

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

**Überleben von Prostatakarzinompatienten nach radikaler
Prostatektomie in Abhängigkeit von der Anzahl erstgradiger
Angehöriger mit Prostatakarzinom in einem nationalen
Kollektiv**

Isabel Heyer

Vollständiger Ausdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zu Erlangen 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 22.05.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät der Medizin am 22.10.2014 angenommen.

Für meine Großeltern

Edith & Edgar

und

Marlies & Rudolf

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	4
1.1 Allgemeine Angaben zum Prostatakarzinom	4
1.2 Genetische Aspekte des Prostatakarzinoms	5
1.3 Sporadisches, familiäres und hereditäres Prostatakarzinom	7
1.4 Diagnostik	7
1.4.1 Urologische Vorsorgeuntersuchung	7
1.4.2 Prostataspezifisches Antigen	8
1.4.3 Biopsie	8
1.4.4 Gleason Score	9
1.5 Stadieneinteilung und Staging beim Prostatakarzinom	9
1.5.1 Stadieneinteilung	10
1.6 Therapie	10
1.6.1 Kurative Therapiemöglichkeiten	10
1.6.2 Adjuvante Therapiemaßnahmen	12
1.6.3 Therapiemöglichkeiten des metastasierten Prostatakarzinoms und eines Rezidivs	12
1.7 Fragestellung	13
2 Material und Methoden	15
2.1 Projekt „familiäres Prostatakarzinom“	15
2.2 Rekrutierung der Patienten für die Datenbank	15
2.3 Datenerfassung	16
2.4 Einteilung der Patienten in der Datenbank	17
2.5 Follow-up	18
2.5.1 Nachsorgebögen	18
2.5.2 Statusüberprüfung	18
2.5.3 Biochemischer Progress	18
2.6 Erfassung von Todesursachen	19
2.7 Einteilung der Patienten nach Familienstatus	19
2.8 Klinische Daten und deren Einteilung in dieser Arbeit	20
2.8.1 PSA-Wert	20
2.8.2 Alter bei OP	21
2.8.3 Risikogruppeneinteilung nach D'Amico	21
2.8.4 Gleason Score	21
2.8.5 TNM-Klassifikation	23

2.8.6	<i>Resektionsstatus</i>	24
2.8.7	<i>Adjuvante Therapie</i>	25
2.9	Statistik	25
2.9.1	<i>Deskriptive Statistik</i>	25
2.9.2	<i>Berechnung des Überlebens</i>	25
3	Ergebnisse	27
3.1	Einteilung der Patienten in die Gruppen a-f	27
3.2	Diagnoseparameter in den Gruppen a-f.....	28
3.3	Histopathologische Parameter nach RPE.....	30
3.4	Allgemeine Angaben bezüglich des Überlebens.....	34
3.5	Progressfreies Überleben.....	34
3.5.1	<i>Progressfreies Überleben aller Patienten und in den Gruppen a bis f</i>	35
3.5.2	<i>Progressfreies Überleben in Abhängigkeit von den Diagnoseparametern</i>	37
3.5.3	<i>Progressfreies Überleben in Abhängigkeit von der Histopathologie</i>	44
3.6	Gesamtüberleben (overall survival).....	50
3.6.1	<i>Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs</i>	51
3.6.2	<i>Gesamtüberleben in den Gruppen a bis f</i>	52
3.6.3	<i>Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter bei OP</i>	53
3.7	Karzinom-spezifisches Überleben.....	54
3.7.1	<i>Karzinom-spezifisches Überleben des Gesamtkollektivs und in den Gruppe a bis f</i>	55
3.7.2	<i>Karzinom-spezifisches Überleben in Abhängigkeit der Diagnoseparameter</i>	58
3.7.3	<i>Karzinom-spezifisches Überleben in Abhängigkeit der Histopathologie</i>	65
4	Diskussion	71
4.1	Vergleich des Gesamtkollektivs der vorliegenden Arbeit mit anderen Kollektiven.....	72
4.1.1	<i>Vergleich des vorliegenden Kollektivs mit anderen deutschen Kollektiven</i>	72
4.1.2	<i>Vergleich des vorliegende Kollektivs mit amerikanischen Kollektiven</i>	74
4.2	PSA-Wert und Mortalität.....	75
4.3	Veränderungen bezüglich des Prostatakarzinoms	76
4.4	Überleben von Prostatakarzinompatienten in Abhängigkeit von der Familienanamnese	77
4.5	Auswirkung des Alters bei OP auf das Überleben	82
4.6	Todesursachen von Prostatakarzinompatienten.....	82
4.7	Zukunft der Prostatakarzinomforschung.....	84
5	Zusammenfassung	87
	Literaturverzeichnis	89
	Danksagung	94

Abkürzungsverzeichnis

ASAP	atypical small acinar Proliferationen
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRU	digital-rektale Untersuchung
ERSPC	european randomized study of screening for prostate cancer
FA	Familienanamnese
GS	Gleason Score
HIFU	hochintensiver, fokussierter Ultraschall
ISUP	International Society of urological Pathology
LK	Lymphknoten
PIN	intraepitheliale Neoplasien
PLCO	Prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RPE	radikale Prostatektomie
TRUS	transrektale Ultraschallsonographie
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Angaben zum Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist nach wie vor die häufigste Krebserkrankung des Mannes und belegt beim männlichen Geschlecht den dritten Platz unter den krebsbedingten Todesfällen. Im Jahr 2010 betrug die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland laut Robert Koch-Institut ungefähr 65.830; die Prognose für das Jahr 2014 geht von ca. 70.100 Neuerkrankungen aus. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate bleibt seit 2003 stabil, folglich liegt der Anstieg der Neuerkrankungen wahrscheinlich in der älter werdenden Bevölkerung und der verbreiteten Nutzung des Prostataspezifischen-Antigen-Testes (PSA-Test) begründet. Das Prostatakarzinom ist eine Erkrankung des älteren Mannes: das mittlere Erkrankungsalter liegt aktuell bei 70 Jahren. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt derzeit 93%.

Das Risiko eines Mannes, im Laufe seines Lebens an einem Prostatakarzinom zu sterben (Sterberisiko), ist vom Alter abhängig und steigt von 3,3% im Alter von 40 Jahren auf 3,8% mit 70 Jahren. Die altersstandardisierte Sterberate ist seit Mitte der 1990 rückläufig und wird aktuell mit 20,6 pro 100.000 angegeben (Kaatsch et al., 2013).

Die Entstehung des Prostatakarzinoms ist multifaktoriell. Als Risikofaktoren gelten ein hohes Alter, die ethnische Herkunft, eine positive Familienanamnese und die westliche Ernährungsgewohnheit.

Ein hohes Alter stellt dabei den wichtigsten Risikofaktor dar: hat ein Mann im Alter von 35 Jahren noch eine Wahrscheinlichkeit von 0,1%, in den nächsten 10 Jahren an einem Prostatakarzinom zu erkranken, beträgt diese Wahrscheinlichkeit bei einem 75-jährigen Mann schon 6%. Mit zunehmendem Alter steigt das Krankheitsrisiko kontinuierlich an.

1995 stellten Whittemore et al. in einer Studie dar, dass nach Amerika ausgewanderte Asiaten durch den höheren Konsum von gesättigten Fettsäuren auch häufiger an Prostatakrebs erkranken als ihre Landsleute in Asien (Whittemore et al., 1995). Zahlreiche Studien untersuchten in den letzten Jahren den Zusammenhang zwischen Ernährung oder Körpergewicht und der Begünstigung der Entstehung eines Prostatakarzinoms. Insgesamt kommt die Studienlage zu gegensätzlichen Ergebnissen, sodass dieser Risikofaktor weiterhin als umstritten anzusehen ist. Der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) zufolge werden keine bestimmte Ernährungsweise als Prävention (z.B. Tomaten oder grüner Tee) empfohlen oder Nahrungsmittel verboten. Die vier Hauptempfehlungen umfassen eine gesunde Ernährung mit Schwerpunkt auf pflanzlichen Produkten, ein gesundes Gewicht,

regelmäßige körperliche Aktivität und die Reduktion des Alkoholkonsums (Wirth et al., 2009). In einer großen Studie zur Prävention des Prostatakarzinoms durch Einnahme von Selen und Vitamin E wurde kein präventiver Effekt dieser Substanzen bei der Entstehung des Prostatakarzinoms nachgewiesen (Lippman et al., 2009). Allgemein handelt es sich hier um eine allenfalls niedrige Risikoerhöhung durch die Faktoren Ernährung bzw. Körpergewicht.

In vielen Studien konnte eine positive Familienanamnese mit einer größeren Wahrscheinlichkeit, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, in Verbindung gebracht werden. In Deutschland geben 19-20% der Patienten eine positive Familienanamnese an (Herkommer et al., 2011). Vor allem eine Erkrankung Verwandter I. Grades (Bruder, Vater) führen zu einer deutlichen Risikoerhöhung. Ebenso spielt die Gesamtzahl betroffener Familienmitglieder und deren Alter bei Diagnose bezüglich des Erkrankungsrisikos eine Rolle. In folgender Tabelle 1 sind die relativen Risikoerhöhungen in Abhängigkeit von Anzahl und Verwandtschaftsgrad erkrankter Angehörigen dargestellt (Carter et al., 1993).

Tabelle 1: Relatives Risiko in Prozent in Abhängigkeit von der Anzahl erkrankter Angehöriger und dem Verwandtschaftsgrad (VG)

VG I	Relatives Risiko (%)	VG II	Relatives Risiko (%)
n = 1	2,0	n = 1	1,7
n = 2	4,9	n = 2	2,3
n ≥ 3	10,9	n ≥ 3	3,6

1.2 Genetische Aspekte des Prostatakarzinoms

20,2% der Patienten haben laut den schwedischen Krebsregistern einen Bruder oder Vater, der ebenfalls an einem Prostatakarzinom erkrankt ist (Hemminki, 2012). Damit ist das Vorkommen der Erkrankung innerhalb einer Familie sogar höher als beim Mammakarzinom, bei dem 13,6% der Patientinnen eine positive Familienanamnese angeben (Hemminki, 2012). Eine genetische Prädisposition wurde deshalb schon in der Vergangenheit vermutet, so dass in vielen Studien sog. Suszeptibilitätsgene untersucht wurden. Zunächst ging man bei einem Teil der familiären Prostatakarzinome von einem monogenen autosomal-dominanten Erbgang nach Mendel aus (Carter et al., 1993). Dieser Ansatz wurde vor kurzem überarbeitet und im Zuge dessen viele bis dahin etablierte Suszeptibilitätsloci aufgrund mangelnder Relevanz bei der Genese eines Prostatakarzinoms aufgegeben.

2012 identifizierten Ewing et al. auf dem Hochrisiko-Gen HOXB13 (Chromosom 17q21-22) die Mutation G84E, die vor allem bei familiär betroffenen Patienten mit niedrigem Diagnosealter (≤ 55 Jahren) nachgewiesen werden konnte (Ewing et al., 2012). Es handelt sich hierbei um eine Punktmutation mit Austausch der Aminosäure Glycin durch Glutaminsäure. Das Auftreten dieser Mutation ist innerhalb des Patientenguts zwar insgesamt mit 4,7% gering, wenn sie jedoch vorhanden ist, erkranken nahezu alle männlichen Familienmitglieder. Folglich konnte mit der Entdeckung des HOXB13 das erste prostataspezifische Hochrisiko-Gen identifiziert werden.

2013 veröffentlichten Eeles et al. die Ergebnisse einer großen internationalen Studie, die insgesamt 77 Suszeptibilitätsloci beschrieb. Das Vorkommen dieser Genmutationen bei gleichzeitiger Erkrankung eines Angehörigen ersten Grades erhöhte das Risiko eines Prostatakarzinoms bei Männern in der obersten Risikoschicht um das 4,7fache. Etwa 30% des familiären Risikos kann auf diese 77 Suszeptibilitätsgene zurückgeführt werden (Eeles et al., 2013). Daraus wurde gefolgert, dass das Prostatakarzinom vermutlich erst durch das zufällige Zusammenspiel vieler unterschiedlicher Genmutationen zustande kommt.

Das Auftreten eines Prostatakarzinoms wird ebenfalls durch die Rassenzugehörigkeit bestimmt. So haben Afro-Amerikaner nicht nur ein höheres Risiko, sondern erkranken auch häufiger an aggressiveren Formen des Prostatakarzinoms (Zhang et al., 2013). Als genetischer Faktor konnte hierbei eine Variation des Chromosoms 8q24 identifiziert werden, welche bei Afro-Amerikaner nachweislich zu einer Begünstigung der Entstehung eines Prostatakarzinoms führt. In Asien werden generell die niedrigsten Inzidenzraten beobachtet, was zu der Annahme führte, dass dies auch in der ethnischen Herkunft begründet liegt. Allerdings konnten Baade et al. in einer großen Studie zur asiatischen Epidemiologie des Prostatakarzinoms zeigen, dass die niedrigen Inzidenzraten eher auf fehlende Früherkennungsmaßnahmen und die unterschiedlichen Gesundheitssysteme zurückzuführen sind. Weiterhin kann auch in asiatischen Regionen ein Anstieg der Prostatakreberkrankungen beobachtet werden, sodass die Rolle der Rassenzugehörigkeit hier nicht als gesichert anzusehen ist (Baade et al., 2013).

1.3 Sporadisches, familiäres und hereditäres Prostatakarzinom

Wie bereits erwähnt, ist eine familiäre Aggregation der Prostatakarzinomerkrankungen bei bis zu 20% der Patienten in Deutschland bekannt. Aufgrund dieser Häufung setzten sich zahlreiche Studien mit genetischen Untersuchungen bezüglich des Prostatakarzinoms auseinander. 1993 führten Carter et al. die sog. Hereditätskriterien (auch John-Hopkins-Kriterien) ein, in der Annahme es handle sich bei hereditären Erkrankungsfällen um einen monogenetischen autosomal-dominanten Erbgang nach Mendel. Entsprechend der Familienanamnese wurden Prostatakarzinompatienten fortan in eine „sporadische“, „familiäre“ und „hereditäre“ Gruppe eingeteilt. Die meisten Prostatakarzinomerkrankungen treten sporadisch auf, d.h. innerhalb einer Familie ist nur eine Person von einem Prostatakarzinom betroffen. Ist ein weiterer Angehöriger ebenfalls erkrankt, spricht man von einem familiären Prostatakarzinom. Ein hereditäres Prostatakarzinom liegt vor, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft (Carter et al., 1993):

- mindestens drei erkrankte Familienmitglieder ersten Grades
- in drei aufeinanderfolgenden Generationen ist jeweils eine Prostatakarzinomerkrankung bekannt
- Diagnosealter bei mindestens zwei Familienmitgliedern ersten Grades ≤ 55 Jahre

Zu beachten ist, dass familiäre und hereditäre Prostatakarzinome nicht synonym zu verwenden sind; vielmehr stellen hereditäre Erkrankungen eine Untergruppe der familiären Erkrankungen dar.

1.4 Diagnostik

1.4.1 Urologische Vorsorgeuntersuchung

Eine jährliche Vorsorgeuntersuchung zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms wird derzeit laut der S3-Leitlinie ab dem 45. Lebensjahr bei einer Mindestlebenserwartung von 10 Jahren empfohlen (Wirth et al., 2009). Sie besteht aus der Erfragung bestimmter Symptome (Schmerzen, Probleme beim Wasserlassen etc.), einer digital-rektalen Untersuchung (DRU) und der Messung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) im Blut. Ein PSA-Test kann nach Aufklärung über mögliche Risiken auf Wunsch des Patienten erfolgen, da die Kosten hierfür nicht von den gesetzlichen Krankenversicherungen übernommen werden. Bildgebende Verfahren wie eine Sonographie eignen sich nicht zur Vorsorgeuntersuchung (Wirth et al., 2009).

1.4.2 Prostataspezifisches Antigen

Der PSA-Wert kann seit Ende der 80er Jahre in Deutschland zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms herangezogen werden. Seit der Einführung bleibt der Nutzen des PSA-Wertes jedoch umstritten. Die große amerikanische PLCO-Studie (Prostate, lung, colorectal and Ovarian cancer) mit 76.693 Probanden zeigte keine Abnahme der Mortalität durch ein PSA-Screening (Andriole et al., 2009) (s. auch 4.2, Seite 75). Im Gegensatz dazu konnten Hugosson et al. im Göteborg Teil der European Randomized of Screening Prostate Cancer Studie (ERSPC-Studie) mit 20.000 Probanden eine relative Mortalitätsreduktion von 50% durch die regelmäßige Messung des PSA-Wertes nach einem medianen Follow-up von 14 Jahren nachweisen (Hugosson et al., 2010). Allerdings bleibt weiterhin ungeklärt, ab welchem Alter und mit welcher Frequenz eine PSA-Bestimmung im Rahmen eines Screenings stattfinden sollte.

Unumstritten ist jedoch die hohe Zahl der PSA-Untersuchungen, die zu einer Überdiagnose und Übertherapie führen: 1.055 Männer müssen gescreent werden, um einen Todesfall durch das Prostatakarzinom zu verhindern (Schröder et al., 2012). Der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) zufolge wird Männern mit Wunsch nach einer Vorsorgeuntersuchung eine PSA-Wert-Bestimmung empfohlen, da die DRU zur Früherkennung nicht ausreichend ist. Wird er dann gemessen, gilt folgende Vorgehensweise: Bei PSA-Werten unter 2ng/ml ist aktuell erst nach zwei Jahren eine weitere Bestimmung notwendig. Bei Werten über 2ng/ml sollte im Abstand von einem Jahr eine erneute Messung erfolgen (Wirth et al., 2009).

1.4.3 Biopsie

Der S3-Leitlinie zufolge sollte die Prostatabiopsie in Form einer Stanzbiopsie unter transrektaler-sonographischer Kontrolle (TRUS) durchgeführt werden. Hierbei werden je nach Prostatavolumen 10-12 Gewebeproben bzw. Stanzzyylinder entnommen, wobei ein festes Probeentnahmeschema eingehalten wird. Die früher angewendete Sextantentechnik bei einer Biopsie konnte sich aufgrund der geringeren Sensitivität nicht durchsetzen (Ochiai et al., 2004).

Eine Prostatabiopsie sollte bei Erfüllen eines der folgenden Kriterien stattfinden:

- wenn erstmalig ein PSA-Wert über 4ng/ml gemessen wurde
- wenn ein suspekter tumorverdächtiger Tastbefund bei der DRU vorliegt
- wenn ein auffälliger PSA-Anstieg mit gleichem Testverfahren festgestellt wird.

Findet sich kein Prostatakarzinom in der Probenentnahme (T0), sollte innerhalb von 6 Monaten eine erneute Biopsie erfolgen, wenn folgende Befunde vorliegen: ein suspekter PSA-Wert bzw. PSA-Verlauf, eine high grade PIN (intraepitheliale Neoplasien) oder atypical small acinar Proliferationen (ASAP) im entnommenen Biopsiematerial. Beide zuletzt genannten histologischen Veränderungen führen zu einem höheren Risiko für das Auftreten eines Prostatakarzinoms im Verlauf (Wirth et al., 2009). Um einer Infektion vorzubeugen, findet vor und nach Biopsie eine Antibiotikaeinnahme statt. Zur Schmerzlinderung können unterschiedliche anästhetische Verfahren wie beispielsweise ein periprostatistischer Block angewendet werden. Häufigste Beschwerden nach Biopsie sind Hämaturie, Hämatospermie, Schmerzen, rektale Blutungen und Dysurie.

1.4.4 Gleason Score

Zur histologischen Beurteilung des Prostatakarzinoms fanden verschiedene Gradingverfahren Anwendung. Neben der Berechnung des Gleason Scores wurden früher die WHO-Differenzierungsgrade G1 bis G4 und in Deutschland das Grading nach den Empfehlungen des pathologischen-urologischen Arbeitskreises (in Stufen von Ia, b bis IIIa, b) verwendet. Letztere Methode konnte sich jedoch nicht international durchsetzen. Seitdem die Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2002 dem Grading nach Gleason weltweit Anerkennung verschafft hat, werden nur noch selten andere Verfahren benutzt (Adam et al., 2008).

Der Gleason Score wird zur Einschätzung der Malignität eines Prostatakarzinoms u. a. bei Stanzbiopsie herangezogen. Im Jahr 2005 fanden die letzten großen Veränderungen in Form des modifizierten Gleason Scores statt, um eine Anpassung an die Tatsache, dass Prostatakarzinome durch Vorsorgeuntersuchungen in früheren Stadien erkannt werden, zu schaffen. Die genaueren Veränderungen finden sich unter 2.8.4, Seite 21.

Der Gleason Score gilt als ein wichtiger Prognosefaktor des Prostatakarzinoms und wird auch bei der Risikoeinteilung berücksichtigt (z.B. Risikoeinteilung nach D'Amico s. 2.8.3, Seite 21).

1.5 Stadieneinteilung und Staging beim Prostatakarzinom

Liegt eine positive Prostatabiopsie vor, schließen sich Untersuchungen zum Staging an. Zur Bestimmung des klinischen T-Stadiums sollte eine DRU erfolgen, deren Befund ggf. durch bildgebende Verfahren (z.B. TRUS) ergänzt werden kann. Prostatakarzinompatienten mit klinischem T3- oder T4-Stadium oder einem klinischen Gleason Score ≥ 8 sollten zudem eine kernspintomographische Bildgebung der Beckenorgane erhalten. Außerdem wird der aktuelle PSA-Wert bestimmt. Eine Skelettszintigraphie zur Detektion von Knochenmetastasen wird

risikoadaptiert entsprechend des PSA-Wertes (bei $> 10\text{ng/ml}$), der klinischen Tumorausbreitung (bei cT3/4), des Gleason Scores (bei ≥ 7) oder bei Knochenschmerzen durchgeführt (Wirth et al., 2009).

1.5.1 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms wird gemäß der TNM-Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC) angegeben. Die aktuellste Version der Klassifikation ist aus dem Jahr 2010. Nähere Angaben hierzu finden sich unter 2.8.5, Seite 23. Mit der Vorsilbe „c“ wird das klinische Staging gekennzeichnet; mit „p“ das pathologische Staging, das am Prostatektomiepräparat erfolgt (Adam et al., 2008).

Bezüglich der Tumorausbreitung wird zwischen einem lokal begrenzten und einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom unterschieden. Diese sind folgendermaßen definiert:

- **lokal begrenzt:** $\leq \text{pT2c}$ und pN0
- **lokal fortgeschritten:** $\geq \text{pT3}$ und / oder pN1

1.6 Therapie

1.6.1 Kurative Therapiemöglichkeiten

Es gibt zwei kurative Therapieansätze, die bei der Behandlung des Prostatakarzinoms erfolgen können. Bei der Entscheidung bezüglich der beiden folgenden Ansätze ist der Wunsch des Patienten und dessen Alter zu berücksichtigen.

- primäre perkutane Strahlentherapie oder Brachytherapie mit insgesamt 72 Gray
- Radikale Prostatektomie (RPE) mit Entfernung der Prostata, der Kapsel und der Bläschendrüsen bei Patienten mit einer Lebenserwartung von > 10 Jahren

Da in vorliegender Arbeit nur Patienten nach primärer RPE eingeschlossen wurden, wird auf eine genauere Ausführung der primären Strahlentherapie verzichtet.

Eine radikale Prostatektomie kann über einen perinealen oder retropubischen Zugang erfolgen, wobei letzterer derzeit als Standard anzusehen ist. Seit einigen Jahren werden laparoskopische Prostatektomien durchgeführt, die vor allem durch den minimal-invasiven Ansatz zur Verringerung der Regenerationszeit des Patienten beiträgt (kleinere Wunden, niedrigeres Blutungsrisiko) (Ryu et al., 2013). Die neuste Operationstechnik stellt eine roboter-assistierte Prostatektomie mit dem DaVinci-System[®] dar. Die derzeitige Studienlage liefert vergleichbare Ergebnisse dieser minimal-invasiven Verfahren im Vergleich zum offenen

Vorgehen hinsichtlich Tumorentfernung und Komplikationen (Hoznek et al., 2005, Otsuki et al., 2013).

Zu den postoperativen Hauptkomplikationen nach RPE gehören Harninkontinenz, erektile Dysfunktion, Ureterläsionen und Rektumverletzungen. Insbesondere anhaltende höhergradige Harninkontinenz und Erektionsstörungen führen zu einer erheblichen Belastung des Patienten. In den 90er Jahren wurde deshalb eine nervenschonende Operationstechnik bei lokal begrenztem Tumor eingeführt, sodass die Raten an erektiler Dysfunktion reduziert werden konnten (Adam et al., 2008).

Eine RPE wird sowohl bei lokal begrenztem, als auch bei lokal fortgeschrittenem Tumorbefund empfohlen. In letzterem Fall kann der aktuellen Studienlage zufolge ein besseres Langzeitüberleben von Prostatakarzinompatienten durch die operative Entfernung des Tumors erreicht werden (Isbarn et al., 2013). Allerdings kommt es bei fortgeschrittenem Tumorwachstum im Vergleich zu lokalem begrenzten Karzinom trotz RPE häufiger zu unvollständiger Tumorentfernung (R1) und damit zur Notwendigkeit adjuvanter Therapiemaßnahmen (z.B. Hormontherapie, perkutane Strahlentherapie). Weiterhin wird bei organüberschreitendem Wachstum, d.h. pT3a/b und pT4, öfters die Indikation einer adjuvanten Behandlung gestellt.

Eine pelvine Lymphadenektomie kann im Rahmen einer RPE durchgeführt werden, um das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung durch z.B. Mikrometastasen zu verringern. Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom (cT1c, PSA < 10, GS ≤ 6) kann aufgrund der niedrigen Wahrscheinlichkeit von bereits bestehenden Lymphknotenmetastasen auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden. Ein Überlebensvorteil durch Entfernung der Lymphknoten konnte bis jetzt nicht gesichert werden, allerdings zeigte sich eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Wirth et al., 2009).

Eine weitere kurative Therapiemöglichkeit stellt das Konzept der „Active Surveillance“ dar. Ins Deutsche übersetzt bedeutet dies „aktive Überwachung“ und beschreibt das Hinauszögern einer kurativen Therapie bei kleinem, wenig aggressivem Prostatakarzinom unter regelmäßiger Kontrolle (PSA-Wert, Biopsie). Voraussetzungen sind ein PSA-Wert ≤ 10ng/ml, GS ≤ 6, T1c oder T2a und ≤ 2 Stenzen mit Tumor, davon eine Stanze mit einer Tumordinfiltration von ≤ 50% (Wirth et al., 2009). Der Ansatz der Active Surveillance ist aus der Tatsache entstanden, dass durch das vermehrte PSA-Screening auch viele insignifikante Tumoren entdeckt werden. Insignifikante Prostatakarzinome stellen kleine und wenig aggressive Befunde dar, die noch keiner Therapie bedürfen, jedoch trotzdem durch das PSA-

Screening entdeckt werden können. Um unnötige Therapien zu vermeiden, stellt dieses Konzept gerade für ältere Prostatakarzinompatienten eine Behandlungsoption dar, da die Gesamtmortalität mit 3,3% sehr gering ist.

1.6.2 Adjuvante Therapiemaßnahmen

Adjuvante Therapiemaßnahmen können nach kurativer Primärtherapie notwendig werden, wenn z.B. nicht der gesamte Tumor entfernt wurde (R1) oder ein positiver Lymphknotenstatus vorliegt (pN1). Außerdem sollte bei Tumorstadien \geq pT3 eine adjuvante Therapie erfolgen. Zu den adjuvanten Behandlungsmöglichkeiten gehören vor allem eine Hormonenzugstherapie (Androgenablation) und eine perkutane sekundäre Bestrahlung (Wirth et al., 2009).

1.6.3 Therapiemöglichkeiten des metastasierten Prostatakarzinoms und eines Rezidivs

Eine palliative Situation beim Prostatakarzinom liegt vor, wenn Fernmetastasen bestehen. Bei symptomatischen Metastasen steht die Schmerztherapie im Vordergrund; außerdem sollte eine Hormontherapie erfolgen (Wirth et al., 2009).

Das Konzept „watchful waiting“ gehört ebenfalls zu den palliativen Therapiemöglichkeiten. Es wird vor allem bei Patienten mit einer Lebenserwartung von < 10 bis 15 Jahren unabhängig von den Tumormerkmalen angewendet. Eine palliative Behandlung erfolgt hierbei erst bei symptomatischem Progress (Wirth et al., 2009).

Ein Rezidiv des Prostatakarzinoms kann über steigende PSA-Werte nach Primärtherapie im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung entdeckt werden. Laut der S3-Leitlinie liegt ein biochemischer Progress nach RPE vor, wenn ein zweimaliger Anstieg des PSA-Wertes über 0,2ng/ml nachgewiesen wurde. Nach primärer Strahlentherapie handelt es sich bei einem zweimaligen Anstieg des PSA-Wertes von >2ng/ml in Bezug auf den niedrigsten postinterventionellen PSA-Wert (Nadir) um ein biochemisches Rezidiv. Mögliche Therapieoptionen bei einem Rezidiv sind watchful waiting und je nach Primärtherapie eine sekundäre Bestrahlung oder Prostataentfernung (Wirth et al., 2009).

1.7 Fragestellung

Die Prostatakarzinomerkrankung ist seit einigen Jahren die häufigste Krebsart des deutschen Mannes. Als gesicherte Risikofaktoren gelten derzeit vor allem ein hohes Alter und eine positive Familienanamnese. Ca. 18-19% der Patienten haben Familienmitglieder, die ebenfalls an einem Prostatakarzinom erkrankt sind (Herkommer et al., 2011). Diese familiäre Häufung ist damit ausgeprägter als die des Mammakarzinoms, bei dem 13,6% der Patientinnen eine positive Familienanamnese vorweisen (Hemminki, 2012). Mit Einführung der sog. Hereditätskriterien von Carter et al. 1993 wurden Prostatakarzinompatienten fortan in eine sporadische (nur eine Person ist erkrankt), familiäre (mindestens 2 Familienmitglieder sind betroffen) und eine hereditäre (bei Erfüllen der Hereditätskriterien) Gruppe unterteilt (Carter et al., 1993). In den folgenden Jahren untersuchten zahlreiche Studien mögliche Unterschiede bezüglich der Aggressivität, des Krankheitsverlaufs und der Überlebensraten zwischen familiären und sporadischen Patienten. 1997 veröffentlichten Kupelian et al. erstmals eine Studie, die ein schlechteres Überleben familiärer im Vergleich zu sporadischen Prostatakarzinompatienten zeigte (Kupelian et al., 1997). Dieses Ergebnis veranlasste viele Arbeitsgruppe dazu, Unterschiede bezüglich der Tumorbiologie familiärer und sporadischer Prostatakarzinomerkrankungen zu detektieren. Die Ergebnisse dieser Studien konnten vorwiegend keine Unterschiede bezüglich der klinischen Parameter (Gleason, Score, T-Stadium) und des Langzeitüberlebens zwischen familiären und sporadischen Erkrankungen nachweisen. Ursächlich hierfür ist vermutlich die Einführung des PSA-Screenings, von dem vor allem familiär betroffene Patienten profitieren konnten, da seither keine Differenzen hinsichtlich der Überlebensraten nachweisbar waren.

2009 untersuchten Brandt et al. in einer europäischen Studie u. a. den Zusammenhang einer positiven Familienanamnese und der kumulativen Mortalität. Das Ergebnis zeigte, dass familiäre Prostatakarzinompatienten mit steigender Anzahl an erkrankten Angehörigen ersten Grades auch ein höhere kumulative Mortalität haben (Brandt et al., 2009). Basierend auf dieser Studie wird das Patientenkollektiv vorliegender Arbeit (n = 11.391) entsprechend der erkrankten Angehörigen ersten Grades in sechs Gruppen unterteilt. Zur Detektion von möglichen Unterschieden bezüglich der Tumorbiologie werden die wichtigsten klinischen Parameter wie Gleason Score, T-Stadium, PSA-Wert, Alte bei OP etc. in den sechs Gruppen bestimmt. Außerdem soll das Langzeitüberleben in Abhängigkeit von der Familienanamnese beurteilt werden: progressfreies, karzinom-spezifisches und das Gesamtüberleben werden als

Kaplan-Meier-Kurven in den sechs Gruppen und in Abhängigkeit ausgewählter klinischer und histopathologischer Parameter bestimmt.

