

Technische Universität München

Urologische Klinik und Poliklinik
des Klinikums rechts der Isar
(Prof. Dr. J. E. Gschwend)

**Einfluss von letalem Prostatakarzinom in der
Familienanamnese und Vererbungsmodus auf klinische
und histopathologische Merkmale und das Überleben nach
radikaler Prostatovesikulektomie**

Simon Heister

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

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: apl. Prof. Dr. K. Herkommer

Prof. Dr. J. E. Gschwend

Die Dissertation wurde am 13.07.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.08.2017 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Einleitung	5
1.1 Fragestellung dieser Arbeit	11
2 Material und Methoden	12
2.1 Datenerhebung.....	12
2.1.1 Nationales Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“	12
2.1.2 Patientenrekrutierung	13
2.1.2.1 Ersterhebung.....	13
2.1.2.2 Klinische und histopathologische Daten	13
2.1.2.3 Familienanamnese	14
2.1.3 Jährliches Follow-up.....	14
2.1.4 Ausscheiden aus dem Projekt, Tod des Patienten	14
2.2 Studienkollektiv	15
2.2.1 Einschlusskriterien.....	15
2.2.2 Einteilung in Gruppen	18
2.2.2.1 Letales Prostatakarzinom in der Familienanamnese	18
2.2.2.2 Vererbungsmodus.....	19
2.3 Histopathologische und klinische Parameter	21
2.3.1 Gleason-Score des Prostatektomiepräparates.....	21
2.3.2 Grading nach WHO mit Modifikation durch den pathologisch- urologischen Arbeitskreis „Prostatakarzinom“	23
2.3.3 Prostataspezifisches Antigen bei Diagnose.....	24
2.3.4 Pathologische TNM-Klassifikation	24
2.3.5 Chirurgische Resektionsränder	26
2.3.6 Adjuvante Radiatio und adjuvante Hormonablation.....	26
2.4 Biochemischer Progress	26
2.5 Statistik.....	27

3	Ergebnisse	28
3.1	Klinische und Histopathologische Merkmale.....	28
3.1.1	Studienkollektiv mit klinischen und histopathologischen Parametern.....	28
3.1.2	Assoziation der Familienanamnese mit klinischen und histopathologischen Parametern	31
3.1.3	Assoziation des Vererbungsmodus mit klinischen und histopathologischen Parametern	34
3.2	Überlebenszeitanalyse	37
3.2.1	Biochemisch progressfreies Überleben	37
3.2.2	Karzinomspezifisches Überleben	43
4	Diskussion.....	49
4.1	Repräsentativität des Studienkollektivs.....	49
4.2	Klinische und histopathologische Parameter	56
4.2.1	Klinische und histopathologische Parameter in Abhängigkeit von der Familienanamnese für letales Prostatakarzinom.....	56
4.2.2	Klinische und histopathologische Parameter in Abhängigkeit von dem Vererbungsmodus	62
4.3	Überlebenszeitanalyse	65
4.3.1	Biochemisch progressfreies Überleben	65
4.3.2	Karzinomspezifisches Überleben	69
4.4	Schlussfolgerungen.....	72
5	Zusammenfassung	74
	Literaturverzeichnis	77
	Danksagung	90

Abkürzungsverzeichnis

CI	Konfidenzintervall
DRU	Digital rektale Untersuchung
FFH	Fatal family history
HR	Hazard Ratio
MTM	Male-to-male
NFFH	Non-fatal family history
NMTM	Non-male-to-male
OR	Odds Ratio
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RR	Relatives Risiko
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata

1 Einleitung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebsneuerkrankung bei Männern in Deutschland mit 65.830 Fällen im Jahr 2010, gefolgt von Lungen- (35.040 Fälle) und Darmkrebs (33.800 Fälle) (*Kaatsch et al., 2013*). Die Inzidenz ist in den letzten Jahren weiter gestiegen (2008: 63.400 Neuerkrankungen, prognostiziert für 2014: 70.100 Neuerkrankungen), wohingegen die altersstandardisierte Erkrankungsrate seit 2003 konstant ist (*Kaatsch et al., 2013*). Das Risiko für einen 35-Jährigen, in den nächsten 10 Jahren an Prostatakarzinom zu erkranken, beträgt $< 0,1$ %. Das Risiko für einen 75-Jährigen, in den nächsten 10 Jahren zu erkranken, beträgt 5,9 % (*Kaatsch et al., 2013*).

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland die sechsthäufigste Todesursache und zweithäufigste Krebstodesursache für Männer mit 12.957 Todesfällen im Jahr 2012, nach Lungen- (29.695 Todesfälle) und vor Dickdarmkrebs (8.724 Todesfälle) (*Statistische Bundesamt*). Die altersstandardisierte Sterberate ist seit Mitte der 1990er Jahre leicht rückläufig (*Kaatsch et al., 2013*). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt derzeit bei 93 % (*Kaatsch et al., 2013*).

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms wird als multifaktoriell angesehen. Diskutiert werden neben vielen weiteren Ursachen diverse Ernährungsfaktoren (*Masko et al., 2013*), Adipositas (*Allott et al., 2013*), Nikotin- (*Rohrmann et al., 2013*) und Alkoholabusus (*Gong et al., 2009*), hormonelle Einflüsse (*Shaneyfelt et al., 2000*) und Infektionen (*Dennis and Dawson, 2002*).

Eine genetische Komponente wird seit der ersten Beschreibung der familiären Häufung von Prostatakarzinomfällen (*Morganti et al., 1956*) vermutet. Bei keiner anderen Krebsart ist eine positive Familienanamnese häufiger (*Hemminki et al., 2008*), und keine andere Krebsart hat eine größere erbliche Komponente (*Lichtenstein et al., 2000*). Trotzdem konnte bisher für das Prostatakarzinom kein Hochrisikogen wie z.B. BRCA 1/2 für das Mammakarzinom identifiziert werden.

Eine erste Segregationsanalyse (*Carter et al., 1992*) konnte die Vererbung des Prostatakarzinoms in 691 untersuchten Familien am besten mit einem autosomal-dominanten Erbgang eines seltenen Hochrisikoallels mit frühem Erkrankungsbeginn der Betroffenen erklären. Nach unterschiedlichsten Ergebnissen einer Vielzahl weiterer Segregationsanalysen (*Gronberg et al., 1997a; Schaid et al., 1998; Verhage et al., 2001; Baffoe-Bonnie et al., 2002; Gong et al., 2002; Conlon et al., 2003; Valeri et al., 2003; Pakkanen et al., 2007; MacInnis et al., 2010*) wird der Vererbungsmodus des Prostatakarzinoms als polygenetische Mischung vieler seltener autosomal-dominant oder rezessiv vererbter Gene angesehen (*Xu et al., 2013*).

Seit der ersten genomweiten Kopplungsanalyse - Kopplungsanalysen dienen der Identifikation von seltenen Genen mit hoher Penetranz in Familien mit vielen Betroffenen - durch Smith et al. (*Smith et al., 1996*), die den Suszeptibilitätslocus 1q24 (HPC1) in 79 untersuchten US-amerikanischen und 12 schwedischen Familien bestätigte, wurde eine Vielzahl weiterer Kopplungsanalysen durchgeführt, die zu einer großen Anzahl weiterer Suszeptibilitätsloci führten, wie z.B. 17p (HPC2/ELAC), 8p22-23 (MSR1), 1q42.2-42 (PCAP), Xq27-28 (HPCX), 1p36 (CAPB), 20q13 (HPC20) etc. (*Mazaris and Tsiotras, 2013*). Nur wenige der gefundenen Regionen konnten in nachfolgenden Analysen bestätigt werden (*Xu et al., 2013*). Nach gegenwärtigem Stand konzentriert sich die Forschung auf 100 Suszeptibilitätsloci, die für geschätzte 33 % des familiären Risikos für Prostatakarzinom in der europäischen Bevölkerung verantwortlich gemacht werden (*Al Olama et al., 2014*).

Die ersten genomweiten Assoziationsstudien für das Prostatakarzinom - genomweite Assoziationsstudien dienen der Identifikation von häufig vorkommenden Genen mit niedriger Penetranz - führten Yeager et al. (*Yeager et al., 2007*) und Gudmundsson et al. (*Gudmundsson et al., 2007*) zur Bestätigung des Suszeptibilitätslocus 8q24 durch. In der Folgezeit wurden mehr als 50 SNPs (single nucleotide repeats, Einzelnukleotid-Polymorphismen) als Genmarker entdeckt, die mit einem Risiko für Prostatakarzinom assoziiert sind. Der durch genomweite Assoziationsstudien entdeckte Risikozusammenhang zwischen einzelnen SNPs und Prostatakarzinom erlaubt nur eine Stratifikation der Patienten in Gruppen je nach Erkrankungsrisiko, aber noch keine Einschätzung des individuellen absoluten Erkrankungsrisikos.

Zheng et al. (*Zheng et al., 2008*) untersuchten als erste den kumulativen Effekt von 5 mit Prostatakarzinom assoziierten SNPs in Verbindung mit einer positiven Familienanamnese, um eine individuelle Risikoeinschätzung zu ermöglichen. Xu et al. (*Xu et al., 2009*) aus der gleichen Forschungsgruppe konnten kurze Zeit später schon 14 SNPs in die Analyse mit einbeziehen. Eine jüngste Arbeit von Nordström et al. (*Nordstrom et al., 2014*) konnte durch die Berechnung eines genetischen Risikoscores aus der Häufigkeit von 49 SNPs Männer mit einem höheren Risiko für Prostatakarzinom identifizieren.

Gesicherte Risikofaktoren für die Erkrankung an Prostatakarzinom sind im Übrigen das Alter (*Kaatsch et al., 2013*), die ethnische Herkunft (*Ries et al., 2004*) und eine positive Familienanamnese (*Bruner et al., 2003; Johns and Houlston, 2003; Zeegers et al., 2003; Kicinski et al., 2011*).

Mehrere Metaanalysen aus dem Jahr 2003 kamen zu einer Risikoerhöhung durch eine positive Familienanamnese hinsichtlich an Prostatakarzinom *erkrankter* erstgradiger Verwandter (Vater, Bruder oder Sohn): Nach Zeegers et al. (*Zeegers et al., 2003*) war das relative Risiko (RR) 2,5 bei betroffenen erstgradigen Verwandten, bei betroffenen Brüdern war das RR 3,4 und bei betroffenem Vater war das RR 2,2. Johns et Houlston (*Johns and Houlston, 2003*) kamen zu einem RR von 2,5 bei betroffenen erstgradigen Verwandten, zu einem RR von 3,4 bei betroffenen Brüdern und zu einem RR von 2,5 bei betroffenen Vätern. Nach Bruner et al. (*Bruner et al., 2003*) war die Risikoerhöhung etwas geringer, mit einem RR von 2,2 bei betroffenen erstgradigen Verwandten und einem RR von 2,9 bei betroffenen Brüdern und einem RR von 2,1 bei betroffenen Vätern. Auch eine neuere Metaanalyse kam zu ähnlichen Ergebnissen: Nach Kicinski et al. (*Kicinski et al., 2011*) hatten Patienten mit betroffenen erstgradigen Verwandten ein RR von 2,5. Bei betroffenen Brüdern lag das RR bei 3,1 und bei Vätern bei 2,3.

Große prospektive Studien kamen zu einer geringeren Risikoerhöhung durch *erkrankte* erstgradige Verwandte: In der Placebo-Gruppe des Prostate Cancer Prevention Trial betrug das RR 1,3 (*Thompson et al., 2006*), in der Placebo-Gruppe der REDUCE-Studie lag das RR bei 1,5 (*Thomas et al., 2012*), in der Health

Professionals Follow-up Studie bei 1,8 (*Chen et al., 2008*) und in der α -tocopherol, β -carotene Cancer Prevention Studie bei 1,9 (*Ahn et al., 2008*).

Daten aus dem schwedischen Familien-Krebs-Register legen nahe, dass für Patienten mit an Prostatakarzinom *verstorbenen* Vätern das Risiko, an Prostatakarzinom zu erkranken, noch einmal erhöht ist mit einer Hazard Ratio (HR) von 1,3 im Vergleich zu Patienten, deren Väter lediglich an Prostatakarzinom erkrankt, aber an anderer Ursache verstorben sind (*Hemminki et al., 2011*). In dieser Studie wurden allerdings an Prostatakarzinom erkrankte bzw. verstorbene Brüder nicht berücksichtigt.

Der Früherkennung des Prostatakarzinoms kommt ein besonderer Stellenwert zu, da eine kurative Behandlung nur im organbegrenzten Zustand möglich ist (*Walsh et al., 1994*), eine klinische Symptomatik aber erst in einem fortgeschrittenen, zumeist metastasierten Stadium auftritt. Auf der anderen Seite können durch eine Früherkennung auch Karzinome entdeckt werden, die zu Lebzeiten nicht klinisch auffällig werden, die Lebensqualität und -erwartung nicht beeinträchtigen und daher keiner Therapie bedürfen (latente Prostatakarzinome). Nach den derzeitigen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) (*Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V., 2009*) soll eine Früherkennung mit PSA-Bestimmung (s.u. 2.3.3, S. 24) und digital rektaler Untersuchung (DRU) Männern nur auf Wunsch ab einem Alter von 40 Jahren mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren und nach entsprechender Aufklärung empfohlen werden. Ein Cochrane Review von Ilic et al. (*Ilic et al., 2013*) kam unter Einbeziehung von 5 großen randomisierten kontrollierten Studien zum PSA-Screening von Andriole et al. (*Andriole et al., 2012*), Schröder et al. (*Schroder et al., 2012*), Sandblom et al. (*Sandblom et al., 2011*), Kjellman et al. (*Kjellman et al., 2009*) und Labrie et al. (*Labrie et al., 2004*), die zusammen mehr als 341.000 Männer repräsentierten, zu dem Ergebnis, dass Screening mit gesteigerter Diagnose von Prostatakarzinomen und mit mehr organbegrenzten und weniger fortgeschrittenen Tumoren, aber nicht mit Vorteilen für das karzinomspezifische oder Gesamtüberleben verbunden war.

