiten wird auf einen günstigeren Verlauf bei familiären Patienten hingewiesen, der durch das frühere Screening in PCA Familien erklärt wird. In frühen Studien von Kupelian et al. [56,57] scheint der Verlauf bei familiären PCAs ungünstiger zu sein. Diese Ergebnisse wurden jedoch später von den gleichen Autoren [59] relativiert. In der deutlichen Mehrzahl der Studien, wie auch in vorliegender Arbeit, ist kein signifikanter Unterschied bezüglich klinischem Verlauf und Prognose zwischen sporadischen und familiären PCA Patienten festzustellen.

Die Risikogruppe konnte in unserer Arbeit statistisch signifikant mit der Organbegrenzung, dem lokal fortgeschrittenen Tumorwachstum, dem Anteil befallener Lymphknoten und dem progressfreien Überleben in Verbindung gebracht werden. Ein Zusammenhang für das progressfreie Überleben in Abhängigkeit von den Statusgruppen stratifiziert für die Risikogruppen, konnte in vorliegender Arbeit nicht nachgewiesen werden. Eine Tendenz für die Patienten mit hereditärem Status in der high risk Gruppe für die niedrigste progressfreie 5-Jahres Überlebensrate bei 52,9% und 10-Jahres Überlebensrate bei 30,7% konnte beobachtet werden. Dieser Trend war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p=0,267$ ). Um diese Ergebnisse weiter zu analysieren, würden gezielte Studien bezüglich der Genveränderungen der familiär betroffenen Patienten in

Zusammenhang mit den klinischen Daten in Frage kommen. So könnte eine unterschiedliche klinische Krankheitsausprägung mit bestimmten Genveränderungen in der hereditären Gruppe in Verbindung gebracht werden. Bis jetzt wurden bereits zahlreiche Risikogen-Loci für das hereditäre PCA identifiziert und mit einem aggressiveren Verlauf in Zusammenhang gebracht. Da bei dem hereditären PCA ein polygenetischer Hintergrund vorliegt, gestaltet sich die Zuordnung und Interpretation kompliziert und bedarf weiterer internationaler Forschungsarbeit. Auch die verschiedenen Genvarianten in den unterschiedlichen Populationen erschweren einheitliche Ergebnisse.

Zusammenfassend lässt sich aus vorliegender Studie, bis auf die Empfehlung eines früheren Screenings bei familiären Patienten, keine andersgeartete Beratung bei familiären oder sporadischen PCAs in Bezug auf Therapieart und klinischen Verlauf begründen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Beyersdorff D, Blana A, Böhmer D, Börgermann C, Borchers H, Burchardt M, Deger S, Doehn C, Ebermayer J, Ebert T, Enders P, Fichtner J, Fiebrandt HJ, Fornara P, Fröhner M, Galalae RM, Göckel-Beining B, Goldner G, Graefen M, Grimm MO, Grün A, Hampel C, Hakenberg O, Hammerer P, Hautmann R, Heidenreich A, Henkel TO, Hinkelbein W, Höcht S, Krause B, Lein M, Loertzer H, Luboldt HJ, Lümmer G, Machtens S, Martin T, Müller K, Moser L, Mueller-Lisse U, Otto U, Palmedo H, Pummer K, Rohde V, Rübber H, Schmitz-Dräger B, Steuber T, Schostak M, Schrader M, Schultz WA, Sedlmayer F, Semjonow A, Stöckle M, Tedsen S, Thomas C, Thüroff JW, Vögeli TA, Volkmer JP, Wagner S, Walden O, Weißbach L, Wenz F, Wernert N, Wetterauer U, Wiegel T, Wirth M, Wörmann B, Wolff JM, Zacharias JP; Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zu Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms [leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de); Leitlinienprogramm Onkologie, S3- Leitlinie Prostatakarzinom, Version 2.0, 1 Aktualisierung 2011
2. Alberti C: Hereditary/familial versus sporadic prostate cancer: few indisputable genetic differences and many similar clinicopathological features. *Eur. Rev Med Pharmacol Sci.* 14(1):31-41 (2010)
3. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD: Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 360:1310-1319 (2009)
4. Azzouzi AR, 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* 61:1193-7 (2003)
5. Bastian PJ, Gonzalgo ML, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Presti JC Jr, Mangold LA, Humphreys E, Epstein JI, Partin AW, Freegland SJ: Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10. *Cancer* 15;107:1265-72 (2006)
6. Bauer JJ, Srivastava S, Connelly RR, Sesterhenn IA, Preston DM, McLeod DG, Moul JW: Significance of familial history of prostate cancer to traditional prognostic variables, genetic biomarkers, and recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 51:970-6 (1998)