Vorliegende Arbeit hat zum Ziel, einen möglichen Zusammenhang zwischen schlechterem Überleben infolge einer positiven Familienanamnese zu detektieren. Außerdem sollen über die Bestimmung der klinischen Parameter mögliche Unterschiede zwischen familiären und sporadischen Prostatakarzinomerkrankungen dargestellt werden. Damit wird geprüft, ob eine positive Familienanamnese nicht nur als Risikofaktor, sondern zukünftig auch als Prognosefaktor herangezogen werden kann. Weiterhin wird geklärt, ob die steigende Anzahl an erkrankten Angehörigen ersten Grades Auswirkungen auf das Überleben von Prostatakarzinompatienten hat. Wäre dies der Fall, müssten zukünftig eventuell auch andere Therapie- und Diagnostikmaßnahmen bei familiären Patienten erfolgen.

2 Material und Methoden

2.1 Projekt „familiäres Prostatakarzinom“

Das Projekt „familiäres Prostatakarzinom“ wurde 1993 an der Universitätsklinik Ulm von der Urologischen Klinik und dem Humangenetischen Institut ins Leben gerufen. Ziel des Projekts war die Erforschung möglicher genetischer Ursachen des familiären Prostatakarzinoms unter Anwendung der von Carter et al. veröffentlichten Hereditätskriterien in einem deutschen Kollektiv. So konnten in den ersten Jahren ca. 100 Familien erfasst werden. Das Projekt wurde von Herrn Dr. Thomas Paiss initiiert und durch Frau PD Dr. Kathleen Herkommer unterstützt. Seit 1999 werden deutschlandweit Patienten für das Projekt „Familiäres Prostatakarzinom“ unabhängig von der Familienanamnese rekrutiert. Hierfür entwarf man nach Anregung von Frau PD Dr. Kathleen Herkommer eine relationale Datenbank (mit der Software Access 4.0). Aufgrund der kürzeren Aufenthaltsdauer der Patienten in den Akutkliniken, verlagerte sich die Rekrutierung in die Rehabilitationskliniken.

Seit 2006 wird der klinische Teil des Projekts „familiäres Prostatakarzinom“ unter der Leitung von Frau PD Dr. Kathleen Herkommer am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München fortgeführt. Im Mai umfasste die Datenbank 37.738 Patienten.

2.2 Rekrutierung der Patienten für die Datenbank

Die Patienten werden sowohl im Klinikum rechts der Isar als auch in anderen Akutkliniken, Rehabilitationskliniken und bei niedergelassenen Urologen deutschlandweit rekrutiert. Jeder Patient erhält ein Patienteninformationsblatt über die Teilnahme und einen *Ersterhebungsfragebogen*. Dieser erfasst neben den Patientendaten auch die Familienanamnese, insbesondere weitere Prostatakrebsfälle innerhalb der Familie. So wird anschließend anhand der Familienanamnese der Status des Patienten mit sporadisch, familiär oder hereditär vorläufig festgelegt (Kriterien s. 2.4, Seite 17).

Falls eine Häufung von Prostatakrebs in der Familie besteht, werden durch den *Familienfragebogen* genauere Angaben zu betroffenen Angehörigen gewonnen und ggf. erkrankte Brüder und Väter in die Datenbank mit eingeschlossen.

Der *klinischen Daten Fragebogen* dient zur Vervollständigung der klinischen Dokumentation nach der Ersterhebung. Er wird teils vom Patienten, teils vom betreuenden Urologen ausgefüllt.

Zudem gibt es eine wöchentliche Telefonsprechstunde, in der teilnehmende Patienten oder deren Angehörige Kontakt aufnehmen können.

2.3 Datenerfassung

Als Indexpatient wird der Patient festgelegt, über den die Familie rekrutiert wurde. Die Anonymisierung erfolgt durch eine Identifikationsnummer (ID-Nummer). Im Folgenden wird der Inhalt der beiden wichtigsten Fragebögen zur Datenerhebung zusammengefasst.

Über den *Ersterhebungsfragebogen* werden folgende Daten registriert:

- Geburtsdatum, Adresse, Telefonnummer des Patienten
- Rekrutierende Klinik oder Urologe
- Diagnosedatum
- Primärtherapien:
 - Prostatektomie (nervenerhaltend, nicht nervenerhaltend, Hobelung)
 - Strahlentherapie/Brachytherapie
 - Hormonentzug
 - Active surveillance
 - Sonstige Behandlungen (z.B. Hochfrequenz- und Ultraschalltherapie, Kryotherapie etc.)
- Familienanamnese:
 - Erstgradige Angehörige mit Geburts- und Sterbejahr (Geschwister, Eltern)
 - An Prostatakarzinom erkrankte Angehörige
 - Angehörige, die an Prostatakarzinom gestorben sind mit Sterbejahr
 - Erkrankung von Familienmitgliedern an anderen Krebsarten mit Angabe derselben
 - Anzahl und Geschlecht der eigenen Kinder

Durch den *Klinischen Daten Fragebogen* werden folgende Daten erhoben:

Angaben durch den Patienten:

- Anlass der Untersuchung, die zur Diagnose führte
 - Vorsorgeuntersuchung durch den Urologen oder Hausarzt
 - Zufälliger Nebenbefund
 - Gezielte Vorsorge wegen positiver Familienanamnese
- Anzahl der Vorsorgeuntersuchungen vor Diagnose
- Behandlungen des Prostatakarzinoms seit der Haupttherapie
 - Datum und PSA-Wert der letzten Nachsorgeuntersuchung

- Angabe einer Strahlentherapie mit Behandlungszeitraum
- Angabe und Beginn einer Hormonbehandlung
- Nennung sonstiger Behandlungsmöglichkeiten

Angaben durch den niedergelassenen Urologen:

- PSA-Wert bei Diagnose mit Datum
- Befund der digital-rektalen Untersuchung und der transrektalen Sonographie
- Untersuchungsart, die zur Diagnose führte (Biopsie oder transurethrale Resektion der Prostata)
- Biopsieangaben:
 - Anzahl der entnommenen Stanzzyylinder links/rechts
 - Anzahl der positiven Stanzzyylinder
 - Histologie mit Grading und Gleason Score
- Primärtherapie des Prostatakarzinoms (Prostatektomie, Strahlentherapie, active surveillance)
- Behandlungen seit Primärtherapie (Hormonentzug, palliative Strahlentherapie, sonstige Therapien)
- Histologisches Stadium nach Prostatektomie
- PSA-Werte seit Therapiebeginn mit Datum
- Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung inklusive PSA-Wert

2.4 Einteilung der Patienten in der Datenbank

Für jeden Patienten bzw. dessen Familie wird ein Status in der Datenbank vorläufig festgelegt, der im Verlauf ggf. angepasst wird. Die drei Statusmöglichkeiten sind folgendermaßen definiert:

- **Sporadisch:** nur der Indexpatient ist an Prostatakrebs erkrankt; keine weiteren betroffenen Angehörigen vorhanden.
- **Familiär:** mindestens zwei Familienmitglieder sind an Prostatakrebs erkrankt, jedoch ohne Erfüllen der Hereditätskriterien.
- **Hereditär:** eines der Hereditätskriterien trifft zu:
 - Mindestens drei betroffene Angehörige ersten grades
 - Prostatakrebs in drei aufeinanderfolgenden Generationen vorhanden
 - Alter bei Diagnose bei zwei erstgradigen Familienmitgliedern ≤ 55 Jahren

2.5 Follow-up

2.5.1 Nachsorgebögen

Jährlich werden Nachsorgebögen zur klinischen Verlaufskontrolle und Statusüberprüfung an in der Datenbank erfasste Patienten verschickt. Somit ist ein vollständiger Krankheitsverlauf der Patienten vorhanden. Folgende Angaben werden durch den Nachsorgebogen erfasst:

- Aufführung eventuell weiterer Angehöriger, die an einem Prostatakarzinom erkrankt sind
- Datum und PSA-Wert der letzten Nachsorgeuntersuchung
- Therapie seit der letzten Nachsorgeuntersuchung:
 - Bestrahlung im Rahmen der Erkrankung und Zeitraum
 - Genauer Beginn einer Hormontherapie
 - Sonstige Behandlungen
- Familienanamnese:
 - Männliche erstgradige Angehörige mit Geburts- und ggf. Sterbejahr
 - Todesursachen der männlichen erstgradigen Angehörigen

2.5.2 Statusüberprüfung

In den Nachsorgebögen wird erneut nach weiteren Prostatakarzinomerkrankungen in der Familie seit der ersten Datenerfassung gefragt. Denn weitere Angehörige können im Laufe der Zeit erkrankt sein, sodass der Status angepasst werden muss. So kann beispielsweise ein zuerst als sporadisch eingeteilter Patient nach einigen Jahren der Gruppe „familiär“ bzw. „hereditär“ zugeordnet werden.

2.5.3 Biochemischer Progress

Ein biochemischer Progress ist in vorliegender Arbeit als PSA-Anstieg über 0,2ng/ml nach Prostatektomie definiert. Bei primärer Bestrahlung wird der niedrigste PSA-Wert nach abgeschlossener Strahlentherapie als Referenzwert herangezogen (Nadir). Danach wird ein zweimaliger PSA-Anstieg als Progress bezeichnet.

Die Patienten erhalten je nach PSA-Wert den Status „NED“ (no evidence of disease) für ein karzinomfreies Leben oder „PSA-Progress“ für ein biochemisches Rezidiv. Falls keine aktuellen Werte vorliegen, wird das mit „unbekannt“ vermerkt.

2.6 Erfassung von Todesursachen

Ist ein Patient verstorben, wird das meist durch Angehörige per Nachsorgebögen oder Anruf mitgeteilt. Dabei werden das Sterbedatum sowie die Todesursache evaluiert.

Die angegebene Todesursache wird anhand der klinischen Dokumentation und des Krankheitsverlaufs in der Datenbank von Personal mit medizinischen Kenntnissen überprüft.

Anschließend werden folgende vier Statusmöglichkeiten für die Todesursache festgelegt:

- „DOD“ (dead of disease), d.h. Tod durch das Prostatakarzinom oder
- „DND“ (dead not of disease), wenn ein andere Todesursache vorliegt oder
- „DOT“ (dead of other tumor than prostate cancer), wenn der Patient an einem anderen Tumor als Prostatakrebs verstorben ist oder
- „unbekannt“, wenn die Todesursache nicht zu evaluieren ist.

Falls keine Todesursache mitgeteilt wurde, kann anhand der erfolgten Therapien und des PSA-Verlaufs beurteilt werden, ob das Prostatakarzinom zum Ableben des Patienten geführt hat. Bei deutlichen Hinweisen hierfür, wie z.B. ein extrem hoher PSA-Wert, wird die Todesursache mit „DOD“ angegeben.

2.7 Einteilung der Patienten nach Familienstatus

Insgesamt wurden 12.067 prostatektomierte Patienten der nationalen Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“ in die Studie eingeschlossen. Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhalten haben, wurden nicht berücksichtigt. Das Patientenkollektiv wurde anhand der Familienanamnese in Abhängigkeit von der Anzahl der betroffenen Angehörigen ersten Grades in 6 Gruppen unterteilt. Patienten, die erkrankte Familienmitglieder zweiten oder dritten Grades angegeben haben, schieden aus der Studie aus, sodass das endgültige Patientenkollektiv 11.391 betrug. Folgende Gruppen wurden anhand der Familienanamnese definiert (der Indexpatient ist jeweils noch nicht integriert):

- Gruppe **a**: kein weiterer betroffener Angehöriger (sporadisch)
- Gruppe **b**: nur Vater erkrankt
- Gruppe **c**: ein Bruder erkrankt
- Gruppe **d**: Vater und ein Bruder erkrankt
- Gruppe **e**: ≥ 2 Brüder erkrankt
- Gruppe **f**: Vater und ≥ 2 Brüder erkrankt

Da die Anzahl betroffener Söhne von Indexpatienten sehr gering ist, wurden diese vereinfacht wie „Bruder“ bewertet.

2.8 Klinische Daten und deren Einteilung in dieser Arbeit

Die folgenden klinischen Daten sind u. a. Bestandteil der Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“ und werden in dieser Arbeit hinsichtlich des Gesamtüberlebens, des progressfreien und des karzinom-spezifischen Überlebens in Abhängigkeit von der Anzahl betroffener Angehöriger ersten Grades beurteilt. Außerdem wird die Verteilung der folgenden klinischen und histopathologischen Parameter innerhalb der Gruppen a bis f untersucht.

2.8.1 PSA-Wert

Das Prostataspezifische Antigen (PSA), eine Serin-Protease, wird unter Androgeneinfluss vom Drüsenepithel der Prostata synthetisiert. Es dient der Verflüssigung des Ejakulats und ist im Seminalplasma nachweisbar. Seit 1979 kann es im Plasma gemessen werden. Das PSA ist ein Gewebemarker und kein Tumormarker, da es auch bei gesunden Männern im Serum nachweisbar ist. Zu erhöhten PSA-Werten kann es auch bei Männern mit vergrößerter Prostata oder Prostatitis kommen.

Der Gesamt-PSA Wert (tPSA) setzt sich aus freien PSA und gebundenem PSA (cPSA), welches an Chymotrypsine oder Makroglobuline komplexiert ist, zusammen. Die PSA-Ratio beschreibt das Verhältnis fPSA zu tPSA. Einen klaren Grenzwert für das PSA gibt es nicht, allerdings korrelieren hohe Werte mit der Wahrscheinlichkeit, an Prostatakrebs erkrankt zu sein.

In dieser Arbeit werden folgende drei Bereiche in Abhängigkeit von der Höhe des PSA-Werts zum Zeitpunkt der Diagnose festgelegt; die Einheit wird mit ng/ml angegeben:

- **PSA-Wert $\leq 4\text{ng/ml}$**
- **PSA-Wert $> 4\text{ng/ml}$ bis $\leq 10\text{ng/ml}$**
- **PSA-Wert $> 10\text{ng/ml}$**

2.8.2 Alter bei OP

Das Diagnose- und Geburtsdatum werden durch den *Ersterhebungsfragebogen* erfasst.

Das Alter zum Zeitpunkt der OP wird in Jahren angegeben und mithilfe des Datums der histologischen Befundung sowie des Geburtsdatums berechnet. Das Patientenkollektiv wird hierbei in drei Bereiche eingeteilt:

- **≤ 55 Jahre**
- **> 55 Jahre bis ≤ 65 Jahre**
- **> 65 Jahre**

2.8.3 Risikogruppeneinteilung nach D'Amico

Die Risikogruppeneinteilung nach D'Amico wird seit 1998 angewendet, um mithilfe von drei Diagnoseparametern eine Progressionsvorhersage hinsichtlich des Prostatakarzinoms treffen zu können. Zur Einteilung wird das klinische T-Stadium, die Höhe des Gleason Scores bei Biopsie und der PSA-Wert bei Diagnose herangezogen. Insgesamt gibt es drei Gruppen (low, intermediate und high risk), die ein unterschiedlich hohes Risiko eines biochemischen Progresses nach Therapie haben. In vorliegender Arbeit wird die Risikogruppeneinteilung verwendet und somit das klinische Staging berücksichtigt.

Das Patientenkollektiv wird nach der Risikogruppeneinteilung nach D'Amico folgendermaßen stratifiziert:

- **Low risk group:** T1c/T2a und PSA-Wert ≤ 10ng/ml und GS ≤ 6
- **Intermediate risk group:** T2b oder GS 7 oder PSA > 10ng/ml
- **High risk group:** T2c oder PSA-Wert > 20ng/ml oder GS ≥ 8

2.8.4 Gleason Score

Zur histologischen Beurteilung der Malignität des Prostatakarzinoms wird bei einer Stanzbiopsie oder bei Präparaten nach Prostatektomie bzw. transurethraler Resektion der Gleason Score verwendet. 1966 entwickelte der Pathologe Donald F. Gleason diesen Score, in dem die Entdifferenzierung der Tumorzellen vom normalen Prostatadrüsengewebe anhand von histologischen Morphologiekriterien in 5 Wachstumsmuster/Grade (Grade 1-5) eingeteilt wird. Mit zunehmendem Grad steigt die Malignität des Tumors und damit die Abweichung vom normalen Drüsengewebe (Delahunt et al., 2012). Da meist nicht nur ein Wachstumsmuster zu erkennen ist, wird aus der Summe des vorherrschenden Grades und des zweithäufigsten Grades der Score gebildet, z.B. 3 + 4 = 7. Die Zytologie, d.h. Kernatypien,

Zellformen etc. gehen nicht in die Bestimmung des Gleason Scores ein. Ein tertiärer Gleason Score bedeutet, dass noch ein weiteres drittes Wachstumsmuster zu sehen ist.

2005 beschloss man auf der internationalen Konsensuskonferenz der International Society of Urological Pathology (ISUP) die Einführung des modifizierten Gleason Scores .

Insgesamt werden seither in Stanzbiopsien aggressivere Wachstumsmuster im Vergleich zu weniger aggressiven Graden stärker berücksichtigt, vor allem wenn letztere nur <5% im Präparat ausmachen. Eine Biopsieprobe, in der 98% Grad 4 und 2% Grad 3 zu sehen ist, ergibt nun den Score 4+4; nur wenn der niedrigere Grad über 5% ausmacht, geht dieser in den Score mit ein. Zudem wird ein ggf. aggressiverer tertiärer Gleason ab sofort stärker gewichtet und im Score an zweiter Stelle erwähnt, obwohl ein niedriggradiger häufiger vorkommt. Dieser seltene Fall betrifft vor allem das Muster primärer Gleason gleich 3, sekundärer Gleason gleich 4 mit einem tertiären Gleason von 5. Hier errechnet sich der Score mit $3 + 5 = 8$, unabhängig von der Prozentzahl des tertiären Gleasons (Epstein et al., 2005). Für Prostatektomie-Präparate gilt dies allerdings infolge einer möglichen Übergraduierung nicht, sondern es bleibt bei der klassischen Summe aus häufigstem und zweithäufigstem Grad; ein tertiärer Gleason wird bei Vorkommen lediglich in einem Kommentar erwähnt, obwohl kein Konsensus darüber besteht, ab welcher Prozentzahl (Epstein et al., 2005). Ein Gleason Score 7 kann sowohl aus der Summe $3 + 4$, also auch $4 + 3$ gebildet werden. Deswegen unterscheidet man zwischen 7a bei $3 + 4$ und 7b bei $4 + 3$.

In vorliegender Arbeit wird der Gleasons Score aus dem *Klinischen Daten Fragebogen* übernommen, der vom niedergelassenen Urologen ausgefüllt wird. Dabei handelt es sich um den Gleason Score nach Prostatektomie.

Die Einteilung des Patientenkollektivs erfolgt entsprechend Höhe des pathologischen Gleason Scores in vier Untergruppen:

- **GS 2-6**
- **GS 7a**
- **GS 7b**
- **GS 8-10**

2.8.5 TNM-Klassifikation

Tabelle 2: TNM-Klassifikation aus dem Jahr 2002 – T-Stadium (T)

T – Primärtumor

TX	Primärtumor nicht bestimmbar
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
T1	Klinisch inapparenter Tumor, nicht palpabel, nicht durch Bildgebung nachweisbar
T1a	Inzidenteller Tumor: histologisch in 5% oder weniger des Resektionsgewebes nachweisbar
T1b	Inzidenteller Tumor: histologisch in 5% oder mehr des Resektionsgewebes nachweisbar
T1c	Tumor identifiziert durch Nadelbiopsie
T2	Tumor auf die Prostata beschränkt
T2a	Tumor erfasst einen Seitenlappen zu weniger als 50%
T2b	Tumor erfasst einen Seitenlappen zu mehr als 50%
T2c	Tumor erfasst beide Seitenlappen
T3	Tumor überschreitet die Prostatakapsel
T3a	Extrakapsulärer Tumor
T3b	Tumor infiltriert die Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen

Tabelle 3: TNM-Klassifikation aus dem Jahr 2002 - Lymphknotenstatus (N)

N – Regionäre Lymphknoten (LK)

NX	Regionäre LK können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre LK-Metastasen
N1	Regionärer Lymphknotenbefall

Tabelle 4: TNM-Klassifikation aus dem Jahr 2002 - Metastasen (M)

M - Fernmetastasen

MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Extraregionärer LK-Befall
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Andere Manifestation

In Tabelle 2 bis Tabelle 4 ist die TNM-Klassifikation der UICC aus dem Jahr 2002 dargestellt, die in vorliegender Arbeit verwendet wird.

Das Patientenkollektiv wird gemäß der pathologischen TN-Klassifikation folgendermaßen unterteilt:

- Entsprechend des pathologischen Primärtumorstadiums in vier Untergruppen:
 - **≤ pT2**
 - **pT3a**
 - **pT3b**
 - **pT4**
- Entsprechend des Lymphknotenstatus in drei Untergruppen:
 - **pN0** (Lymphknoten nicht befallen)
 - **pN1** (≥ 1 Lymphknoten befallen)
 - **Nx** (Lymphknotenstatus unbekannt)
- Entsprechend der Tumorausbreitung in zwei Untergruppen
 - **Lokal begrenzter Tumor:** \leq pT2c und pN0
 - **organüberschreitender Tumor:** \geq pT3 und / oder pN1

2.8.6 Resektionsstatus

Der Resektionsstatus nach radikaler Prostatektomie ist Bestandteil des *Klinischen Datenfragebogens* und wird aus diesem entnommen. Das Patientenkollektiv wird hierbei in die folgenden zwei Gruppen unterteilt:

- R0: vollständige Tumorentfernung
- R1: unvollständige Tumorentfernung mit einem Tumorrest in situ
- Rx: unbekannter Resektionsstatus (missing)

2.8.7 Adjuvante Therapie

Adjuvante Therapiemaßnahmen können nach Primärtherapie notwendig sein, wenn entweder ein Rezidiv bzw. ein hohes Tumorstadium vorliegt oder das Karzinom nicht vollständig entfernt werden konnte. Die Durchführung adjuvanter Therapien wird über die *Nachsorgefragebögen* in Erfahrung gebracht. In vorliegender Arbeit wird zwischen den beiden häufigsten adjuvanten Behandlungsmöglichkeiten unterschieden und das Patientenkollektiv danach eingeteilt:

- Adjuvante Hormonentzugstherapie (Androgenablation)
- Adjuvante Radiatio
- keine adjuvante Therapie

2.9 Statistik

2.9.1 Deskriptive Statistik

Die Darstellung quantitativer Merkmale inklusive relativer und absoluter Häufigkeiten wurde in dieser Arbeit mithilfe einer deskriptiven Analyse berechnet. Die statistische Auswertung qualitativer Merkmale erfolgte durch Mittelwert, Standardabweichung und Range. Für die deskriptive Berechnung fand das Programm SAS (statistical analysis systems) Version 8.3 Anwendung.

2.9.2 Berechnung des Überlebens

In vorliegender Arbeit wurde das progressfreie, karzinom-spezifische und Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Familienanamnese und von ausgewählten klinischen bzw. histopathologischen Parametern bestimmt. Die Endpunkte der unterschiedlichen Überlebensraten wurden wie folgt definiert:

- Progressfreies Überleben: Endpunkt ist ein biochemisches Rezidiv nach erfolgter radikaler Prostatektomie (s. 2.5.3, Seite 18)
- Gesamtüberleben: als Endpunkt ist das Ableben des Patienten, unabhängig von der Todesursache definiert.
- Karzinom-spezifisches Überleben: Endpunkt ist hier der Tod eines Patienten infolge eines Prostatakarzinoms.

Progressfreies, karzinom-spezifisches und Gesamtüberleben wurden in dieser Arbeit mittels Kaplan-Meier Kurven berechnet, wobei p-Werte über 0,05 nicht angegeben werden. Dafür wurde ebenfalls das Programm SAS Version 8.3 verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Einteilung der Patienten in die Gruppen a-f

Es konnten insgesamt 12.067 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Diese wurden anschließend in Abhängigkeit der Anzahl erkrankter Angehöriger ersten Grades in 6 Gruppen eingeteilt. Die Prostatakarzinomerkkrankung von Verwandten zweiten oder dritten Grades wurde nicht berücksichtigt, sodass 646 Patienten ausschieden. Folglich wird von einem Patientenkollektiv von 11.391 (= n) ausgegangen. In Tabelle 5 ist die Anzahl der Prostatakarzinompatienten pro Gruppe sowie der mediane Nachbeobachtungszeitraum und das mediane Alter zum Zeitpunkt der OP in diesen Gruppen dargestellt.

Tabelle 5: Gruppeneinteilung der Patienten nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit von der Anzahl der erstgradigen Angehörigen mit medianem Nachbeobachtungszeitraum sowie medianem Alter bei OP in Jahren (s. 2.7)

Gruppe	Anteil in %	Anzahl (n)	Medianer Nachbeobachtungszeitraum in Jahren [Range]	Medianes Alter bei OP in Jahren [Range]
a: keine weitere Betroffene	72,0	8198	7,4 [0,2;29,3]	65,1 [39,6;82,9]
b: Vater	11,8	1345	7,6 [0,3;26,2]	62,4 [36,0;84,6]
c: 1 Bruder	10,1	1149	9,0 [0,3;31,5]	64,6 [43,5;82,2]
d: Vater + 1 Bruder	2,9	333	8,8 [0,2;23,0]	63,6 [38,1;81,9]
e: ≥ 2 Brüder	2,4	274	10,9 [0,3;25,1]	64,3 [43,2;78,8]
f: Vater + ≥ 2 Brüder	0,8	92	10,2 [0,3;21,5]	63,2 [50,7;76,2]
Gruppe a bis f	100	11391	7,7 [0,2;31,5]	64,7 [36,0;84,6]

Mit zunehmender Anzahl an erstgradigen Angehörigen sinkt der Anteil, den die Gruppe am gesamten Patientenkollektiv ausmacht.

Gruppe a stellt mit 72,0% die größte Gruppe dar, gefolgt von Gruppe b mit 11,8% und Gruppe c mit 10,1%. Sehr viel kleiner fallen die Gruppen d, e sowie f mit 2,9%, 2,4% und 0,8% aus.

Insgesamt 21,9% (Gruppe b + c) der Prostatakarzinompatienten haben einen weiteren erkrankten Angehörigen ersten Grades; 5,3% (Gruppe d + e + f) haben sogar ≥ zwei erstgradig betroffene Familienmitglieder. Die meisten Prostatakarzinomfälle traten mit 72,0% sporadisch (Gruppe a) auf.

3.2 Diagnoseparameter in den Gruppen a-f

Tabelle 6: Diagnoseparameter und deren prozentuale Verteilung in den Gruppen a-f (s. 2.7)

Klinischer Parameter	a % (n)	b % (n)	c % (n)	d % (n)	e % (n)	f % (n)	Alle % (n)
PSA (ng/ml)							
≤ 4	9,9 (696)	11,8 (132)	8,0 (78)	6,4 (18)	8,4 (20)	6,6 (5)	9,8 (949)
> 4 – 10	56,5 (3977)	57,5 (511)	53,0 (511)	59,8 (168)	52,3 (125)	57,9 (44)	56,2 (5468)
> 10	33,6 (2371)	30,7 (343)	39,0 (376)	33,8 (95)	39,3 (94)	35,5 (27)	34,0 (3306)
Median (ng/ml)	7,7	7,2	8,2	7,8	8,3	7,9	7,7
Alter bei OP							
≤ 55 J.	7,5 (593)	18,3 (234)	6,5 (72)	14,1 (45)	5,5 (15)	7,9 (7)	8,8 (966)
>55- ≤ 65 J.	42,5 (3361)	46,5 (593)	46,5 (513)	48,0 (153)	50,5 (137)	53,9 (48)	43,8 (4805)
>65 J.	50,0 (3949)	35,2 (450)	47,0 (519)	37,9 (121)	44,0 (119)	38,2 (34)	47,4 (5192)
Median	65,0	62,4	64,5	63,6	64,2	63,1	64,6
Range	39,5-82,8	35,9-84,5	43,4-82,2	38,0-81,8	43,1-78,7	50,7-76,1	35,9-84,
Risk Groups							
Low	33,3 (2222)	35,0 (374)	28,9 (262)	30,2 (80)	33,6 (76)	34,3 (24)	33,0 (3038)
Intermediate	46,9 (3130)	47,7 (511)	49,3 (448)	51,7 (137)	45,6 (103)	48,6 (34)	47,4 (4363)
High	19,8 (1319)	17,3 (185)	21,8 (198)	18,11 (48)	20,8 (47)	17,1 (12)	19,6 (1809)

In Tabelle 6 sind die untersuchten Diagnoseparameter und deren prozentuale Verteilung in den sechs Gruppen dargestellt. Die Diagnoseparameter bestehen aus PSA-Wert bei Diagnose, Alter zum Zeitpunkt der OP und der high risk group nach D'Amico (D'Amico et al., 1998).

Der PSA-Wert bei Diagnose (in ng/ml) schwankt nur geringfügig innerhalb der sechs Gruppen. Die meisten Patienten haben mit bis zu 59,8% einen PSA-Wert im Bereich >4 bis 10ng/ml. Der mediane PSA-Wert ist mit 8,3ng/ml in Gruppe e am höchsten. In Gruppe a beträgt dieser 7,7ng/ml. Insgesamt haben Patienten mit positiver Familienanamnese (außer in Gruppe b) einen geringfügig höheren PSA-Wert bei Diagnose. PSA-Werte >10ng/ml kommen mit 39,3% am häufigsten in Gruppe e vor, wohingegen in Gruppe a nur etwa 34,0% der Patienten einen präoperativen PSA-Wert >10ng/ml vorweisen. Der mediane PSA-Wert des Gesamtkollektivs liegt bei 7,7ng/ml.

Wird das Alter zum Zeitpunkt der OP betrachtet, zeigt sich ein niedrigeres Erkrankungsalter bei familiär betroffenen Patienten. Das mediane Alter ist mit 62,4 Jahren in Gruppe b am niedrigsten und mit 65,0 Jahren in Gruppe a am höchsten. Besonders Patienten in Gruppe b erkranken ≤ 55 . Lebensjahr (18,5%). Im Vergleich dazu erkranken in Gruppe a nur wenige Patienten ≤ 55 Jahren (7,5%), den größten Anteil machen hier die > 65-jährigen mit 50,0% aus. Das mediane Alter bei OP des Gesamtkollektivs beträgt 64,6 Jahre; im Vergleich erkranken mit 47,4% die meisten Patienten > 65. Lebensjahr (≤ 55 Jahre: 8,8%, 55 bis 65 Jahre: 43,8%).

Des Weiteren wurde die Verteilung der Risikogruppen nach D'Amico in Abhängigkeit von der Anzahl erstgradiger Angehöriger bestimmt. Allgemein zeigten sich auch hier kaum Unterschiede innerhalb der sechs Gruppen. Die meisten Patienten wurden mit 47,4% der intermediate risk group zugeordnet, gefolgt von der low risk group mit 33,0%. Die größte high risk group findet sich in Gruppe c mit 21,8%, die kleinste high risk group wurde mit 17,1% in Gruppe f festgestellt. Im Vergleich dazu machen in Gruppe a 19,8% der Patienten die high risk group aus. Folglich wirkt sich eine positive Familienanamnese kaum auf die Risikogruppeneinteilung aus.

3.3 Histopathologische Parameter nach RPE

Tabelle 7: Histopathologische Parameter nach radikaler Prostatektomie und deren prozentuale Verteilung in den Gruppen a-f (s. 2.7)

Klinischer Parameter	a % (n)	b % (n)	c % (n)	d % (n)	e % (n)	f % (n)	Alle % (n)
pT-Stadium							
≤ pT2c	66,1 (4850)	69,9 (817)	65,3 (675)	66,2 (196)	60,4 (154)	60,7 (51)	66,2 (6743)
pT3a	19,0 (1398)	18,2 (212)	20,8 (215)	19,3 (57)	23,9 (61)	20,2 (17)	19,3 (1960)
pT3b	12,5 (920)	10,1 (118)	11,7 (121)	11,8 (35)	13,7 (35)	15,5 (13)	12,2 (1242)
pT4	2,4 (173)	1,8 (21)	2,2 (22)	2,7 (8)	2,0 (5)	3,6 (3)	2,3 (232)
LK-Status							
pN0	80,7 (6013)	80,4 (958)	81,3 (853)	77,9 (236)	84,4 (217)	83,4 (70)	80,7 (8347)
pN1	7,7 (575)	6,1 (72)	7,0 (74)	7,6 (23)	7,4 (19)	8,3 (7)	7,5 (770)
Nx	11,6 (868)	13,5 (161)	11,7 (123)	14,5 (44)	8,2 (21)	8,3 (7)	11,8 (1224)
GS							
2-6	47,4 (2875)	47,5 (476)	47,7 (387)	49,2 (121)	50,5 (95)	40,9 (27)	47,5 (3981)
7	4,7 (287)	3,2 (32)	4,4 (36)	4,5 (11)	4,3 (8)	10,6 (7)	4,5 (381)
7a	25,5 (1545)	29,3 (293)	23,3 (189)	26,0 (64)	22,9 (43)	25,8 (17)	25,7 (2151)
7b	9,6 (585)	8,6 (86)	12,1 (98)	10,9 (27)	10,1 (19)	18,1 (12)	9,9 (827)
8-10	12,8 (778)	11,4 (114)	12,5 (101)	9,4 (23)	12,2 (23)	4,6 (3)	12,4 (1042)

Tabelle 7 zeigt die histopathologischen Parameter nach radikaler Prostatektomie (RPE) und deren prozentuale Verteilung über die Gruppen a-f. Sie umfasst das T-Stadium, den Lymphknotenstatus und den Gleason Score des Prostatektomiepräparates.