Es existiert eine Reihe von Therapieoptionen für das Prostatakarzinom mit unterschiedlicher Zielsetzung. Neben einer zeitnahen lokalen Therapie mit kurativer

Intention sind sowohl ein verzögertes Vorgehen (Active Surveillance) als auch eine rein palliative Therapie möglich. Für das lokal begrenzte Prostatakarzinom kommen in kurativer Absicht radikale Prostatovesikulektomie (s.u. 2.2.1, S. 15 ff.), perkutane Strahlentherapie, Brachytherapie, Lymphadenektomie und andere interventionelle Verfahren in Betracht, gegebenenfalls in Kombination mit einer Hormontherapie. Standardtherapie ist jedoch die radikale Prostatovesikulektomie.

Etablierte Prognosefaktoren für das progressfreie und karzinomspezifische Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie sind der Gleason-Score aus dem Prostatektomiepräparat (s.u. 2.3.1, S. 21), der präoperative PSA-Wert (s.u. 2.3.2, S. 23), die pathologische TNM-Klassifikation (s.u. 2.3.4, S. 24) und der Status der chirurgischen Resektionsränder (s.u. 2.3.5, S. 26) (*D'Amico et al., 1999; Kattan et al., 1999; Hull et al., 2002; Roehl et al., 2004; Stephenson et al., 2005; Porter et al., 2006; Stephenson et al., 2009; Isbarn et al., 2010*).

Die Rolle der Familienanamnese hinsichtlich an Prostatakarzinom *erkrankter* Verwandter als Prognosefaktor nach radikaler Prostatovesikulektomie ist unklar. Nach einer Reihe von Studien gab es keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne positiver Familienanamnese für das biochemisch progressfreie, das karzinomspezifische oder das Gesamtüberleben (*Bastacky et al., 1995; Bauer et al., 1998; Bova et al., 1998; Valeri et al., 2000; Azzouzi et al., 2003; Lee et al., 2005; Sacco et al., 2005; Kupelian et al., 2006; Roehl et al., 2006; Roupret et al., 2006; Siddiqui et al., 2006*). Ältere Studien waren zu einem gegenteiligen Ergebnis gekommen (*Kupelian et al., 1997a; Kupelian et al., 1997b*). Alle Studien waren untereinander sehr inhomogen (s.u. 4.1, S. 49 ff.) und hatten zum Teil relativ kurze Follow-up-Zeiten.

Ohne Berücksichtigung der Therapieform lassen Daten aus dem schwedischen Familien-Krebs-Register vermuten, dass Patienten mit an Prostatakarzinom *verstorbenen* erstgradigen Verwandten eine schlechtere Prognose hinsichtlich des karzinomspezifischen Überlebens haben: Nach einer ersten Studie betrug die HR 2,1 für den Tod an Prostatakarzinom, wenn der Vater an Prostatakarzinom verstorben war (n = 202). Bei an Prostatakarzinom verstorbenen Brüdern (n = 15) betrug die HR 2,3 (*Brandt et al., 2010*). Nach einer späteren Studie auf der Grundlage dieses

Registers hatten Patienten, deren Vater an Prostatakarzinom verstorben war (n = 206), eine HR von 2,0 im Vergleich zu Patienten ohne positive Familienanamnese (n = 2.082) und eine HR von 1,3 im Vergleich zu Patienten, deren Vater an Prostatakarzinom erkrankt, aber an anderer Ursache verstorben war (n = 153) (*Hemminki et al., 2011*). In diesen Studien konnte allerdings die Art der Therapie nicht berücksichtigt werden und klinische und histopathologische Daten lagen nur eingeschränkt vor.

1.1 Fragestellung dieser Arbeit

Mit dieser Arbeit soll untersucht werden, ob das letale Prostatakarzinom in der Familienanamnese oder der Vererbungsmodus Prognosefaktoren für das progresssfreie und das karzinomspezifische Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie darstellen und ob sich Unterschiede in klinischen und histopathologischen Merkmalen zwischen den Patientengruppen ergeben.

Dazu sollen Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie mit mindestens einem an Prostatakarzinom erkrankten erstgradigen Angehörigen (Vater oder Bruder) entsprechend der Familienanamnese für letales Prostatakarzinom (nur Vater, auch Bruder oder kein Angehöriger an Prostatakarzinom verstorben) und Vererbung (väterlicherseits, d.h. Vater erkrankt oder mütterlicherseits, d.h. nur Brüder erkrankt) in Subgruppen verglichen werden. Als klinische und histopathologische Merkmale sollen Alter bei OP, PSA-Wert bei Diagnose, pathologische TNM-Klassifikation, Status der chirurgischen Resektionsränder, Tumor-Grading und adjuvante Therapie untersucht werden.

Prognosefaktoren für das Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie ermöglichen die Planung der weiteren Therapie: Bei einem hohen Risiko für ein Tumorrezidiv können Patienten von einer adjuvanten Therapie profitieren. Außerdem kann für diese Patientengruppe eine intensivere Tumornachsorge sinnvoll sein, mit kürzeren Intervallen der PSA-Wert-Bestimmung und einer verlängerten Nachsorgezeit.

Wenn eine der untersuchten Patientengruppen ein besseres progresssfreies oder karzinomspezifisches Überleben hat, könnte dieser Umstand ferner darauf hindeuten, dass für diese Patientengruppe die radikale Prostatovesikulektomie eine bessere Therapieoption ist als für andere Patientengruppen.

Schließlich könnten Unterschiede zwischen den Patientengruppen Ansatzpunkte für weitere genetische Untersuchungen darstellen.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Die vorliegende prospektive Kohortenstudie beruht auf der Datenbank des nationalen Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom“ an der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München.

2.1.1 Nationales Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“

Das nationale Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ wurde 1993 an der Urologischen Universitätsklinik Ulm in Zusammenarbeit mit der Abteilung Humangenetik der Universitätsklinik Ulm gegründet. Zur Identifikation von Risikogenen für familiäre bzw. hereditäre Formen des Prostatakarzinoms wurden zunächst nur Daten von Patienten mit einer positiven Familienanamnese für Prostatakarzinom gesammelt. Seit 1999 steht das Projekt unter der Leitung von Frau OÄ PD Dr. med. Kathleen Herkommer MBA. Seit dieser Zeit konnte u.a. auch durch Fördermittel der Deutschen Krebshilfe e.V. die Datensammlung systematisch ausgebaut werden, um Patienten ohne positive Familienanamnese ergänzt und in eine relationale Access 97-Datenbank überführt werden. Die Forschungstätigkeit wurde später auch auf epidemiologische und psychoonkologische Fragestellungen erweitert. Seit Ende 2006 wird die Datenbank an der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München geführt. Zum 31.07.2014 waren demografische, histopathologische und klinische Daten von 38.079 Prostatakarzinompatienten deutschlandweit enthalten. Damit handelt es sich um eines der größten krebsartspezifischen Register in Deutschland.

2.1.2 Patientenrekrutierung

2.1.2.1 Ersterhebung

Für das nationale Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ werden an Prostatakarzinom erkrankte Patienten deutschlandweit durch urologische Kliniken, Rehakliniken und niedergelassene Urologen rekrutiert. In einem Ersterhebungsbogen werden grundlegende soziodemografische Daten erhoben, sowie Informationen über Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms. Zentraler Bestandteil der Ersterhebung ist eine orientierende Familienanamnese zum Prostatakarzinom und zu anderen Malignomen, einschließlich Geburts- und Sterbedaten sowie Todesursachen. Ferner erklärt sich der Patient mit der EDV-mäßigen Verarbeitung und wissenschaftlichen Auswertung seiner Daten im Rahmen des nationalen Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom“ einverstanden.

2.1.2.2 Klinische und histopathologische Daten

Hat der Patient einer erneuten Kontaktaufnahme zugestimmt, werden mithilfe eines weiteren Fragebogens die klinischen und histopathologischen Daten aufgenommen. Vom Patienten werden Angaben zum Anlass der Diagnose und zur Anzahl der Vorsorgeuntersuchungen erhoben, ebenso zum Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung, zum letzten PSA-Wert (s.u. 2.3.2, S. 23) und zur bisherigen und aktuellen Therapie.

Ein zweiter Teil des Fragebogens richtet sich direkt an den behandelnden niedergelassenen Urologen, da dieser über die klinischen Daten des Patienten aus Arztbriefen und Biopsie-Befunden der Klinik verfügt. In diesem Teil werden unter anderem der PSA-Wert bei Diagnose, Datum und Art der Therapie, die pathologische TNM-Klassifikation des Tumors (s.u. 2.3.4, S. 24), der Status der Resektionsränder (s.u. 2.3.5, S. 26) und der Gleason-Score aus dem Prostatektomiepräparat (s.u. 2.3.1, S. 21) erhoben. Ferner wird nach neoadjuvanter und adjuvanter Hormonablation, adjuvanter Strahlentherapie und den PSA-Werten aller bisherigen Nachsorgen gefragt.

2.1.2.3 Familienanamnese

Für genetische Studien geeignete Patienten werden erneut kontaktiert. In einem umfassenden Familienfragebogen werden alle Daten aufgenommen, um einen Familienstammbaum erstellen zu können. Dabei kann der Patient der Kontaktaufnahme mit Verwandten nach Rücksprache mit diesen zustimmen, die dann ebenfalls um Teilnahme an dem Forschungsprojekt gebeten werden.

2.1.3 Jährliches Follow-up

Alle Patienten, von denen klinische und histopathologische Daten vorliegen, erhalten jährlich einen Nachsorgefragebogen. Darin werden Datum und PSA-Wert der letzten Nachsorgeuntersuchung erhoben. Ferner wird der Patient um Angaben zu adjuvanter Hormonablation bzw. Strahlentherapie und zu sonstigen Therapien gebeten. Schließlich wird nach dem aktuellen familiären Status gefragt, d.h. ob weitere Familienangehörige an Prostatakrebs erkrankt sind. Die Rücklaufquote der Nachsorgefragebögen beträgt ca. 80 %. Im Rahmen der EDV-mäßigen Erfassung des jährlichen Follow-ups erfolgt eine Validierung aller vorhandenen Daten des betreffenden Patienten zur Sicherung der Datenqualität.

2.1.4 Ausscheiden aus dem Projekt, Tod des Patienten

Auf Wunsch können Patienten jederzeit die Teilnahme an dem Forschungsprojekt beenden. Teilen Verwandte für einen Patienten die Todesursache Prostatakarzinom mit, wird dies nur dann in die Datenbank übernommen, wenn die schon vorhandenen Daten des Patienten für eine Metastasierung des Prostatakarzinoms oder eine Kastrationsresistenz in Form von steigenden PSA-Werten trotz Hormonablation sprechen.

2.2 Studienkollektiv

2.2.1 Einschlusskriterien

Aus dem Gesamtkollektiv der Datenbank des nationalen Forschungsprojekts „Familiäres Prostatakarzinom“ von 38.079 Patienten wurden in das Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit 3.335 Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie eingeschlossen, die keine neoadjuvante Therapie erhalten hatten, mindestens einen an Prostatakarzinom erkrankten erstgradigen Verwandten hatten und bei denen Angaben zum pathologischen T-Stadium und mindestens ein Follow-up mit PSA-Wert vorlagen. Zur Auswahl des Studienkollektivs im Folgenden Abbildung 1.

Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die zwischen 1990 und 2013 als Therapie eine radikale Prostatovesikulektomie erhalten hatten. Bei dieser Form der chirurgischen Therapie des Prostatakarzinoms werden Prostata und Prostatakapsel, Samenbläschen und lokale Beckenlymphknoten entfernt. Als Zugangswege für die Operation kommen retropubisch, perineal, laparoskopisch intra- oder extraperitoneal und roboter-assistiert laparoskopisch intra- oder extraperitoneal in Frage, nach denen hier nicht unterschieden wurde.

Die Begrenzung der Studie auf Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie wurde vorgenommen, um eine Verzerrung der Überlebenszeitanalyse zu vermeiden. Patienten, die als geeignet für eine chirurgische Therapie des Prostatakarzinoms angesehen werden, haben in der Regel eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren (*Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V., 2009*). Dadurch entsteht eine Vorselektion hinsichtlich Komorbiditäten für diese Patientengruppe (*Froehner et al., 2012*). Eine gleichzeitige Betrachtung von chirurgisch und nicht chirurgisch behandelten Patienten ist daher nur möglich bei einer Adjustierung der Überlebenszeitanalyse um Komorbiditäten. Diese Daten können aber im Rahmen des nationalen Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom“ nicht vollständig erhoben werden. Außerdem ist eine radikale Prostatovesikulektomie nur sinnvoll bei organbegrenzten Tumoren (*Walsh et al., 1994*). Damit unterscheiden sich diese Patienten auch im Tumor-Staging (s.u. 2.3.4, S. 24) von nicht chirurgisch behandelten Patienten.

Weiterhin wurden nur Patienten eingeschlossen, die keine neoadjuvante Hormontherapie vor der radikalen Prostatovesikulektomie erhalten hatten. Ziel einer solchen Behandlung ist die Verkleinerung der Tumormasse vor einer chirurgischen Intervention. Dadurch werden jedoch auch pathologisches T-Stadium und histopathologische Parameter wie der Gleason-Score verändert (*Bullock et al., 2002*), die hier analysiert werden sollten.

Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die eine radikale (Salvage-) Prostatovesikulektomie nach primärer Strahlentherapie und Lokalrezidiv des Prostatakarzinoms erhalten hatten. Durch die Strahlentherapie kommt es ebenfalls zu histopathologischen Veränderungen, insbesondere des Gleason-Scores (*Cheng et al., 1998*).

Es wurden nur Patienten für das Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit berücksichtigt, die mindestens einen an Prostatakarzinom erkrankten erstgradigen Verwandten hatten. Außerdem mussten mindestens Angaben zum pathologischen T-Stadium verfügbar sein. Eingeschlossen wurden nur Patienten, für die mindestens ein Follow-up mit PSA-Wert vorlag.