7. Berry R, Schroeder JJ, French AJ, McDonnell SK, Peterson BJ, Cunningham JM, Thibodeau SN, Schaid DJ: Evidence for a prostate cancer-susceptibility locus on chromosome 20. *Am J Hum Genet.* 67:82-91 (2000)
8. Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, Drelon E, Paiss T, Wöhr G, Latil A, Millasseau P, Mellah I, Cohen N, Blanché H, Bellané-Chantelot C, Demenais F, Teillac P, Le Duc A, de Petriconi R, Hautmann R, Chumakov I, Bachner L, Maitland NJ, 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.* 62:1416-24 (1998)
9. Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, Bagniewski S, Bergstrahl EJ, Karnes RJ, Frank I, Blute ML: Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol* 178: 864-70 (2007)
10. Bova GS, Partin AW, Isaacs SD, Carter BS, Beaty TL, Isaacs WB, Walsh PC: Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. *J Urol* 160:660-3 (1998)
11. Bratt O, Damber JE, Emanuelsson M, Grönberg H: Hereditary prostate cancer: clinical characteristics and survival. *J Urol* 167:2423-6 (2002)
12. Bratt O, Kristoffersson U, Olsson H, Lundgren R: Clinical course of early onset prostate cancer with special reference to family history as a prognostic factor. *Eur Urol* 34:19-24 (1998)
13. Brawley OW, Knopf K, Merrill R: The Epidemiology of prostate cancer part I: Descriptive epidemiology. *Seminars in Urologic Oncology* 16: 187-192 (1998)
14. Brawley OW, Knopf K, Thompson I: The Epidemiology of prostate cancer part II: The risk factors. *Seminars in Urologic Oncology* 16: 193-201 (1998)
15. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Stern NH, Tulinus H: Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency für Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 20:680-688 (1977)
16. Breyer JP, Avritt TG, Mc Reynolds KM, Dupont WD, Smith JR: Confirmation of the HOXB13 G84E germline mutation in familial prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 21:1348-53 (2012)
17. Brothman AR: Cytogenetics and molecular genetics of cancer of the prostate. *Am J Med Genet.* 115:150-6 (2002)
18. Cancel-Tassin G, Cussenot O: Prostate cancer genetics. *Minerva Urol Nefrol* 57:289-300 (2005)



19. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC: Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:3367-3371 (1992)
20. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC: Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J. Urol.* 150:797-802 (1993)
21. Carter BS, Steinberg GD, Beaty TH, Childs B, Walsh PC: Familial risk factors for prostate cancer. *Cancer Surveys* 11:5-13 (1991)
22. Chang BL, Spangler E, Gallagher S, Haiman CA, Henderson BE, Isaacs WB, Benford ML, Kidd LR et al. University of Pennsylvania: Validation of genom-wide Prostate Cancer Association in Men of African Descent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 20:23-32 (2011)
23. Christensen GB, Baffoe-Bonnie AB, George A, Powell I et al. University of Utah ICPCG Group and Division of Genetic Epidemiology, University of Utah, USA: Genome-wide linkage analysis of 1233 prostate cancer pedigrees from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics using novel sumLINK and sumLOD analyses. *Prostate* 70:735-44 (2010)
24. Christensen GB, Camp NJ, Farnham JM, Cannon-Albright LA: Genome - wide linkage analysis for aggressive prostate cancer in Utah high-risk pedigrees. *Prostate* 67:605-13 (2007)
25. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, Carroll PR: The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol.* 173(6):1938-42 (2005)
26. Cunningham JM, McDonnell SK, Marks A, Hebring S, Anderson SA, Peterson BJ, Slager S, French A, Blute ML, Schaid DJ, Thibodeau SN; Mayo Clinic.: Genome linkage screen for prostate cancer susceptibility loci: results from the Mayo Clinic Familial Prostate Cancer Study. *Prostate* 57:335-46 (2003)
27. Cussenot O, Cancer-Tassin G: Genetic susceptibility to prostate cancer. *Med Sci* 20:562-8 (2004)
28. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280:969-74 (1998)
29. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Tomaszewski JE, Wein A: The combination of preoperative prostate

- specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 160:2096-101 (1998)
30. Delahunt B, Miller RJ, Srigley JR, Evans AJ, Samaratunga H: Gleason grading: past, present and future. *Histopathology* 60:75-86 (2012)
  31. Eifler JB, Feng Z, Zin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, Epstein JI, Walsh PC, Trock BJ, Partin AW: An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int.* 111:22-9 (2013)
  32. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee: The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 29:1228-42 (2005)
  33. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, Wiley KE, Isaacs SD, Johng D, Wang Y, Bizon C, Yan G, Gielzak M, Partin AW, Shanmugam V, Izatt T, Sinari S, Craig D, Zheng SL, Walsh PC, Montie JE, Xu J, Carpten JD, Isaacs WB, Cooney KA: germline mutations in HOXB13 and Prostate-Cancer risk. *N Engl J Med.* 366:141-9 (2012)
  34. Fukasawa S, Kino M, Kobayashi M, Suzuki H, Komiya A, Imamoto T, Hirokawa Y, Shirashi T, Takiguchi M, Ishida H, Shindo T, Seki N, Ichikawa T: Genetic changes in pT2 and pT3 prostate cancer detected by comparative genomic hybridization. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 11:303-10 (2008)
  35. Goode EL, Stanford JL, Peters MA, Janer M, Gibbs M, Kolb S, Badzioch MD, Hood L, Ostrander EA, Jarvik GP: Clinical characteristics of prostate cancer in an analysis of linkage to four putative susceptibility loci. *Clin Cancer Res.* 7:2739-49 (2001)
  36. Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, Broering JM, Li YP, Mehta SS, Carroll PR: Predicting disease recurrence in intermediate and high-risk patients undergoing radical prostatectomy using percent positive biopsies: results from CaPSURE. *Urology* 59:560-5 (2002)
  37. Grönberg H, Damber L, Damber JE: Familial prostate cancer in Sweden: A nationwide register cohort study, *American Cancer Society* p138-143 (1996)
  38. Grönberg H, Damber L, Tavelin B, Damber JE: No difference in survival between sporadic, familial and hereditary prostate cancer. *Br J Urol.* 82:564-7 (1998)
  39. Grönberg H, Isaacs SD, Smith JR, Carpten JD, Bova GS, Freije D, Xu J, Meyers DA, Collins FS, Trent JM, Walsh PC, Isaacs WB: Characteristics

of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. *JAMA* 275:1251-5 (1997)