Das pathologische Tumorstadium nach RPE unterscheidet sich nicht signifikant innerhalb der sechs Gruppen. Damit hat eine positive Familienanamnese keinen Einfluss auf das Tumorstadium. Die meisten Patienten haben, wie aus obiger Tabelle zu entnehmen ist, mit \leq pT2c ein organbegrenzttes Tumorstadium (66,2%), gefolgt von pT3a (19,3%) und pT3b (12,2%). Ein pT4-Stadium wird mit 2,3% selten erreicht.

Höhergradige Tumorstadien wie pT4 treten unabhängig von einer positiven Familienanamnese auf: 2,4% in Gruppe a im Vergleich zu 3,6% in Gruppe f. Die Gruppen b, c und e zeigten sogar einen niedrigeren Anteil an pT4-Stadien als in Gruppe a, obwohl Familienmitglieder ersten Grades ebenfalls erkrankt sind (siehe Tabelle 7).

Der Lymphknotenstatus ist ein weiterer wichtiger Prognoseparameter, der in vorliegender Arbeit untersucht wurde. Wird der Anteil der Patienten mit pN1 (positivem Lymphknotenstatus) beurteilt, sind keine Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisbar. Wie in Tabelle 7 dargestellt, haben 7,7% der Prostatakarzinompatienten in Gruppe a einen positiven Lymphknotenstatus (pN1), in Gruppe f sind es mit 8,3% nur geringfügig mehr Patienten. Der niedrigste pN1-Anteil ist in Gruppe c (7,0%) erkennbar. Mit Nx wird der Anteil an Patienten bezeichnet, bei denen keine Lymphknotenentnahme erfolgte. Dieser Anteil schwankt leicht, wenn die Gruppen a bis f miteinander verglichen werden (von 8,2% in Gruppe e bis zu 14,5% in Gruppe d). Allerdings gibt es auch hier keinen Hinweis für die Beeinflussung durch eine positive Familienanamnese.

Wie aus Tabelle 7 zu entnehmen ist, zeigt die Höhe des Gleason Scores kaum Unterschiede innerhalb der Gruppen a bis f. In allen Gruppen haben die meisten Patienten einen GS von 2-6, gefolgt von einem GS 7b. Einen Gleason Score von 8-10 wurde bei 4,6% in Gruppe f und in 12,8% der Fälle in Gruppe a festgestellt. Damit wird die Höhe des Gleason Scores nicht von einer positiven Familienanamnese beeinflusst. Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs haben 12,4% der Patienten einen Gleason Score von 8-10, 47,5% einen Gleason Score von 2-6.

Tabelle 8: Prozentuale Verteilung des organbegrenzten Tumorwachstums und Resektionsstatus in den Gruppen a bis f (s. 2.7)

Klinischer Parameter	a	b	c	d	e	f	Alle
	%						
	(n)						
organbegrenzt							
ja	64,6	68,5	64,0	64,3	58,7	59,5	64,8
	(4680)	(785)	(655)	(189)	(148)	(50)	(6507)
nein	35,4	31,5	36,0	35,7	41,3	40,5	35,2
	(2569)	(361)	(369)	(105)	(104)	(34)	(3540)
R-Status							
R0	77,0	79,8	77,4	75,8	72,0	65,1	77,1
	(3361)	(550)	(408)	(113)	(77)	(28)	(4537)
R1	23,0	20,6	22,6	24,2	28,0	34,9	22,9
	(1008)	(143)	(119)	(36)	(30)	(15)	(1351)

Tabelle 8 zeigt die prozentuale Verteilung des organbegrenzten Tumorwachstums und des Resektionsstatus in den Gruppen a bis f sowie im Gesamtkollektiv. Ein organbegrenztes Tumorwachstum ist als $\leq pT2c$ und $pN0$ definiert; ein organüberschreitendes Tumorwachstum liegt vor, wenn entweder ein pathologisches T-Stadium von $\geq pT3a$ oder ein positiver Lymphknotenstatus ($pN1$) angegeben wird (s. 2.8.5, Seite 24). Die meisten Patienten des vorliegenden Kollektivs haben mit 64,8% ein organbegrenztes Prostatakarzinom, wohingegen bei 35,2% eine Organüberschreitung erreicht wird. Weiterhin gibt es keinen Hinweis für einen größeren Anteil an organüberschreitenden Karzinomen in Abhängigkeit von der Familienanamnese. In Gruppe a haben 64,6% der Patienten einen organbegrenzten Tumor, in Gruppe f sind es mit 59,5% kaum weniger, obwohl in dieser Gruppe ≥ 3 Angehörige ebenfalls erkrankt sind. Den größten Anteil an organbegrenzten Prostatakarzinomen haben Patienten der Gruppe b (68,5%).

Der Resektionsstatus nach radikaler Prostatektomie ist ebenfalls in Tabelle 8 dargestellt. Insgesamt wurde bei 77,1% ein R0 erreicht, d.h. der Tumor konnte vollständig entfernt werden. In Abhängigkeit von der Familienanamnese zeigen sich in den Gruppen a bis e kaum Unterschiede (alle um die 77,0%), nur in Gruppe f kann mit 65,1% etwas seltener der Tumor vollständig entfernt werden.

Tabelle 9: Häufigkeit adjuvanter Therapiemaßnahmen (Hormonenzugstherapie = HET; Radiatio) in Prozent in den Gruppen a bis f (s. 2.7)

Adjuvante Therapie	a	b	c	d	e	f	Alle
	%	%	%	%	%	%	%
	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)
Adjuvante Radiatio	7,4 (610)	6,7 (90)	7,0 (80)	7,2 (24)	6,6 (18)	14,1 (13)	7,3 (835)
Adjuvante HET	9,8 (806)	7,9 (107)	10,1 (116)	10,5 (35)	12,0 (33)	10,9 (10)	9,7 (1107)
Summe	17,2 (1416)	14,6 (197)	17,1% (196)	17,7 (59)	18,6 (51)	25,0 (23)	17,0 (1942)

Tabelle 9 zeigt die Häufigkeit, mit der in den Gruppen a bis f eine adjuvante Therapiemaßnahme erfolgt. Zu den adjuvanten Behandlungen gehören eine Bestrahlung (Radiatio) oder eine Hormonenzugstherapie, die sich an eine Primärtherapie (wie die radikale Prostatektomie) anschließen. Insgesamt 17,0% der Patienten haben sich einer adjuvanten Therapie unterzogen, wobei eine Hormonenzugstherapie etwas häufiger als eine Radiatio durchgeführt wurde (7,3% Bestrahlung, 9,7% Hormonenzugstherapie). Die niedrigste Rate an adjuvanten Behandlungen hat Gruppe b (14,6%), die höchste Rate Gruppe f (25,0%). Trotz dieser Differenzen ergibt sich kein eindeutiger Hinweis für eine Abhängigkeit der Notwendigkeit adjuvanter Therapiemaßnahmen von der Familienanamnese (Gruppe a: 17,2% der Patienten mit adjuvanter Therapie). Der etwas höhere Anteil an Patienten in Gruppe f, die eine adjuvante Behandlung benötigen, passt zu der Tatsache, dass diese auch am häufigsten einen R1-Status vorweisen (s. Tabelle 8, Seite 32), an den sich meist adjuvante Therapien anschließen.

3.4 Allgemeine Angaben bezüglich des Überlebens

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum und das mediane Alter zum Zeitpunkt der OP in den Gruppen a bis f sind in Tabelle 5 (Seite 27) dargestellt. Wie aus dieser Tabelle 5 zu entnehmen ist, beträgt die mediane Nachbeobachtungszeit für das Gesamtkollektiv (a-f) 7,7 Jahre. In den Gruppen b bis f (mit positiver Familienanamnese) schwankt die Nachbeobachtungszeit zwischen 7,4 und 10,2 Jahren. Insgesamt konnten 11.391 (100,0%) Patienten nach radikaler Prostatektomie in die Studie eingeschlossen werden. Davon entfallen 428 Prostatakarzinompatienten aufgrund von unvollständigen Nachsorgedaten, da mindestens eine Nachsorge nach drei Monaten als Einschlusskriterium festgelegt wurde. In folgenden Berechnungen der Überlebensraten wird daher von 10.958 (96,2%) Patienten ausgegangen. Nach über 12 Jahren befinden sich insgesamt noch 2.055 (18,8%) der Prostatakarzinompatienten in Nachbeobachtung.

Wie ebenfalls in Tabelle 5 dargestellt, ist das Alter zum Zeitpunkt der OP von der Familienanamnese abhängig: Prostatakarzinompatienten mit betroffenem Vater (Gruppe b: 62,4 Jahre) erkranken vergleichsweise etwas früher als Patienten, deren Bruder/Brüder betroffen sind (Gruppe c: 64,6 Jahre; Gruppe e: 64,3 Jahre). Sporadische Prostatakarzinompatienten sind mit einem durchschnittlichen Alter zum Zeitpunkt der OP von 65,1 Jahren am ältesten.

3.5 Progressfreies Überleben

Das progressfreie Überleben ist im Folgenden als Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Diese werden in Abhängigkeit von der Familienanamnese und klinischer sowie histopathologischer Parameter bestimmt, um Unterschiede zwischen den Gruppen a bis f darstellen zu können. Ein Progress liegt definitionsgemäß in dieser Arbeit vor, wenn nach radikaler Prostatektomie ein PSA-Anstieg von $>0,2\text{ng/ml}$ festgestellt wird (s. 2.5.3, Seite 18). Die Tabellen zu den Kaplan-Meier Kurven enthalten jeweils die Überlebensraten in Prozent mit dem dazugehörigen 95% Konfidenzintervall (in eckigen Klammern).

Die Einteilung der Prostatakarzinompatienten in die Gruppen a bis f erfolgt in Abhängigkeit der Anzahl erkrankter erstgradiger Angehöriger (s. Tabelle 5, Seite 27).

3.5.1 Progressfreies Überleben aller Patienten und in den Gruppen a bis f

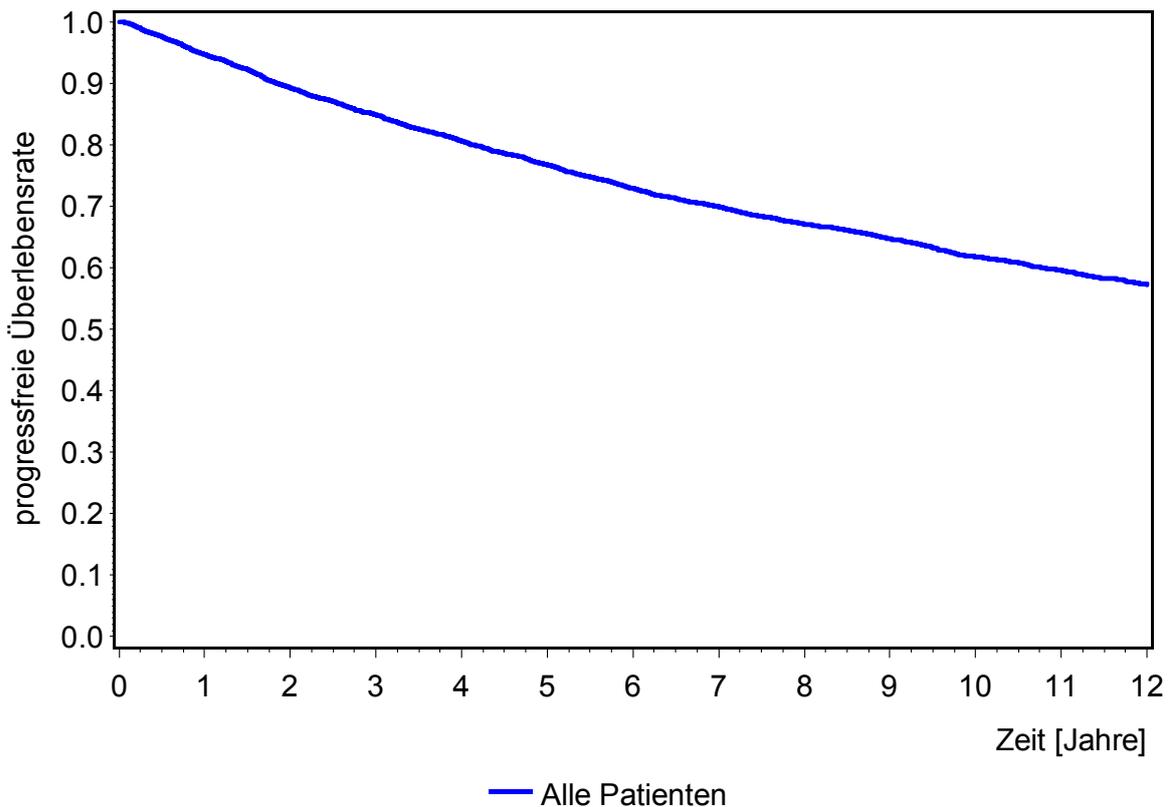


Abb. 1: Progressfreies Überleben aller Prostatakarzinompatienten nach Prostatektomie (n = 10.958)

Das progressfreie Überleben des Gesamtkollektivs zeigt Abb. 1. Nach 12 Jahren beträgt die progressfreie Überlebensrate 57,2%, d. h. bei 42,8% der Prostatakarzinompatienten kam es zu einem biochemischen Progress.

Tabelle 10: Progressfreie Überlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall (KI) aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958)

Zeitpunkt in Jahren	Progressfreie Überlebensraten mit 95% KI
5 Jahre	76,8 [75,9;77,6]
10 Jahre	61,8 [60,6;63,0]
12 Jahren	57,2 [55,9;58,5]

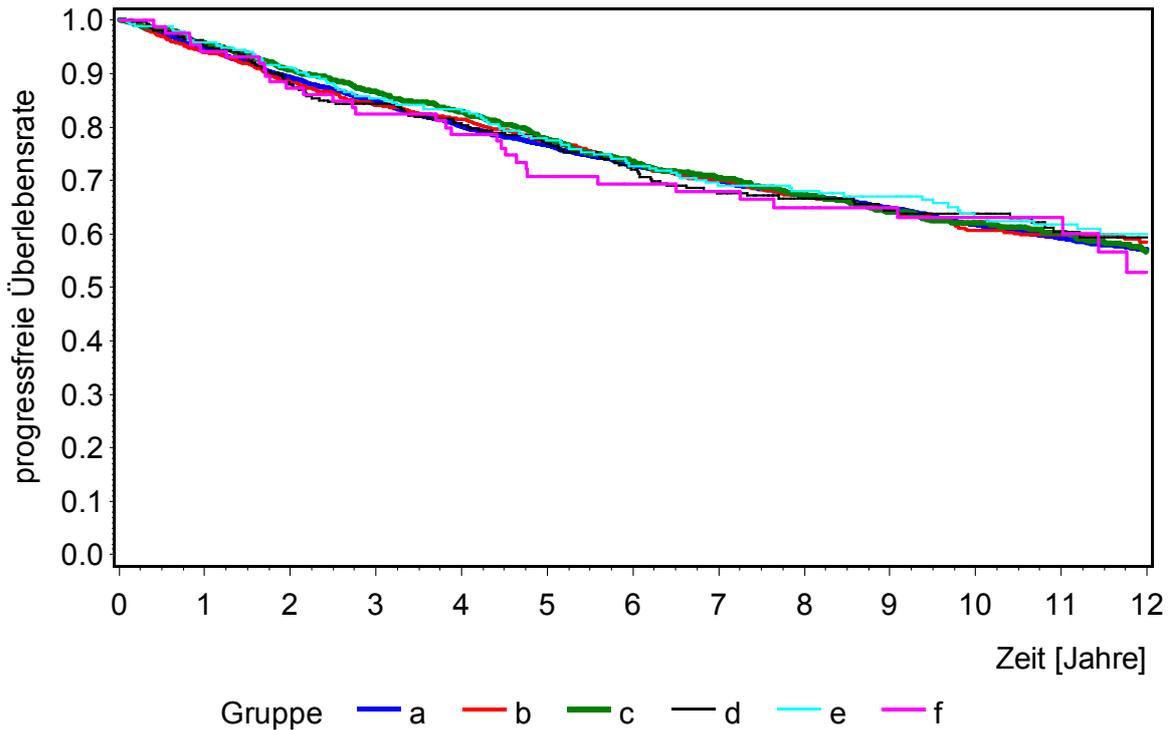


Abb. 2: Progressfreies Überleben aller Prostatakarzinompatienten (n= 10.958) in Abhängigkeit von der Anzahl erkrankter Angehöriger ersten Grades in den Gruppen a bis f (s. 2.7)

Abb. 2 zeigt das progressfreie Überleben aller Patienten, die in die Studie eingeschlossen (n = 10.958) wurden in Abhängigkeit von der Anzahl an erkrankten Angehörigen ersten Grades (Gruppenaufteilung s. Tabelle 5, Seite 27). Nach 10 Jahren schwanken die progressfreien Überlebensraten innerhalb der Gruppen b bis f (mit positiver Familienanamnese) zwischen 60,7% und 63,8%. Im Vergleich dazu haben Prostatakarzinompatienten der Gruppe a (sporadisch) mit 61,7% eine ähnlich hohe progressfreie Überlebensrate. Eine positive Familienanamnese hat keinen Einfluss auf das progressfreie Überleben (Gruppe f: 63,1%). Aus Tabelle 11 sind die progressfreien Überlebensraten der Gruppen a bis f in Prozent mit 95% Konfidenzintervall zu entnehmen.

Tabelle 11: Überlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall (KI) in Abhängigkeit von der Anzahl der erkrankten Angehörigen ersten Grades in den Gruppen a bis f (s. 2.7, Seite 19)

Zeitpunkt in Jahren	Progressfreie Überlebensraten in Prozent mit 95% KI in den Gruppen a bis f					
	a	b	c	d	e	f
5 Jahre	76,6 [75,5;77,6]	77,4 [74,8;79,7]	77,7 [74,9;80,2]	77,0 [71,7;81,4]	77,5 [71,8;82,2]	70,9 [59,7;79,5]
10 Jahre	61,7 [60,3;63,1]	60,7 [57,1;64,2]	62,3 [58,8;65,6]	63,8 [57,4;69,4]	63,1 [56,3;69,1]	63,1 [51,1;72,9]
12 Jahre	56,9 [55,3;58,5]	58,6 [54,7;62,3]	56,8 [52,9;60,6]	59,3 [52,3;65,7]	60,0 [52,9;66,4]	53,0 [38,2;65,8]

3.5.2 Progressfreies Überleben in Abhängigkeit von den Diagnoseparametern

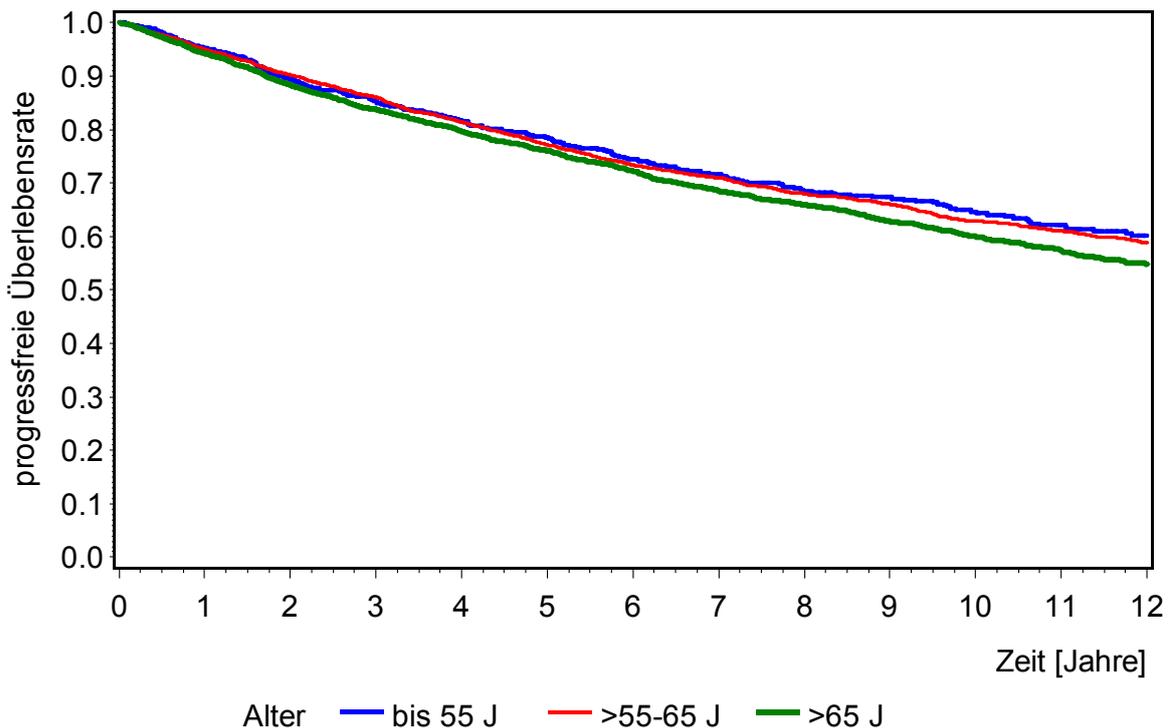


Abb. 3: Progressfreies Überleben aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der OP

In Abb. 3 ist das progressfreie Überleben aller Patienten (n = 10.958) in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der OP dargestellt. Die dazugehörigen Überlebensraten (in Prozent)

finden sich in Tabelle 12. Wie in der Kaplan-Meier Kurve zu erkennen ist, haben Prostatakarzinompatienten, die früh erkranken (≤ 55 . Lebensjahr) kein geringeres progressfreies Überleben als Patienten, die erst > 65 . Lebensjahr von einem Prostatakarzinom betroffen sind (nach 12 Jahren 60,2% versus 54,8%). Ein junges Erkrankungsalter ist im vorliegendem Kollektiv daher nicht mit einem schwereren Verlauf des Prostatakarzinoms oder einem früheren Progress verbunden. Die genaue Altersverteilungen innerhalb der sechs Gruppen a bis f sind in Tabelle 6 auf Seite 28 zu finden.

Tabelle 12: Progressfreie Überlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall (KI) aller Prostatakarzinompatienten nach Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der OP (≤ 55 Jahre, 55-65 Jahre, >65 Jahre) nach 5, 10 und 12 Jahren

Zeitpunkt in Jahren	Progressfreie Überlebensraten in Prozent mit 95% KI nach Alter		
	≤ 55 Jahre	55 bis 65 Jahre	> 65 Jahre
5 Jahre	78,5 [75,5;81,2]	77,1 [75,8;78,3]	76,1 [74,8;77,3]
10 Jahre	64,4 [60,4;68,1]	63,0 [61,3;64,6]	60,0 [58,2;61,8]
12 Jahre	60,2 [55,8;64,3]	58,8 [56,9;60,7]	54,8 [52,6;56,8]

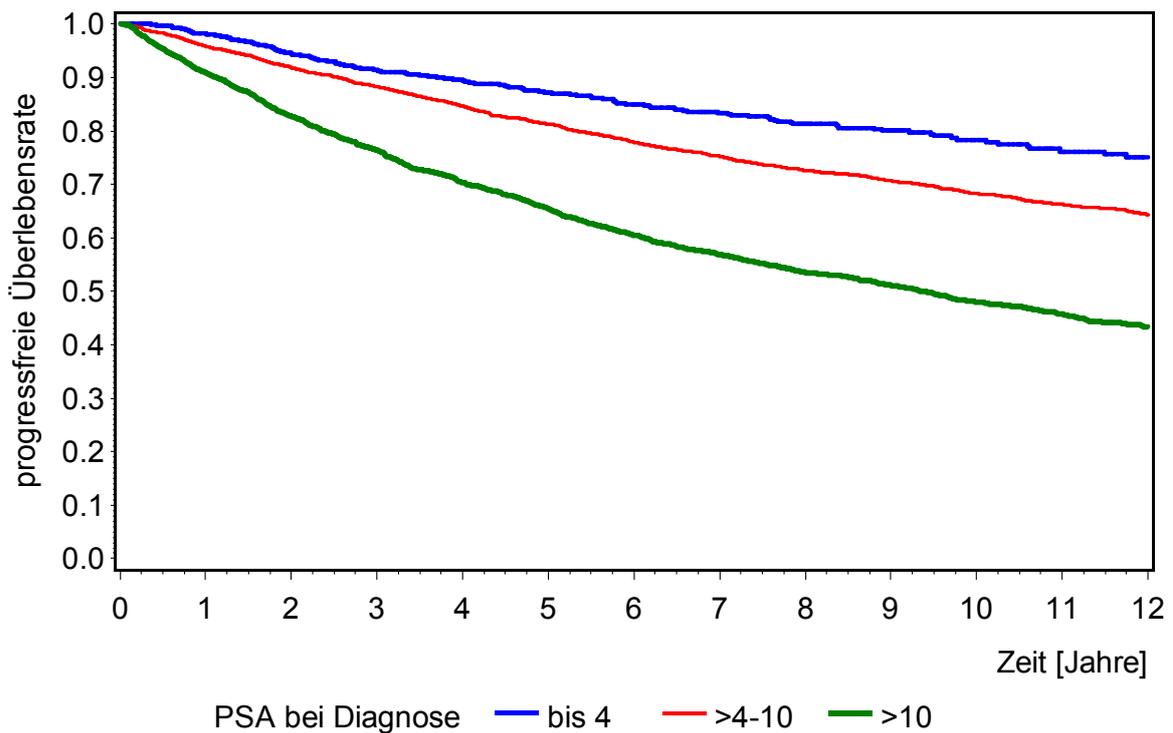


Abb. 4: Progressfreies Überleben aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit der Höhe des PSA-Wertes bei Diagnose in ng/ml (bis 4, >4 bis 10 und >10ng/ml)

Abb. 4 zeigt das progressfreie Überleben in Abhängigkeit der Höhe des PSA-Wertes zum Zeitpunkt der Diagnose. Dafür wurde das Gesamtkollektiv entsprechend der Höhe des PSA-Wertes in drei Gruppen unterteilt: ≤ 4 ng/ml, > 4 bis 10 ng/ml und > 10 ng/ml (s. Tabelle 6, Seite 28). Wie in der Abbildung oben zu sehen ist, haben Prostatakarzinompatienten mit einem höheren PSA-Wert bei Diagnose ein geringeres progressfreies Überleben: nach 12 Jahren 75,1% (≤ 4 ng/ml) im Vergleich zu 43,5% (> 10 ng/ml) (s. Tabelle 13). Ein niedriger PSA-Wert bei Diagnose ist demnach ein günstiger Faktor bezüglich des progressfreien Überlebens. Der PSA-Wert bei Diagnose hat in vorliegendem Kollektiv unter den Diagnoseparametern den größten Einfluss auf das progressfreie Überleben.

Tabelle 13: Progressfreie Überlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit der Höhe des PSA-Wertes bei Diagnose in ng/ml nach 5, 10 und 12 Jahren

Zeitpunkt in Jahren	Überlebensraten in Prozent mit 95% KI entsprechend der Höhe des PSA-Wertes in ng/ml		
	≤ 4	> 4-10	> 10
5 Jahre	78,2 [84,7;89,3]	81,3 [80,2;82,4]	65,4 [63,7;67,1]
10 Jahre	78,3 [74,7;81,5]	68,4 [66,7;70,0]	48,0 [45,9;50,0]
12 Jahre	75,1 [70,7;78,8]	64,3 [62,3;66,1]	43,5 [41,3;45,7]

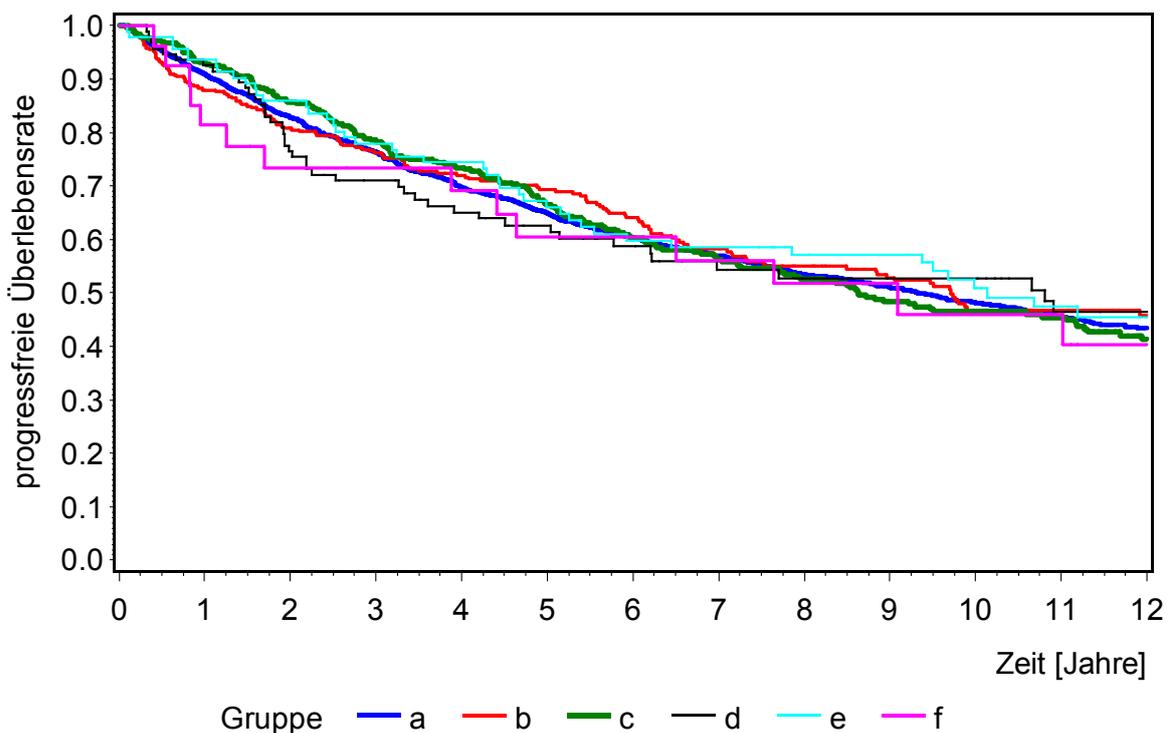


Abb. 5: Progressfreies Überleben aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) mit einem PSA-Wert bei Diagnose von >10ng/ml in Abhängigkeit der erkrankten Angehörigen ersten Grades aufgeteilt in die Gruppen a bis f (s. 2.7)

Das progressfreie Überleben bei Prostatakarzinompatienten mit einem PSA-Wert >10ng/ml bei Diagnose in Abhängigkeit von der Anzahl erkrankter Angehöriger ersten Grades ist in Abb. 5 dargestellt (Einteilung der Gruppen a bis f s. Tabelle 5, Seite 27). Nach 10 Jahren schwanken die progressfreien Überlebensraten in den Gruppen mit positiver Familienanamnese (b bis f)

zwischen 46,1% und 52,7%. Im Vergleich dazu haben sporadische Prostatakarzinompatienten (Gruppe a) mit 48,1% kein deutlich besseres progressfreies Überleben (s. Tabelle 14). Daher spielt die Familienanamnese auch bei hohem PSA-Wert keine ausschlaggebende Rolle hinsichtlich eines Progresses der Erkrankung.