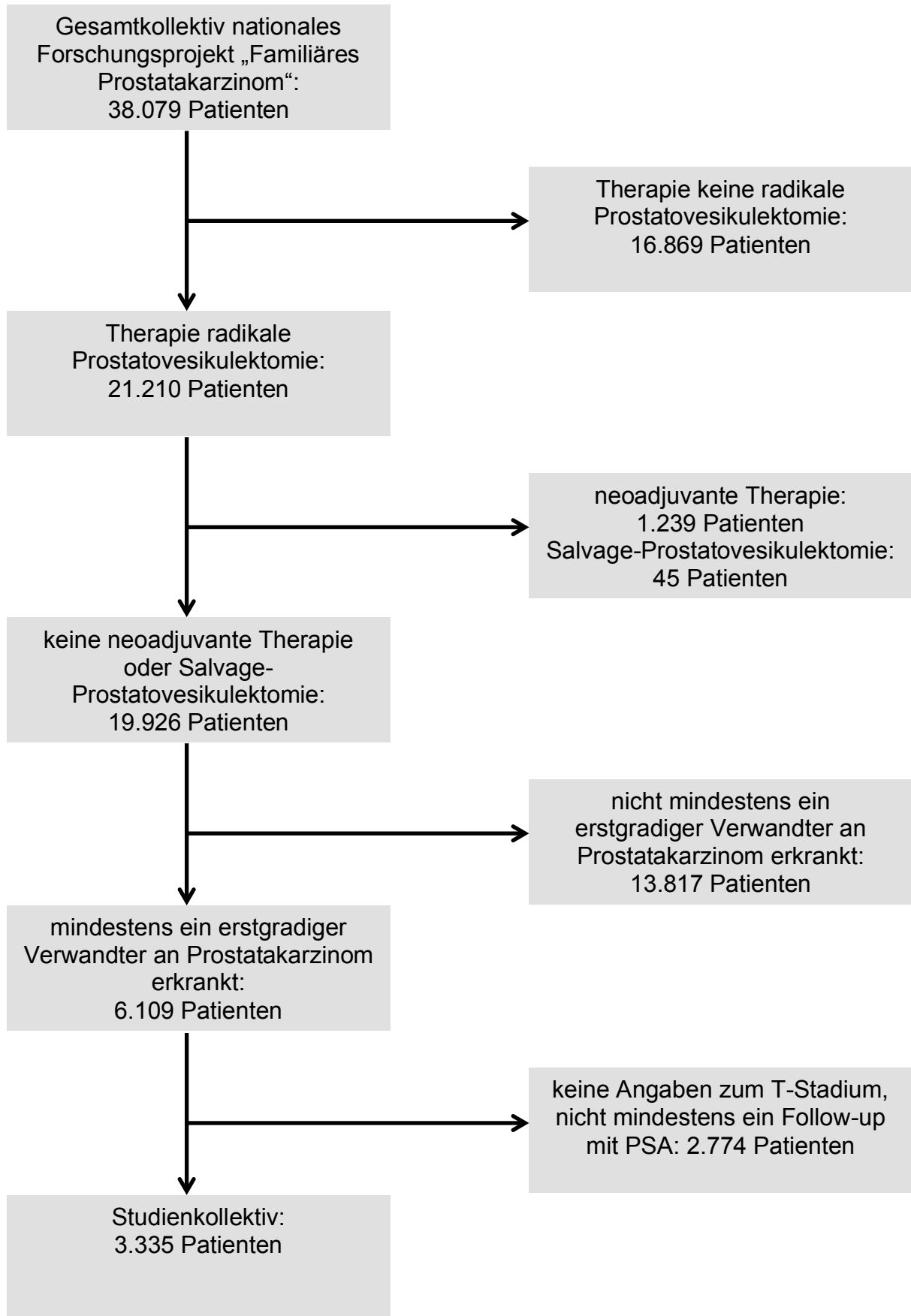


Abbildung 1: Auswahl des Studienkollektivs

2.2.2 Einteilung in Gruppen

Das Studienkollektiv von 3.335 Patienten wurde zur Untersuchung der Fragestellung, ob eine positive Familienanamnese für letales Prostatakarzinom respektive der Vererbungsmodus relevante Prognosefaktoren nach radikaler Prostatovesikulektomie darstellen, in Gruppen entsprechend Familienanamnese und Vererbungsmodus eingeteilt, vergleiche Abbildung 2.

2.2.2.1 Letales Prostatakarzinom in der Familienanamnese

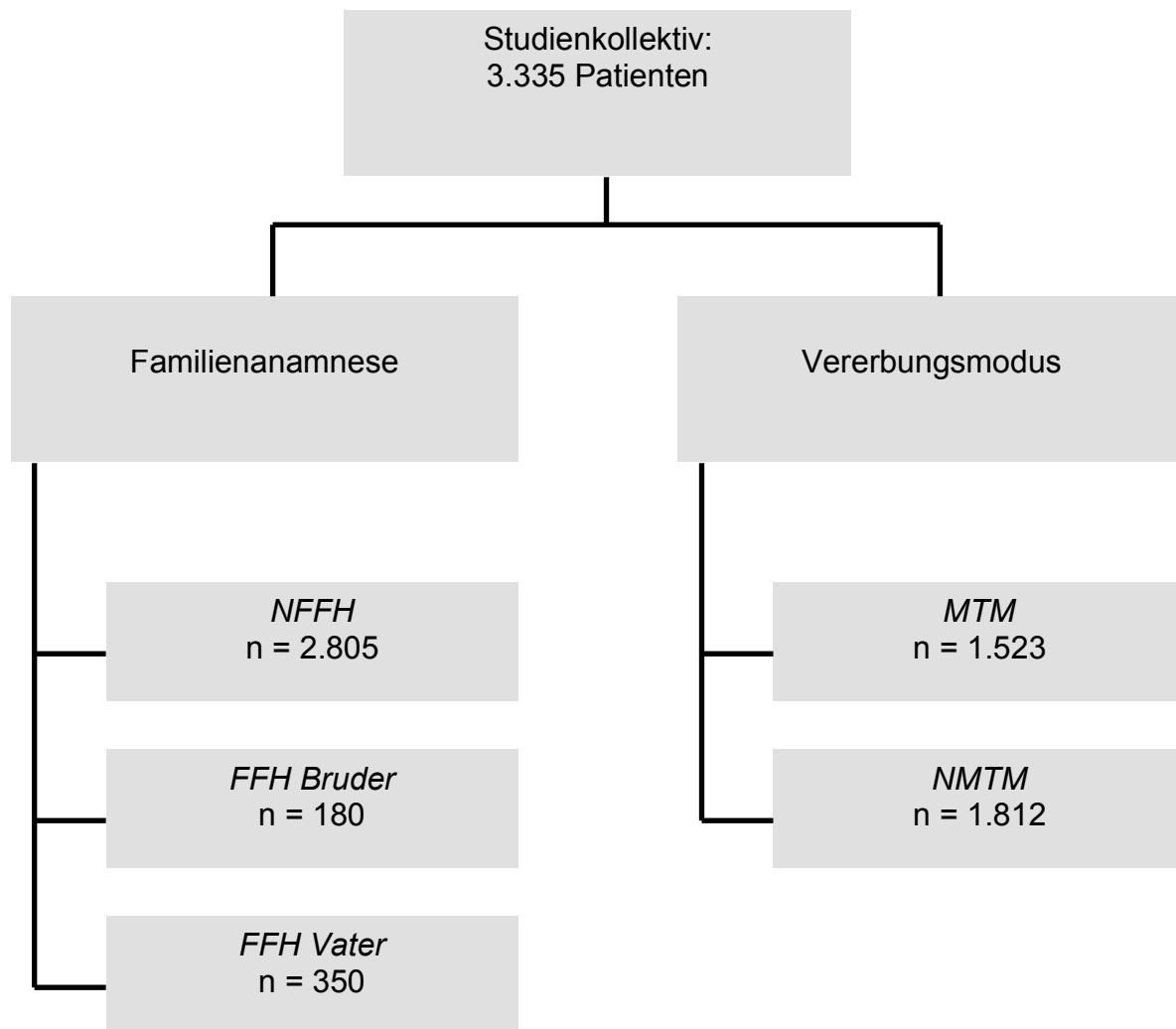
Nach der Familienanamnese hinsichtlich an Prostatakarzinom verstorbener erstgradiger Verwandter wurde das Studienkollektiv wie folgt klassifiziert:

- *FFH Bruder*: Voraussetzung für den Einschluss in diese Gruppe war, dass mindestens ein Bruder des Patienten an Prostatakarzinom verstorben war. Dabei war unerheblich, ob auch weitere Verwandte (z.B. Vater) an Prostatakarzinom verstorben waren.
- *FFH Vater*: In diese Gruppe wurden Patienten eingeteilt, bei denen nur der Vater an Prostatakarzinom verstorben war. Wenn ebenfalls ein oder mehrere Brüder an Prostatakarzinom verstorben waren, wurde der Patient in die Gruppe *FFH Bruder* eingeteilt.
- *NFFH*: Patienten ohne an Prostatakarzinom verstorbene erstgradige Verwandte wurden in diese Gruppe eingeschlossen.

2.2.2.2 Vererbungsmodus

Nach dem Vererbungsmodus im Bezug auf erstgradige Verwandte wurden folgende Gruppen gebildet:

- *MTM*: Patienten, deren Vater an Prostatakarzinom erkrankt war, für die also eine Vererbung väterlicherseits nahe lag, wurden in diese Gruppe eingeteilt. Dabei war unerheblich, ob auch ein oder mehrere Brüder erkrankt waren.
- *NMTM*: Zum Einschluss in diese Gruppe, bei der eine Vererbung mütterlicherseits nahe lag, durften nur Brüder des Patienten an Prostatakarzinom erkrankt sein. Wenn auch der Vater erkrankt war, wurde der Patient der Gruppe *MTM* zugeteilt.



Abkürzungen: NFFH (non-fatal family history), FFH (fatal family history), MTM (male-to-male), NMTM (non-male-to-male)

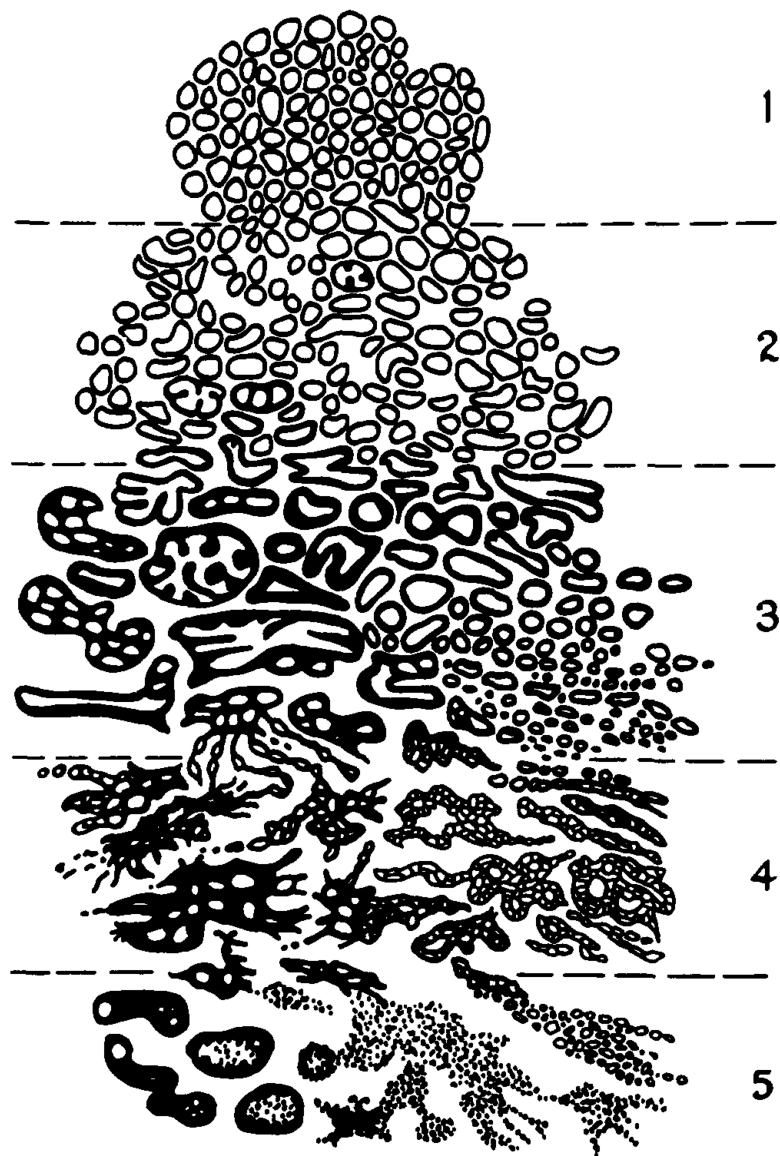
Abbildung 2: Einteilung des Studienkollektivs nach letalem Prostatakarzinom in der Familienanamnese und Vererbungsmodus

2.3 Histopathologische und klinische Parameter

Neben Familienanamnese und Vererbungsmodus wurden die folgenden prognostisch relevanten Parameter für das Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in die Analyse mit einbezogen:

2.3.1 Gleason-Score des Prostatektomiepräparates

Der Gleason-Score aus dem Prostatektomiepräparat wird für die Tumorgraduierung, d.h. die Einstufung des Malignitätsgrades des Prostatakarzinoms, verwendet (*Gleason, 1966*), ab 2005 in modifizierter Fassung (*Epstein et al., 2005*). Maßgeblich ist dabei der histologische Architekturverlust mit zunehmender Entdifferenzierung des Drüsenmusters, nicht zytologische Merkmale der Tumorzellen. Es werden die Wachstumsmuster 1 bis 5 unterschieden und mit entsprechenden Punktwerten versehen, vergleiche Abbildung 3. Aus der Summe der Punktwerte des häufigsten und zweithäufigsten Wachstumsmusters errechnet sich der Gleason-Score. Liegt ein einheitliches histologisches Muster vor, wird sein Wert verdoppelt. Auf Grund prognostischer Relevanz wird bei Gleason-Score 7 angegeben, welches Muster vorherrscht. Mit 7a wird ein Überwiegen von Muster 3 bezeichnet (also 3+4), mit 7b ein Überwiegen von Muster 4 (also 4+3).