40. Grönberg H, Smith J, Emanuelsson M, Jonsson BA, Bergh A, Carpten J, Isaacs W, Xu J, Meyers D, Trent J, Damber JE: In Swedish families with hereditary prostate cancer, linkage to the HPC1 locus on chromosome 1q24-25 is restricted to families with early-onset prostate cancer. *Am J Hum Genet.* 65:134-40 (1999)
41. Heath EI, Kattan MW, Powell IJ, Sakr W, Brand TC, Rybicki BA, Thompson IM, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Presti JC Jr, Amling CL, Freedland SJ: The effect of race/ethnicity on the accuracy of the 2001 Partin Tables for predicting pathologic stage of localized prostate cancer. *Urology* 71:151-5 (2008)
42. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattonie F: EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 53:68-80 (2008)
43. Hemminki K, Czene K: Age specific and attributable risks of familial prostate carcinoma from the family-cancer database. *American Cancer Society* 95:1346-1353 (2002)
44. Herkommer K, Paiss T, Merz M, Gschwend JE, Kron M: Association of a positive family history with histopathology and clinical course in early-onset prostate cancer. *Urologe* 45:1532-9 (2006)
45. Herkommer K, Schmidt C, Gschwend JE: Ten years national research project "familial prostate cancer": problems in identifying risk families. *Urologe* 50:813-20 (2011)
46. Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M, Partin AW: Contemporary evaluation of the D'Amico risk classification of prostate cancer. *Urology* 70:931-5 (2007)
47. Johanneson B, McDonnell SK, Karyadi DM, Quignon P, McIntosh L, Riska SM, FitzGerald LM, Johnson G, Deutsch K, Williams G, Tillmans LS, Stanford JL, Schaid DJ, Thibodeau SN, Ostrander EA: Family-based association analysis of 42 hereditary prostate cancer families identifies the Apolipoprotein L3 region on chromosome 22q12 as risk locus. *Hum Mol Genet.* 19:3852-62 (2010)
48. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Baras N, Barnes B, Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K, Laudi A, Wolf U: Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Robert Koch Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin (2012). [www.rki.de/krebs](http://www.rki.de/krebs)
49. Karlsson R, Aly M, Clements M, Zheng L, Adolfsson J, Grönberg H, Wiklund F: A Population-based Assessment of Germline HOXB13 G84E

Mutation and Prostate Cancer Risk. Eur Urol. 2012 Jul 20. [Epub ahead of print]

50. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, Maru N, Scardino PT, Erbersdobler A, Graefen M, Huland H, Koh H, Shariat SF, Slawin KM, Ohori M: Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol*. 170:1792-7 (2003)
51. Keetch DW, Humphrey PA, Smith DS, Stahl D, Catalona WJ: Clinical and pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol*. 155:1841-1843 (1996)
52. Khan MA, Partin AW, Mangold LA, Epstein JI, Walsh PC: Probability of biochemical recurrence by analysis of pathologic stage, Gleason score, and margin status for localized prostate cancer. *Urology* 62:866-71 (2003)
53. von Knobloch R, Konrad L, Barth PJ, Brandt H, Wille S, Heidenreich A, Moll R, Hofmann R: Genetic pathways and new progression markers for prostate cancer suggested by microsatellite allelotyping. *Clin Cancer Res*. 10:1064-73 (2004)
54. Kotsis SV, Spencer SL, Peyser PA, Montie JE, Cooney KA: Early onset prostate cancer: predictors of clinical grade. *J Urol*. 167:1659-1663 (2002)
55. Kreicarek SC, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Sussman B, D'Amico AV: Prediagnostic prostate-specific antigen velocity and probability of detecting high-grade prostate cancer. *Urology* Mar;69:515-9 (2007)
56. Kupelian PA, Klein EA, Witte JS, Kupelian VA, Suh JH: Familial prostate cancer: a different disease? *J Urol*. 158:2197-2201 (1997)
57. Kupelian PA, Kupelian VA, Witte JS, Macklis R, Klein EA: Family history of prostate cancer in patients with localized prostate cancer: an independent predictor of treatment outcome. *J Clin Oncol*. 15:1478-1480 (1997)
58. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carson TP, Klein EA: Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 58:25-33 (2004)
59. Kupelian PA, Reddy CA, Reuther AM, Mahadevan A, Ciezki JP, Klein EA: Aggressiveness of familial prostate cancer. *J Clin Oncol*. 24:3445-50 (2006)
60. Kupelian P, Thames H, Levy L, Horwitz E, Martinez A, Michalski J, Pisansky T, Sandler H, Shipley W, Zelefsky M, Zietman A, Kuban D: Year of treatment as independent predictor of relapse-free survival in patients with localized prostate cancer treated with definitive radiotherapy in the

PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1; 63:795-9 (2005)