Tabelle 14: Progressfreie Überlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall (KI) bei allen Patienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) mit einem PSA-Wert bei Diagnose von >10ng/ml in Abhängigkeit der erkrankten Angehörigen ersten Grades aufgeteilt in die Gruppen a bis f (s. 2.7) nach 5, 10 und 12 Jahren

Zeitpunkt in Jahren	Überlebensraten in Prozent mit 95% KI in den Gruppen a bis f					
	a	b	c	d	e	f
5 Jahre	64,9 [62,8;66,9]	69,4 [64,0;74,3]	66,5 [61,2;71,3]	62,7 [51,8;71,7]	66,0 [55,0;74,9]	60,5 [38,8;76,6]
10 Jahre	48,1 [45,7;50,6]	46,8 [39,2;52,3]	46,6 [40,7;52,3]	52,7 [41,3;62,8]	50,9 [39,4;61,3]	46,1 [25,2;64,8]
12 Jahre	43,5 [40,8;46,1]	45,9 [39,2;52,3]	41,3 [35,2;47,3]	46,4 [34,4;57,5]	45,5 [33,9;56,4]	40,4 [20,1;59,9]

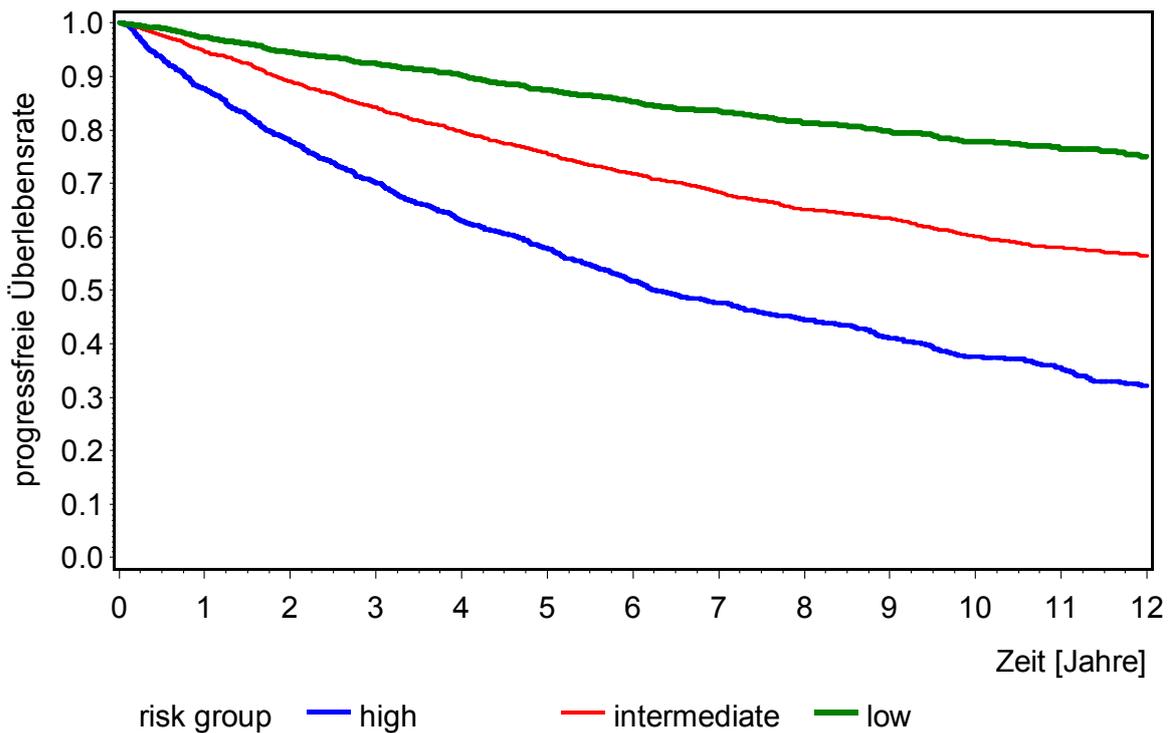


Abb. 6: Progressfreies Überleben aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) aufgeteilt in die high risk, intermediate risk und low risk group nach D'Amico (D'Amico et al., 1998), s. 2.8.3

Abb. 6 veranschaulicht, dass das progressfreie Überleben von der Risikogruppeneinteilung nach D'Amico abhängt (s. 2.8.3, Seite 21 zur Risikogruppeneinteilung): Nach 12 Jahren haben Prostatakarzinompatienten der low risk group ein deutlich besseres progressfreies Überleben als Patienten, die zur high risk group gehören (75,1% versus 32,2% s. Tabelle 15). Demnach ist die Risikoeinteilung nach D'Amico ein Prognosefaktor, der zur Abschätzung des progressfreien Überlebens in vorliegendem Patientenkollektiv herangezogen werden kann.

Tabelle 15: Progressfreie Überlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall (KI) bei allen Patienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) aufgeteilt in die low risk, intermediate risk und high risk group nach D'Amico nach 5,10 und 12 Jahren (D'Amico et al., 1998), s. 2.8.3

Zeitpunkt in Jahren	Überlebensraten in Prozent mit 95% KI entsprechend der Risk Group nach D'Amico		
	Low	Intermediate	high
5 Jahre	87,6 [86,2;88,8]	75,6 [74,1;76,9]	57,8 [55,3;60,2]
10 Jahre	77,9 [75,9;79,7]	60,1 [58,2;62,0]	37,5 [34,8;40,3]
12 Jahre	75,1 [72,4;77,1]	56,3 [54,2;58,4]	32,2 [29,3;35,1]

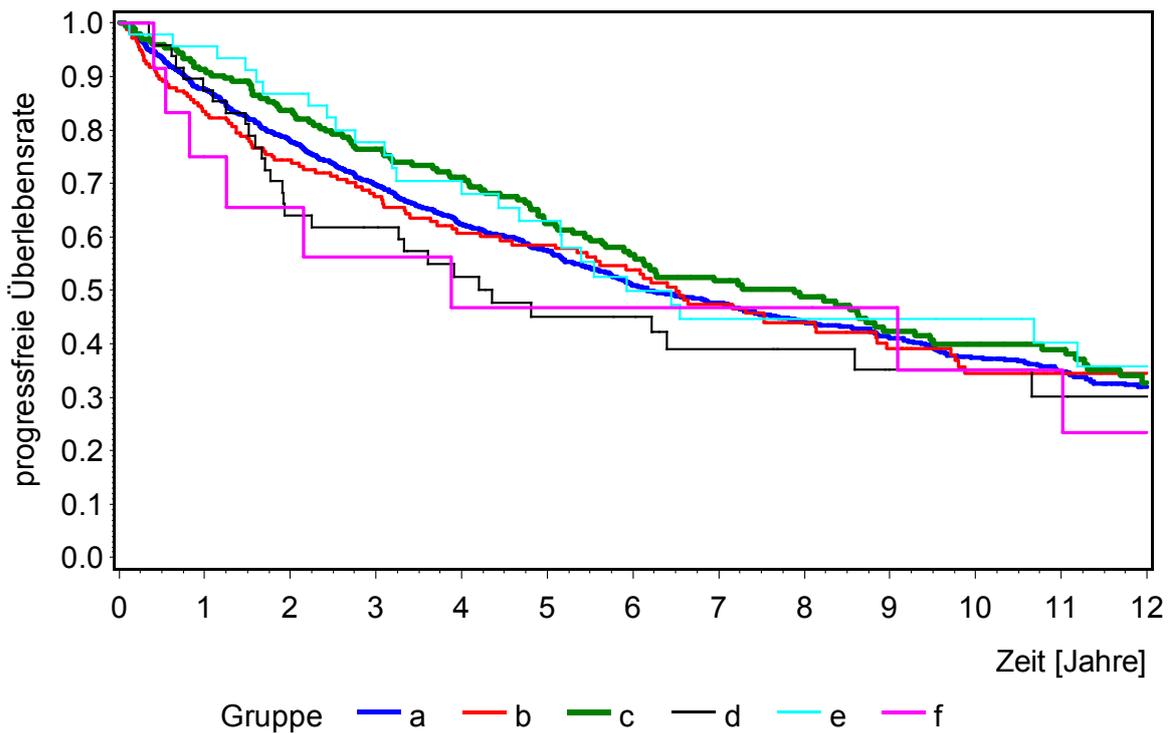


Abb. 7: Progressionsfreies Überleben aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) der high risk group nach D’Amico (D’Amico et al., 1998) in Abhängigkeit der erkrankten Angehörigen ersten Grades aufgeteilt in die Gruppen a bis f (s. 2.7)

In Abb. 7 ist zu sehen, dass auch bei Prostatakarzinompatienten der high risk group nach D’Amico die Familienanamnese bezüglich des progressionsfreien Überlebens keine große Rolle einnimmt. In den Gruppen mit positiver Familienanamnese (b bis f) liegen die progressionsfreien Überlebensraten nach 10 Jahren zwischen 34,2% und 44,7%. Gruppe a (sporadische Patienten) weicht davon mit 37,4% nur geringfügig ab (s. Tabelle 16).

Tabelle 16: Progressionsfreie Überlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall (KI) bei allen Patienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) der high risk group nach D’Amico (D’Amico et al., 1998) in Abhängigkeit der erkrankten Angehörigen ersten Grades aufgeteilt in die Gruppen a bis f (s. 2.7) nach 5, 10 und 12 Jahren

Zeitpunkt in Jahren	Überlebensraten in Prozent mit 95% KI in den Gruppe a bis f					
	a	b	c	d	e	f
5 Jahre	57,4 [54,4;60,2]	58,6 [50,7;65,8]	62,6 [55,5;69,3]	45,1 [30,2;58,9]	62,9 [46,6;75,5]	46,9 [17,6;71,8]
10 Jahre	37,4 [34,2;40,7]	34,6 [26,3;43,1]	40,0 [32,0;47,8]	35,1 [20,5;50,1]	44,7 [29,1;59,1]	35,2 [9,6;62,8]
12 Jahre	31,9 [28,4;35,5]	34,6 [26,3;43,1]	32,8 [24,8;40,9]	30,1 [15,5;46,2]	35,8 [19,9;51,9]	23,4 [3,9;52,2]

3.5.3 Progressfreies Überleben in Abhängigkeit von der Histopathologie

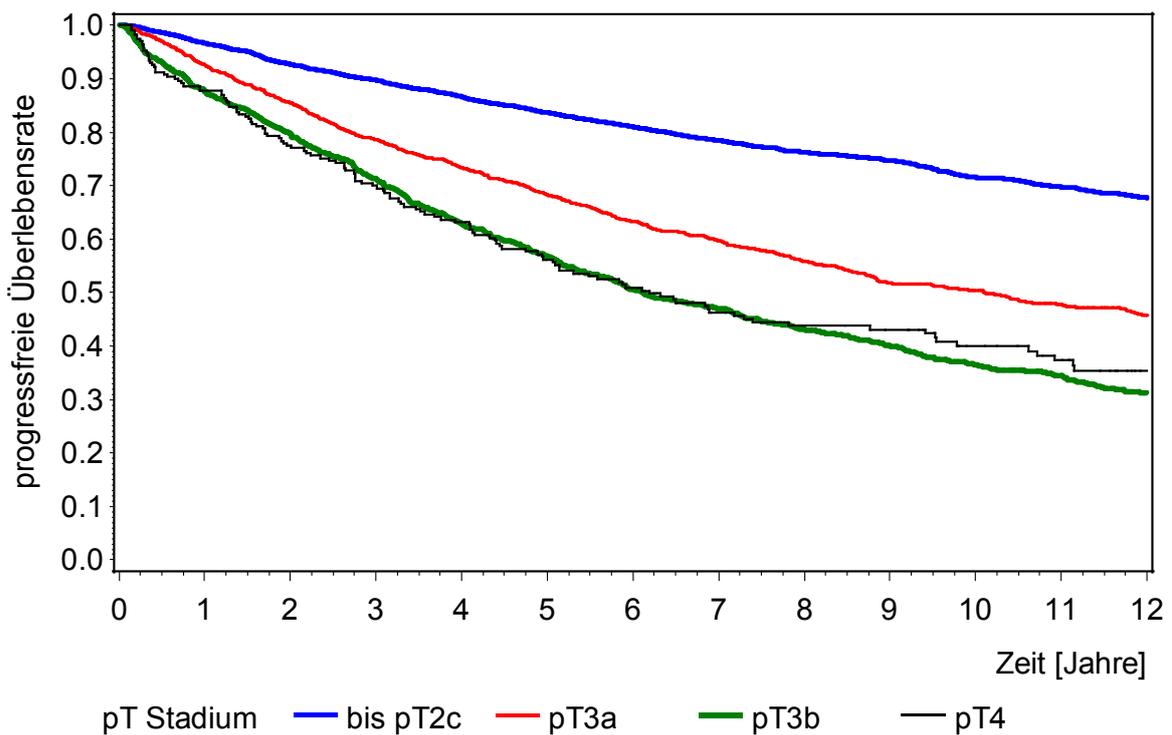


Abb. 8: Progressfreies Überleben aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) mit einem pathologischem T-Stadium von \leq pT2c, pT3a, pT3b und pT4 (s. 2.8.5)

Das progressfreie Überleben ist, wie in Abb. 8 zu erkennen, auch vom pathologischen Tumorstadium abhängig (s. 2.8.5, Seite 23 für die genaue TNM-Klassifikation). Nach 12 Jahren weisen Prostatakarzinompatienten mit einem Tumorstadium \leq pT2c deutlich höhere progressfreie Überlebensraten auf als Patienten mit einem pT4-Stadium (67,7% versus 35,2%, s. Tabelle 17). Zudem ist die Unterscheidung zwischen pT3a und pT3b sinnvoll, da die progressfreien Überlebensraten klar voneinander abweichen: nach 12 Jahren 45,7% (pT3a) versus 31,4% (pT3b).

Tabelle 17: Progressfreie Überlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall (KI) bei allen Patienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit vom pathologischem T-Stadium (\leq pT2c, pT3a, pT3b und pT4) nach 5, 10 und 12 Jahren (s. 2.8.5)

Zeitpunkt in Jahren	Überlebensraten in Prozent mit 95% KI nach pathologischem T-Stadium			
	\leq pT2	pT3a	pT3b	pT4
5 Jahre	83,7 [82,7;84,6]	68,3 [66,0;70,5]	56,8 [53,8;59,7]	56,2 [49,3;62,6]
10 Jahre	71,5 [70,1;72,9]	50,6 [47,9;53,2]	36,5 [33,3;39,6]	40,0 [32,9;47,0]
12 Jahre	67,7 [66,0;69,3]	45,7 [42,8;48,6]	31,4 [28,1;24,7]	35,2 [28,1;42,7]

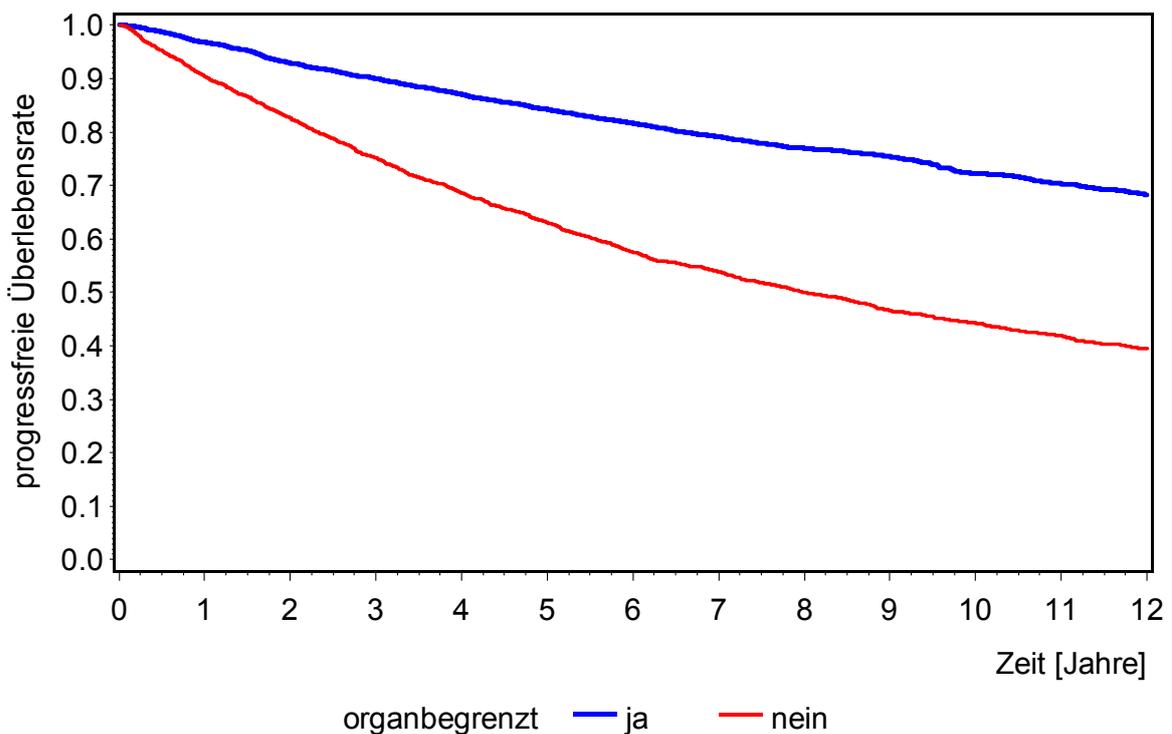


Abb. 9: Progressfreies Überleben aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit des organbegrenzten Tumorwachstums (ja/nein) des Prostatakarzinoms (s. 2.8.5)

In Abb. 9 ist das progressfreie Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Organbegrenzung des Prostatakarzinoms dargestellt (Definition der Organbegrenzung s. 2.8.5, Seite 24). Wie zu erwarten, weisen Patienten mit organbegrenztem Tumor höhere progressfreie Überlebensraten auf als Patienten, deren Prostatakarzinom organüberschreitend ist (68,2% versus 39,4% nach 12 Jahren, s. Tabelle 18).

Tabelle 18: Progressfreie Überlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall (KI) bei allen Patienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit des organbegrenzten Tumorwachstums des Prostatakarzinoms (ja/nein) nach 5, 10 und 12 Jahren (s. 2.8.5)

Zeitpunkt in Jahren	Überlebensraten in Prozent mit 95% KI entsprechend der Organbegrenzung	
	Ja (organbegrenzt)	Nein (nicht organbegrenzt)
5 Jahre	84,2 [83,2;85,1]	63,1 [61,4;64,8]
10 Jahre	72,2 [70,7;73,5]	44,3 [42,4;46,3]
12 Jahre	68,2 [66,5;69,8]	39,4 [37,3;41,5]

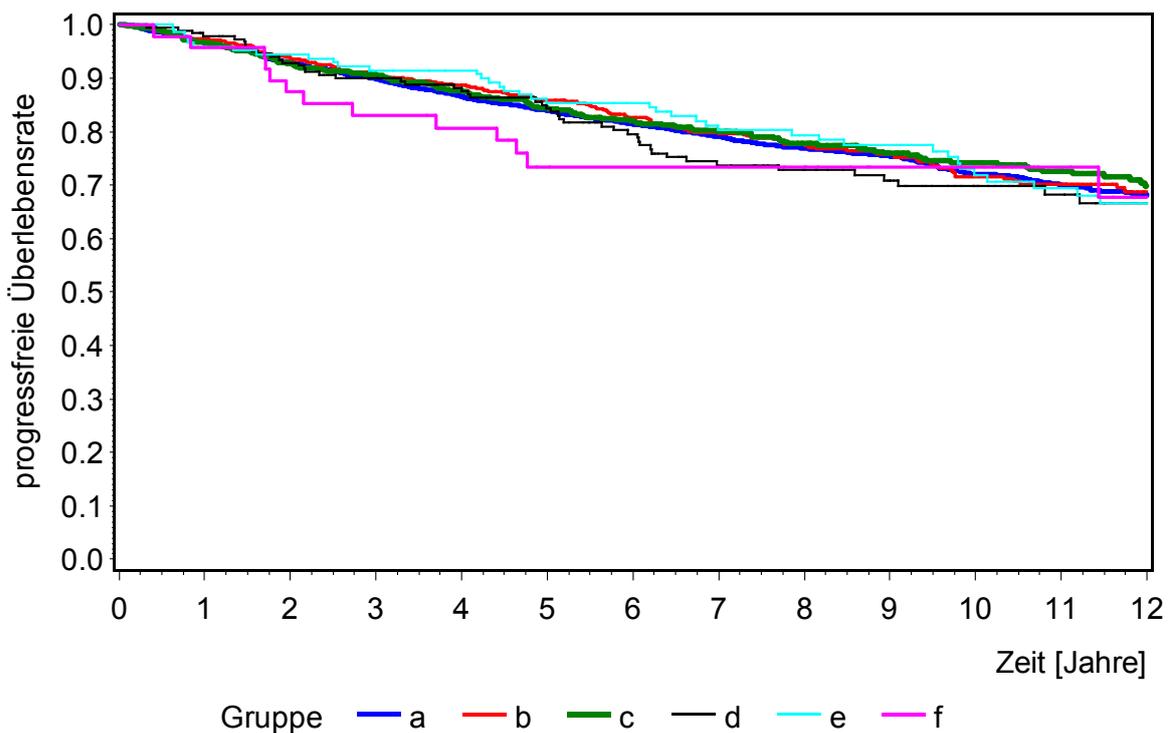


Abb. 10: Progressfreies Überleben aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) mit organbegrenztem Prostatakarzinom (s. 2.8.5) in Abhängigkeit von der Anzahl erkrankter Angehöriger ersten Grades aufgeteilt in die Gruppen a bis f (s. 2.7)

Das progressfreie Überleben bei Prostatakarzinompatienten mit organbegrenztem Tumor (Definition s. 2.8.5, Seite 24) wird, wie in Abb. 10 und Tabelle 19 zu sehen ist, nicht von einer positiven Familienanamnese beeinflusst. Nach 10 Jahren zeigen sich in den Gruppen b bis f (positive Familienanamnese) progressfreie Überlebensraten von 69,9% bis 73,6%

(Gruppeneinteilung s. Tabelle 5, Seite 27). In Gruppe a (sporadische Patienten) liegt diese nach 10 Jahren bei 72,0%.

Tabelle 19: Progressfreie Überlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall bei allen Patienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) mit organbegrenztem Prostatakarzinom (s. 2.8.5) in Abhängigkeit von der Anzahl erkrankter Angehöriger ersten grades aufgeteilt in die Gruppen a bis f (s. 2.7) nach 5, 10 und 12 Jahren

Zeitpunkt in Jahren	Überlebensraten in Prozent mit 95% KI in den Gruppen a bis f					
	a	b	c	d	e	f
5 Jahre	84,0 [82,8;85,1]	86,0 [83,1;88,4]	84,3 [81,0;87,0]	84,3 [77,9;89,0]	85,3 [78,1;90,3]	73,6 [58,0;84,1]
10 Jahre	72,0 [70,2;73,7]	71,7 [67,2;75,7]	74,3 [70,1;78,0]	69,9 [61,7;76,7]	71,8 [62,5;79,2]	73,6 [58,0;84,1]
12 Jahre	68,0 [65,9;;70,0]	68,9 [63,8;73,3]	69,8 [64,8;74,3]	66,6 [57,4;74,3]	66,6 [56,5;74,8]	67,9 [49,1;81,0]

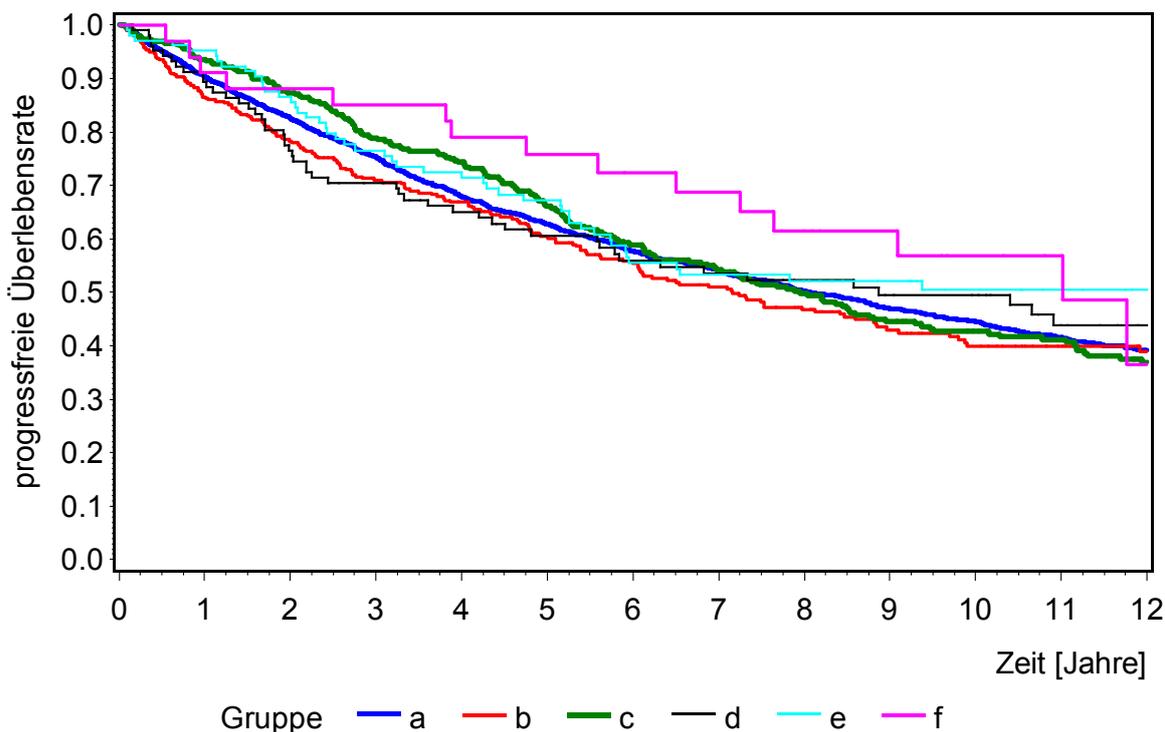


Abb. 11: Progressfreies Überleben aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) mit organüberschreitendem Prostatakarzinom (s. 2.8.5) in Abhängigkeit von der Anzahl erkrankter Angehöriger ersten Grades aufgeteilt in die Gruppen a bis f (s. 2.7)

In Abb. 11 ist das progressfreie Überleben der Prostatakarzinompatienten mit organüberschreitendem Tumor in Abhängigkeit von der Familienanamnese dargestellt

(Gruppeneinteilung a bis f s. Tabelle 5, Seite 27). Im Vergleich zu Abb. 10 auf Seite 46 (organbegrenzter Tumor) zeigen sich erwartungsgemäß insgesamt etwas geringere progressfreie Überlebensraten. Eine positive Familienanamnese hat dabei jedoch keine besondere Auswirkung auf das progressfreie Überleben. Nach 10 Jahren liegt die progressfreie Überlebensrate in Gruppe a (sporadische Patienten) bei 44,5%. Im Vergleich dazu haben Patienten mit positiver Familienanamnese (Gruppen b bis f) mit Werten zwischen 40,0% und 56,9% kein schlechteres progressfreies Überleben.

Tabelle 20: Progressfreie Überlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall (KI) bei allen Patienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) mit organüberschreitendem Prostatakarzinom (s. 2.8.5) in Abhängigkeit von der Anzahl erkrankter Angehöriger ersten Grades aufgeteilt in die Gruppen a bis f (s. 2.7) nach 5, 10 und 12 Jahren

Zeitpunkt in Jahren	Überlebensraten in Prozent mit 95% KI in den Gruppen a bis f					
	a	b	c	d	e	f
5 Jahre	62,7 [60,7;64,8]	60,2 [54,5;65,3]	66,2 [60,8;71,0]	60,6 [50,2;69,5]	67,2 [57,1;75,5]	75,9 [57,6;87,2]
10 Jahre	44,5 [42,2;46,8]	40,0 [33,9;46,0]	42,8 [37,0;48,4]	49,4 [38,8;59,2]	50,4 [39,9;60,1]	56,9 [46,9;72,7]
12 Jahre	39,1 [36,6;41,6]	39,0 [32,8;45,2]	37,0 [31,1;42,8]	43,9 [32,8;54,4]	50,4 [39,9;60,1]	36,6 [12,8;61,1]

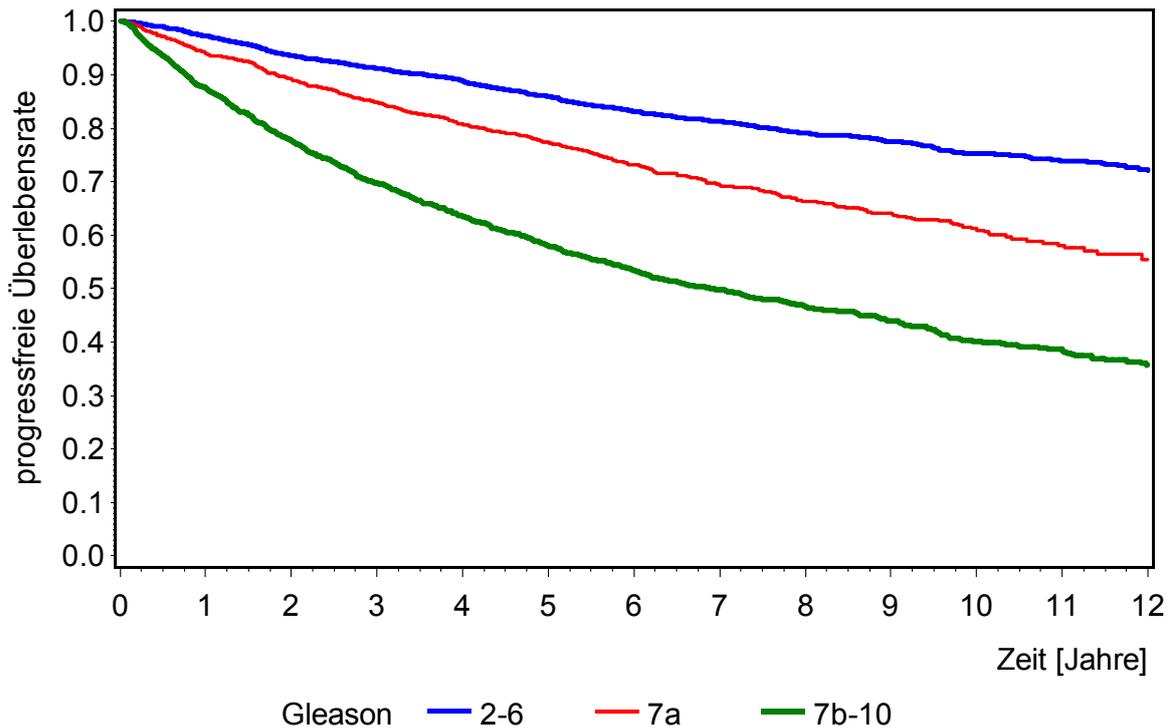


Abb. 12: Progressfreies Überleben aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit von der Höhe des pathologischen Gleason Scores (s. 2.8.4)

Das progressfreie Überleben ist, wie Abb. 12 zeigt, von der Höhe des pathologischen Gleason Scores abhängig. Wie zu erwarten, weisen Prostatakarzinompatienten mit höherem Gleason Score (7b-10) deutlich geringere progressfreie Überlebensraten auf als Patienten, deren pathologischer Gleason Score niedrig ist (2-6): 72,1% (2-6) versus 35,8% (7b-10) nach 12 Jahren (s. Tabelle 21). Damit hat die Höhe des pathologischen Gleason Scores zusammen mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium (pT3b, pT4) die größte Auswirkung auf das progressfreie Überleben unter den histopathologischen Parametern. Genauere Angaben zur Bestimmung des Gleason Scores finden sich unter 2.8.4 auf Seite 21.

Tabelle 21: Progressfreie Überlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall (KI) bei allen Patienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit der Höhe des pathologischen Gleason Scores (s. 2.8.4) nach 5, 10 und 12 Jahren

Zeitpunkt in Jahren	Überlebensraten in Prozent mit 95% KI nach Höhe des pathologischen Gleason Scores		
	2-6	7a	7b-10
5 Jahre	85,9 [84,7;87,0]	77,3 [75,2;79,3]	58,0 [55,5;60,4]
10 Jahre	75,3 [73,5;76,9]	61,0 [57,8;64,1]	40,3 [37,4;43,2]
12 Jahre	72,1 [69,9;74,0]	55,6 [51,2;59,8]	35,8 [32,6;39,0]

3.6 Gesamtüberleben (overall survival)

Das Gesamtüberleben (overall survival) ist im Folgenden als Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Das Gesamtüberleben wird für das Gesamtkollektiv (a bis f), in Abhängigkeit von der Familienanamnese und dem Alter zum Zeitpunkt bei OP bestimmt. Als Endpunkt des Gesamtüberlebens gilt das Versterben eines Patienten, unabhängig von der Todesursache.