- Muster 1: Sehr gut differenzierte, dicht gepackte, kleine bis mittelgroße uniforme Drüsen in umschriebenen Haufen.
- Muster 2: Ähnlich wie Muster 1, mit bereits mäßiggradigen Unterschieden in Größe und Form der Drüsen. Die Krebsherde sind jedoch umschriebener und lockerer angeordnet.
- Muster 3: Zunehmende Unregelmäßigkeiten von Größe und Form der Drüsen. Schmale Drüsen und einzelne Tumorzellen wachsen infiltrierend aus umschriebenen Herden heraus, daneben größere kribriforme und papilläre Drüsenherde.
- Muster 4: Überwiegen von kleinen, fusionierten Drüsen mit diffusem Wachstum. Zum Teil hellzellige Drüsenareale mit hypernephroidem Muster.
- Muster 5: Fast lumenlose, undifferenzierte Drüsenareale mit zentralen (Komedo-)Nekrosen, gesäumt von papillären, selten auch kribriformen Drüsen. Zumeist herrscht ein solides und trabekuläres Muster vor (*Helpap and Egevad, 2007*).

Abbildung 3: Gleason-Score (*Gleason, 1992*)

2.3.2 Grading nach WHO mit Modifikation durch den pathologisch-urologischen Arbeitskreis „Prostatakarzinom“

Das Grading nach Mostofi/WHO (*Mostofi, 1975*) mit Modifikation durch den pathologisch-urologischen Arbeitskreis „Prostatakarzinom“ (*Helpap et al., 1985*) war bis Ende der 1990er Jahre in Deutschland das vorherrschende System zur Graduierung des Prostatakarzinoms. Maßgeblich ist dabei der histologische Differenzierungsgrad und der histologische und zytologische Atypiegrad. Histologische Strukturen werden dabei mit Bewertungsziffern von 0 - 3 bezeichnet. Die Kernatypiegrade werden mit 0 - 2 bewertet. Aus der Summe der Bewertungsziffern ergeben sich die Malignitätsgrade von I - III. Für jeden Malignitätsgrad wird unter Berücksichtigung eines speziellen nukleolären Subgradings noch der Untergrad a oder b vergeben (*Helpap, 1998*).

Bewertungsziffer

Histologische Struktur:

0	<i>Hochdifferenziertes glanduläres Karzinom</i>
1	<i>Wenig differenziertes glanduläres Karzinom</i>
2	<i>Kribriiformes Karzinom</i>
3	<i>Solides Karzinom</i>

Kernatypiegrade:

0	<i>Geringe Kernatypie</i>
1	<i>Mäßige Kernatypie</i>
2	<i>Starke Kernatypie</i>

Summe der Bewertungsziffern:	Malignitätsgrad des Tumors:
---------------------------------	--------------------------------

0 - 1	I a, b
2 - 3	II a, b
4 - 5	III a, b

2.3.3 Prostataspezifisches Antigen bei Diagnose

Der PSA- (prostataspezifisches Antigen) Wert aus dem Serum dient als biochemischer Marker für die Diagnose und die Behandlung des Prostatakarzinoms. PSA ist eine Serinprotease aus der Kallikreinfamilie (hK3, humanes Kallikrein 3) mit einem Molekulargewicht von 33 kD (*Lilja, 1985*). Es wird in den Drüsenepithelzellen der Prostata und in klinisch nicht relevanten Mengen in weiteren Organen gebildet (*Polascik et al., 1999*). PSA dient der Verflüssigung des Ejakulates durch Spaltung von Seminogelin I und II sowie Fibronectin im Seminalplasma und erhöht so die Spermienmotilität (*Lilja et al., 1987*). Im Serum wird standardmäßig das Gesamt-PSA (tPSA) gemessen, bestehend aus freiem PSA (fPSA) und mit Proteinaseinhibitoren komplexiertem PSA (cPSA). Verschiedene kommerziell verfügbare Testsysteme können zu unterschiedlichen Ergebnissen aus ein und derselben Blutprobe führen (*Stephan et al., 2009*). PSA ist kein tumorspezifischer, sondern ein organspezifischer Marker (*Polascik et al., 1999*). Der gemessene Serum-PSA-Spiegel kann u.a. auch durch Prostatitis, benigne Prostatahyperplasie, Manipulationen an der Prostata und Medikamente erhöht sein (*Price et al., 2001*).

Zu Grunde gelegt wurde für diese Arbeit der tPSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose durch Biopsie oder TURP (transurethrale Resektion der Prostata) als prognostisch relevanter Parameter bzw. der tPSA-Wert im Follow-up für die Analyse des progressfreien Überlebens.

2.3.4 Pathologische TNM-Klassifikation

Für die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms wird im Folgenden die TNM-Klassifikation der UICC (Union for International Cancer Control) in der 6. Auflage aus dem Jahr 2002 verwendet (*UICC International Union against Cancer Hrsg. und übers. von Ch. Wittekind, 2003*). Die Ausbreitung des Tumors wird für die pathologische Stadieneinteilung (pTNM) aus dem chirurgischen Tumorresektat und aus den resezierten lokalen Lymphknoten bestimmt.

T-Stadium: lokale Ausdehnung des Primärtumors

- T0: Kein Hinweis auf Primärtumor
- T1*: Klinisch nicht erkennbarer Tumor, weder palpabel noch in bildgebenden Verfahren sichtbar
 - o T1a: Tumor inzidenteller histologischer Befund in $\leq 5\%$ des Resektionsgewebes
 - o T1b: Tumor inzidenteller histologischer Befund in $> 5\%$ des Resektionsgewebes
 - o T1c: Tumor durch Nadelbiopsie identifiziert (bei erhöhtem PSA-Wert)
- T2: Primärtumor begrenzt auf Prostata
 - o T2a: Tumor befällt $\leq 50\%$ eines Seitenlappens
 - o T2b: Tumor befällt $> 50\%$ eines Seitenlappens
 - o T2c: Tumor befällt beide Seitenlappen
- T3: Primärtumor überschreitet Prostatakapsel in extrakapsuläres Gewebe
 - o T3a: Extrakapsulärer Tumor ohne Befall der Samenblase
 - o T3b: Tumor infiltriert Samenblase
- T4: Primärtumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen

N-Stadium: lokaler Lymphknotenbefall

- N0: Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
- N1: Regionäre Lymphknotenmetastasen

M-Stadium: Fernmetastasen

- M0: Kein Anhalt für Fernmetastasen
- M 1: Vorliegen von Fernmetastasen
 - o M1a: Befall nichtregionärer Lymphknoten
 - o M1b: Knochenmetastasen
 - o M1c: Andere Lokalisationen

* Der Vollständigkeit halber wiedergegeben. Es existiert kein pT1-Stadium.

2.3.5 Chirurgische Resektionsränder

Die TNM-Klassifikation wird durch die Angabe des Fehlens oder Vorhandenseins eines Residualtumors nach der radikalen Prostatovesikulektomie ergänzt. Maßgeblich ist der farbmarkierte Resektionsrand des Prostataektomie-Präparates. Auch bei Tumorwachstum bis weniger als 0,1 mm an den Resektionsrand gilt dieser beim Prostatakarzinom nicht als tumorbefallen (*Epstein and Sauvageot, 1997*).

- R0: Kein Residualtumor (Entfernung im Gesunden)
- R1: Mikroskopischer Nachweis eines Residualtumors (Tumorverbände erreichen den tuschemarkierten Absetzungsrand)

2.3.6 Adjuvante Radiatio und adjuvante Hormonablation

Eine Radiatio oder Hormontherapie wurde in dieser Arbeit als adjuvant angesehen, wenn bei dem Patienten die Therapie innerhalb von 6 Monaten nach radikaler Prostatovesikulektomie begonnen wurde.

2.4 Biochemischer Progress

Als Endpunkt der Überlebenszeitanalyse bei progressfreiem Überleben wurde ein biochemischer Progress für diese Studie angenommen für

- das Datum der ersten Nachsorge des Patienten, bei der ein PSA-Wert von $\geq 0,2$ ng/ml festgestellt wurde,
- oder für das Datum der Feststellung eines lokalen Progresses oder der Feststellung von Metastasen,
- oder für das Datum des Beginns einer Hormontherapie oder Strahlentherapie, wenn diese 6 Monate oder später nach der Prostatektomie begann,

je nach dem, was zuerst eintrat.

In der klinischen Praxis wird ein biochemischer Progress nach radikaler Prostatovesikulektomie definiert über einen Anstieg des PSA-Wertes aus dem nicht messbaren Bereich auf 0,2 ng/ml, gefolgt von mindestens einem weiteren Anstieg (*Boccon-Gibod et al., 2004*). Von dieser Definition wurde hier abgewichen, da im Rahmen des nationalen Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom“ nur ein Follow-up pro Jahr versandt wird, in dem der Patient nur den letzten bestimmten PSA-Wert angibt. Dadurch würde bei Anwendung der klinischen Definition ein biochemischer Progress zu spät datiert.

2.5 Statistik

Die statistische Auswertung für diese Arbeit wurde vom Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie der Universität Ulm mit der Software SAS 8.2 (SAS Institute Inc., NC, USA) durchgeführt. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurde die Verteilung der klinischen und histopathologischen Parameter zwischen den Subgruppen *NFFH*, *FFH Bruder* und *FFH Vater* sowie zwischen den Subgruppen *MTM* und *NMTM* mit einem χ^2 -Test verglichen. Biochemisch progressfreies und karzinomspezifisches Überleben wurden vom Tag der radikalen Prostatovesikulektomie an mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Für das progressfreie Überleben wurden biochemischer Progress und Tod durch Prostatakarzinom als Ereignisse behandelt. Für das karzinomspezifische Überleben wurde Tod durch Prostatakarzinom als Ereignis behandelt. Überlebensraten mit einem 95 %-Konfidenzintervall wurden geschätzt. In einem Cox-Proportional-Hazards-Modell wurden rohe Hazard Ratios (HR) für die jeweiligen Parameter einzeln mit einem 95 %-Konfidenzintervall und P-Wert berechnet. In einem multiplen Cox-Proportional-Hazards-Modell wurde der gemeinsame Einfluss der untersuchten Parameter auf das biochemisch progressfreie und das karzinomspezifische Überleben untersucht, ebenfalls mit Berechnung eines 95 %-Konfidenzintervalls und P-Werts. In dieser Arbeit wurden P-Werte von $\leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

Aus dem Gesamtkollektiv der Datenbank des nationalen Forschungsprojekts „Familiäres Prostatakarzinom“ von 38.079 Patienten wurden in das Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit 3.335 Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie eingeschlossen, die keine neoadjuvante Therapie erhalten hatten, mindestens einen an Prostatakarzinom erkrankten erstgradigen Angehörigen hatten und bei denen Angaben zum pathologischen T-Stadium und mindestens ein Follow-up mit PSA-Wert vorlagen.

3.1 Klinische und Histopathologische Merkmale

Als klinische und histopathologische Merkmale wurden Alter bei OP, PSA-Wert bei Diagnose, pathologische TNM-Klassifikation, Status der chirurgischen Resektionsränder, Tumor-Grading und adjuvante Therapie untersucht.

3.1.1 Studienkollektiv mit klinischen und histopathologischen Parametern

Nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Studienkollektiv mit den jeweiligen klinischen und histopathologischen Parametern.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der radikalen Prostatovesikulektomie durchschnittlich 63 Jahre alt, wobei das Alter von 36 bis 82 Jahre reichte. Jünger als 55 Jahre waren 12,2 % der Patienten, älter als 65 Jahre waren 41,2 %.

Der PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose des Prostatakarzinoms betrug im Durchschnitt 12,0 ng/ml. Die gemessenen Werte reichten von 0,2 bis 311,0 ng/ml.

55,0 % der Patienten hatten einen PSA-Wert zwischen 4,0 und 10,0 ng/ml. Unter 4,0 ng/ml lagen 9,5 % der Patienten bei Diagnose. Organüberschreitende Tumoren mit pT3a bis pT4 hatten 33,0 % der Patienten, regionäre Lymphknotenmetastasen

mit pN1 wurden bei 8,0 % der Patienten festgestellt. Ein Residualtumor bei tumorbefallenem Resektionsrand (R1) wurde bei 22,9 % der Patienten diagnostiziert.

Der Gleason-Score aus dem Prostatektomie-Präparat lag bei 46,2 % der Patienten bei 6 oder darunter. 28,5 % der Patienten hatten einen Gleason-Score von 7a (3+4) und 25,3 % der Patienten von 7b (4+3) oder darüber. Ein Grading von G III hatte rund ein Viertel der Patienten (25,8 %).

Eine adjuvante Bestrahlung erhielten 8,0 % der Patienten. Mit adjuvanten Hormontherapie wurden 10,5 % der Patienten behandelt.

Tabelle 1: Klinische und histopathologische Parameter des Studienkollektivs

Variable	Studienkollektiv (n = 3335)	
	Anzahl	%
Alter bei OP, Jahre		
< 55	407	12,2
55 - 65	1553	46,6
> 65	1375	41,2
Mittelwert		63,0
Median		63,6
Range		36,0 bis 82,4
PSA-Wert bei Diagnose, ng/ml		
		(n = 3324)
≤ 4	315	9,5
> 4 - 10	1828	55,0
> 10	1181	35,5
Mittelwert		12,0
Median		7,8
Range		0,2 bis 311,0
Pathologisches T-Stadium		
≤ pT2c	2236	67,0
pT3a - pT4	1099	33,0
Pathologisches N-Stadium		
		(n = 2974)
pN0	2736	92,0
pN1	1099	8,0
Chirurgische Resektionsränder		
		(n = 1839)
R0	1417	77,1
R1	422	22,9
Gleason-Score aus Prostatektomieresektat		
		(n = 2643)
2 - 6	1222	46,2
7a	752	28,5
7b - 10	669	25,3
Grading		
		(n = 3284)
G I, G II	2438	74,2
G III	846	25,8
Adjuvante Radiatio		
ja	267	8,0
nein	3068	92,0
Adjuvante Hormonablation		
ja	349	10,5
nein	2986	89,5

Abkürzung: PSA (prostataspezifisches Antigen)

3.1.2 Assoziation der Familienanamnese mit klinischen und histopathologischen Parametern

In der nachfolgenden Tabelle 2 ist die Verteilung der klinischen und histopathologischen Parameter auf die nach der Familienanamnese eingeteilten Gruppen (s.o. 2.2.2.1, S. 18) dargestellt. Die Patienten der Gruppe *FFH Vater*, bei denen nur der Vater an Prostatakarzinom verstorben war, waren jünger und hatten bessere Werte in den meisten klinischen Parametern als Patienten der Gruppe *FFH Bruder*, bei denen mindestens ein Bruder an Prostatakarzinom verstorben war und Patienten der Gruppe *NFFH*, ohne an Prostatakarzinom verstorbene Angehörige.