61. Lange EM, Gillanders EM, Davis CC, Brown WM, Campbell JK, Jones M, Gildea D, Riedesel E, Albertus J, Freas-Lutz D, Markey C, Giri V, Dimmer JB, Montie JE, Trent JM, Cooney KA: Genome-wide scan for prostate cancer susceptibility genes using families from the University of Michigan prostate cancer genetics project finds evidence for linkage on chromosome 17 near BRCA1. *Prostate* 57:326-34 (2003)
62. Lee KL, Marotte JB, Ferrari MK, McNeal JE, Brooks JD, Presti JC: Positive family history of prostate cancer not associated with worse outcomes after radical prostatectomy. *Urology* 65:311-15 (2005)
63. Lin K, Croswell JM, Koenig H, Lam C, Maltz A: Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]; U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 1998-. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK43437/> (2011)
64. Lu W, Takahashi H, Furusato B, Maekawa S, Ikegami M, Sudo A, Egawa S, Hano H: Allelotyping analysis at chromosome arm 8p of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and incidental, latent, and clinical prostate cancers. *Genes Chromosomes Cancer* 45:509-15 (2006)
65. Maier C, Herkommer K, Hoegel J, Vogel W, Paiss T: A genomwide linkage analysis for prostate cancer susceptibility genes in families from Germany. *Eur J Hum Genet* 13:352-60 (2005)
66. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW: Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 69:1095-101 (2007)
67. Marotte JB, Ferrari MK, Mc Neal JE, Brooks JD, Presti JC Jr.: Time trends in pathologic features of radical prostatectomy- impact of family history. *Urol Oncol* 22:169-73 (2004)
68. May M, Knoll N, Siegsmund M, Fahlenkamp D, Vogler H, Hoschke B, Gralla O: Validity of the CAPRA score to predict biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy. Results from a european multicenter survey of 1,296 patients. *J Urol.* 178:1957-62 (2007)
69. Meurs P, Galvin R, Fanning DM, Fahey T: Prognostic value of the CAPRA clinical prediction rule: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 111:427-36 (2013)
70. Morganti G, Gianferrari L, Cresseri A, Arrigoni G, Lovati G: Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate. *Acta. Genet.*

Stat. Med. 6:304-305 (1956)

71. Narrain V, Tiguert R, Banerjee M, Grignon D, Wood DP, Powell IJ: Biochemical recurrence after radical prostatectomy in black and white American men with a positive or negative family history of prostate cancer. *J Urol.* 165:474-477 (2001)
72. Oesterling JE: Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 145:907-23 (1991)
73. Ostrander EA, Stanford JL: Genetics of prostate cancer: too many loci, too few genes. *Am J Hum Genet.* 67:1367-75 (2000)
74. Paiss T, Bochum S, Herkommer K, Maier C, Roesch K, Taweemonkonsap T, Haeussler J, Hautmann RE, Vogel W: Hereditary prostate cancer in Germany. *Eur. Urol.* 39:12-18 (2001)
75. Paiss T, Bock B, Gschwend JE, Heinz H, Vogel W, Kron M, Hautmann RE, Herkommer K: (Familial versus sporadic prostate cancer in the German population. Clinical and pathological characteristics in patients after radical prostatectomy) *Urologe* 42:946-53 (2003)
76. Paiss T, Herkommer K, Bock B, Heinz H, Vogel W, Kron M, Kuefer R, Hautmann RE, Gschwend JE: Association between the clinical presentation and epidemiological features of familial prostate cancer in patients selected for radical prostatectomy. *Eur. Urol.* 43:615-621 (2003)
77. Paiss T, Herkommer K, Kahn D, Gschwend JE, Küfer R, Maier C, Vogel W, Högel J, Hautmann RE: Prospective evaluation of prostate cancer screening in men with a family history of the disease. *Urologe* 45:1002-5 (2006)
78. Pakkanen S, Kujala PM, Ha N, Matikainen MP, Schleutker J, Tammela TL: Clinical and histopathological characteristics of familial prostate cancer in Finland. *BJU Int.* 109:557-63 (2012)
79. Palmerola R, Smith P, Elliot V, Reese CT, Mahon FB, Harpster LE, Icitovic N, Raman JD: The digital rectal examination (DRE) remains important-outcomes from a contemporary cohort of men undergoing an initial 12-18 core prostate needle biopsy. *Can J Urol* 19:6542-7 (2012)
80. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 58: 843-8 (2001)
81. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multiinstitutional update. *J Am Med Assoc.* 277:1445-