Die Tabellen zu den Kaplan-Meier Kurven enthalten jeweils die Überlebensraten in Prozent mit dem dazugehörigen 95% Konfidenzintervall (in eckigen Klammern). Das Gesamtkollektiv besteht aus 10.958 Prostatakarzinompatienten (= n).

3.6.1 Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs

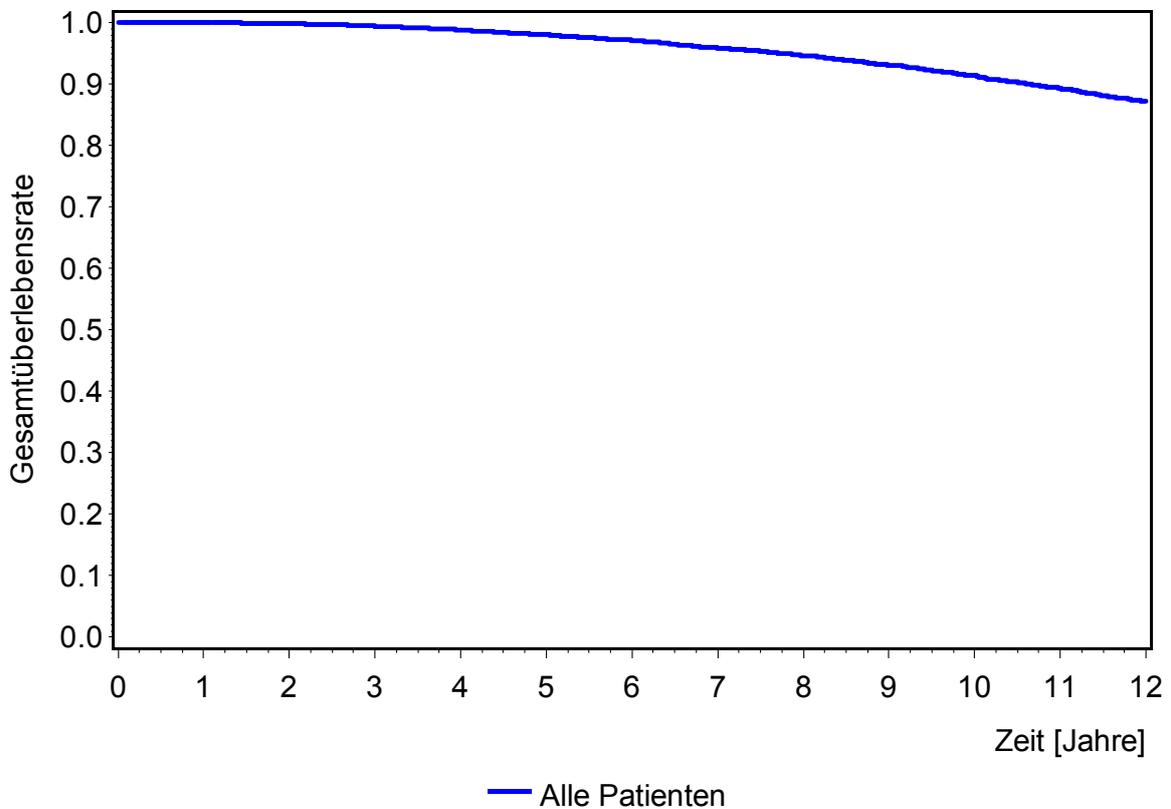


Abb. 13: Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs (n = 10.958)

Abb. 13 zeigt das Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs (n = 10.958). Nach 12 Jahren beträgt die Gesamtüberlebensrate 87,3%. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate ist mit 98,0% erwartungsgemäß hoch (s. Tabelle 22); damit kann in vorliegender Arbeit die bekannt niedrige Sterblichkeit des Prostatakarzinoms bestätigt werden.

Tabelle 22: Gesamtüberlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall (KI) des Gesamtkollektivs (n = 10.958) nach 5, 10 und 12 Jahren

Zeitpunkt in Jahren	Gesamtüberlebensraten in Prozent mit 95% KI
5 Jahre	98,0 [97,7;98,3]
10 Jahre	91,4 [90,6;92,1]
12 Jahren	87,3 [86,3;88,2]

3.6.2 Gesamtüberleben in den Gruppen a bis f

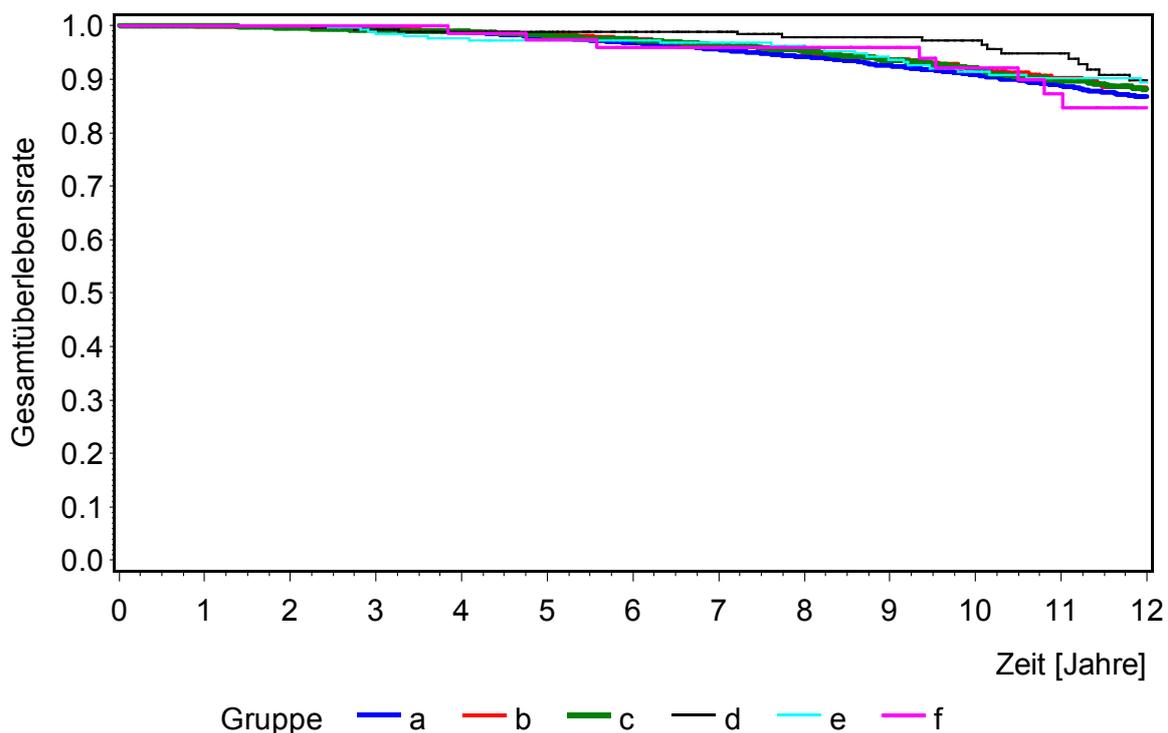


Abb. 14: Gesamtüberleben der Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit von der Anzahl erkrankter Angehöriger ersten Grades aufgeteilt in die Gruppen a bis f (s. 2.7)

Das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Familienanamnese ist in Abb. 14 dargestellt. Wie zu erkennen ist, geht eine positive Familienanamnese nicht mit einem geringeren Gesamtüberleben einher. Nach 12 Jahren schwanken die Überlebensraten in den Gruppen b bis f (positive Familienanamnese) zwischen 84,9% und 89,8% (s. Tabelle 23). In Gruppe a (sporadische Patienten) ist die Überlebensrate mit 86,7% ähnlich hoch.

Tabelle 23: Gesamtüberlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall (KI) bei Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit von der Anzahl erkrankter Angehöriger ersten Grades aufgeteilt in die Gruppen a bis f (s. 2.7)

Zeitpunkt in Jahren	Überlebensraten in Prozent mit 95% KI in den Gruppen a bis f					
	a	b	c	d	e	f
5 Jahre	97,9 [97,5;98,2]	98,6 [97,7;99,2]	98,2 [97,1;98,9]	99,0 [96,8;99,7]	97,2 [94,2;98,7]	97,4 [90,0;99,3]
10 Jahre	90,8 [89,9;91,7]	92,4 [90,1;94,2]	92,2 [90,0;94,0]	97,2 [93,7;98,8]	91,4 [86,7;94,6]	92,2 [81,9;96,7]
12 Jahre	86,7 [85,4;87,9]	88,6 [85,3;91,2]	88,2 [85,2;90,6]	89,8 [82,8;94,0]	89,4 [84,0;93,0]	84,9 [71,3;92,3]

3.6.3 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter bei OP

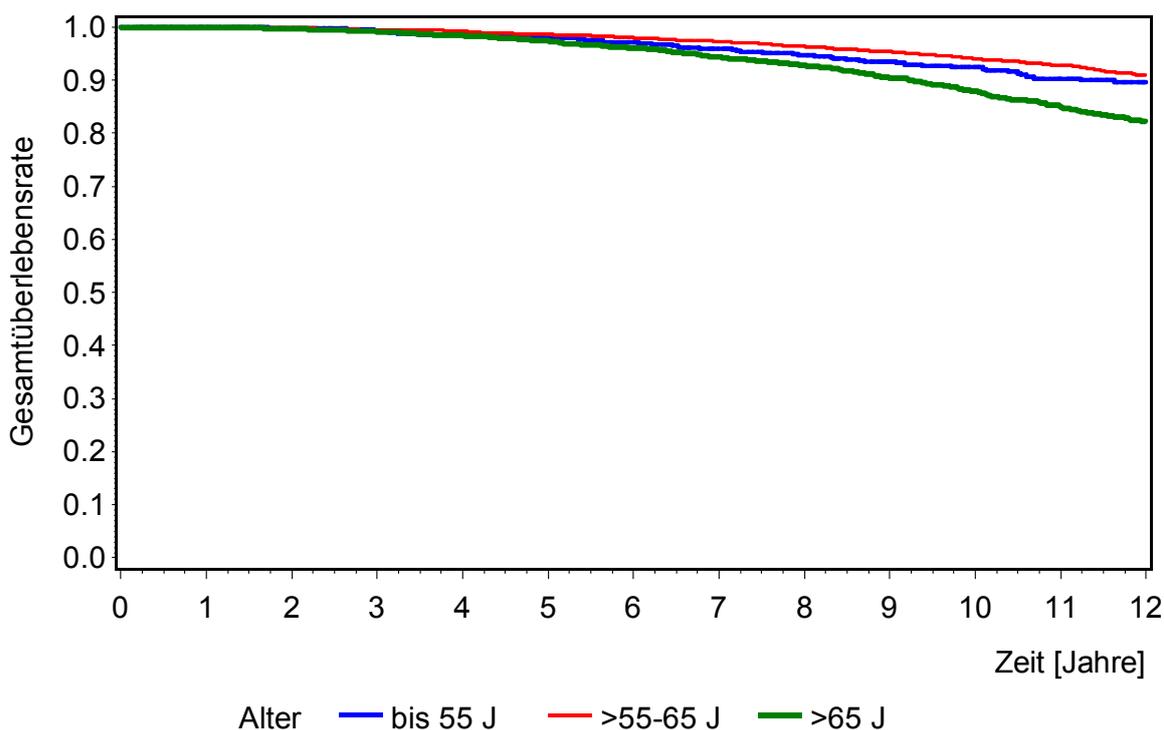


Abb. 15: Gesamtüberleben aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der OP (≤ 55 Jahre, > 55 bis 65 Jahre, > 65 Jahre)

Abb. 16 zeigt das Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der OP. Trotz eines jungen Erkrankungsalters (bis zum 55. Lebensjahr) beträgt die Gesamtüberlebensrate nach 12 Jahren noch 89,6%. Demnach haben junge Prostatakarzinompatienten keinen Nachteil aufgrund des frühen Auftretens ihrer Erkrankung.

Tabelle 24: Gesamtüberlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall (KI) bei Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der OP

Zeitpunkt in Jahren	Überlebensraten in Prozent mit 95% KI entsprechend des Alters bei OP		
	> 55 Jahre	> 55 bis 65 Jahre	> 65 Jahre
5 Jahre	98,0 [96,7;98,8]	98,7 [98,3;99,0]	97,4 [96,9;97,9]
10 Jahre	92,4 [89,9;94,4]	94,2 [93,2;95,0]	88,1 [86,7;89,3]
12 Jahre	89,6 [86,4;92,1]	91,1 [89,8;92,2]	82,4 [80,5;84,1]

3.7 Karzinom-spezifisches Überleben

Das karzinom-spezifische Überleben ist im Folgenden als Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Diese werden in Abhängigkeit von der Familienanamnese und klinischer sowie histopathologischer Parameter bestimmt, um Unterschiede zwischen den Gruppen a bis f darstellen zu können. Der Endpunkt des karzinom-spezifischen Überlebens ist als Tod durch Prostatakarzinom definiert. Die Tabellen zu den Kaplan-Meier Kurven enthalten jeweils die Überlebensraten in Prozent mit dem dazugehörigen 95% Konfidenzintervall (in eckigen Klammern).

Die Einteilung der Prostatakarzinompatienten in die Gruppen a bis f erfolgt in Abhängigkeit der Anzahl erstgradiger Angehöriger (s. Tabelle 5, Seite 27).

3.7.1 Karzinom-spezifisches Überleben des Gesamtkollektivs und in den Gruppe a bis f

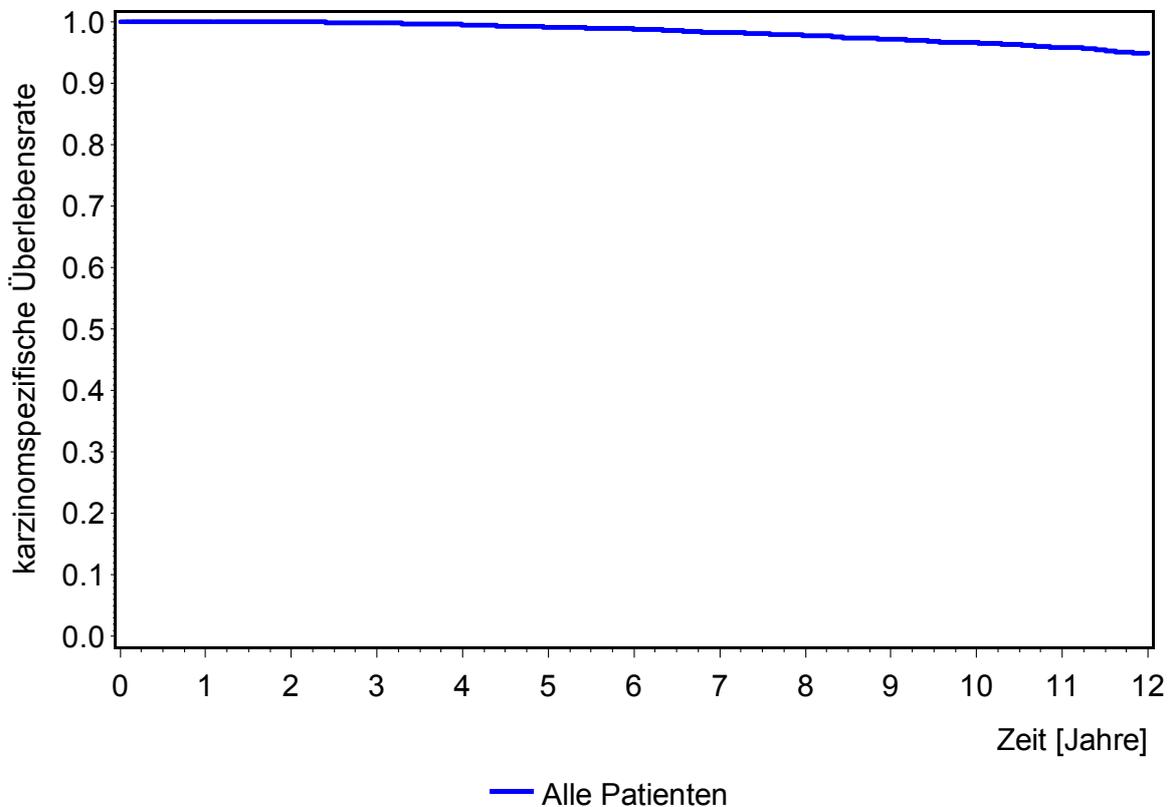


Abb. 16: Karzinom-spezifisches Überleben aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958)

Abb. 16 veranschaulicht das karzinom-spezifische Überleben des Gesamtkollektivs (n = 10.958). Insgesamt ist auch nach 12 Jahren die Wahrscheinlichkeit, an einem Prostatakarzinom zu versterben, sehr gering (100,0% - 95,0% = 5,0%; s. Tabelle 25).

Tabelle 25: Karzinom-spezifische Überlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall (KI) aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) nach 5, 10 und 12 Jahren

Zeitpunkt in Jahren	Karzinom-spezifische Überlebensraten in Prozent mit 95% KI
5 Jahre	99,2 [99,0;99,4]
10 Jahre	96,6 [96,1;97,1]
12 Jahren	95,0 [94,3;95,6]

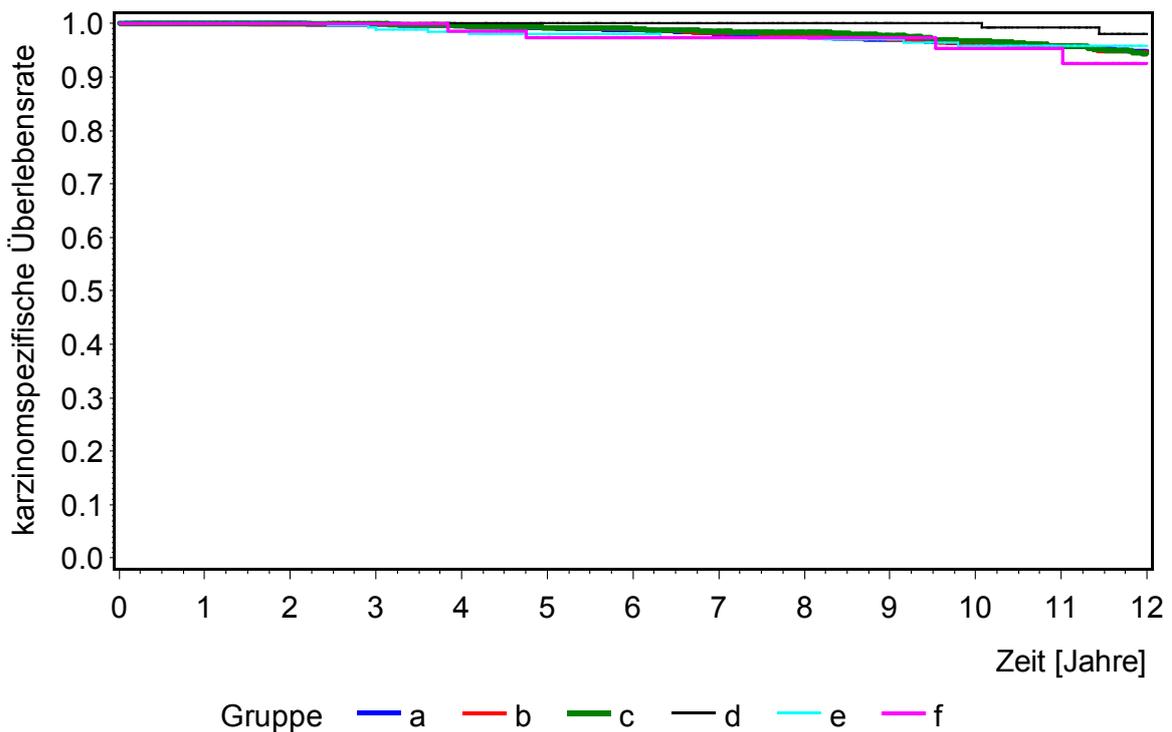


Abb. 17: Karzinom-spezifisches Überleben aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit von der Anzahl der erkrankten Angehörigen ersten Grades aufgeteilt in die Gruppen a bis f (s. 2.7)

Das karzinom-spezifische Überleben in Abhängigkeit von der Familienanamnese zeigt Abb. 17 (Gruppenaufteilung a bis f s. Tabelle 5, Seite 27). Eine positive Familienanamnese hängt nicht, wie aus Tabelle 26 zu entnehmen ist, mit geringeren karzinom-spezifischen Überlebensraten zusammen. In den Gruppen mit positiver Familienanamnese (b bis f) betragen die Überlebensraten nach 12 Jahren zwischen 92,5% und 98,1% (s. Tabelle 26). Sporadische Patienten (Gruppe a) weichen mit 94,9% nur geringfügig davon ab.

Tabelle 26: Karzinom-spezifische Überlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall (KI) aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit von der Anzahl der erkrankten Angehörigen ersten Grades aufgeteilt in die Gruppen a bis f nach 5, 10 und 12 Jahren

Zeitpunkt in Jahren	Überlebensraten in Prozent mit 95% KI in den Gruppen a bis f					
	a	b	c	d	e	f
5 Jahre	99,2 [99,0;99,4]	99,4 [98,7;99,7]	99,4 [98,6;99,7]	-	98,0 [95,3;99,2]	97,4 [90,0;99,3]
10 Jahre	96,6 [95,9;97,1]	96,3 [94,4;97,5]	96,9 [95,3;98,0]	-	95,8 [92,1;97,8]	95,4 [86,1;98,5]
12 Jahre	94,9 [94,1;95,7]	94,8 [92,3;96,5]	94,4 [92,2;96,1]	98,1 [92,5;99,5]	95,8 [92,1;97,8]	92,6 [80,5;97,3]

3.7.2 Karzinom-spezifisches Überleben in Abhängigkeit der Diagnoseparameter

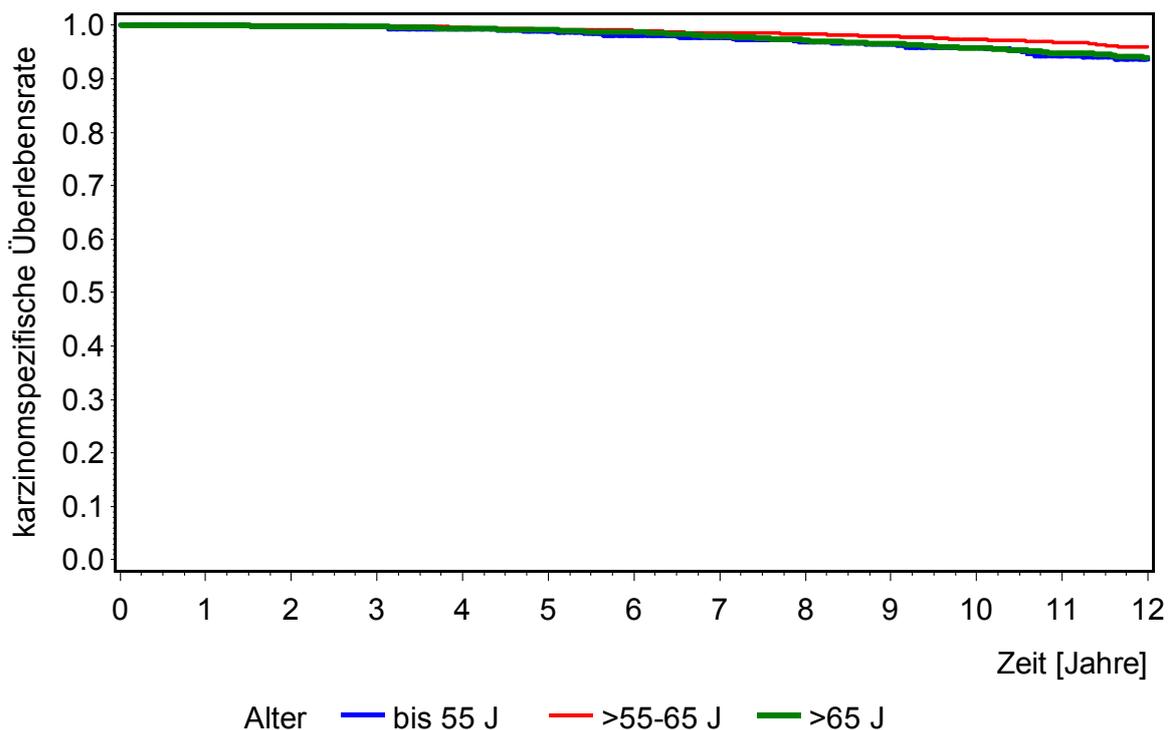


Abb. 18: Karzinom-spezifisches Überleben aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der OP (≤ 55 Jahre, >55 bis 65 Jahre, > 65 Jahre)

In Abb. 18 ist das karzinom-spezifische Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der OP dargestellt (≤ 55 Jahre, >55 bis 65 Jahre und > 65 Jahre). Nach 12 Jahren liegen die karzinom-spezifischen Überlebensraten bei 93,6% (≤ 55 Jahre), 96,0% (>55 -65 Jahre) und 94,1% (> 65 Jahre) (s. Tabelle 27). Demnach haben Prostatakarzinompatienten, die schon jung erkranken, kein schlechteres karzinom-spezifisches Überleben als Patienten, die wesentlich später von einem Prostatakarzinom betroffen sind.

Tabelle 27: Karzinom-spezifische Überlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall aller Prostatakarzinompatienten nach Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der OP (≤ 55 Jahre, >55-65 Jahre, >65 Jahre) nach 5, 10 und 12 Jahren

Zeitpunkt in Jahren	Überlebensraten in Prozent mit 95% KI entsprechend des Alters bei OP		
	≤ 55 Jahre	> 55 bis 65 Jahre	> 65 Jahre
5 Jahre	98,8 [97,7;99,4]	99,3 [99,0;99,5]	99,2 [98,9;99,4]
10 Jahre	95,9 [93,9;97,3]	97,4 [96,8;98,0]	95,9 [95,0;96,6]
12 Jahre	93,6 [90,8;95,6]	96,0 [95,0;96,8]	94,1 [92,8;95,1]

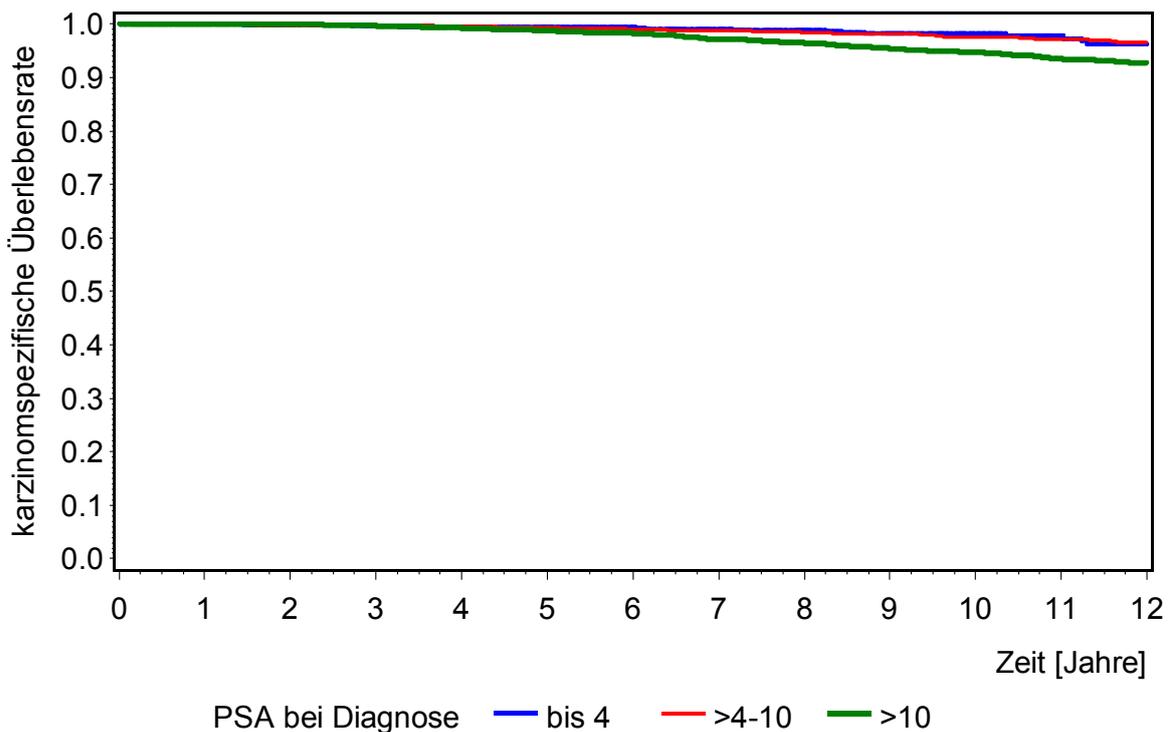


Abb. 19: Karzinom-spezifisches Überleben aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit der Höhe des PSA-Wertes bei Diagnose in ng/ml (bis 4, >4 bis 10 und >10ng/ml)

Das karzinom-spezifische Überleben ist Abb. 19 zufolge nur leicht von der Höhe des PSA-Wertes bei Diagnose abhängig. Prostatakarzinompatienten, die einen hohen PSA-Wert vorweisen (> 10ng/ml), haben mit einer karzinom-spezifischen Überlebensrate von 92,8% nach 12 Jahren (s. Tabelle 28) einen etwas schlechteren Wert als Patienten, deren PSA-Wert

bei Diagnose niedrig war (96,3%). Trotz eines hohen PSA-Wertes bei Diagnose betragen die Überlebensraten nach 12 Jahren immer noch um die 90%, sodass dies in vorliegendem Patientenkollektiv nicht als besonders ungünstiger Prognosefaktor angesehen werden kann.

Tabelle 28: Karzinom-spezifische Überlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit der Höhe des PSA-Wertes bei Diagnose in ng/ml nach 5, 10 und 12 Jahren

Zeitpunkt in Jahren	Überlebensraten in Prozent mit 95% KI entsprechend der Höhe des PSA-Wertes in ng/ml		
	≤ 4	> 4-10	> 10
5 Jahre	99,5 [98,7;99,8]	99,4 [99,1;99,6]	98,8 [98,4;99,2]
10 Jahre	98,2 [96,5;99,0]	97,7 [97,0;98,2]	94,9 [93,8;95,7]
12 Jahre	96,3 [93,5;98,0]	96,7 [95,8;97,4]	92,8 [91,4;93,9]

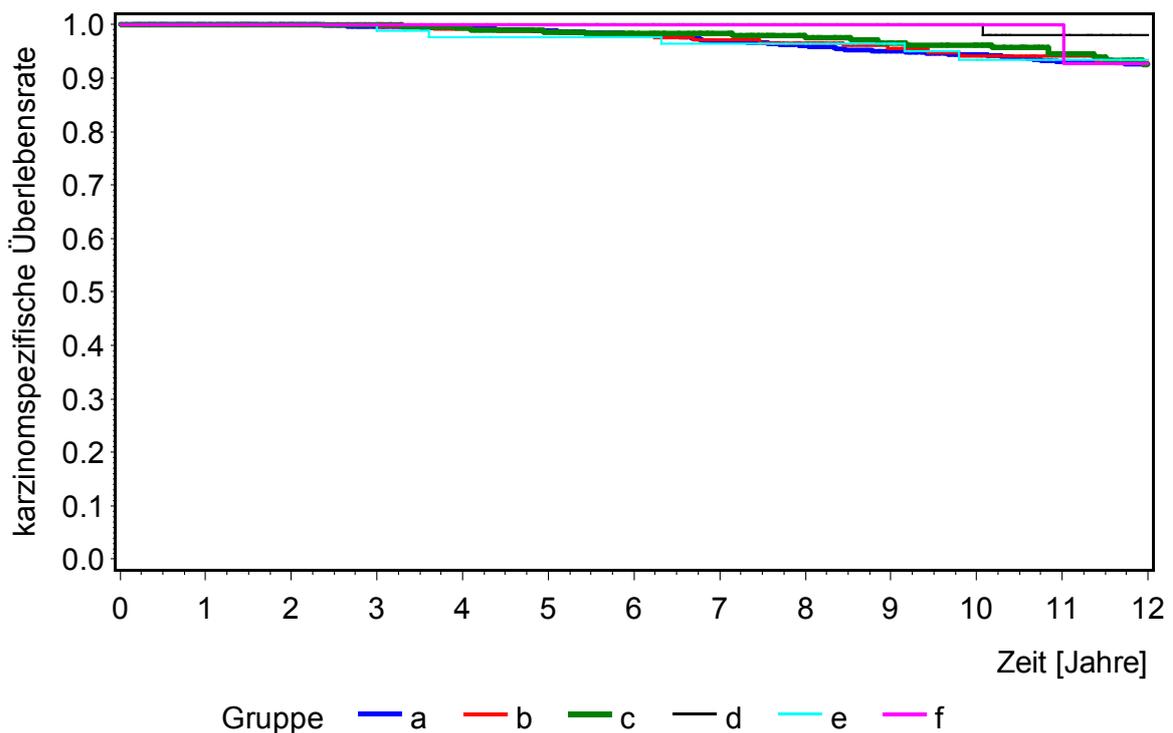


Abb. 20: Karzinom-spezifisches Überleben aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) mit einem PSA-Wert bei Diagnose von >10ng/ml in Abhängigkeit der erkrankten Angehörigen ersten Grades aufgeteilt in die Gruppen a bis f (s. 2.7)

Abb. 20 zeigt das karzinom-spezifische Überleben bei Prostatakarzinompatienten mit einem PSA-Wert von >10ng/ml bei Diagnose in Abhängigkeit von der Familienanamnese (Gruppeneinteilung a bis f s. Tabelle 5, Seite 27). Nach 10 Jahren schwanken die karzinom-spezifischen Überlebensraten in den Gruppen mit positiver Familienanamnese (b bis f) zwischen 93,3% und 96,3% (s. Tabelle 29 auf der nächsten Seite). Gruppe a (sporadische Patienten) liegt mit einer Rate von 94,5% nach 10 Jahren ungefähr im selben Bereich. Aus diesem Grund hat eine positive Familienanamnese tendenziell auch bei Prostatakarzinompatienten mit hohem PSA-Wert bei Diagnose keinen negativen Einfluss auf das karzinom-spezifische Überleben.