Die Patienten aus der Gruppe *FFH Vater* waren bei radikaler Prostatovesikulektomie im Durchschnitt mit 61,4 Jahren jünger als die Patienten der Gruppen *NFFH* mit 63,7 Jahren und *FFH Bruder* mit 64,4 Jahren. Das zeigte sich auch in der Verteilung der Altersklassen: 19,1 % der Patienten der Gruppe *FFH Vater* waren unter 55 Jahre alt, bei *NFFH* waren das nur 11,7 % und bei *FFH Bruder* 6,7 %. Dagegen waren nur 31,3 % der Patienten aus der Gruppe *FFH Vater* über 65 Jahre alt, während bei *NFFH* 42,1 % über 65 Jahre alt waren und bei *FFH Bruder* 45,5 %.

Die durchschnittlichen PSA-Werte bei Diagnose waren bei Patienten mit letalem Prostatakarzinom eines erstgradigen Verwandten in der Familienanamnese niedriger als bei Patienten ohne an Prostatakarzinom verstorbenen Verwandten: Patienten der Gruppe *FFH Vater* hatten einen durchschnittlichen PSA-Wert von 11,2 ng/ml, Patienten der Gruppe *FFH Bruder* von 11,6 ng/ml und Patienten der Gruppe *NFFH* von 12,1 ng/ml. Hinsichtlich PSA-Werten von 4 ng/ml oder geringer unterschieden sich die Gruppen *FFH Vater* und *FFH Bruder* mit 11,4 % und 11,3 % praktisch nicht, während in der Gruppe *NFFH* nur 9,1 % einen niedrigen PSA-Wert bei Diagnose hatten. Patienten der Gruppe *FFH Vater* hatten häufiger einen PSA-Wert von größer als 4 bis 10 ng/ml mit 58,6 %, im Gegensatz zur Gruppe *NFFH* mit 54,9 % und *FFH Bruder* mit 49,7 %. Daher hatten auch nur 30,0 % der Patienten der Gruppe *FFH Vater* einen PSA-Wert von über 10 ng/ml bei Diagnose, während das bei den Gruppen *NFFH* 36,0 % und *FFH Bruder* sogar 39,0 % waren ($P = 0,095$).

Häufiger nicht organbegrenzte Prostatakarzinome (pT3a bis pT4) hatte die Gruppe *FFH Bruder* mit 40 % der Patienten, bei der Gruppe *NFFH* waren das 33,0 % und bei *FFH Vater* nur 28,9 % der Patienten. Nur 5,1 % der Patienten der Gruppe *FFH Vater* hatten lokale Lymphknotenmetastasen (pN1), bei 8,3 % der Patienten der Gruppe *NFFH* und bei 8,8 % der Patienten der Gruppe *FFH Bruder* war das der Fall (P = 0,123). Nur 18,2 % der Patienten der Gruppe *FFH Bruder* hatte positive Resektionsränder (R1), im Gegensatz zu 21,0 % bei der Gruppe *FFH Vater* und 23,4 % bei der Gruppe *NFFH* (P = 0,505).

Patienten der Gruppe *FFH Vater* hatten zu 51,8 % weniger entdifferenzierte Tumoren mit Gleason-Score 2 bis 6, im Gegensatz zu 45,9 % in der Gruppe *NFFH* und 41,2 % in der Gruppe *FFH Bruder*. Umgekehrt hatten nur 19,1 % der Patienten aus der Gruppe *FFH Vater* einen Gleason-Score von 7b oder höher, während das bei den Gruppen *NFFH* 25,8 % und bei *FFH Bruder* sogar 29,4 % waren (P = 0,084). Patienten der Gruppe *FFH Vater* hatten zu 20,4 % ein Grading von G III, in der Gruppe *NFFH* zu 26,3 % und in der Gruppe *FFH Bruder* zu 27,3 %.

Adjuvante Strahlentherapie erhielten rund 8 % der Patienten in allen Gruppen (P = 0,896). Adjuvante Hormontherapie erhielten 8,6 % der Patienten der Gruppe *FFH Vater*, 10,2 % der Patienten der Gruppe *NFFH* und 18,3 % der Patienten der Gruppe *FFH Bruder*.

Tabelle 2: Verteilung der Parameter nach Familienanamnese

Variable	NFFH (n = 2805)		FFH Bruder (n = 180)		FFH Vater (n = 350)		P
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Alter bei OP, Jahre							< 0,001
< 55	328	11,7	12	6,7	67	19,1	
55 - 65	1297	46,2	86	47,8	170	48,6	
> 65	1180	42,1	82	45,5	113	32,3	
Mittelwert	63,2		64,3		61,4		
Median	63,7		64,4		62,6		
Range	37,7 bis 82,4		42,2 bis 79,4		36,8 bis 77,6		
PSA-Wert bei Diagnose, ng/ml							0,095
	(n = 2797)		(n = 177)		(n = 350)		
≤ 4	255	9,1	20	11,3	40	11,4	
> 4 - 10	1535	54,9	88	49,7	205	58,6	
> 10	107	36,0	69	39,0	105	30,0	
Mittelwert	12,1		11,6		11,2		
Median	7,8		8,3		7,2		
Range	0,2 bis 311,0		0,2 bis 71,0		0,2 bis 210,0		
Pathologisches T- Stadium							0,035
≤ pT2c	1879	67,0	108	60,0	249	71,1	
pT3a - pT4	926	33,0	72	40,0	101	28,9	
Pathologisches N- Stadium							0,123
	(n = 2499)		(n = 159)		(n = 316)		
pN0	2291	91,7	145	91,2	300	94,9	
pN1	208	8,3	14	8,8	16	5,1	
Chirurgische Resektionsränder							0,505
	(n = 1597)		(n = 66)		(n = 176)		
R0	1224	76,6	54	81,8	139	79,0	
R1	373	23,4	12	18,2	37	21,0	
Gleason-Score aus Prostektomieresektat							0,084
	(n = 2229)		(n = 136)		(n = 278)		
2 - 6	1022	45,9	56	41,2	144	51,8	
7a	631	28,3	40	29,4	81	29,1	
7b - 10	576	25,8	40	29,4	53	19,1	
Grading							0,050
	(n = 2761)		(n = 179)		(n = 344)		
G I, G II	2034	73,7	130	72,6	274	79,6	
G III	727	26,3	49	27,3	70	20,4	
Adjuvante Radiatio							0,896
Ja	227	8,1	13	7,2	27	7,7	
Nein	2578	91,9	167	92,8	323	92,3	
Adjuvante Hormonablation							0,001
Ja	286	10,2	33	18,3	30	8,6	
Nein	2519	89,8	147	81,7	320	91,4	

Abkürzungen: NFFH (non-fatal family history), FFH (fatal family history), PSA (prostataspezifisches Antigen)

3.1.3 Assoziation des Vererbungsmodus mit klinischen und histopathologischen Parametern

Nachfolgende Tabelle 3 zeigt die Verteilung der klinischen und histopathologischen Parameter auf die nach dem Vererbungsmodus eingeteilten Gruppen (s.o. 2.2.2.2, S. 19). Dabei waren die Patienten der Gruppe *MTM*, bei denen der Vater an Prostatakarzinom erkrankt war, also eine Vererbung väterlicherseits nahe lag, jünger und hatten bessere klinische Parameter als Patienten der Gruppe *NMTM*, bei denen nur Brüder an Prostatakarzinom erkrankt waren, also eine Vererbung mütterlicherseits nahe lag.

Die Patienten der Gruppe *MTM* waren mit einem Durchschnittsalter von 62,8 Jahren bei radikaler Prostatovesikulektomie jünger als die Patienten der Gruppe *NMTM* mit 64,3 Jahren. 16,5 % der Patienten der Gruppe *MTM* waren jünger als 55 Jahre, im Gegensatz zu 8,6 % bei der Gruppe *NMTM*. Die Verteilung der Altersklasse 55 bis 65 Jahre war in beiden Gruppen mit ca. 46 % annähernd gleich. Über 65 Jahre waren nur 36,6 % der Patienten der Gruppe *MTM* und 45,1 % der Gruppe *NMTM*.

Der PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose war bei Patienten der Gruppe *MTM* im Durchschnitt niedriger als bei Patienten der Gruppe *NMTM* mit 11,6 ng/ml im Vergleich zu 12,3 ng/ml. Dementsprechend hatten 10,3 % der Patienten der Gruppe *MTM* einen PSA-Wert von 4 ng/ml oder weniger, gegenüber 8,7 % der Patienten der Gruppe *NMTM*. 56,9 % der Patienten der Gruppe *MTM* hatten einen PSA-Wert größer als 4 bis 10 ng/ml, 53,4 % der Patienten der Gruppe *NMTM*. Einen höheren PSA-Wert als 10 ng/ml bei Diagnose hatten nur 32,8 % der Patienten der Gruppe *MTM* und 37,9 % der Gruppe *NMTM*.

Die Patienten der Gruppe *MTM* hatten mit 31,5 % pT3a bis pT4 seltener einen organüberschreitenden Tumor als die Patienten der Gruppe *NMTM* mit 34,2 % pT3a bis pT4 ($P = 0,091$). Patienten der Gruppe *MTM* hatten seltener lokale Lymphknotenmetastasen mit 7,5 % pN1 im Vergleich zu 8,4 % pN1 der Gruppe *NMTMP* ($P = 0,388$). Positive chirurgische Resektionsränder hatten bei der Gruppe *MTM* 22,5 % der Patienten und bei der Gruppe *NMTM* 23,4 % ($P = 0,637$).

Der pathologische Gleason-Score war bei Patienten der Gruppe *MTM* mit 23,2 % seltener gleich oder höher 7b (4+3) als bei Patienten der Gruppe *NMTM* mit 27,1 %. Dementsprechend hatte die Gruppe *MTM* mit 30,4 % häufiger einen Gleason-Score von 7a (3+4) als die Gruppe *NMTM* mit 26,7 %. Ein Gleason-Score von 2 bis 6 war in beiden Gruppen annähernd gleich häufig. Patienten der Gruppe *MTM* hatten zu 25,2 % ein fortgeschrittenes Grading von G III, im Vergleich zu 26,3 % der Gruppe *NMTM* ($P = 0,487$).

Hinsichtlich adjuvanter Hormonablation bzw. Strahlentherapie gab es zwischen beiden Gruppen nur geringe Unterschiede ($P = 0,528$ bzw. $P = 0,402$).

Tabelle 3: Verteilung der Parameter nach Vererbungsmodus

Variable	MTM (n = 1523)		NMTM (n = 1812)		P
	Anzahl	%	Anzahl	%	
Alter bei OP, Jahre					< 0,001
< 55	252	16,5	155	8,6	
55 - 65	714	46,9	839	46,3	
> 65	557	36,6	818	45,1	
Mittelwert	62,0		63,9		
Median	62,8		64,3		
Range	36,0 bis 81,9		37,7 bis 82,4		
PSA-Wert bei Diagnose, ng/ml					0,006
	(n = 1517)		(n = 1807)		
≤ 4	157	10,3	158	8,7	
> 4 - 10	863	56,9	965	53,4	
> 10	497	32,8	684	37,9	
Mittelwert	11,6		12,3		
Median	7,5		8,0		
Range	0,2 bis 250,0		0,2 bis 311,0		
Pathologisches T-Stadium					0,091
≤ pT2c	1044	68,5	1192	65,8	
pT3a - pT4	479	31,5	620	34,2	
Pathologisches N-Stadium					0,388
	(n = 1354)		(n = 1620)		
pN0	1252	92,5	1484	91,6	
pN1	102	7,5	136	8,4	
Chirurgische Resektionsränder					0,637
	(n = 877)		(n = 962)		
R0	680	77,5	737	76,6	
R1	197	22,5	225	23,4	
Gleason-Score aus Prostektomieresektat					0,033
	(n = 1239)		(n = 1404)		
2 - 6	573	46,3	649	46,2	
7a	377	30,4	375	26,7	
7b - 10	289	23,3	380	27,1	
Grading					0,487
	(n = 1501)		(n = 1783)		
G I, G II	1123	74,8	1315	73,7	
G III	378	25,2	468	26,3	
Adjuvante Radiatio					0,528
Ja	117	7,7	150	8,3	
Nein	1406	92,3	1662	91,7	
Adjuvante Hormonablation					0,402
Ja	152	10,0	197	10,9	
Nein	1371	90,0	1615	89,1	

Abkürzungen: MTM (male-to-male), NMTM (non-male-to-male), PSA (prostataspezifisches Antigen)

3.2 Überlebenszeitanalyse

Im Rahmen der Überlebenszeitanalyse wurden als Endpunkte biochemischer Progress (s.o. 2.4, S. 26) und Tod durch Prostatakarzinom (s.o. 2.1.4, S. 14) untersucht. Die mediane Follow-up-Zeit aller 3.335 Patienten des Studienkollektivs lag bei 6,9 Jahren (0,3 - 23,2 Jahre).