1451 (1997)

82. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC: Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 43:649-59 (1994)
83. Powell IJ, Banerjee M, Bianco FJ, Wood DP, Dey J, Lai Z, Heath M, Pontes EJ: The effect of race/ethnicity on prostate cancer treatment outcome is conditional: a review of Wayne State University Data. *J. Urol.* 171:1508-1512 (2004)
84. Roberts SG, Blute ML, Bergstrahl EJ, Slezak JM, Zincke H: PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc.* 76:576-81 (2001)
85. Rodriguez-Covarrubias F, Larre S, De la Taille A, Abbou CC, Salomon L: The outcome of patients with pathological Gleason score  $\geq$  8 prostate cancer after radical prostatectomy. *BJU Int.* 101:305-7 (2008)
86. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ: Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3478 consecutive patients: long-term results. *J.Urol* 172:910-4 (2004)
87. Roehl KA, Loeb S, Antenor JA, Corbin N, Catalona WJ: Characteristics of patients with familial versus sporadic prostate cancer. *J Urol* 176:2438-42 (2006)
88. Roemling S, Roobol MJ, de Vries SH, Gosselaar C, van der Kwast TH, Schröder FH: Prevalence, treatment modalities and prognosis of familial prostate cancer in a screened population. *J Urol.* 175:1332-6 (2006)
89. Roupret M, Fromont G, Bitker MO, Gattegno B, Vallancien G, Cussenot O: Outcome after radical prostatectomy in young men with or without family history of prostate cancer. *Urology* 67:1028-32 (2006)
90. 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.* 47:761-8 (2005)
91. Schaid DJ, Mc Donnell, Zarfes KE, Cunningham JM, Hebring S, Thibodeau SN, Eeles RA, Easton DF, Foulkes WD, Simard J, Giles GG, Hopper JL, Mahle L, Moller P, Badzioch M, Bishop DT, Evans C, Edwards S, Meitz J, Bullock S, Hope Q, Guy M, Hsieh CL, Halpern J, Balise RR, Oakley-Girvan I, Whittemore AS, Xu J, Dimitrov L, Chang BL, Adams TS, Turner AR, Meyers DA, Friedrichsen DM, Deutsch K, Kolb S, Janer M, Hood L, Ostrander EA, Stanford JL, Ewing CM, Gielzak M, Isaacs SD,

- Walsh PC, Wiley KE, Isaacs WB, Lange EM, Ho LA, Beebe-Dimmer JL, Wood DP, Cooney KA, Seminara D, Ikonen T, Baffoe-Bonnie A, Fredriksson H, Matikainen MP, Tammela TL, Bailey-Wilson J, Schleutker J, Maier C, Herkommer K, Hoegel JJ, Vogel W, Paiss T, Wiklund F, Emanuelsson M, Stenman E, Jonnson BA, Grönberg H, Camp NJ, Farnham J, Cannon-Albright LA, Catalona WJ, Suarez BK, Roehl KA: Pooled genome linkage scan of aggressive prostate cancer: results from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics. *Hum Genet.* 120:471-85 (2006)
92. Schaid DJ, Stanford JL, McDonnell SK, Suuriniemi M, McIntosh L, Karyadi DM, Carlson EE, Deutsch K, Janer M, Hood L, Ostrander EA: Genome-wide linkage scan of prostate cancer Gleason score and confirmation of chromosome 19q. *Hum Genet.* 121:729-35 (2007)
93. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Maattanen L, Bangma C.H, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 360:1320-1328 (2009)
94. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Paez A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A: Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 366:981-990 (2012)
95. Shariat SF, Karakiewicz PI, Suardi N, Kattan MW: Comparison of nomograms with other methods for predicting outcomes in prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Clin Cancer Res.*14:4400-7 (2008)
96. Siddiqui SA, Sengupta S, Slezak JM, Bergstrahl EJ, Zincke H, Blute ML: Impact of familial and hereditary prostate cancer on cancer specific survival after radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 176 :1118-21 (2006)
97. Slager SL, Zarfes KE, Brown WM, Lange EM, McDonnell SK, Wojno KJ, Cooney KA: Genom-wide linkage scan for prostate cancer aggressiveness loci using families from the University of Michigan Prostate Cancer Genetics Project. *Prostate* 1; 66:173-9 (2006)
98. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW: Cancer screening in the United States, 2008: a review of current American Cancer Society guidelines and cancer screening issues. *CA Cancer J Clin.* 58:161-79 (2008)
99. Spangler E, Zeigler-Johnson CM, Malkowicz SB, Wein AJ, Rebbeck TR: Association of prostate cancer family history with histopathological and clinical characteristics of prostate tumors. *Int J Cancer* 113:471-4 (2005)