Tabelle 29: Karzinom-spezifische Überlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall bei allen Patienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) mit einem PSA-Wert bei Diagnose von >10ng/ml in Abhängigkeit der erkrankten Angehörigen ersten Grades aufgeteilt in die Gruppen a bis f (s. 2.7) nach 5, 10 und 12 Jahren

Zeitpunkt in Jahren	Überlebensraten in den Gruppen a bis f bei einem PSA-Wert >10ng/ml					
	a	b	c	d	e	f
5 Jahre	98,8 [98,2;99,2]	98,9 [96,6;99,6]	98,8 [96,7;99,5]	-	97,7 [91,3;99,4]	-
10 Jahre	94,5 [93,1;95,6]	94,2 [89,7;96,7]	96,3 [93,1-98,0;]	-	93,3 [84,5;97,2]	-
12 Jahre	92,5 [90,8;93,9]	93,1 [88,0;96,1]	92,7 [88,1;95,5]	98,0 [86,6;99,7]	-	92,9 [59,1;99,0]

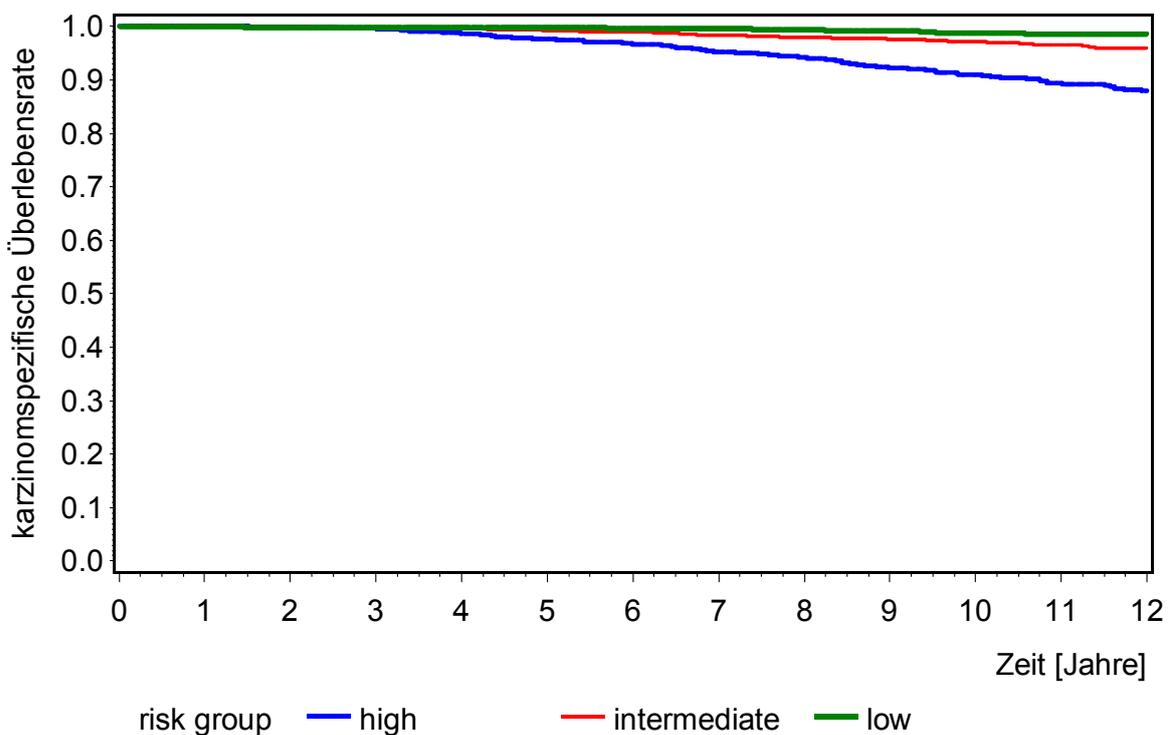


Abb. 21: Karzinom-spezifisches Überleben aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) aufgeteilt in die high risk, intermediate risk und low risk group nach D'Amico (D'Amico et al., 1998), s. 2.8.3

Abb. 21 zufolge ist das karzinom-spezifische Überleben des Gesamtkollektivs von der Risikogruppenzuteilung nach D'Amico abhängig (Einteilung der Risikogruppen s. 2.8.3, Seite 21). Nach 12 Jahren haben Prostatakarzinompatienten der high risk group eine niedrigere karzinom-spezifische Überlebensrate (87,9%) als Patienten, die der intermediate group (96,9%) oder low risk group (98,7%) zugeteilt wurden (s. Tabelle 30).

Tabelle 30: Karzinom-spezifische Überlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall bei allen Patienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) aufgeteilt in die low risk, intermediate risk und high risk group nach D'Amico nach 5, 10 und 12 Jahren (D'Amico et al., 1998) ; s. 2.8.3

Zeitpunkt in Jahren	Überlebensraten in Prozent mit 95% KI entsprechend der Risk Group nach D'Amico		
	Low	Intermediate	high
5 Jahre	99,9 [99,6;100,0]	99,3 [99,0;99,6]	97,6 [96,7;98,3]
10 Jahre	98,9 [98,1;99,3]	97,3 [96,6;97,9]	90,0 [89,0;92,6]
12 Jahre	98,7 [97,9;99,2]	96,0 [94,9;96,8]	87,9 [85,5;89,9]

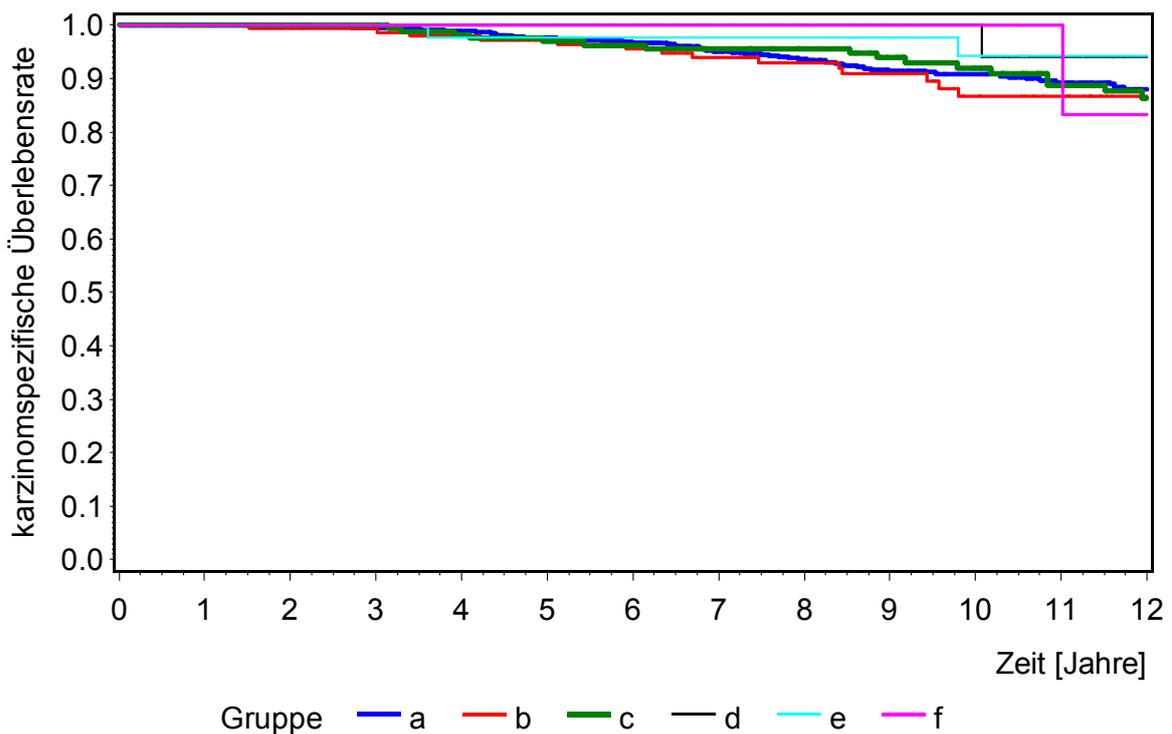


Abb. 22: Karzinom-spezifisches Überleben aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) der high risk group nach D'Amico (D'Amico et al., 1998) in Abhängigkeit der erkrankten Angehörigen ersten Grades aufgeteilt in die Gruppen a bis f (s. 2.7)

Das karzinom-spezifische Überleben von Prostatakarzinompatienten der high risk group nach D'Amico (Risikogruppeneinteilung s. 2.8.3, Seite 21) in Abhängigkeit von der Familienanamnese ist in Abb. 22 dargestellt. Eine positive Familienanamnese geht, wie aus Tabelle 31 zu entnehmen ist, tendenziell nicht mit schlechteren karzinom-spezifischen

Überlebensraten einher. Nach 10 Jahren liegt diese Rate in Gruppe a (sporadische Patienten) bei 90,7%. Im Vergleich dazu zeigen sich in den Gruppen mit positiver Familienanamnese (b bis f) Raten um 86,8% bis 94,2% (s. Tabelle 31).

Tabelle 31: Karzinom-spezifische Überlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall bei allen Patienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) der high risk group nach D'Amico (D'Amico et al., 1998) in Abhängigkeit der erkrankten Angehörigen ersten Grades aufgeteilt in die Gruppen a bis f (s. 2.7) nach 5, 10 und 12 Jahren

Zeitpunkt in Jahren	Überlebensraten in Prozent mit 95% KI der Patienten der High Risk Group in den Gruppen a-f					
	a	b	c	d	e	f
5 Jahre	97,6 [96,5;98,4]	97,3 [93,0;99,0]	97,0 [92,9;98,7]	-	97,7 [84,6;99,7]	-
10 Jahre	90,7 [88,4;92,6]	86,8 [78,2;92,2]	92,1 [86,0;95,6]	-	94,2 [78,1;98,6]	-
12 Jahre	88,0 [85,0;90,4]	-	86,4 [78,3;91,6]	94,1 [65,0;99,1]	-	83,3 [27,3;97,5]

3.7.3 Karzinom-spezifisches Überleben in Abhängigkeit der Histopathologie

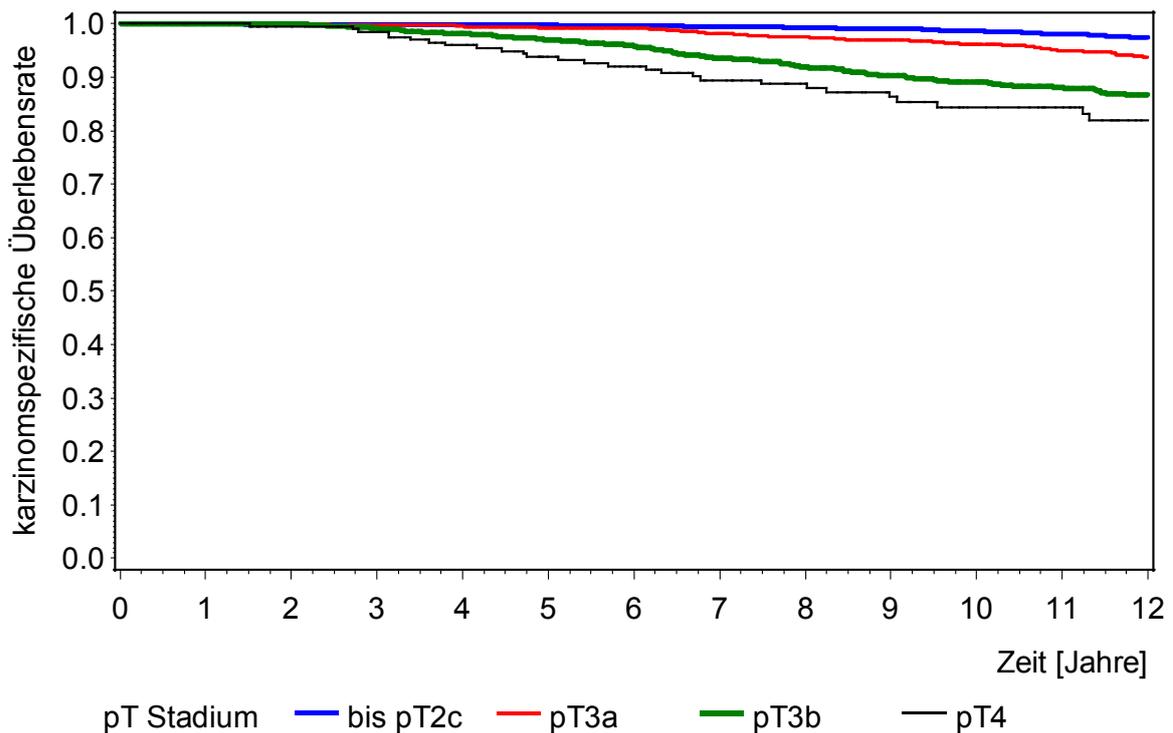


Abb. 23: Karzinom-spezifisches Überleben aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) mit einem pathologischem T-Stadium von \leq pT2c, pT3a, pT3b und pT4 (s. 2.8.5)

In Abb. 23 ist zu sehen, dass das karzinom-spezifische Überleben vom pathologischen Tumorstadium abhängig ist. Erwartungsgemäß haben Prostatakarzinompatienten mit fortgeschrittenem Tumor nach 12 Jahren (pT3b: 86,6%) niedrigere karzinom-spezifische Überlebensraten als Patienten mit organbegrenztem Prostatakarzinom (\leq pT2c: 97,5%). Trotz eines pT4-Stadiums sind nach 12 Jahren 81,9% der Prostatakarzinompatienten noch nicht an ihrer Erkrankung verstorben.

Auch bezüglich des karzinom-spezifischen Überlebens ist eine Unterscheidung zwischen pT3a und pT3b sinnvoll, da sich eine Differenz von 7,1% nach 12 Jahren hinsichtlich der Überlebensrate ergibt. Wird ein Prostatakarzinom in einem frühen Stadium erkannt, beträgt die karzinom-spezifische Überlebensrate nach 12 Jahren nahezu 100,0%.

Tabelle 32: Karzinom-spezifische Überlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall (KI) bei allen Patienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit vom pathologischem T-Stadium (\leq pT2c, pT3a, pT3b und pT4) nach 5, 10 und 12 Jahren (s. 2.8.5)

Zeitpunkt in Jahren	Überlebensraten in Prozent mit 95% KI nach pathologischem Tumorstadium			
	\leq pT2	pT3a	pT3b	pT4
5 Jahre	99,8 [99,6;99,9]	99,4 [98,8;99,7]	97,1 [95,9;98,0]	93,8 [89,4;96,5]
10 Jahre	98,7 [98,3;99,1]	96,3 [95,0;97,2]	89,2 [86,8;91,2]	84,5 [77,6;89,4]
12 Jahre	97,5 [96,8;98,1]	93,9 [92,1;95,3]	86,8 [84,0;89,1]	81,9 [74,2;87,5]

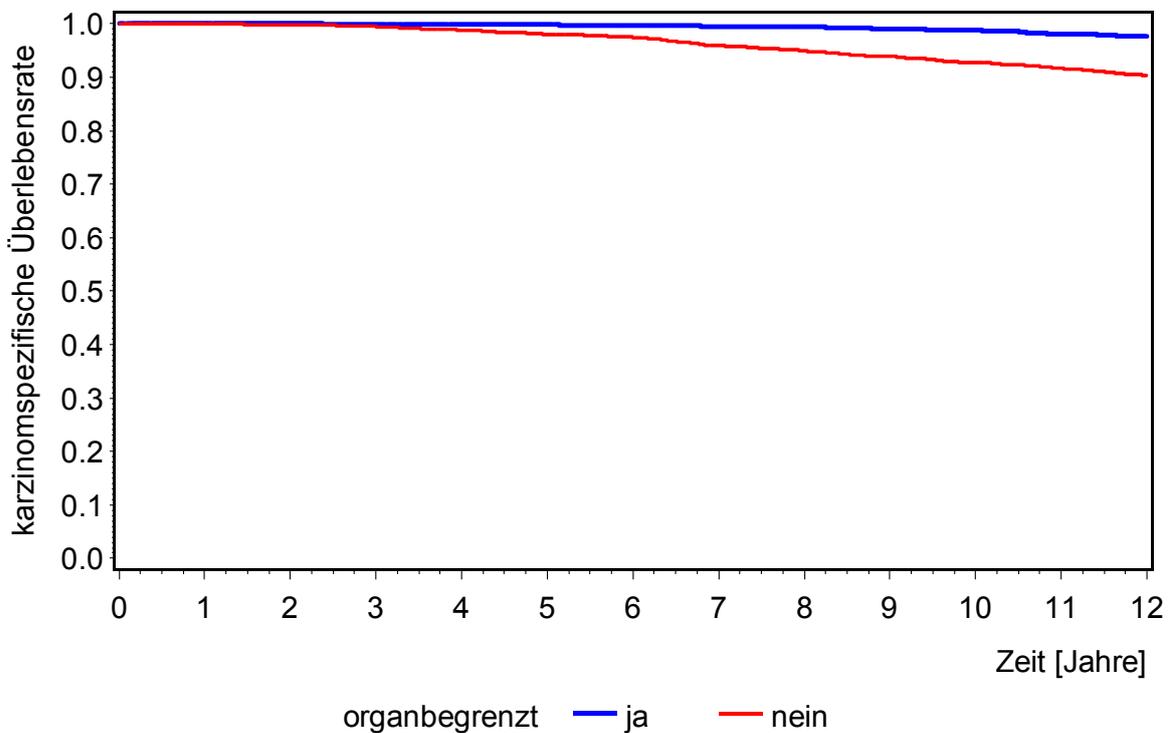


Abb. 24: Karzinom-spezifisches Überleben aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit des organbegrenzten Tumorwachstums (ja/nein) des Prostatakarzinoms (s. 2.8.5)

Abb. 24 zeigt das karzinom-spezifische Überleben in Abhängigkeit des Tumorwachstums (organbegrenzt ja / nein, Definition s. 2.8.5, Seite 24). Wie zu erwarten, weisen Prostatakarzinompatienten mit organbegrenztem Tumor bessere karzinom-spezifische Überlebensraten auf als Patienten mit fortgeschrittenem Tumor (nach 12 Jahren: 97,7%

versus 90,5% s. Tabelle 33). Trotz eines fortgeschrittenen Tumorwachstums versterben wenige Patienten an ihrer Erkrankung (9,5%).

Tabelle 33: Karzinom-spezifische Überlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall (KI) bei allen Patienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit des organbegrenzten Tumorwachstums des Prostatakarzinoms (ja/nein) nach 5, 10 und 12 Jahren (s. 2.8.5)

Zeitpunkt in Jahren	Überlebensraten in Prozent mit 95% KI in Abhängigkeit der Organbegrenzung	
	Ja (organbegrenzt)	Nein (nicht organbegrenzt)
5 Jahre	99,8 [99,7;99,9]	98,2 [97,6;98,6]
10 Jahre	98,9 [98,4;99,2]	92,8 [91,6;93,8]
12 Jahre	97,7 [96,9;98,2]	90,5 [89,0;91,7]

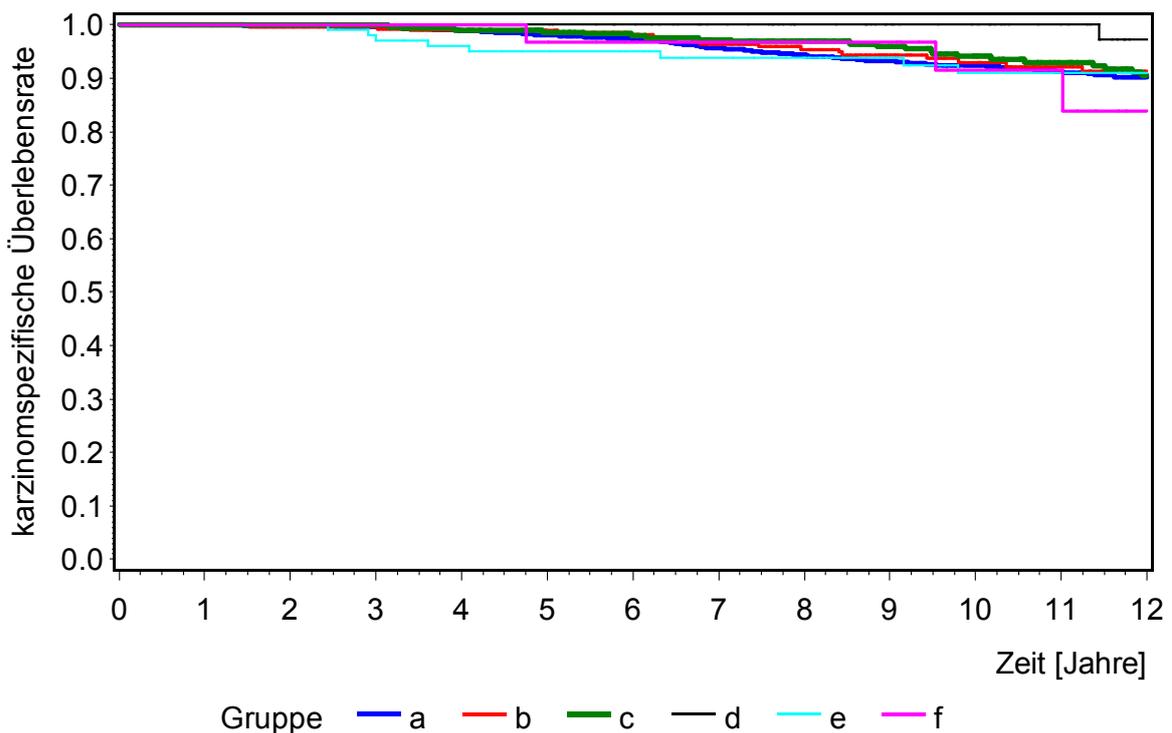


Abb. 25: Karzinom-spezifisches Überleben aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) mit organüberschreitendem Prostatakarzinom (s. 2.8.5) in Abhängigkeit von der Anzahl erkrankter Angehöriger ersten Grades aufgeteilt in die Gruppen a bis f (s. 2.7)

In Abb. 25 ist das karzinom-spezifische Überleben bei Prostatakarzinompatienten mit organüberschreitendem Tumorwachstum in Abhängigkeit von der Familienanamnese dargestellt. Die Patienten wurden entsprechend der Anzahl der erkrankten Angehörigen ersten Grades in die Gruppen a bis f unterteilt (s. Tabelle 5, Seite 27). Wie aus Tabelle 34 zu entnehmen ist, spielt eine positive Familienanamnese auch bei organüberschreitendem Tumor bezüglich des karzinom-spezifischen Überlebens tendenziell keine wesentliche Rolle. Nach 12 Jahren beträgt die Überlebensrate in Gruppe a (sporadische Patienten) 90,1%. Im Vergleich dazu zeigen sich in den Gruppen b und c ähnlich hohe Werte; in Gruppe d ist die Überlebensrate mit 97,3% am höchsten, obwohl erkrankte Angehörige vorhanden sind.

Tabelle 34: Karzinom-spezifische Überlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall (KI) bei allen Patienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) mit organüberschreitendem Prostatakarzinom (s. 2.8.5) in Abhängigkeit von der Anzahl erkrankter Angehöriger ersten grades aufgeteilt in die Gruppen a bis f (s. 2.7) nach 5, 10 und 12 Jahren

Zeitpunkt in Jahren	Überlebensraten bei Patienten mit nicht organbegrenztem Tumor in a bis f					
	a	b	c	d	e	f
5 Jahre	98,0 [97,3;98,5]	99,0 [97,0;99,7]	98,8 [96,7;99,5]	-	95,0 [88,4;97,9]	96,8 [79,2;99,5]
10 Jahre	92,3 [90,9;93,6]	93,1 [88,6;95,8]	94,1 [90,4;96,5]	-	91,0 [82,6;95,4]	91,7 [69,9;97,9]
12 Jahre	90,1 [88,3;91,7]	91,3 [86,0;94,7]	90,5 [85,6;93,8]	97,3 [82,3;99,6]	-	84,0 [55,7;95,0]

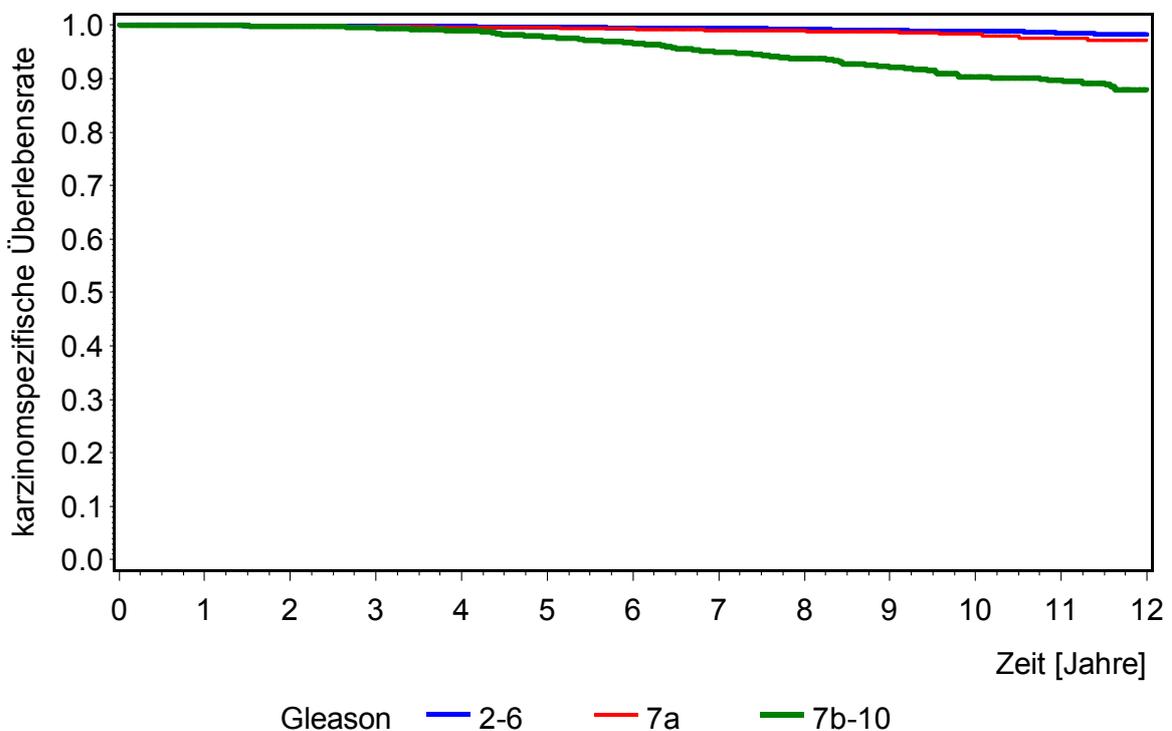


Abb. 26: Karzinom-spezifisches Überleben aller Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit von der Höhe des pathologischen Gleason Scores (s. 2.8.4)

Wie Abb. 26 zeigt, hat die Höhe des pathologischen Gleason Scores Auswirkung auf das karzinom-spezifische Überleben. Nach 12 Jahren beträgt die karzinom-spezifische Überlebensrate bei Prostatakarzinompatienten mit niedrigem Gleason Score 98,2% (2-6). Im Vergleich dazu ist die Überlebensrate von Patienten mit hohem Gleason Score mit 88,0% (7b-10) deutlich niedriger (s. Tabelle 35 auf der nächsten Seite). Daher hat der pathologische

Gleason Score zusammen mit dem pathologischen T-Stadium den größten Einfluss auf das karzinom-spezifische Überleben unter den histopathologischen Parametern.

Tabelle 35: Karzinom-spezifische Überlebensraten in Prozent mit 95% Konfidenzintervall (KI) bei allen Patienten nach radikaler Prostatektomie (n = 10.958) in Abhängigkeit der Höhe des pathologischen Gleason Scores (s. 2.8.4) nach 5, 10 und 12 Jahren

Zeitpunkt in Jahren	Überlebensraten in Prozent mit 95% KI entsprechend der Höhe des pathologischen Gleason Scores		
	2-6	7a	7b-10
5 Jahre	99,7 [99,4;99,8]	99,7 [99,2;99,9]	97,8 [96,9;98,5]
10 Jahre	98,8 [98,2;99,2]	98,4 [92,7;99,1]	90,4 [88,2;92,2]
12 Jahre	98,2 [97,4;98,8]	97,2 [95,0;98,5]	88,0 [85,3;90,3]

4 Diskussion

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland. 2010 erkrankten 65.830 Männer an einem Prostatakarzinom; laut der neusten Hochrechnung beträgt die Inzidenz für das Jahr 2014 voraussichtlich 70.100. Trotz der zunehmenden Erkrankungshäufigkeit des Prostatakarzinoms, sind die Sterberaten seit einigen Jahren auf einem konstanten Niveau. Die Gesamtmortalität ist mit 3,3% gering; damit belegt das Prostatakarzinom den dritten Platz der krebsbedingten Todesursachen (Kaatsch et al., 2013). Als Risikofaktoren gelten ein hohes Alter, westliche Ernährungsgewohnheiten, die ethnische Herkunft und eine positive Familienanamnese. Die Inzidenz des Prostatakarzinoms steigt vor allem mit zunehmendem Alter an; das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt derzeit bei 70 Jahren. Weiterhin beeinflusst die steigende Anzahl an Prostatakarzinomerkrankung von erstgradigen Angehörigen das Erkrankungsrisiko. Dieses Risiko ist am höchsten, wenn drei oder mehr Brüder betroffen sind (Hemminki, 2012). Der S3-Leitlinie zufolge wird eine Vorsorgeuntersuchung Männern im Alter von 45 Jahren mit einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren empfohlen (Wirth et al., 2014). International gibt es bezüglich der Empfehlung von Früherkennungsuntersuchungen große Unterschiede. Vor allem das Alter, ab dem gescreent werden sollte, schwankt zwischen 40 und 45 Jahren. Einige Leitlinien berücksichtigen dabei auch eine positive Familienanamnese (Hemminki, 2012).

Vorliegende Arbeit hat zum Ziel, den Zusammenhang zwischen Mortalität bzw. Aggressivität des Prostatakarzinoms und einer positiven Familienanamnese zu untersuchen. Dabei wird die Erkrankung von Angehörigen ersten Grades sowie das Verwandtschaftsverhältnis (Bruder, Vater) berücksichtigt; die Erkrankungen Verwandter zweiten Grades werden nicht miteinbezogen. 11.391 Patienten wurden nach Prostatektomie entsprechend der Anzahl erkrankter Angehörigen ersten Grades (Vater, Bruder) in sechs Gruppen aufgeteilt: **Gruppe a:** keine weiteren Betroffenen, **Gruppe b:** Vater erkrankt, **Gruppe c:** ein Bruder erkrankt, **Gruppe d:** Vater und ein Bruder erkrankt, **Gruppe e:** ≥ 2 Brüder erkrankt und **Gruppe f:** Vater und ≥ 2 Brüder erkrankt (s. Tabelle 5, Seite 27). Anschließend wurde das progressfreie, karzinom-spezifische und Gesamtüberleben der Patienten der Gruppen a bis f bestimmt, um zu prüfen, ob eine positive Familienanamnese Auswirkungen auf das Überleben von Prostatakarzinompatienten hat.