3.2.1 Biochemisch progressfreies Überleben

Die folgende Abbildung 4 zeigt die Kaplan-Meier-Schätzung für das biochemisch progressfreie Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit von der Familienanamnese für letales Prostatakarzinom und Tabelle 4 die dazugehörigen Überlebensraten. Patienten der Gruppen *FFH Bruder* und *FFH Vater*, bei denen ein erstgradiger Verwandter an Prostatakarzinom verstorben war, hatten seltener einen biochemischen Progress, als Patienten der Gruppe *NFFH*, bei denen kein Verwandter an Prostatakarzinom verstorben war. Die 10-Jahres-Raten für das biochemisch progressfreie Überleben lagen für Patienten der Gruppe *FFH Vater* bei 66,2 %, für Patienten der Gruppe *FFH Bruder* bei 67,2 % und für Patienten der Gruppe *NFFH* bei 60,6 %.

Abbildung 5 zeigt die Kaplan-Meier-Schätzung für das biochemisch progressfreie Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom Vererbungsmodus und Tabelle 4 die dazugehörigen Überlebensraten. Patienten, bei denen nur Brüder an Prostatakarzinom erkrankt waren (*NMTM*), hatten in etwa gleich häufig einen biochemischen Progress wie Patienten, bei denen (auch) der Vater erkrankt war (*MTM*), mit 10-Jahres-Raten von 61,1 % bzw. 62,3 %.

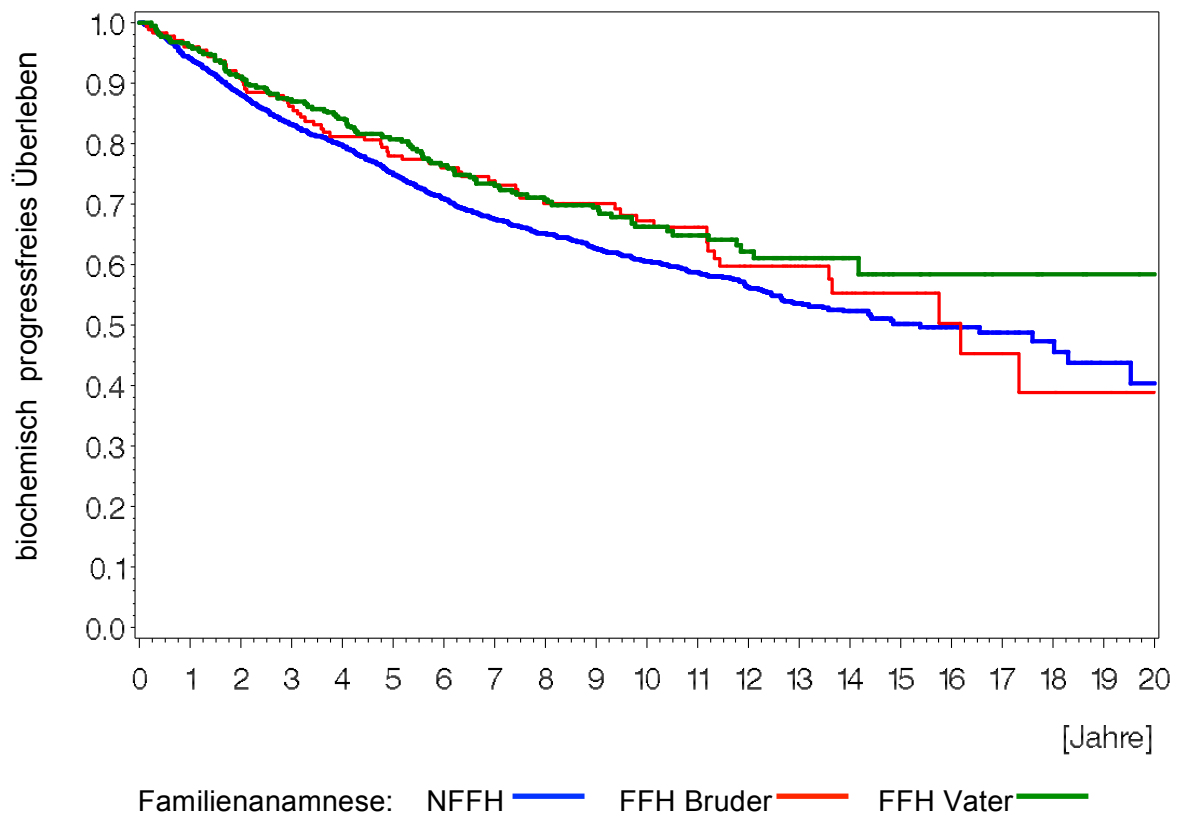


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Schätzung für das biochemisch progresssfreie Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit von der Familienanamnese für letales Prostatakarzinom

Tabelle 4: Überlebensraten für das biochemisch progresssfreie Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit von der Familienanamnese für letales Prostatakarzinom

	<i>NFFH</i>		<i>FFH Bruder</i>		<i>FFH Vater</i>	
	%	95 % CI	%	95 % CI	%	95 % CI
10 Jahre	60,6	0,85 bis 0,63	67,2	0,59 bis 0,74	66,2	0,60 bis 0,71
15 Jahre	50,2	0,47 bis 0,53	55,4	0,45 bis 0,65	58,3	0,50 bis 0,66

Abkürzungen: NFFH (non-fatal family history), FFH (fatal family history), CI (Konfidenzintervall)

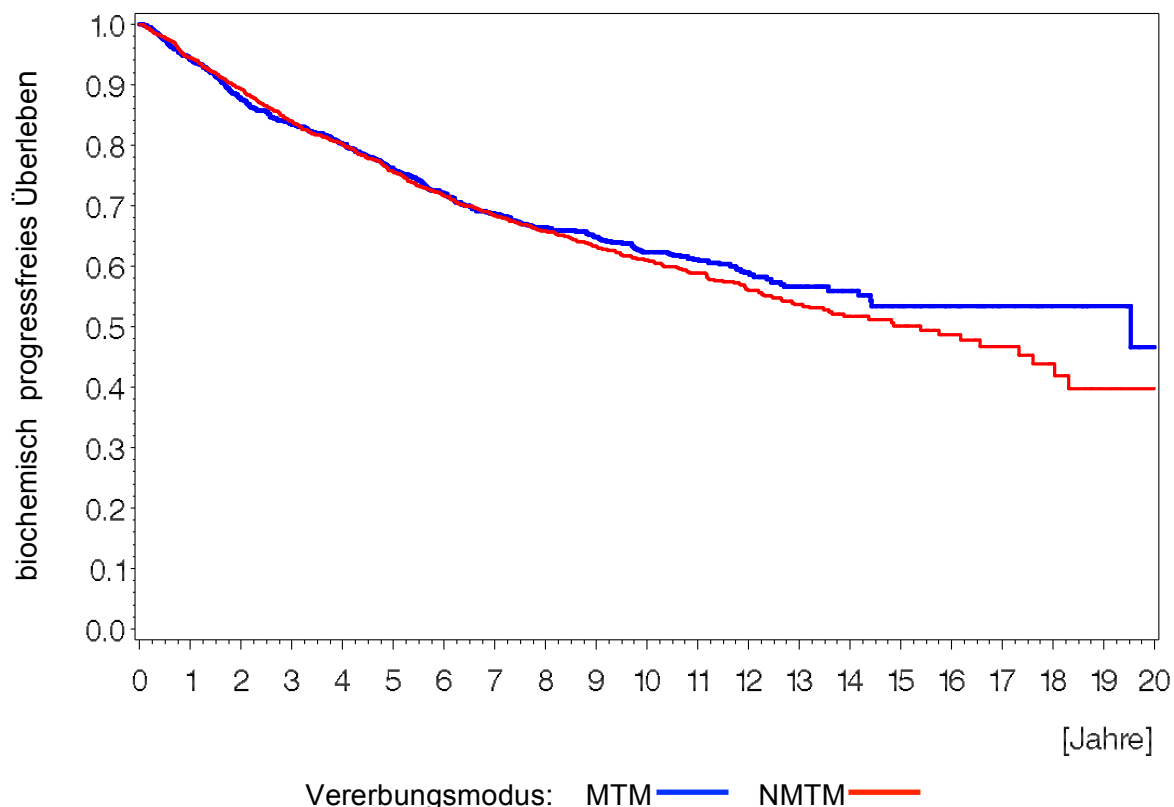


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Schätzung für das biochemisch progresssfreie Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom Vererbungsmodus

Tabelle 5: Überlebensraten für das biochemisch progresssfreie Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom Vererbungsmodus

	<i>MTM</i>		<i>NMTM</i>	
	%	95 % CI	%	95 % CI
10 Jahre	62,3	0,59 bis 0,65	61,1	0,58 bis 0,64
15 Jahre	53,3	0,49 bis 0,58	50,2	0,46 bis 0,54

Abkürzungen: MTM (male-to-male), NMTM (non-male-to-male), CI (Konfidenzintervall)

Tabelle 6 zeigt die rohen Hazard Ratios für den biochemischen Progress nach radikaler Prostatovesikulektomie. Alle untersuchten Variablen bis auf den Vererbungsmodus ($P = 0,437$) hatten einen potenziellen Einfluss auf das biochemisch progressfreie Überleben.

Tabelle 7 zeigt die Hazard Ratios für den biochemischen Progress nach radikaler Prostatovesikulektomie nach multipler Regression. Sowohl die Familienanamnese ($P = 0,075$) als auch der Vererbungsmodus ($P = 0,435$) waren keine unabhängigen Prognosefaktoren für das biochemisch progressfreie Überleben. Unabhängige Prognosefaktoren für das biochemisch progressfreie Überleben waren nur PSA-Wert bei Diagnose, pathologisches T- und N-Stadium, Grading und adjuvante Hormonablation.

Die Parameter Gleason-Score und chirurgische Resektionsränder konnten auf Grund von fehlenden Daten nicht berücksichtigt werden. Angaben zum Gleason-Score fehlten für 692 Patienten (20,8 %), Angaben zum Status der chirurgischen Resektionsränder fehlten für 1.496 Patienten (44,9 %). Jedoch ist das hier ebenfalls untersuchte Grading nach Mostofi/WHO mit Modifikation durch den pathologisch-urologischen Arbeitskreis „Prostatakarzinom“ ein vergleichbarer Parameter zum Gleason-Score (*Helpap, 1998*). Außerdem konnten durch die Verwendung dieses Gradings auch Patienten mit einem sehr langen Follow-up für diese Studie berücksichtigt werden, da sich der Gleason-Score erst Ende der 1990er Jahre in Deutschland als Grading-System durchgesetzt hat.

Tabelle 6: Rohe Hazard Ratios für das biochemisch progressfreie Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie

Variable	HR	95 % CI	P
Alter bei OP, Jahre	1,01	1,00 bis 1,02	0,048
PSA-Wert bei Diagnose, ng/ml	1,01	1,01 bis 1,01	< 0,001
Familienanamnese			0,042
<i>FFH Bruder vs. NFFH</i>	0,87	0,67 bis 1,12	
<i>FFH Vater vs. NFFH</i>	0,79	0,65 bis 0,96	
Vererbungsmodus			0,437
<i>MTM vs. NMTM</i>	0,95	0,85 bis 1,07	
Pathologisches T-Stadium			< 0,001
pT3a - pT4 vs. ≤ pT2c	2,65	2,35 bis 2,98	
Pathologisches N-Stadium			< 0,001
pN1 vs. pN0	2,83	2,39 bis 3,35	
Chirurgische Resektionsränder			< 0,001
R1 vs. R0	2,07	1,73 bis 2,47	
Gleason-Score aus Prostektomieresektat			< 0,001
7a vs. 2 - 6	1,84	1,54 bis 2,20	
7b - 10 vs. 2 - 6	3,36	2,85 bis 3,96	
Grading			< 0,001
G III vs. G I, G II	2,24	1,98 bis 2,53	
Adjuvante Radiatio			< 0,001
ja vs. nein	1,39	1,14 bis 1,70	
Adjuvante Hormonablation			< 0,001
ja vs. nein	1,48	1,26 bis 1,75	

Abkürzungen: HR (Hazard Ratio), CI (Konfidenzintervall), PSA (prostataspezifisches Antigen), NFFH (non-fatal family history), FFH (fatal family history), MTM (male-to-male), NMTM (non-male-to-male)

Tabelle 7: Multiple Regression für das biochemisch progressfreie Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie

Variable	HR	95 % CI	P
Alter bei OP, Jahre	1,01	0,92 bis 1,21	0,347
PSA-Wert bei Diagnose, ng/ml	1,01	1,00 bis 1,01	0,044
Familienanamnese			0,075
<i>FFH Bruder vs. NFFH</i>	0,80	0,61 bis 1,05	
<i>FFH Vater vs. NFFH</i>	0,83		
Vererbungsmodus			0,435
<i>MTM vs. NMTM</i>	1,06	0,92 bis 1,21	
Pathologisches T-Stadium			< 0,001
pT3a - pT4 vs. ≤ pT2c	2,20	1,91 bis 2,54	
Pathologisches N-Stadium			< 0,001
pN1 vs. pN0	2,15	1,73 bis 2,67	
Grading			< 0,001
G III vs. G I, G II	1,67	1,46 bis 1,92	
Adjuvante Radiatio			0,558
ja vs. nein	0,94	0,76 bis 1,16	
Adjuvante Hormonablation			< 0,001
ja vs. nein	0,54	0,44 bis 0,67	

Abkürzungen: HR (Hazard Ratio), CI (Konfidenzintervall), PSA (prostata-spezifisches Antigen), NFFH (non-fatal family history), FFH (fatal family history), MTM (male-to-male), NMTM (non-male-to-male)

3.2.2 Karzinomspezifisches Überleben

Nachfolgende Abbildung 6 zeigt die Kaplan-Meier-Schätzung für das karzinomspezifische Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit von der Familienanamnese für letales Prostatakarzinom und Tabelle 8 die dazugehörigen Überlebensraten. Die Überlebensraten zeigten - bei sehr wenigen Ereignissen in den Gruppen *FFH Vater* und *FFH Bruder* - keine wesentlichen Unterschiede und lagen nach 10 Jahren bei 98,5 % (*FFH Vater*), 94,8 % (*FFH Bruder*) und 94,9 % (*NFFH*).