100. Spitz MR, Currier RD, Fueger JJ, Babaian RJ, Newell GR: Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. *J. Urol.* 146:1305-1307 (1991)
101. Spitz MR, Strom SS, Yamamura Y, Troncoso P, Babaian RJ, Scardino PT, Wheeler T, Amos CI, v. Eschenbach A, Kagan J: Epidemiologic determinants of clinically relevant prostate cancer. *Int. J. Cancer* 89:259-264 (2000)
102. Stanford JL, McDonnell SK, Friedrichsen DM, Carlson EE, Kolb S, Deutsch K, Janer M, Hood L, Ostrander EA, Schaid DJ: Prostate cancer and genetic susceptibility: a genome scan incorporating disease aggressiveness. 66:317-25 (2006)
103. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC: Family history and the risk of prostate cancer. *The Prostate* 17:337-347 (1990)
104. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ Jr, Dotan ZA, Fearn PA, Kattan MW: Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst.* 98:715-7 (2006)
105. Stott-Miller M, Karyadi DM, Smith T, Kwon EM, Kolb S, Stanford JL, Ostrander EA: HOXB13 mutations in a population-based, case-control study of prostate cancer. *Prostate* 73:634-41 (2013)
106. Sun J, Chang BL, Isaacs SD, Wiley KE, Wiklund F, Stattin P, Duggan D, Carpten JD, Trock BJ, Partin AW, Walsh PC, Grönberg H, Xu J, Isaacs WB, Zheng SL: Cumulative effect of five genetic variants on prostate cancer risk in multiple study populations. *Prostate* 68:1257-62 (2008)
107. Valéri A: Genetic, epidemiologic and clinical study of familial prostate cancer. *Bull Acad Natl Med* 186:779-88 (2002)
108. 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* 45:66-71 (2000)
109. Valeri A, Cormier L, Moineau MP, Cancel-Tassin G, Azzouzi R, Doucet L, Baschet F, Cussenot I, L'Her J, Berthon P, Mangin P, Cussenot O, Morin JF, 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.* 168:483-487 (2002)
110. Wiklund F, Gillanders EM, Albertus JA, Bergh A, Damber JE, Emanuelsson M, Freas-Lutz DL, Gildea DE, Göransson I, Jones MS, Jonsson BA, Lindmark F, Markey CJ, Riedesel EL, Stenman E, Trent JM, Grönberg H: Genom-wide scan of Swedish families with hereditary