Zusätzlich wurden die wichtigsten klinischen Parameter und deren Verteilung innerhalb dieser sechs Gruppen beurteilt (s. Tabelle 6 und Tabelle 7). Unterschiede bezüglich der Aggressivität der Erkrankung und Prognoseparametern, wie z.B. Gleason Score und T-Stadium, konnten so dargestellt werden.

Die Patientendaten stammen aus der nationalen Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“, die seit 1993 besteht. Die Rekrutierung der Patienten erfolgt deutschlandweit über Akut-, Rehabilitationskliniken und niedergelassene Urologen. Jährlich werden Nachsorgefragebögen an die Patienten verschickt, um aktuelle Angaben zu Therapiemaßnahmen und PSA-Werten zu erfragen und die Datenbank auf dem neusten Stand zu halten.

4.1 Vergleich des Gesamtkollektivs der vorliegenden Arbeit mit anderen Kollektiven

Da die Familienanamnese in den meisten Studien, die das Langzeitüberleben von Prostatakarzinompatienten untersuchen, keine Berücksichtigung findet, wird im Folgenden auf die Gruppeneinteilung a bis f vorerst nicht eingegangen. Anstelle dessen wird das Gesamtkollektiv mit Kollektiven anderer Studien verglichen. Die klinischen und histopathologischen Parameter sind aus Tabelle 6 und Tabelle 7 auf Seite 28 bis 30 zu entnehmen.

4.1.1 Vergleich des vorliegenden Kollektivs mit anderen deutschen Kollektiven

Isbarn et al. veröffentlichten 2009 eine Studie, in der sie das Langzeitüberleben von prostatektomierten Patienten untersuchten. Dabei wurde das progressfreie und karzinom-spezifische Gesamtüberleben bestimmt sowie die Abhängigkeit des Überlebens von klinischen Parametern wie Gleason Score und pathologischem T-Stadium geprüft. Das deutsche Kollektiv bestand aus 436 Patienten, die zwischen 1992 und 1997 rekrutiert wurden. Ein biochemischer Progress wurde als Anstieg des PSA-Wertes auf $> 0,1\text{ng/ml}$ definiert. Das mediane Alter lag mit 62,0 Jahren etwas unter dem des Kollektivs vorliegender Studie (64,6 Jahre).

Werden der Gleason Score und das pathologische T-Stadium der Patientenkollektive miteinander verglichen, zeigen sich vor allem hinsichtlich der Tumorausbreitung Unterschiede. Bei Isbarn et al. hatten 58,6% der Patienten ein organüberschreitendes Prostatakarzinom, wohingegen in vorliegendem Kollektiv der Patientenanteil bei 35,2% lag. Diese Differenz ist vermutlich auf die unterschiedliche Patientenrekrutierung zurückzuführen:

in vorliegender Arbeit erfolgte diese bundesweit (Multicenter-Studie), wohingegen Isbarn et al. die Patienten über ein High-volume-center rekrutierten. In Letzteren werden häufiger fortgeschrittene Befunde operiert als in kleineren Zentren, wodurch eine Selektion vorliegt, die sich in ungünstigeren Tumormerkmalen widerspiegelt. Trotzdem ist der Anteil an Patienten mit einem hohen Gleason Score von 7b-10 in beiden Kollektiven ähnlich: 21,8% (Isbarn) versus 22,3%.

Werden die progressfreien Überlebensraten nach 10 Jahren gegenüber gestellt, zeigt sich nur ein minimaler Unterschied: 59,9% (Isbarn) versus 61,8% (vorliegendes Kollektiv). Dieser Unterschied ist vermutlich auf die abweichende Definition eines biochemischen Progresses zurückzuführen (hier: $>0,2\text{ng/ml}$).

Auch das karzinom-spezifische Überleben nach 10 Jahren ist in beiden Patientenkollektiven ähnlich hoch: 93,5% bei Isbarn et al. im Vergleich zu 96,6% in vorliegender Arbeit (s. Tabelle 10, Seite 35)

Dabei wurde das progressfreie Überleben bei Isbarn et al. vor allem durch die Höhe des Gleason Scores, das pathologische T-Stadium und den Resektionsstatus nach OP beeinflusst (Isbarn et al., 2010). In vorliegender Arbeit kann das hinsichtlich der Höhe des Gleason Scores und des pathologischen T-Stadiums bestätigt werden (s. 3.5.3, Seite 44).

Hruza et al. bestimmten 2012 das Langzeitüberleben von Prostatakarzinompatienten nach laparoskopischer Prostatektomie, indem sie das progressfreie Überleben in Abhängigkeit von klinischen Parametern (T-Stadium, Gleason Score) untersuchten. 370 Patienten konnten von 1999 bis 2012 in die Studie aufgenommen werden, das mediane Follow-up lag bei 105 Monaten. Ein zweimalig nacheinander gemessener PSA-Anstieg von $\geq 0,2\text{ng/ml}$ wurde als biochemischer Progress angesehen. Das mediane Alter betrug 63,9 Jahre und ist damit fast so hoch wie das des vorliegenden Kollektivs (64,6 Jahre). Der präoperative mediane PSA-Wert war mit $8,4\text{ng/ml}$ dagegen etwas höher ($7,7\text{ng/ml}$ im Gesamtkollektiv). Bezüglich der histopathologischen Parameter wie T-Stadium und Gleason Score zeigen sich im Vergleich leichte Unterschiede. Hruza et al. berichteten, dass bei 40,3% der Patienten ein organüberschreitendes Prostatakarzinom vorlag, dieser Anteil ist mit 35,2% in vorliegendem Kollektiv etwas niedriger. Hinsichtlich des Gleason Scores verhält es sich umgekehrt. Ein Gleason Score von 8-10 wird in vorliegendem Kollektiv zu 12,4% erreicht, bei Hruza et al. zu 9,7%. Hinsichtlich der progressfreien Überlebensrate bei Prostatakarzinompatienten mit

einem Gleason Score von > 7 zeigt das Studienkollektiv von Hruza et al. mit 44,1% eine etwas höhere Rate als in vorliegendem Kollektiv (Gleason 7b-10 nach 10 Jahren: 40,3%).

Auch hier sind die Differenzen vermutlich durch die unterschiedliche Patientenrekrutierung zu erklären, da es sich bei Hruza et al. ebenfalls um ein High-volume-center handelt. Außerdem wird die Vergleichbarkeit durch die unterschiedliche Therapie reduziert: in vorliegendem Patientenkollektiv wurden Patienten nach radikaler Prostatektomie (RPE) beobachtet, wohingegen Hruza et al. Patienten nach laproskopischer Prostatektomie in die Studie aufgenommen haben, die eventuell anderen Selektionskriterien unterlagen (Hruza et al., 2013).

4.1.2 Vergleich des vorliegende Kollektivs mit amerikanischen Kollektiven

Nach dem Vergleich mit deutschen Kollektiven, werden im Folgenden die Ergebnisse vorliegender Arbeit amerikanischen Studien gegenüber gestellt.

Zu beachten ist, dass Patienten amerikanischer Studien im Vergleich zu europäischen Studien häufig günstigere Tumormerkmale haben. Ursächlich dafür ist die frühere und flächendeckendere Einführung der PSA-Wert-Bestimmung. Porter et al. untersuchten 2006 das Langzeitüberleben von Patienten nach Prostatektomie in den USA. Insgesamt wurden 787 Patienten in die Studie eingeschlossen. Ein biochemischer Progress wurde als PSA-Anstieg > 0,1ng/ml definiert; das mediane Alter war mit 63,6 Jahren ähnlich hoch wie in vorliegendem Patientenkollektiv (64,6 Jahre). 69,0% der Patienten hatten einen GS \leq 6, in vorliegendem Patientenkollektiv betrug dieser Anteil nur 47,5% (Porter et al., 2006).

Das progressfreie Überleben nach 25 Jahren lag bei 54,5%. Im Vergleich dazu zeigte sich in vorliegendem Patientenkollektiv ein fast ähnlich hohes progressfreies Überleben von 57,2% nach 12 Jahren. Diese Differenz ist ebenfalls gut mit oben erwähnten günstigeren Tumormerkmalen in amerikanischen Studien zu erklären. Allerdings gilt es dabei zu berücksichtigen, dass das Kollektiv aus o. g. Studie im Zeitraum von 1954 bis 1994 beobachtet wurde und damit die Vergleichbarkeit durch die andere Berechnung des GS und Anwendung älterer TNM-Klassifikationen erschwert wird. Außerdem wurde die Einführung des PSA-Screenings nicht berücksichtigt.

Mullins et al. untersuchten in einer neueren Studie aus dem Jahr 2012 das Überleben prostatektomierter Patienten in den USA. Insgesamt 4.478 Patienten wurden in die Studie aufgenommen, das mediane Follow-up betrug 10,2 Jahre. Ein biochemischer Progress wurde

ab einem PSA-Anstieg von $>0,2\text{ng/ml}$ angegeben. Das karzinom-spezifische Überleben wurde vor allem durch den GS, das pathologische T-Stadium und den Resektionsstatus signifikant beeinflusst. Nach 10 Jahren lag das progressfreie Überleben bei 82,0%, das karzinom-spezifische Überleben bei 97,4%. Im Vergleich zu vorliegendem Kollektiv zeigte sich mit 96,6% ein ähnlich hoher Wert bezüglich des karzinom-spezifischen Überlebens nach 10 Jahren. Dahingegen weicht das progressfreie Überleben des vorliegenden Kollektivs mit 61,8% nach 10 Jahren deutlich von dem Ergebnis von Mullins et al. ab (82,0%), obwohl die Definition des biochemischen Progresses in beiden Kollektiven identisch ist. Diese Differenz lässt sich vermutlich auf die frühere Einführung eines PSA-Screenings in den USA erklären.

Des Weiteren zeigten Mullins et al., dass sowohl progressfreies als auch karzinom-spezifisches Überleben durch die Einführung der PSA-Bestimmung im Rahmen eines Screenings positiv beeinflusst worden sind, da Prostatakarzinome dadurch in früheren Stadien erkannt werden können (Mullins et al., 2012).

Vor Verfügbarkeit des PSA-Wertes fielen Prostatakarzinompatienten erst durch Symptome auf, die durch das verdrängende Tumorwachstum oder Metastasen verursacht wurden. Eine Wirbelsäulenmetastasierung mit Rückenschmerzen war vor der PSA-Ära nicht selten das erste Symptom eines fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Außer der digito-rektalen Untersuchung (DRU) gab es keine weitere Früherkennungsuntersuchung. Allerdings ist die DRU nicht besonders sensitiv (ca. 59,0% Sensitivität), i. d. R. kann ein Prostatakarzinom erst ab einer gewissen Größe getastet werden (Wirth et al., 2009).

4.2 PSA-Wert und Mortalität

Trotz des o. g. Nutzens des PSA-Wertes gilt seine Bestimmung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung weiterhin als umstritten. Der deutschen S3-Leitlinie zufolge wird eine PSA-Bestimmung nur auf Wunsch des Patienten durchgeführt, allerdings reicht eine DRU als einzige Vorsorgemaßnahme zur Prostatakarzinomfrüherkennung nicht aus (Wirth et al., 2009). Problematisch sind vor allem die Gefahr der Überdiagnose und Übertherapie, die durch die PSA-Bestimmung entstehen können. Durch ein PSA-Screening werden u. a. auch sehr kleine Prostatakarzinome entdeckt, die zeitlebens nicht therapiebedürftig geworden wären, aber nun behandelt oder kontrolliert werden.

Angesichts dieser Schwierigkeiten widmeten sich in den letzten Jahren zahlreiche Studien der

Effektivitätsmessung des PSA-Screenings, indem sie z.B. die Mortalitätsreduktion untersuchten. In den USA wurde u. a. zu diesem Zweck die PLCO-Studie (Prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial) im Jahr 2005 durchgeführt. Dazu wurden 76.693 Männer im Alter von 55 bis 74 Jahren in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Probanden der Screening Gruppe (n = 38.343) erhielten jährlich eine PSA-Bestimmung, die der Kontrollgruppe (n = 38.350) nur eine DRU. Nach 7 Jahren konnte keine Mortalitätsreduktion in der Screening Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden: die Inzidenzen für einen Todesfall durch ein Prostatakarzinom pro 10.000 Personenjahre betragen 2,0 (Screening Gruppe) versus 1,7 (Kontrollgruppe). Dabei ist allerdings zu beachten, dass auch in der Kontrollgruppe bis zu 52,0% der Patienten eine PSA-Bestimmung durchführen ließen (opportunistisches Screening) (Andriole et al., 2005). Auf diese Arbeit stützen sich Leitlinien, die ein PSA-Screening generell nicht empfehlen und auch die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland, die aus diesem Grund eine PSA-Wert-Bestimmung nicht bezahlen.

Im Jahr 2009 wurde die Effektivität des PSA-Screenings erstmals an einem europäischen Kollektiv nachgewiesen. Die sog. ERSPC-Studie (european randomized study of screening for prostate cancer) schloss 162.388 Männer im Alter von 55 bis 69 Jahren aus acht europäischen Ländern in die Studie ein. Die Probanden wurden auch hier in eine Screening Gruppe (n = 72.891) und eine Kontrollgruppe (n = 89.352) unterteilt. In der Screening Gruppe wurde den Männern alle vier Jahre ein PSA-Screening angeboten, in der Kontrollgruppe fanden keine PSA-Bestimmungen statt. Nach einem medianen Follow-up von 11 Jahren konnte eine relative Mortalitätsreduktion von 21,0% durch ein PSA-Screening nachgewiesen werden. Um einen prostatakarzinombedingten Todesfall zu vermeiden, mussten 1.055 Männer gescreent werden (Schröder et al., 2012). Trotz der Gefahr der Überdiagnose oder Übertherapie können Männer von einem PSA-Screening profitieren. Vor allem wenn eine familiäre Aggregation der Prostatakarzinomerkrankung vorliegt (z.B. betroffener Vater), kann mithilfe der PSA-Bestimmung ein Prostatakarzinom früh erkannt werden.

4.3 Veränderungen bezüglich des Prostatakarzinoms

Während der letzten Jahre haben sich besonders die Therapieoptionen sowie die Berechnung des Gleason Scores zur histologischen Beurteilung des Prostatakarzinoms verändert. 2005 beschloss die International Society of Urological Pathology (ISUP) die Einführung des modifizierten Gleason Scores, die durch neue histologische Definitionen insgesamt zu

höheren Summen führt (s. 2.8.4) (Epstein et al., 2005, Helpap et al., 2009). Folglich sollte es in den nächsten Jahren zu einem Anstieg aggressiverer Prostatakarzinome kommen, da z.B. ein Gleason Score von ≤ 3 laut der neuen Berechnung zukünftig nur noch selten diagnostiziert wird. Diesen Trend hin zu aggressiveren Tumoren beschrieben Budäus et al. erstmals 2011. Besonders der Anteil der low risk group nach D'Amico hat sich über die letzten Jahre laut der Autoren verändert: von 46,0% im Jahr 2000 sank er auf 35,0% im Jahr 2009 (Budaus et al., 2011). In vorliegendem Kollektiv macht die low risk group insgesamt 33,0%, was den von Budäus et al. festgestellten Trend bestätigt. Allerdings ist in vorliegender Arbeit kein Vergleich mit früheren Anteilen der low risk group möglich, da das Patientenkollektiv nicht nach Zeitpunkt der Behandlung oder Diagnose stratifiziert wurde.

Darüber hinaus war in den letzten Jahren ein Trend hin zur operativen Therapie auch bei high risk und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen zu erkennen, da gerade diese Patienten laut aktueller Studienlage von einer Prostatektomie profitieren können. Isbarn et al. untersuchten 4.391 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumorbefund hinsichtlich des progressfreien und karzinom-spezifischen Überlebens in Abhängigkeit von den wichtigsten histopathologischen Parametern. Diese Parameter sind durch die Selektion der Patienten vergleichsweise ungünstig (z.B. 15,5% mit pN1). Trotz der schlechten Ausgangssituation (pN1) betrug das karzinom-spezifische Überleben 81,0% nach 10 Jahren. Folglich ist auch bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die RPE eine primäre Therapieoption (Isbarn et al., 2013). Dieser Trend könnte sich nun auch zunehmend in ungünstigeren klinischen Parametern zeigen, da heutzutage Patienten operiert werden, bei denen bis vor einigen Jahren nicht-operative Therapieansätze aufgrund des fortgeschrittenen Befundes gewählt wurden.

4.4 Überleben von Prostatakarzinompatienten in Abhängigkeit von der Familienanamnese

Etwa 20% der Prostatakarzinompatienten geben weitere erkrankte Angehörige an, wobei insbesondere die Erkrankung von Verwandten I. Grades zu einer deutlichen Risikoerhöhung führt (Herkommer et al., 2011, Hemminki, 2012). Aufgrund dieser familiären Häufung, die sogar die des Mammakarzinoms übersteigt (13,6%), untersuchten zahlreiche Studien die genetischen Muster innerhalb von Prostatakarzinomfamilien (Hemminki, 2012). 1993 führten Carter et al. die sog. Hereditätskriterien ein, in der Annahme es handle sich um einen monogenetischen autosomal-dominanten Erbgang nach Mendel. Die Einteilung der

Prostatakarzinompatienten anhand der Hereditätskriterien in eine sporadische (keine weiteren Erkrankungen in der Familie), familiäre (\geq zwei Erkrankungen in einer Familie) und hereditäre (bei Erfüllen eines der Hereditätskriterien, s. 1.3) Gruppe ist bis zum heutigen Zeitpunkt üblich.

2012 konnten Ewing et al. das erste prostataspezifische Hochrisiko-Gen HOXB13 identifizieren, das jedoch nur eine niedrige Frequenz in der Bevölkerung aufweist (Ewing et al., 2012). Die Suche nach genetischen Ursachen des Prostatakarzinoms ist damit bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen und bedarf weiterer Studien.

Die Unterschiede zwischen sporadischen und familiären / hereditären Prostatakarzinomerkrankungen wurden seitdem vor allem hinsichtlich des Überlebens und der Tumormerkmale in einigen Studien untersucht. Allerdings wurden dabei unterschiedliche Ergebnisse gezeigt.

1997 begannen Kupelian et al. erstmals das progressfreie Überleben von sporadischen im Vergleich zu familiären Prostatakarzinompatienten zu untersuchen. Insgesamt wurden 1.038 Patienten nach primärer Strahlentherapie oder RPE in die Studie eingeschlossen; ein biochemischer Progress wurde bei einem PSA-Anstieg von $>0,2\text{ng/ml}$ diagnostiziert. Die progressfreien Überlebensraten nach 5 Jahren betrugen 52,0% (sporadisch) und 29,0% (positive Familienanamnese). Eine positive Familienanamnese wurde folglich mit einer schlechteren Prognose verbunden, da sie scheinbar zu aggressiveren Formen und damit schwereren Krankheitsverläufen des Prostatakarzinoms führt (Kupelian et al., 1997).

Lee et al. berichteten dagegen einige Jahre später, dass eine positive Familienanamnese keinen Einfluss auf das Outcome von Prostatakarzinompatienten hat. Dazu wurden 583 Patienten nach RPE entsprechend ihrer Familienanamnese in eine sporadische (kein weiteren Erkrankungen innerhalb der Familie) und familiäre (Vater oder Bruder betroffen) Gruppe aufgeteilt. Das mediane Follow-up lag bei 7,6 Jahre. Nach 10 Jahren betrugen die krankheitsfreien Überlebensraten 80,0% (familiär) und 66,0% (sporadisch). Zwischen den wichtigsten klinischen Parametern zeigten sich kaum Unterschiede; lediglich ein Gleason Score von ≤ 6 wurde bei familiären Prostatakarzinompatienten etwas häufiger festgestellt. Die deutlich besseren Überlebensraten der familiär betroffenen Patienten führten Lee et al. auf das vermehrte PSA-Screening zurück, an dem vor allem Männer teilnehmen, die erkrankte

Angehörige haben. Wirkliche Differenzen bezüglich der Tumorbilogie bestünden daher ihrer Meinung nach nicht (Lee et al., 2005).

Auch die Arbeitsgruppe um Siddiqui et al. beschäftigte sich mit der Auswirkung einer positiven Familienanamnese auf das karzinom-spezifische Überleben. 3.560 Patienten nach Prostatektomie wurden dazu entsprechend ihrer Familienanamnese in die drei Gruppen sporadisch, familiär und hereditär eingeteilt. Ein biochemischer Progress wurde als ein PSA-Anstieg von $>0,4\text{ng/ml}$ definiert. Insgesamt zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der klinischen und histopathologischen Parameter zwischen den drei Gruppen. Das karzinom-spezifische Überleben nach 10 Jahren betrug 97,3% (sporadisch), 97,9% (familiär) und 95,6% (hereditär). Somit konnte kein Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese und der Aggressivität des Tumors bzw. dem Überleben der Prostatakarzinompatienten in dieser Studie nachgewiesen werden (Siddiqui et al., 2006).

2006 überarbeiteten Kupelian et al. ihr vorheriges Ergebnis, indem sie 4.112 Patienten nach primärer RPE oder Strahlentherapie hinsichtlich des progressfreien Überlebens untersuchten. Dazu wurden die Patienten nach dem Zeitpunkt der Primärtherapie in zwei Gruppen unterteilt (1986-1992 und 1993-2002), um die Auswirkung des PSA-Screenings auf das Überleben von Prostatakarzinompatienten zu erkennen. Entsprechend der Anzahl erkrankter Angehöriger ersten Grades wurde zwischen Patienten mit negativer Familienanamnese (neg. FA) und Patienten mit positiver Familienanamnese (pos. FA) unterschieden. Ein biochemischer Progress wurde als PSA-Anstieg von $>0,2\text{ng/ml}$ nach RPE oder bei drei aufeinanderfolgenden ansteigenden PSA-Werten nach primärer Strahlentherapie definiert. Das mediane Follow-up wurde mit 65 Monaten angegeben. Nach 10 Jahren betrug das progressfreie Überleben in der PSA-Ära (>1992) 61,0% (neg. FA) und 67,0% (pos. FA). Vor der Einführung des PSA-Screenings (<1992) lag das progressfreie Überleben allerdings bei 45,0% (neg. FA) und 34,0% (pos. FA). Folglich bestätigten Kupelian et al. das Ergebnis ihrer vorherigen Studie nur für die Zeit vor Einführung der PSA-Bestimmung. Für die Zeit danach konnte kein schlechteres progressfreies Überleben in Abhängigkeit von der Familienanamnese nachgewiesen werden. Die Differenzen bezüglich des progressfreien Überlebens wurden dabei auf die insgesamt früher festgestellten Prostatakarzinomdiagnosen familiär betroffener Patienten zurückgeführt, wodurch bei diesen häufiger lokal begrenzte Tumore im Frühstadium diagnostiziert werden können (Kupelian et al., 2006).

Im Jahr 2009 widmete sich dann eine schwedische Studie dem Überleben von Prostatakarzinompatienten in Abhängigkeit von der Familienanamnese. Insgesamt 26.651 Patienten wurden hinsichtlich der kumulativen Inzidenz und Mortalität untersucht. Zudem wurde beurteilt, ob das Diagnosealter von erstgradigen Angehörigen Auswirkungen auf Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms hat. Brandt et al. stratifizierten das Patientenkollektiv entsprechend der Familienanamnese in folgende Gruppen: negative Familienanamnese, Vater erkrankt, ein Bruder erkrankt, Vater und Bruder erkrankt und 2 Brüder erkrankt. Die schon in vielen Arbeiten festgestellte höhere Inzidenz bei Männern mit positiver Familienanamnese wurde hier nochmals bestätigt. Vor allem die Erkrankung von Brüdern und Söhnen führte zu einer Inzidenzerhöhung. Darüber hinaus wurde jedoch auch die kumulative karzinom-spezifische Mortalität von der Familienanamnese beeinflusst: diese war für Patienten mit betroffenen Angehörigen ersten Grades höher als für Patienten mit negativer Familienanamnese. Mit zunehmender Anzahl an erkrankten erstgradigen Angehörigen stieg auch die karzinom-spezifische Mortalität an (Brandt et al., 2009).

Basierend auf o. g. Studie erfolgte die Gruppeneinteilung der Patienten vorliegender Arbeit nach Anzahl der erkrankten Angehörigen ersten Grades (s. Tabelle 5, Seite 27). Allerdings zeigten sich in vorliegendem Kollektiv keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des progressfreien und karzinom-spezifischen Überlebens in den Gruppen a bis f. Nach 10 Jahren betrug das progressfreie Überleben in Gruppe a 61,7%. Im Vergleich dazu wurden in den Gruppen mit positiver Familienanamnese (b bis f) Überlebensraten von 60,7% (Gruppe b) bis 63,8% (Gruppe d) erreicht, die kaum von der sporadischer Prostatakarzinompatienten (Gruppe a) abweicht. Tendenziell hat eine positive Familienanamnese keinen großen Einfluss auf das progressfreie Überleben. Auch hinsichtlich des karzinom-spezifischen Überlebens zeigten sich wenig Unterschiede: nach 12 Jahren betrug es in Gruppe a (sporadische Patienten) 94,9%, in den Gruppen mit positiver Familienanamnese (b bis f) zwischen 92,6% (Gruppe f) und 98,1% (Gruppe d), obwohl viele Angehörige ersten Grades betroffen sind.

Die Studie von Brandt et al. ist sicherlich aufgrund des großen Patientenkollektivs aussagekräftig, jedoch wurden keine klinischen Parameter in Abhängigkeit von der Familienanamnese angegeben, die Unterschiede zwischen familiären und sporadischen Prostatakarzinomen aufzeigen könnten.

Zudem ist in vorliegender Arbeit die Verteilung der wichtigsten klinischen Parameter (z.B. Gleason Score, T-Stadium) innerhalb der Gruppen ähnlich, sodass eine positive

Familienanamnese nicht mit ungünstigeren Tumormerkmalen verbunden ist. Besonders im Vergleich der Gruppe a (sporadisch) und f (≥ 3 erkrankte Angehörige) sind keine höheren Gleason Scores oder pathologischen T-Stadien nachweisbar. Trotz der Prostatakarzinomerkrankung von ≥ 3 Angehörigen ersten Grades in Gruppe f wird ein organüberschreitender Tumor in 40,5% der Fälle gefunden. In Gruppe a ist dieser Anteil mit 35,4% unwesentlich niedriger, obwohl keine weiteren Familienmitglieder erkrankt sind. Die niedrigste Rate an organüberschreitenden Tumoren ist in Gruppe b zu finden (31,5%). Der Grund hierfür ist wahrscheinlich die frühere Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen, wenn der Vater eines Mannes an einem Prostatakarzinom erkrankt ist. Damit werden insgesamt Prostatakarzinome in früheren, lokal begrenzten Stadien erkannt. Hinsichtlich des Gleason Scores sind ebenfalls keine Unterschiede in Abhängigkeit von der Familienanamnese nachweisbar; ein Gleason Score von 7b-10 wird in allen Gruppen mit ca. 20,0% bis 24,0% angegeben (Gruppe a: 22,4%, Gruppe b: 20,0%, Gruppe c: 24,6%, Gruppe d: 20,3%, Gruppe e: 22,3% und Gruppe f: 22,7%). Die Risikogruppeneinteilung nach D'Amico, die anhand von drei Diagnoseparametern (PSA-Wert, klinischer Gleason Score, klinisches T-Stadium) erhoben wird, zeigt ebenfalls keine nennenswerten Unterschiede in den sechs Gruppen. Der Anteil der low risk group unterliegt mit um die 30,0% bis 35,0% nur geringen Schwankungen im Vergleich der sechs Gruppen untereinander (Gruppe a: 33,3%, Gruppe b: 35,0%, Gruppe c: 28,9%, Gruppe d: 30,2%, Gruppe e: 33,6%, Gruppe f: 34,3%). Lediglich der präoperative mediane PSA-Wert korreliert leicht mit der Familienanamnese und ist in Gruppe e und c am höchsten (8,2ng/ml und 8,3ng/ml).

Zusammenfassend ist aufgrund der aktuellen Studienlage davon auszugehen, dass keine Unterschiede bezüglich Tumorbiologie, Aggressivität, Krankheitsverlauf und der Überlebensraten zwischen sporadischen und familiären Prostatakarzinomen bestehen. Vorliegende Arbeit konnte dies anhand eines deutschen Kollektivs ebenfalls bestätigen. Weder das pathologische Tumorstadium noch der Gleason Score unterscheiden sich in Abhängigkeit von der Familienanamnese. Auch die zunehmende Anzahl an Erkrankungen enger Verwandter (Bruder, Vater) hat keinen Einfluss auf das Überleben von familiären Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie. Damit bleibt die positive Familienanamnese ein wichtiger Risikofaktor, spielt aber hinsichtlich der Prognose des Prostatakarzinoms keine wesentliche Rolle.

Trotzdem ist die weitere Erforschung der genetischen Ursachen notwendig, um eventuell vorhandene Differenzen aufzudecken und ggf. therapeutisch berücksichtigen zu können. Zudem profitieren laut o. g. Studien gerade familiär betroffene Männer von einem PSA-Screening, sodass es diesen weiterhin empfohlen werden sollte.

4.5 Auswirkung des Alters bei OP auf das Überleben

Wie in mehreren Studien berichtet, erkranken familiär betroffene Prostatakarzinompatienten i.d.R. etwas früher als sporadische (Brandt et al., 2010).

In vorliegendem Kollektiv ist das vor allem im Vergleich zwischen Gruppe a und b zu erkennen: in Gruppe a (keine weiteren Betroffenen) waren 7,5% der Patienten zum Zeitpunkt der OP \leq 55 Jahre, in Gruppe b (Vater erkrankt) dagegen 18,3% (Tabelle 6). Dies hat seine Ursache vor allem darin, dass Männern mit betroffenen Familienmitgliedern früher eine Vorsorgeuntersuchung durchführen lassen als Männer ohne familiäre Vorbelastung. In den Gruppen c und e dagegen, in denen definitionsgemäß nur ein Bruder / mehrere Brüder erkrankt ist / sind, ist der Anteil der \leq 55-jährigen bei OP mit 6,5% (c) und 5,5% (e) sogar geringer als in Gruppe a. Männer, deren Brüder betroffen sind, nehmen meist erst nach deren Diagnose an einer Vorsorgeuntersuchung teil. Damit sind sie zu diesem Zeitpunkt i.d.R. älter als Männer, die durch die Erkrankung ihres Vaters schon früher hinsichtlich eines Prostatakarzinoms sensibilisiert wurden.

Brandt et al. zeigten, dass mit einer früheren Erkrankung von Familienmitgliedern auch die kumulative Inzidenz des Prostatakarzinoms steigt, die Mortalität dagegen nicht vom Alter beeinflusst wurde (Brandt et al., 2009). In vorliegendem Patientenkollektiv hat ein junges Alter zum Zeitpunkt der OP keine Auswirkung auf das karzinom-spezifische Überleben (nach 12 Jahren: \leq 55 Jahre: 93,6%, >55 bis 65 Jahre: 96,0% und >65 Jahre: 94,1%, s. Tabelle 27, Seite 59).

4.6 Todesursachen von Prostatakarzinompatienten

Die Gesamtmortalität des Prostatakarzinoms beträgt derzeit 3,3%. Dem Robert Koch-Institut zufolge liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei rund 93%; damit hat das Prostatakarzinom eine gute Prognose (Kaatsch et al., 2013). Diese hohe 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate konnte mit 98,0% in vorliegendem Kollektiv bestätigt werden. Insbesondere das Tumorstadium und der Gleason Score haben in vielen Studien und auch in vorliegendem Patientenkollektiv

Auswirkungen auf das Überleben von Prostatakarzinompatienten (Hruza et al., 2013, Isbarn et al., 2013). Trotz der zunehmenden Anzahl an Neuerkrankungen, die zum Teil durch das PSA-Screening erklärt werden kann, bleiben die Mortalitätsraten konstant niedrig. Seit einigen Jahren werden nun auch die Todesursachen von Prostatakarzinompatienten genauer erforscht.