Die folgende Abbildung 7 zeigt die Kaplan-Meier-Schätzung für das karzinomspezifische Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom Vererbungsmodus und Tabelle 9 die dazugehörigen Überlebensraten. Die Überlebensraten waren nach 10 Jahren für beide Gruppen annähernd gleich mit 95,1 % in der Gruppe *NMTM* und 95,7 % in der Gruppe *MTM*.

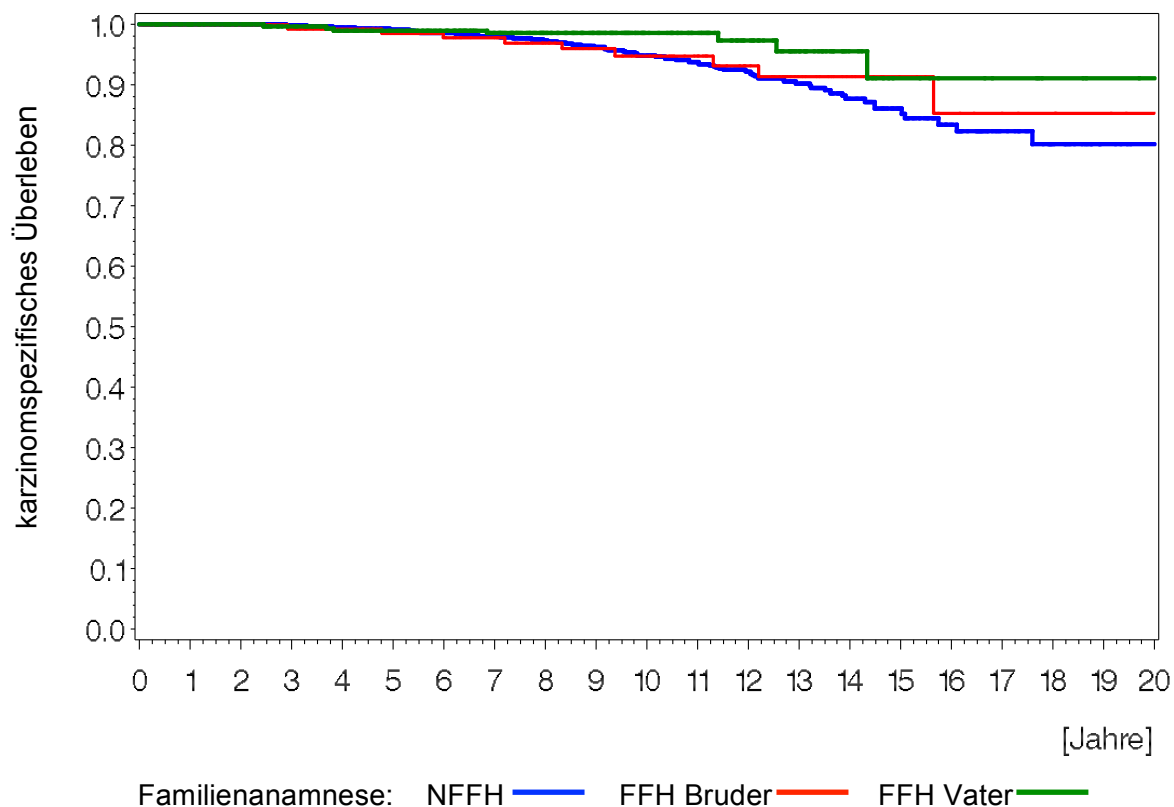


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Schätzung für das karzinomspezifische Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit von der Familienanamnese

Tabelle 8: Überlebensraten für das karzinomspezifische Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit von der Familienanamnese

	<i>NFFH</i>		<i>FFH Bruder</i>		<i>FFH Vater</i>	
	%	95 % CI	%	95 % CI	%	95 % CI
10 Jahre	94,9	0,93 bis 0,96	94,8	0,89 bis 0,98	98,5	0,96 bis 0,99
15 Jahre	86,0	0,82 bis 0,89	91,3	0,83 bis 0,96	91,1	0,76 bis 0,97

Abkürzungen: NFFH (non-fatal family history), FFH (fatal family history), CI (Konfidenzintervall)

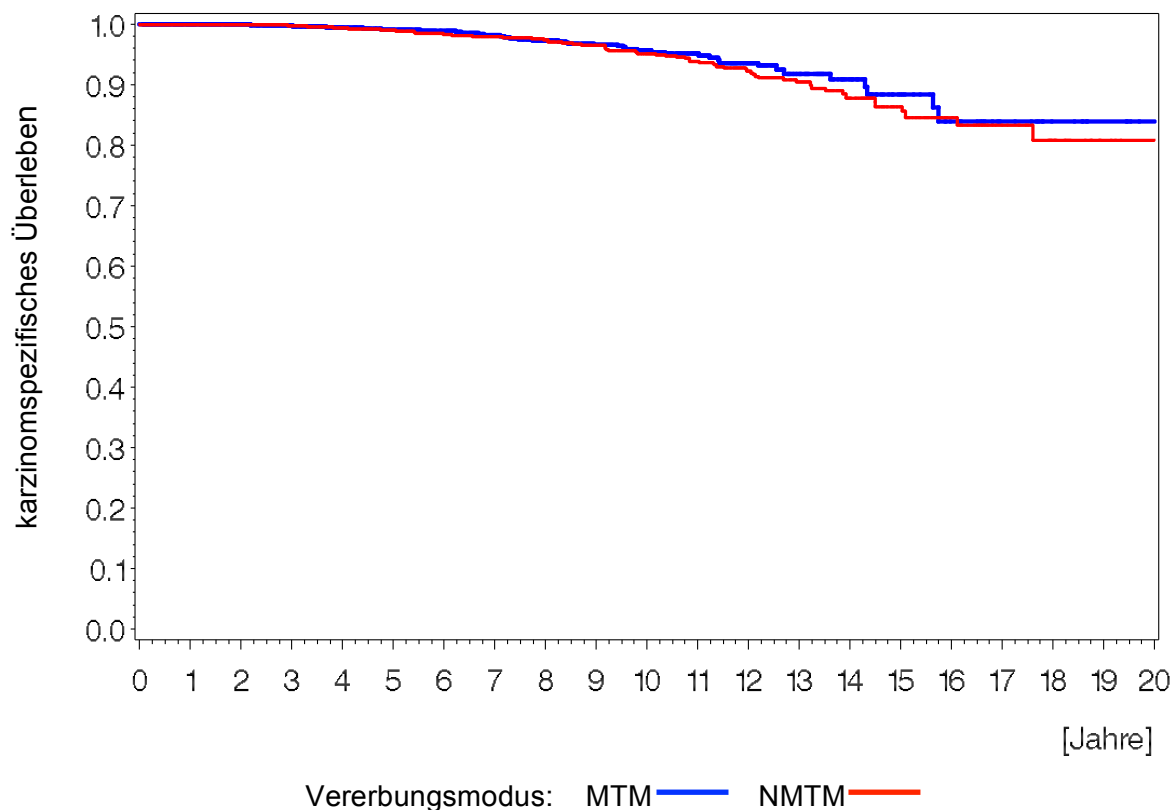


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Schätzung für das karzinomspezifische Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom Vererbungsmodus

Tabelle 9: Überlebensraten für das karzinomspezifische Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom Vererbungsmodus

	<i>MTM</i>		<i>NMTM</i>	
	%	95 % CI	%	95 % CI
10 Jahre	95,7	0,94 bis 0,97	95,1	0,93 bis 0,96
15 Jahre	88,4	0,83 bis 0,92	86,5	0,82 bis 0,90

Abkürzungen: MTM (male-to-male), NMTM (non-male-to-male), CI (Konfidenzintervall)

Tabelle 10 zeigt die rohen Hazard Ratios für den Tod durch Prostatakarzinom nach radikaler Prostatovesikulektomie. Alle untersuchten Variablen bis auf Alter ($P = 0,164$), Familienanamnese ($P = 0,088$) und Vererbungsmodus ($P = 0,409$) hatten potenziellen Einfluss auf das karzinomspezifische Überleben.

Tabelle 11 zeigt die Hazard Ratios für den Tod durch Prostatakarzinom nach radikaler Prostatovesikulektomie nach multipler Regression. Letales Prostatakarzinom in der Familienanamnese ($P = 0,088$) und Vererbungsmodus ($P = 0,409$) waren keine unabhängigen Prognosefaktoren für das karzinomspezifische Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie. Unabhängige Prognosefaktoren für das karzinomspezifische Überleben waren pathologisches T- und N-Stadium, Grading und adjuvante Hormonablation.

Auch hier konnten die Parameter Gleason-Score und chirurgische Resektionsränder auf Grund fehlender Daten nicht berücksichtigt werden (s.o. 3.2.1, S. 31 ff.)

Tabelle 10: Rohe Hazard Ratios für das karzinomspezifische Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie

Variable	HR	95 % CI	P
Alter bei OP, Jahre			0,164
	1,02	0,99 bis 1,05	
PSA-Wert bei Diagnose, ng/ml			< 0,001
	1,01	1,01 bis 1,02	
Familienanamnese			0,088
<i>FFH Bruder vs. NFFH</i>	0,85	0,43 bis 1,68	
<i>FFH Vater vs. NFFH</i>	0,43	0,20 bis 0,92	
Vererbungsmodus			0,409
<i>MTM vs. NMTM</i>	0,85	0,59 bis 1,24	
Pathologisches T-Stadium			< 0,001
pT3a - pT4 vs. ≤ pT2c	5,53	3,69 bis 8,27	
Pathologisches N-Stadium			< 0,001
pN1 vs. pN0	8,20	5,55 bis 12,10	
Chirurgische Resektionsränder			< 0,001
R1 vs. R0	4,99	2,62 bis 9,50	
Gleason-Score aus Prostektomieresektat			< 0,001
7a vs. 2 - 6	1,45	0,57 bis 3,68	
7b - 10 vs. 2 - 6	11,78	6,27 bis 22,09	
Grading			< 0,001
G III vs. G I, G II	4,97	3,45 bis 7,15	
Adjuvante Radiatio			0,040
ja vs. nein	1,79	1,03 bis 3,13	
Adjuvante Hormonablation			< 0,001
ja vs. nein	2,13	1,40 bis 3,24	

Abkürzungen: HR (Hazard Ratio), CI (Konfidenzintervall), PSA (prostataspezifisches Antigen), NFFH (non-fatal family history), FFH (fatal family history), MTM (male-to-male), NMTM (non-male-to-male)

Tabelle 11: Multiple Regression für das karzinomspezifische Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie

Variable	HR	95 % CI	P
Alter bei OP, Jahre	1,01	0,98 bis 1,05	0,494
PSA-Wert bei Diagnose, ng/ml	1,01	0,99 bis 1,01	0,835
Familienanamnese			0,175
<i>FFH Bruder vs. NFFH</i>	0,65	0,28 bis 1,51	
<i>FFH Vater vs. NFFH</i>	0,48	0,19 bis 1,17	
Vererbungsmodus			0,900
<i>MTM vs. NMTM</i>	1,03	0,66 bis 1,60	
Pathologisches T-Stadium			< 0,001
pT3a - pT4 vs. ≤ pT2c	2,89	1,73 bis 4,81	
Pathologisches N-Stadium			< 0,001
pN1 vs. pN0	5,90	3,49 bis 9,95	
Grading			< 0,001
G III vs. G I, G II	2,76	1,79 bis 4,24	
Adjuvante Radiatio			0,835
ja vs. nein	1,18	0,63 bis 2,22	
Adjuvante Hormonablation			< 0,001
ja vs. nein	0,34	0,20 bis 0,59	

Abkürzungen: HR (Hazard Ratio), CI (Konfidenzintervall), PSA (prostataspezifisches Antigen), NFFH (non-fatal family history), FFH (fatal family history), MTM (male-to-male), NMTM (non-male-to-male)

4 Diskussion

4.1 Repräsentativität des Studienkollektivs

Es existieren bis dato keine Studien, die klinische und histopathologische Merkmale und das Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit von letalem Prostatakarzinom in der Familienanamnese untersucht haben. In das Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit wurden nur Patienten einbezogen, die eine radikale Prostatovesikulektomie erhalten und mindestens einen an Prostatakarzinom erkrankten erstgradigen Verwandten hatten (s.o. 2.2.1, S. 15). Als Vergleichskollektive kommen daher nur Studien in Betracht, die ebenfalls auf die radikale Prostatovesikulektomie als Therapie beschränkt waren und die klinische und histopathologische Parameter in Abhängigkeit von der Familienanamnese für das Prostatakarzinom untersucht haben.

Durch die Therapieform radikale Prostatovesikulektomie kommt es zu einer Selektion der Patienten sowohl hinsichtlich des Tumorstadiums (Organbegrenzung) als auch hinsichtlich der weiteren Lebenserwartung (Komorbiditäten) (s.o. 2.2.1, S. 15 ff.). Daher sind Studien, die zwar die Familienanamnese berücksichtigen, nicht aber die Therapieform, wie z.B. von Pakkanen et al. (*Pakkanen et al., 2012*), Brandt et al. (*Brandt et al., 2009*), Grönberg et al. (*Gronberg et al., 1998*) und Rodríguez et al. (*Rodriguez et al., 1997*), als Vergleichskollektive hier ungeeignet.

Patienten mit einer positiven Familienanamnese weisen nach verschiedenen Arbeiten zum Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie (*Bastacky et al., 1995; Kupelian et al., 1997a; Bova et al., 1998; Valeri et al., 2000; Marotte et al., 2004; Lee et al., 2005; Sacco et al., 2005; Roehl et al., 2006*) Unterschiede in klinischen und histopathologischen Merkmalen im Vergleich zu nicht familiär betroffenen Patienten auf. Insoweit kann die Repräsentativität des hier untersuchten Kollektivs in diesen Merkmalen nicht an den großen Studien wie z.B. von Stephenson et al. (*Stephenson et al., 2009*), Isbarn et al. (*Isbarn et al., 2010*), Porter et al. (*Porter et al., 2006*), Roehl et al. (*Roehl et al., 2004*), Hull et al. (*Hull et al., 2002*) und Han et al. (*Han et al., 2001*) gemessen werden, die im Allgemeinen als

Referenz für das Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie herangezogen werden (s.u. 4.3, S. 65 ff.), da dort die Familienanamnese nicht berücksichtigt wurde.