- prostate cancer: suggestive evidence of linkage at 5q11.2 and 19p13.3. *Prostate* 57:290-7 (2003)
111. Witte JS, Goddard KA, Conti DV, Elston RC, Lin J, Suarez BK, Broman KW, Burmester JK, Weber JL, Catalona WJ: Genomwide scan for prostate cancer-aggressiveness loci. *Am J Hum Genet.* 67: 92-9 (2000)
  112. Witte JS, Suarez BK, Thiel B, Lin J, Yu A, Banerjee TK, Burmester JK, Casey G, Catalona WJ: Genome-wide scan of brothers: replication and fine mapping of prostate cancer susceptibility and aggressiveness loci. *Prostate* 57: 298-308 (2003)
  113. Xu J, Gillanders EM, Isaacs SD, Chang BL, Wiley KE, Zheng SL, Jones M, Gildea D, Riedesel E, Albertus J, Freas-Lutz D, Markey C, Meyers DA, Walsh PC, Trent JM, Isaacs WB: Genome-wide scan for prostate cancer susceptibility genes in the John Hopkins hereditary prostate cancer families. *Prostate* 57:320-5 (2003)
  114. Xu J, Lange EM, Lu L, Zheng SL, Wang Z, Thibodeau SN, Cannon-Albright LA, Teerlink CC, Camp NJ, Johnson AM, Zuhlke KA, Stanford JL, Ostrander EA, Wiley KE, Isaacs SD, Walsh PC, Maier C, Luedeke M, Vogel W, Schleutker J, Wahlfors T, Tammela T, Schaid D, McDonnell SK, Derycke MS, Cancel-Tassin G, Cussenot O, Wiklund F, Grönberg H, Eeles R, Easton D, Kote-Jarai Z, Whittemore AS, Hsieh CL, Giles GG, Hopper JL, Severi G, Catalona WJ, Mandal D, Ledet E, Foulkes WD, Hamel N, Mahle L, Moller P, Powell I, Bailey-Wilson JE, Carpten JD, Seminara D, Cooney KA, Isaacs WB; International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG): HOXB13 is a susceptibility gene for prostate cancer: results from the the International Consortium for Prostate Cancer Genetics. *Hum Genet.* 132:5-14 (2013)
  115. Yamada H, Penney KL, Takahashi H, Katoh T, Yamano Y, Yamakado M, Kimura T, Kuruma H, Kamata Y, Egawa S, Freedman ML: Replication of prostate cancer risk in a Japanese case-control association study. *J Natl Cancer Inst.* 101:1330-6 (2009)
  116. Yu JB, Makarov DV, Sharma R, Peschel RE, Partin AW, Gross CP: Validation of the partin nomogram for prostate cancer in a national sample. *J Urol.* 183:105-11 (2010)
  117. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H: Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer.* 97:1894-903 (2003)
  118. Zheng SL, Sun J, Cheng Y, Li G, Hsu FC, Zhu Y, Chang BL, Liu W, Kim JW, Turner AR, Gielzak M, Yan G, Isaacs SD, Wiley KE, Sauvageot J, Chen HS, Gurganus R, Mangold LA, Trock BJ, Gronberg H, Duggan D, Carpten JD, Partin AW, Walsh PC, Xu J, Isaacs WB: Association between two unlinked loci at 8q24 and prostate cancer risk among European Americans. *J Natl Cancer Inst.* 99:1525-33 (2007)

## **7. Danksagung**

Die vorliegende Dissertation wurde in der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München angefertigt. An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Jürgen Gschwend für die Möglichkeit der Erstellung dieser Dissertation in seiner Abteilung sehr bedanken.

Mein besonderer Dank für die sehr gute Zusammenarbeit gilt der Betreuerin meiner Doktorarbeit Frau Privatdozentin Dr. Kathleen Herkommer. Bei der Bearbeitung des Themas gab sie mir wichtige gedankliche Anstöße und wertvolle Ratschläge und unterstützte mich durch wiederholte Durchsichten und Korrekturen. Frau PD Dr. Herkommer stand mir jederzeit mit viel Geduld für konstruktive Gespräche zur Verfügung. Ohne ihrem fundiertem Fachwissen und ihren Anregungen wäre meine Dissertation niemals möglich gewesen.

Ich will mich dafür herzlich bei ihr und dem gesamten Team der Urologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar bedanken.

Mein Dank gilt auch meinen Eltern und Freunden, die mich während meiner gesamten Ausbildung unterstützten und mir zu jeder Zeit mit Rat zur Seite standen und mir somit die notwendige Ruhe und Sicherheit für die Erstellung dieser Arbeit gaben.