Ketchandji et al. untersuchten dazu insgesamt 90.388 Patienten im Alter von 65 bis 84 Jahren, bei denen zwischen 1998 und 2002 ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde. Das Kollektiv wurde anschließend nach Höhe des Gleason Scores in drei Gruppen unterteilt: low grade (GS < 7), moderate grade (GS 7) und high grade (GS 8-10). Prostatakarzinompatienten der low und moderate Gruppen starben vor allem an kardiovaskulären Erkrankungen oder anderen Tumoren; nur bei fortgeschrittenem Tumorstadium (T3,T4) und hohem GS (high grade Gruppe) führte das Prostatakarzinom bei 45,0% der Patienten zum Tod. Nach 5 Jahren betrug die karzinom-spezifische Gesamtmortalität 7,7%. Die Mortalitätsrate infolge von kardiovaskulären Erkrankungen war mit 7,2% fast genauso hoch. Folglich spielt das Prostatakarzinom in frühen Stadien für die Mortalität eine eher untergeordnete Rolle, sodass andere Erkrankungen in der Praxis ebenfalls berücksichtigt werden sollten (Ketchandji et al., 2009). Auf den Anteil verstorbener Patienten, die eine Metastasierung aufwiesen, wurde in o. g. Studie nicht eingegangen.

Riihimaki et al. stellten sich ebenfalls die Frage, an was Prostatakarzinompatienten in der heutigen Zeit versterben. Die schwedische Studie untersuchte die Todesursachen von 62.500 Prostatakarzinompatienten, wobei erstmals nicht nur die Haupttodesursache, sondern auch Begleiterkrankungen berücksichtigt wurden. Häufig wird das Prostatakarzinom als Haupttodesursache angegeben, obwohl erst das Zusammenspiel mehrerer weiterer Krankheiten letztendlich zum Tode führt. Zudem kann die Prostatakarzinomerkrankung eine Reihe von weiteren Krankheiten bedingen, wie z.B. Anämie oder Frakturen durch Knochenmetastasen, die wiederum das Sterberisiko erhöhen. Des Weiteren tragen auch Therapiemaßnahmen im Rahmen des Prostatakarzinoms zur Komorbidität bei. Eine Hormonentzugstherapie erhöht beispielsweise der aktuellen Studienlage zufolge das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen oder einer Lungenembolie (Riihimaki et al., 2011). Folglich wird zwar das Prostatakarzinom häufig als Haupttodesursache angegeben, ist aber

erst durch die Kombination mit schon bereits bestehenden Erkrankungen bzw. durch die Therapie verursachte Nebenwirkungen lebensbedrohlich.

Zu einem anderen Ergebnis kamen Chowdhury et al., die ein großbritannisches Kollektiv bestehend aus 50.066 Prostatakarzinompatienten hinsichtlich der Todesursachen untersuchten: hier wird das Prostatakarzinom unabhängig von Alter, Tumorstadium und Therapie als die häufigste Todesursache von Prostatakarzinompatienten angegeben. Dabei wurden allerdings nur die Haupttodesursache und nicht weitere Begleiterkrankungen berücksichtigt. Besonders im metastasierten Stadium wurde in etwa 60,0% der Fälle das Prostatakarzinom als Haupttodesursache ermittelt. In niedrigeren Stadien (T1-T3) verstarben mit ca. 20,0% zwar weniger Patienten an ihrer Prostatakarzinomerkrankung, trotzdem blieb es die häufigste Todesursache. Die Autoren erklärten dies vor allem durch die Tatsache, dass sich ein flächendeckendes PSA-Screening in Großbritannien noch nicht durchsetzen konnte. Nur bei ca. 2,0% der asymptomatischen Männer findet ein opportunistisches Screening statt (Chowdhury et al., 2013). Damit lassen sich die Ergebnisse der o. g. Studie nicht mit anderen europäischen Kollektiven vergleichen, bei denen z.B. eine PSA-Wert-Bestimmung häufiger im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung durchgeführt wird (z.B. in Deutschland oder Schweden).

Zusammenfassend gewinnt laut aktueller Studienlage vor allem die Berücksichtigung der Begleiterkrankungen von Prostatakarzinompatienten zunehmend an Bedeutung, da mit höherer Anzahl an Komorbiditäten auch das Mortalitätsrisiko steigt (Albertsen et al., 2011). Trotzdem ist im Hinblick auf die vermehrte Diagnose von lokal begrenzten und low risk Tumoren zu beachten, dass nicht nur die Prostatakarzinomerkrankung, sondern auch vor allem kardiovaskuläre Krankheiten im Vordergrund der medizinischen Versorgung stehen.

4.7 Zukunft der Prostatakarzinomforschung

Vorliegende Studie besticht durch das große Patientenkollektiv (n = 11.391) und die langjährige Expertise des nationalen Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom“. Außerdem liegt durch die bundesweite Rekrutierung eine Multi-center-Studie vor.

Zusammenfassend konnte vorliegende Arbeit zu einem besseren Verständnis der familiären Prostatakarzinomforschung beitragen, in dem sie die Abhängigkeit des progressfreien und

karzinom-spezifischen Überlebens von der Familienanamnese prüfte. Die Familienanamnese hat nach wie vor große Bedeutung im Hinblick auf das Prostatakarzinom, denn sie beeinflusst deutlich das Erkrankungsrisiko. Arbeiten, die die Familienanamnese in Bezug auf die Mortalität untersuchen, sind allerdings eher selten, obwohl das Langzeitüberleben von Prostatakarzinompatienten allgemein von großem Interesse ist. In vorliegender Studie wirkt sich die Erkrankung von erstgradigen Angehörigen nicht negativ auf das Überleben von Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie aus. Auch mit steigender Anzahl betroffener Familienmitglieder sind, wie diese Arbeit zeigen konnte, keine Unterschiede hinsichtlich Aggressivität oder Krankheitsverlauf nachweisbar. Dadurch kann familiär betroffenen Prostatakarzinompatienten die Angst vor einem aggressiverem Krankheitsverlauf aufgrund der familiären Aggregation genommen werden.

Allerdings sollten zukünftig weitere Studien erfolgen, um z. B. die Auswirkung eines (oder mehrerer) Todesfalles (Todesfälle) durch Prostatakarzinom innerhalb einer Familie auf das Überleben von familiären Prostatakarzinompatienten festzustellen. Hemminki et al. kamen in einer schwedischen Studie zur Inzidenz und Mortalität von familiär gehäuften Krebsarten zu dem Ergebnis, dass auch eine sog. fatal family history die Inzidenz und Mortalität der Krebserkrankung beeinflussen kann. Eine fatal family history bedeutet, dass ein Elternteil an der Krebsart verstorben ist, die auch bei einem ihrer Kinder diagnostiziert wurde. Nonfatal family history dagegen meint, dass sowohl ein Elternteil als auch ein Kind von der gleichen Krebsart betroffen sind, aber das Elternteil nicht an dieser Krebsart verstorben ist. Dies galt insbesondere für das Prostatakarzinom, da hier 56,6% der Patienten eine fatal family history aufweisen. Ist der Vater eines erkrankten Sohnes schon an einem Prostatakarzinom verstorben, erhöhte das laut Hemminki et al. auch das Risiko des Sohnes, an der Erkrankung zu versterben (Hazard Ratio fatal family history 2,03 vs. nonfatal family history 1,59) (Hemminki et al., 2011). Zudem wäre von Interesse, ob es Unterschiede bezüglich der Tumorbiologie gibt, wenn eine fatal family history vorliegt.

Des Weiteren wird in dieser Arbeit nicht auf die Metastasierung des Prostatakarzinoms eingegangen, die jedoch ebenfalls Auswirkung auf das Langzeitüberleben hat. Hemminiki et al. stellten fest, dass eine Metastasierung nicht in Abhängigkeit der Familienanamnese entsteht; sogar eine fatal familiy history beeinflusste die Metastasierungsraten nicht (fatal family history: 19,7% M1, negative Familienanamnese: 20,1% M1) (Hemminki et al., 2011).

Trotzdem sollten weitere Studien die Erforschung der Metastasierung durch ein Prostatakarzinom zum Ziel haben, da gerade diese Prostatakarzinompatienten, wie auch Chowdbury et al. zeigten, an ihrer Erkrankung versterben.

Bezüglich des PSA-Screenings wird seit der o. g. ERSPC-Studie (s. 4.2, Seite 75) eine Mortalitätsreduktion wieder ausgiebiger diskutiert. Wie einige der hier beschriebenen Studien unter 4.4 (Seite 77) zeigten, profitieren insbesondere familiär betroffene Prostatakarzinompatienten von einer Vorsorgeuntersuchung mit PSA-Bestimmung. Deswegen sollte es gerade diesen Männern weiterhin empfohlen werden, ab einem gewissen Alter eine Vorsorgeuntersuchung wahrzunehmen.

Die positive Familienanamnese ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für eine Prostatakarzinomerkrankung, kann aber als Prognoseparameter nicht herangezogen werden. Obwohl die hohe Anzahl an Erkrankungen von Angehörigen ersten Grades häufig einen aggressiveren Tumor vermuten lässt, zeigen sich in vorliegender Arbeit keine Überlebensunterschiede im Vergleich zu sporadischen Patienten. Deswegen bedarf es keiner unterschiedlichen Behandlung des Prostatakarzinoms, wenn eine positive Familienanamnese vorliegt. Ebenso haben diese Patienten auch keine schlechtere Prognose.

5 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des deutschen Mannes. Die Anzahl der Neuerkrankungen wird für das Jahr 2014 auf ca. 70.000 geschätzt. Die Gesamtmortalität liegt dem Robert Koch-Institut zufolge derzeit bei 3,3%; damit belegt das Prostatakarzinom den dritten Platz unter den krebsbedingten Todesfällen. Trotz der steigenden Inzidenz bleibt die Sterberate auf einem konstant niedrigen Niveau.

Als Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines Prostatakarzinoms gelten ein hohes Alter, eine positive Familienanamnese, die ethnische Herkunft und westliche Ernährungsgewohnheiten. Mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 70 Jahren betrifft das Prostatakarzinom vor allem ältere Männer. Dass eine positive Familienanamnese ein wichtiger Faktor bezüglich des Erkrankungsrisikos ist, wurde schon in zahlreichen Studien untersucht. Ist z.B. ein Familienmitglied ersten Grades (Vater, Bruder) an einem Prostatakarzinom erkrankt, steigt das relative Erkrankungsrisiko für gesunde Familienmitglieder um das 2,0 fache. Sind zwei erstgradige Angehörige erkrankt, erhöht sich dieses Risiko um das 4,9 fache. Carter et al. führten im Jahre 1993 die sog. Hereditätskriterien ein in der Annahme, hereditäre Erkrankungsfälle seien möglicherweise auf einen monogenetischen autosomal-dominanten Erbgang zurückzuführen. Dabei teilten sie Prostatakarzinompatienten in eine sporadische (kein weiteres Familienmitglied betroffen), eine familiäre (≥ 2 erstgradige Familienmitglieder betroffen) und eine hereditäre (bei Erfüllen eines der Hereditätskriterien) Gruppe ein. Diese Aufteilung ist bis zum heutigen Zeitpunkt üblich. 2012 entdeckten Ewing et al. das erste prostatakarzinom-spezifische Hochrisiko-Gen namens HOXB13, auf dem eine Punktmutation mit einem deutlich erhöhten Erkrankungsrisiko korreliert. Allerdings ist die Frequenz dieser Mutation in der Bevölkerung sehr gering, sodass derzeit bei der Entstehung eines Prostatakarzinoms von einem Zusammenspiel mehrerer Niedrigrisiko-Gene auszugehen ist.

Zahlreiche Studien widmeten sich in den letzten Jahren der Untersuchung möglicher Unterschiede zwischen sporadischen und familiären Prostatakarzinompatienten. Kupelian et al. kamen 1997 erstmals zu dem Ergebnis, dass eine positive Familienanamnese das Überleben von Prostatakarzinompatienten verschlechterte. Diese Hypothese wurde jedoch durch weitere Studien widerlegt, die keine Unterschiede bezüglich des Überlebens, Krankheitsverlaufes und der Aggressivität nachweisen konnten. Kupelian et al. revidierten einige Jahre später ihr Ergebnis und bestätigten in einer zweiten Studie die schlechteren

Überlebensraten familiärer Prostatakarzinompatienten nur für den Zeitraum vor der Einführung des PSA-Screenings. 2009 publizierten Brandt et al. erstmals eine europäische Studie, deren Ziel u.a. darin bestand, den Zusammenhang zwischen kumulativer Mortalität und positiver Familienanamnese zu untersuchen. Im Ergebnis zeigte sich, dass die kumulative Mortalität mit zunehmender Anzahl erkrankter Angehöriger ansteigt.

In vorliegender Arbeit wurden 11.391 prostatektomierte Patienten der nationalen Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“ entsprechend ihrer Familienanamnese in sechs Gruppen aufgeteilt: **Gruppe a** (keine weiteren Betroffenen), **Gruppe b** (Vater erkrankt), **Gruppe c** (Bruder erkrankt), **Gruppe d** (Vater + 1 Bruder), **Gruppe e** (≥ 2 Brüder) und **Gruppe f** (\geq Brüder + Vater). Zudem wurden die wichtigsten klinischen Parameter wie Gleason Score und pathologisches T-Stadium verglichen, um Unterschiede zwischen den Gruppe a bis f darstellen zu können. Anhand von Kaplan-Meier-Kurven wurden das progressfreie, karzinom-spezifische und das Gesamtüberleben in den sechs Untersuchungsgruppen bestimmt.

Es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Höhe des Gleason Scores und des pathologischen T-Stadiums in den Gruppen a bis f. Auch die progressfreien und karzinom-spezifischen Überlebensraten wurden nicht von einer positiven Familienanamnese beeinflusst (karzinom-spezifisches Überleben nach 10 Jahre: Gruppe a: 96,6%, Gruppe b: 96,3%, Gruppe c: 96,9%, Gruppe e: 95,8% und Gruppe f: 95,4%). Im Hinblick auf das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der OP fällt auf, dass Patienten der Gruppe b und d etwas jünger sind. Ursächlich für dieses Ergebnis ist vermutlich die Tatsache, dass Patienten mit einem erkrankten Vater bereits frühzeitig für die Erkrankung „Prostatakrebs“ sensibilisiert werden und daher eher an Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen. Männer, deren Brüder erkrankt sind, nehmen dagegen oftmals erst nach deren Diagnose eine Screeninguntersuchung wahr. Ein junges Erkrankungsalter ist dabei jedoch nicht mit einem schlechteren karzinom-spezifischen Überleben verbunden (nach 12 Jahren: 93,6% (bis 55 Jahre) versus 94,1% (>65 Jahre)).

Eine positive Familienanamnese ist damit weiterhin ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung des Prostatakarzinoms, kann jedoch nicht als Prognosefaktor herangezogen werden. Familiär betroffene Patienten benötigen demnach keine andere bzw. zusätzliche Therapie als sporadische. Eine positive Familienanamnese geht, wie vorliegende Arbeit zeigen konnte, nicht mit einer schlechteren Prognose einher, selbst wenn mehrere erstgradige Angehörige an einem Prostatakarzinom erkrankt sind. Aus diesem Grund können familiär betroffene Prostatakarzinompatienten beruhigt werden, denn es gibt derzeit keinen Hinweis dafür, dass eine positive Familienanamnese zu einer aggressiveren Tumorerkrankung führt.

Literaturverzeichnis

Adam, M., Alschibaja, M., Autenrieth, M., Barba, M., Barthelmes, C., Becker, A. J., Beyer, A., Clemm, C., Dettmar, P., Geinitz, H., Gerl, A., Haberland, B., Haseke, N., Heinrich, C., Hentrich, C., Herkommer, K., Herschbach, P., Hofer, C., Hoffmann, R., Hölscher, G., Hölzel, D., Huber, B., Hungerhuber, E., Jess, K., Karl, A., Khoder, W. Y., Krautheim, V., Lehmann, J., Leyh, H., Liedl, B., Marten-Mittag, B., Maurer, T., May, F., Nowak, D., Paul, R., Pöllinger, B., van Randenborgh, H., Retz, M., Rothenberger, K., Schlenker, B., Schneede, P., Schneller, F., Seitz, M., Siebels, M., Stadler, T. C., Staehler, M., Stief, C. G., Strätz, M., Treiber, U., Wagner, K., Weirich, G., Weiss, M., Wiese, M., Würschmidt, F., Zaak, D., Zantl, N., Zellmann, K., Zellner, M. & Zimmermann, F., **Manual Urogenitale Tumoren Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge**, W. Zuckerschwerdt Verlag, München, 4. Auflage, 2008

Albertsen, P. C., Moore, D. F., Shih, W., Lin, Y., Li, H. & Lu-Yao, G. L., **Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer**, *J Clin Oncol* (2011) 29: 1335-41

Andriole, G. L., Crawford, E. D., Grubb, R. L., Buys, S. S., Chia, D., Church, T. R., Fouad, M. N., Gelmann, E. P., Kvale, P. A., Reding, D. J., Weissfeld, J. L., Yokochi, L. A., O'Brien, B., Clapp, J. D., Rathmell, J. M., Riley, T. L., Hayes, R. B., Kramer, B. S., Izmirlian, G., Miller, A. B., Pinsky, P. F., Prorok, P. C., Gohagan, J. K., Berg, C. D. & Team, P. P., **Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial**, *N Engl J Med* (2009) 360: 1310-9

Andriole, G. L., Levin, D. L., Crawford, E. D., Gelmann, E. P., Pinsky, P. F., Chia, D., Kramer, B. S., Reding, D., Church, T. R., Grubb, R. L., Izmirlian, G., Ragard, L. R., Clapp, J. D., Prorok, P. C., Gohagan, J. K. & Team, P. P., **Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screening round of a randomized trial**, *J Natl Cancer Inst* (2005) 97: 433-8

Baade, P. D., Youlten, D. R., Cramb, S. M., Dunn, J. & Gardiner, R. A., **Epidemiology of prostate cancer in the Asia-Pacific region**, *Prostate Int* (2013) 1: 47-58

Brandt, A., Bermejo, J. L., Sundquist, J. & Hemminki, K., **Age at diagnosis and age at death in familial prostate cancer**, *Oncologist* (2009) 14: 1209-17

Brandt, A., Bermejo, J. L., Sundquist, J. & Hemminki, K., **Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members**, *Eur Urol* (2010) 58: 275-80

Budaus, L., Spethmann, J., Isbarn, H., Schmitges, J., Beesch, L., Haese, A., Salomon, G., Schlomm, T., Fisch, M., Heinzer, H., Huland, H., Graefen, M. & Steuber, T., **Inverse stage migration in patients undergoing radical prostatectomy: results of 8916 European patients treated within the last decade**, *BJU Int* (2011) 108: 1256-61

Carter, B. S., Bova, G. S., Beaty, T. H., Steinberg, G. D., Childs, B., Isaacs, W. B. & Walsh, P. C., **Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features**, *J Urol* (1993) 150: 797-802

Chowdhury, S., Robinson, D., Cahill, D., Rodriguez-Vida, A., Holmberg, L. & Møller, H., **Causes of death in men with prostate cancer: an analysis of 50,000 men from the Thames Cancer Registry**, *BJU Int* (2013) 112: 182-9

D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G. A., Tomaszewski, J. E., Renshaw, A. A., Kaplan, I., Beard, C. J. & Wein, A., **Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer**, *JAMA* (1998) 280: 969-74

Delahunt, B., Miller, R. J., Srigley, J. R., Evans, A. J. & Samaratunga, H., **Gleason grading: past, present and future**, *Histopathology* (2012) 60: 75-86

Eeles, R. A., Olama, A. A., Benlloch, S., Saunders, E. J., Leongamornlert, D. A., Tymrakiewicz, M., Ghossaini, M., Luccarini, C., Dennis, J., Jugurnauth-Little, S., Dadaev, T., Neal, D. E., Hamdy, F. C., Donovan, J. L., Muir, K., Giles, G. G., Severi, G., Wiklund, F., Gronberg, H., Haiman, C. A., Schumacher, F., Henderson, B. E., Le Marchand, L., Lindstrom, S., Kraft, P., Hunter, D. J., Gapstur, S., Chanock, S. J., Berndt, S. I., Albanes, D., Andriole, G., Schleutker, J., Weischer, M., Canzian, F., Riboli, E., Key, T. J., Travis, R. C., Campa, D., Ingles, S. A., John, E. M., Hayes, R. B., Pharoah, P. D., Pashayan, N., Khaw, K. T., Stanford, J. L., Ostrander, E. A., Signorello, L. B., Thibodeau, S. N., Schaid, D., Maier, C., Vogel, W., Kibel, A. S., Cybulski, C., Lubinski, J., Cannon-Albright, L., Brenner, H., Park, J. Y., Kaneva, R., Batra, J., Spurdle, A. B., Clements, J. A., Teixeira, M. R., Dicks, E., Lee, A., Dunning, A. M., Baynes, C., Conroy, D., Maranian, M. J., Ahmed, S., Govindasami, K., Guy, M., Wilkinson, R. A., Sawyer, E. J., Morgan, A., Dearnaley, D. P., Horwich, A., Huddart, R. A., Khoo, V. S., Parker, C. C., Van As, N. J., Woodhouse, C. J., Thompson, A., Dudderidge, T., Ogden, C., Cooper, C. S., Lophatananon, A., Cox, A., Southey, M. C., Hopper, J. L., English, D. R., Aly, M., Adolfsson, J., Xu, J., Zheng, S. L., Yeager, M., Kaaks, R., Diver, W. R., Gaudet, M. M., Stern, M. C., Corral, R., Joshi, A. D., Shahabi, A., Wahlfors, T., Tammela, T. L., Auvinen, A., Virtamo, J., Klarskov, P., Nordestgaard, B. G., Roder, M. A., Nielsen, S. F., Bojesen, S. E., Siddiq, A., Fitzgerald, L. M., Kolb, S., Kwon, E. M., Karyadi, D. M., Blot, W. J., Zheng, W., Cai, Q., McDonnell, S. K., Rinckleb, A. E., Drake, B., Colditz, G., Wokolorczyk, D., Stephenson, R. A., Teerlink, C., Muller, H., Rothenbacher, D., Sellers, T. A., Lin, H. Y., Slavov, C., Mitev, V., Lose, F., Srinivasan, S., Maia, S., Paulo, P., Lange, E., Cooney, K. A., Antoniou, A. C., Vincent, D., Bacot, F., Tessier, D. C., Initiative, C. O.-C. R. U. G.-E., Australian Prostate Cancer, B., Oncology, U. K. G. P. C. S. C. B. A. o. U. S. S. o., Collaborators, U. K. P. S., Consortium, P., Kote-Jarai, Z. & Easton, D. F., **Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array**, *Nat Genet* (2013) 45: 385-91, 391e1-2

Epstein, J. I., Allsbrook, W. C., Jr., Amin, M. B. & Egevad, L. L., **The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma**, *Am J Surg Pathol* (2005) 29: 1228-42

Ewing, C. M., Ray, A. M., Lange, E. M., Zuhlke, K. A., Robbins, C. M., Tembe, W. D., Wiley, K. E., Isaacs, S. D., Johng, D., Wang, Y., Bizon, C., Yan, G., Gielzak, M., Partin, A. W., Shanmugam, V., Izatt, T., Sinari, S., Craig, D. W., Zheng, S. L., Walsh, P. C., Montie, J. E., Xu, J., Carpten, J. D., Isaacs, W. B. & Cooney, K. A., **Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk**, *N Engl J Med* (2012) 366: 141-9

Helpap, B. & Egevad, L., **Modified Gleason grading. An updated review**, *Histol Histopathol* (2009) 24: 661-6

Hemminki, K., **Familial risk and familial survival in prostate cancer**, *World J Urol* (2012) 30: 143-8

Hemminki, K., Sundquist, J. & Brandt, A., **Familial mortality and familial incidence in cancer**, *J Clin Oncol* (2011) 29: 712-8

Herkommer, K., Schmidt, C. & Gschwend, J. E., **Ten years national research project "familial prostate cancer": problems in identifying risk families**, *Urologe A* (2011) 50: 813-20

Hoznek, A., Menard, Y., Salomon, L. & Abbou, C. C., **Update on laparoscopic and robotic radical prostatectomy**, *Curr Opin Urol* (2005) 15: 173-80

Hruza, M., Bermejo, J. L., Flinspach, B., Schulze, M., Teber, D., Rumpelt, H. J. & Rassweiler, J. J., **Long-term oncological outcomes after laparoscopic radical prostatectomy**, *BJU Int* (2013) 111: 271-80

Hugosson, J., Carlsson, S., Aus, G., Bergdahl, S., Khatami, A., Lodding, P., Pihl, C. G., Stranne, J., Holmberg, E. & Lilja, H., **Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial**, *Lancet Oncol* (2010) 11: 725-32

Isbarn, H., Huland, H. & Graefen, M., **Results of radical prostatectomy in newly diagnosed prostate cancer: long-term survival rates in locally advanced and high-risk cancers**, *Dtsch Arztebl Int* (2013) 110: 497-503

Isbarn, H., Wanner, M., Salomon, G., Steuber, T., Schlomm, T., Köllermann, J., Sauter, G., Haese, A., Heinzer, H., Huland, H. & Graefen, M., **Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era**, *BJU Int* (2010) 106: 37-43

Kaatsch, P., Hentschel, S., Katalinic, A., Luttmann, S., Stegmaier, C., Caspritz, S., Cernaj, J., Ernst, A., Folkerts, J., Hansmann, J., Kranzhöfer, K., Kriehoff-Henning, E., Kunz, B., Penzkofer, A., Tremel, K., Baras, N., Barnes, B., Bertz, J., Buttman-Schweiger, N., Dahm, S., Franke, M., Haberland, J., Kraywinkel, K., Wienecke, A. & Wolf, U., (2013), **Krebs in Deutschland 2009/2010**, http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf;jsessionid=90FB529532061B424D10EA909769A763.2_cid290?_blob=publicationFileam am 25.02.2014

Ketchandji, M., Kuo, Y. F., Shahinian, V. B. & Goodwin, J. S., **Cause of death in older men after the diagnosis of prostate cancer**, *J Am Geriatr Soc* (2009) 57: 24-30

Kupelian, P. A., Kupelian, V. A., Witte, J. S., Macklis, R. & Klein, E. A., **Family history of prostate cancer in patients with localized prostate cancer: an independent predictor of treatment outcome**, *J Clin Oncol* (1997) 15: 1478-80

Kupelian, P. A., Reddy, C. A., Reuther, A. M., Mahadevan, A., Ciezki, J. P. & Klein, E. A., **Aggressiveness of familial prostate cancer**, *J Clin Oncol* (2006) 24: 3445-50

Lee, K. L., Marotte, J. B., Ferrari, M. K., McNeal, J. E., Brooks, J. D. & Presti, J. C., **Positive family history of prostate cancer not associated with worse outcomes after radical prostatectomy**, *Urology* (2005) 65: 311-5

Lippman, S. M., Klein, E. A., Goodman, P. J., Lucia, M. S., Thompson, I. M., Ford, L. G., Parnes, H. L., Minasian, L. M., Gaziano, J. M., Hartline, J. A., Parsons, J. K., Bearden, J. D., Crawford, E. D., Goodman, G. E., Claudio, J., Winquist, E., Cook, E. D., Karp, D. D., Walther, P., Lieber, M. M., Kristal, A. R., Darke, A. K., Arnold, K. B., Ganz, P. A., Santella, R. M., Albanes, D., Taylor, P. R., Probstfield, J. L., Jagpal, T. J., Crowley, J. J., Meyskens, F. L., Baker, L. H. & Coltman, C. A., **Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)**, *JAMA* (2009) 301: 39-51

Mullins, J. K., Feng, Z., Trock, B. J., Epstein, J. I., Walsh, P. C. & Loeb, S., **The impact of anatomical radical retropubic prostatectomy on cancer control: the 30-year anniversary**, *J Urol* (2012) 188: 2219-24

Ochiai, A. & Babaian, R. J., **Update on prostate biopsy technique**, *Curr Opin Urol* (2004) 14: 157-62

Otsuki, H., Kuwahara, Y., Nakamura, K. & Tsukamoto, T., **Comparison of initial results with robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy and open retropubic radical prostatectomy**, *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* (2013) 104: 635-43

Porter, C. R., Kodama, K., Gibbons, R. P., Correa, R., Chun, F. K., Perrotte, P. & Karakiewicz, P. I., **25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series**, *J Urol* (2006) 176: 569-74

Riihimaki, M., Thomsen, H., Brandt, A., Sundquist, J. & Hemminki, K., **What do prostate cancer patients die of?**, *Oncologist* (2011) 16: 175-81

Ryu, J., Kwon, T., Kyung, Y. S., Hong, S., You, D., Jeong, I. G. & Kim, C. S., **Retropubic versus robot-assisted laparoscopic prostatectomy for prostate cancer: a comparative study of postoperative complications**, *Korean J Urol* (2013) 54: 756-61

Schröder, F. H., Hugosson, J., Roobol, M. J., Tammela, T. L., Ciatto, S., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Lilja, H., Zappa, M., Denis, L. J., Recker, F., Páez, A., Määttänen, L., Bangma, C. H., Aus, G., Carlsson, S., Villers, A., Rebillard, X., van der Kwast, T., Kujala, P. M., Blijenberg, B. G., Stenman, U. H., Huber, A., Taari, K., Hakama, M., Moss, S. M., de Koning, H. J., Auvinen, A. & Investigators, E., **Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up**, *N Engl J Med* (2012) 366: 981-90

Siddiqui, S. A., Sengupta, S., Slezak, J. M., Bergstralh, E. J., Zincke, H. & Blute, M. L., **Impact of familial and hereditary prostate cancer on cancer specific survival after radical retropubic prostatectomy**, *J Urol* (2006) 176: 1118-21

Whittemore, A. S., Kolonel, L. N., Wu, A. H., John, E. M., Gallagher, R. P., Howe, G. R., Burch, J. D., Hankin, J., Dreon, D. M. & West, D. W., **Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada**, *J Natl Cancer Inst* (1995) 87: 652-61

Wirth, M., Weißbach, L., Ackermann, R., Alberti, W., Albrecht, C., Göckel-Beining, B., Fröhner, M., Hinkelbein, W., Miller, K., H., R., Stöckele, M., Wenz, F., Wiegel, T., Wolff, J. & Wörmann, B., (2014), **Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms**, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> am 20.05.14

Wirth, M., Weißbach, L., Ackermann, R., Alberti, W., Albrecht, C., Göckel-Beining, B., Fröhner, M., Hinkelbein, W., Miller, K., Rübber, H., Wiegel, T., Johannes, W. & Wörmann, B., (2009), **Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms**, http://www.dgu.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa_091002.pdf am 04.12.2013

Zhang, H., Messing, E. M., Travis, L. B., Hyrien, O., Chen, R., Milano, M. T. & Chen, Y., **Age and Racial Differences among PSA-Detected (AJCC Stage T1cN0M0) Prostate Cancer in the U.S.: A Population-Based Study of 70,345 Men**, *Front Oncol* (2013) 3: 312

Danksagung

Zuerst möchte ich mich ganz herzlich bei Prof. Dr. J. Geschwend dafür bedanken, dass ich in seiner Abteilung der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar im Rahmen des sehr interessanten Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom“ promovieren durfte.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. Kathleen Herkommer für die außergewöhnlich gute menschliche und fachliche Betreuung bei der Erstellung meiner Dissertation. Ihr außerordentliches Engagement, fachliche Kompetenz und konstruktive Kritik ermöglichte es mir, diese Doktorarbeit mit viel Freude in einem kurzen Zeitraum fertigstellen zu können. Besonders für die stets motivierenden Worte möchte ich mich bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Helga Schulwitz bedanken, die immer sehr hilfsbereit bei technischen oder statistischen Fragen zur Seite stand. Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Frau Tanja Gröber und Frau Martina Heimpel, die zu einem sehr guten und konstruktiven Arbeitsklima beitrugen.

Zudem gilt mein Dank allen Patienten, die durch ihre Teilnahme am Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ ein so interessantes Promotionsthema ermöglichen und auch so zum wissenschaftlichen Fortschritt beitragen.

Außerdem möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. Martina Kron und Frau Silvia Sander bedanken, die sehr geduldig und kompetent nicht nur bei der Erstellung der Statistik dieser Arbeit, sondern auch bei jeglichen Fragen dazu zur Verfügung standen.

Zum Schluss gilt mein Dank meiner Familie und Christopher Davis für die unermüdliche Unterstützung und Motivation bei der Erstellung der Dissertation.