In den folgenden Studien wurde das Überleben von Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit von einer positiven Familienanamnese betrachtet:

Siddiqui et al. (*Siddiqui et al., 2006*) untersuchten den Zusammenhang zwischen karzinomspezifischem Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie und positiver Familienanamnese für Prostatakarzinom an 3.560 Patienten, die zwischen 1987 und 1997 an der Mayo Clinic, Rochester, USA, operiert wurden. Die 865 familiär betroffenen Patienten waren mit einem Durchschnittsalter von 65,6 Jahren älter als das Kollektiv der vorliegenden Arbeit mit 63,3 Jahren. Der PSA-Wert bei Diagnose war im Mittelwert mit 8,0 ng/ml höher als bei den hier untersuchten Patienten mit 7,8 ng/ml. Nicht organbegrenzte Tumoren \geq pT3a kamen mit ähnlicher Häufigkeit (32,9 % vs. 33,0 %) vor. Der Gleason-Score aus dem Prostektomieresektat war häufiger \leq 6 mit 63,7 % im Vergleich zu 46,2 %. Die chirurgischen Resektionsränder waren häufiger positiv mit R1 bei 38,6 % der familiären Patienten im Vergleich zu 22,9 % beim hier betrachteten Studienkollektiv. Dementsprechend erhielten mehr Patienten bei Siddiqui et al. eine adjuvante Therapie mit 28,3 % im Vergleich zu 18,5 % hier. Nach den Johns Hopkins-Kriterien hereditär betroffene Patienten waren in der Gruppe der familiär mit mindestens einem erkrankten erstgradigen Verwandten betroffenen Patienten nicht enthalten. Neoadjuvant behandelte Patienten wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen.

Roehl et al. (*Roehl et al., 2006*) untersuchten den Zusammenhang zwischen biochemisch progressfreiem Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie und positiver Familienanamnese für Prostatakarzinom an 1.186 Patienten, die zwischen 1983 und 2003 an der Feinberg School of Medicine, Northwestern University, USA, von William J. Catalona operiert wurden. Die Gruppe der 292 familiär betroffenen Patienten mit erkrankten erst- oder zweitgradigen Verwandten war mit einem Durchschnittsalter von 62,0 Jahren jünger als die Patienten dieses Kollektivs mit durchschnittlich 63,0 Jahren. Der PSA-Wert bei Diagnose war im Mittelwert niedriger mit 6,0 ng/ml im Vergleich zu 7,8 ng/ml. Einen Gleason-Score von \geq 7 hatten weniger

Patienten mit 30,0 % im Vergleich zu 53,8 % im Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit. Organbegrenzte Tumoren < pT3a waren mit 69,0 % ähnlich häufig wie hier mit 67,0 %. Positive chirurgische Resektionsränder waren mit 24,0 % häufiger als hier mit 22,0 %. Befallene Lymphknoten waren seltener mit pN1 bei 1,1 % im Vergleich zu 8,0 %. Patienten mit adjuvanter Radiatio wurden ausgeschlossen.

Die Kollektive der Studien von Kupelian et al. (*Kupelian et al., 2006*) und Rouprêt et al. (*Roupret et al., 2006*) waren als Vergleichskollektive ungeeignet, da auch Patienten nach Radiatio als primärer Therapie (Kupelian et al.) bzw. nur Patienten mit einem Diagnosealter unter 50 Jahren (Rouprêt et al.) berücksichtigt wurden.

Sacco et al. (*Sacco et al., 2005*) untersuchten den Zusammenhang zwischen karzinomspezifischem Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie und positiver Familienanamnese für Prostatakarzinom an 606 Patienten mit einem Diagnosealter von ≤ 65 Jahren, die zwischen 1987 und 2002 an der Urologischen Klinik der Universität Padua, Italien, operiert wurden. Die Gruppe der 76 Patienten mit einer positiven Familienanamnese für erst- und zweitgradige Verwandte hatte zu einem höheren Anteil PSA-Werte bei Diagnose > 10,0 ng/ml bei 39,5 % der Patienten im Vergleich zu 35,5 % in diesem Kollektiv. Die Patienten hatten häufiger einen Gleason-Score von 2 - 6 mit 48,7 % im Vergleich zu 46,2 % hier. Ein Grading von G III lag für 14,5 % der Patienten vor, in diesem Kollektiv bei 25,8 %. Positive Resektionsränder waren häufiger mit R1 bei 32,9 % der Patienten im Vergleich zu 22,9 %. Positive Lymphknoten hatten weniger Patienten mit pN1 bei 5,3 % gegenüber 8,0 % hier. Patienten mit neoadjuvanter Therapie wurden nicht ausgeschlossen.

Marotte et al. (*Marotte et al., 2004*) und Lee et al. (*Lee et al., 2005*) untersuchten an einem identischen Kollektiv den Einfluss der Familienanamnese auf das biochemisch progressfreie Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie an 557 Patienten, die zwischen 1989 und 2000 an der Stanford University School of Medicine, Stanford, USA, behandelt wurden. Die Gruppe der 103 Patienten mit einer positiven Familienanamnese für mindestens einen erstgradigen Verwandten war im Mittelwert jünger als die Patienten des hier untersuchten Kollektivs mit 62,0 Jahren im Vergleich zu 63,3 Jahren. Die Patienten hatten einen niedrigeren PSA-Wert bei

Diagnose mit 7,2 ng/ml im Vergleich zu 7,8 ng/ml. Organbegrenzte Tumoren \leq pT2c waren mit 69,0 % ähnlich häufig wie hier mit 69,0%. Einen Gleason-Score von \leq 6 hatten weniger Patienten (26,2 % im Vergleich zu 46,2 %), ebenso wie einen Gleason-Score von \geq 7b (19,4 % im Vergleich zu 25,3 %). Ein Gleason-Score von 7a war häufiger mit 54,4 % gegenüber 28,5 % im Kollektiv der vorliegenden Arbeit. Positive Lymphknoten mit pN1 hatten weniger Patienten mit 3,9 % im Vergleich zu 8,0 %. Positive chirurgische Resektionsränder waren seltener mit R1 bei 16,7 % der Patienten gegenüber 22,9 %. Angaben zum verwendeten Staging-System wurden nicht gemacht. Patienten mit adjuvanter Hormontherapie wurden ausgeschlossen.

Azzouzi et al. (*Azzouzi et al., 2003*) untersuchten den Zusammenhang zwischen biochemisch progressfreiem Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie und positiver Familienanamnese für Prostatakarzinom an 142 Patienten, die zwischen 1988 und 1998 an der Universitätsklinik Paris (Saint Louis), an der Universitätsklinik Brest (Cavale Blanche) und der Universitätsklinik Nancy-Brabois, Vandoeuvre, in Frankreich operiert wurden. Das Kollektiv dieser Studie war vermutlich zumindest teilweise deckungsgleich mit einer früheren Studie von Valeri et al. (*Valeri et al., 2000*). Die Gruppe der 37 mit mindestens einem erkrankten erst- oder zweitgradigen Verwandten betroffenen Patienten war mit 61,6 Jahren bei Diagnose im Durchschnitt jünger als die Patienten des vorliegenden Kollektivs mit 63,0 Jahren. Der PSA-Mittelwert bei Diagnose war höher mit 14,7 ng/ml im Vergleich zu 12,0 ng/ml. Nicht organbegrenzte Tumoren \geq pT3a waren mit 37,8 % häufiger gegenüber 33,0 % hier. Positive Lymphknoten hatten gleich viele Patienten, 8,1 % vs. 8,0 %. In die Studie einbezogen wurden nur Patienten mit klinisch organbegrenztem Tumor und einem PSA-Wert bei Diagnose von weniger als 50 ng/ml. Patienten mit neoadjuvanter Therapie wurden nicht ausgeschlossen.

Narain et al. (*Narain et al., 2001*) untersuchten den Zusammenhang zwischen biochemisch progressfreiem Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie und positiver Familienanamnese für Prostatakarzinom an 676 Patienten, die zwischen 1991 und 1996 am Detroit Medical Center, Detroit, USA, operiert wurden. Die Gruppe der 83 kaukasischen Patienten mit einer positiven Familienanamnese durch mindestens einen betroffenen erst- oder zweitgradigen Verwandten war im Durchschnitt jünger mit 61,9 Jahren im Vergleich zu 63,0 Jahren im Kollektiv der

vorliegenden Arbeit. Der PSA-Mittelwert bei Diagnose war höher mit durchschnittlich 15,8 ng/ml im Vergleich zu 12,0 ng/ml. Ein niedriger Gleason-Score von 2 - 6 war seltener mit 33,0 % gegenüber 46,2 % hier. Positive chirurgische Resektionsränder mit R1 hatten weniger Patienten mit 14,0 % im Vergleich zu 22,9 %. Positive Lymphknoten mit pN1 waren seltener mit 7,0 % gegenüber 8,0 %. Patienten mit neoadjuvanter und adjuvanter Therapie wurden ausgeschlossen. Angaben zum verwendeten Tumor-Staging-System lagen nicht vor.

Bauer et al. (*Bauer et al., 1998*) untersuchten den Zusammenhang zwischen biochemisch progressfreiem Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie und positiver Familienanamnese an 573 Patienten, die zwischen 1985 und 1995 am Walter Reed Army Medical Center, Washington DC, USA, behandelt wurden. 78 Patienten hatten an Prostatakarzinom erkrankte erstgradige Verwandte, davon waren 72 Patienten kaukasischer Abstammung. Die Gruppe der familiär betroffenen Patienten war jünger, mit 32,5 % der Patienten in einem Alter von ≥ 65 Jahren im Vergleich zu 41,2 % im Kollektiv der vorliegenden Arbeit. Niedrige PSA-Werte bei Diagnose von $\leq 4,0$ ng/ml waren häufiger (26,2 % vs. 9,5 %), ebenso hohe PSA-Werte von $> 10,0$ ng/ml (51,3 % vs. 35,5 %). PSA-Werte von $> 4,0$ bis 10,0 ng/ml hatten weniger Patienten mit 20,7 % im Vergleich zu 55,0 % hier. Positive chirurgische Resektionsränder mit R1 hatten annähernd gleich viele Patienten mit 22,1 % gegenüber 22,9 %. Mehr Patienten hatten einen Gleason-Score von 2-6 mit 50,5 % im Vergleich zu 22,9 %. Ein Grading von G III war seltener, 22,3 % vs. 25,8 % hier. Patienten mit neoadjuvanter Therapie wurden nicht ausgeschlossen.

Bova et al. (*Bova et al., 1998*) untersuchten den Zusammenhang zwischen biochemisch progressfreiem Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie und positiver Familienanamnese für Prostatakarzinom an 656 Patienten, die zwischen 1982 und 1989 von Patrick C. Walsh am Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA, operiert wurden. Das Kollektiv dieser Studie war zumindest teilweise deckungsgleich mit früheren Studien von Bastacky et al. (*Bastacky et al., 1995*) und Carter et al. (*Carter et al., 1993*). Die Gruppe der 94 familiär betroffenen Patienten mit an Prostatakarzinom erkrankten erstgradigen Verwandten war mit einem Durchschnittsalter von 59,0 Jahren jünger als die Patienten des Kollektivs der vorliegenden Arbeit mit 63,0 Jahren. Der PSA-Wert bei Diagnose war niedriger mit

durchschnittlich 11,0 ng/ml gegenüber 12,0 ng/ml hier. 36,0 % der Patienten hatten einen organbegrenzten Tumor, allerdings ohne eine entsprechende Definition (zum Vergleich: im Kollektiv dieser Arbeit \leq pT2c bei 67,0 % der Patienten). Einen positiven chirurgischen Resektionsrand mit R1 hatten mehr Patienten mit 27,0 % gegenüber 22,9 %. Befallene Lymphknoten mit pN1 hatten in etwa gleich viele Patienten (8,5 % vs. 8,0 %). Patienten mit neoadjuvanter Therapie wurden ausgeschlossen.

Kupelian et al. (*Kupelian et al., 1997a*) untersuchten den Zusammenhang zwischen biochemisch und klinisch progressfreiem Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie und einer positiven Familienanamnese an 720 Patienten, die zwischen 1987 und 1996 an der Cleveland Clinic, Cleveland, USA, behandelt wurden. Die Gruppe der 65 familiär betroffenen Patienten mit mindestens einem an Prostatakarzinom erkrankten erstgradigen Verwandten war jünger als das Kollektiv der vorliegenden Arbeit mit 22,0 % der Patienten mit einem Alter von über 65 Lebensjahren im Vergleich zu 41,2 % hier. Die PSA-Werte bei Diagnose waren niedriger, mit PSA 4 - 10 ng/ml bei 63,0 % der Patienten gegenüber 55,0 % und PSA-Werte von > 10 ng/ml bei 22,0 % gegenüber 35,0 % hier. Weniger Patienten hatten einen Gleason-Score von 2 - 6 (42,0 % vs. 46,2 %). Weniger Patienten hatten Tumoren ohne extrakapsuläre Ausdehnung mit 51,0 % im Vergleich zu 67,0 % mit \leq pT2c im Kollektiv der vorliegenden Arbeit. Positive chirurgische Resektionsränder mit R1 waren häufiger (38,0 % gegenüber 22,9%). Befallene Lymphknoten mit pN1 hatten weniger Patienten mit 2,0 % im Vergleich zu 8,0 %. Patienten mit neoadjuvanter und adjuvanter Therapie wurden ausgeschlossen. Angaben zum Tumor-Staging-System lagen nicht vor.

In das Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 3.335 Patienten mit einer positiven Familienanamnese hinsichtlich erstgradiger Verwandter eingeschlossen. Es existieren keine publizierten Studien mit klinischen und histopathologischen Daten von einer vergleichbaren Anzahl familiär betroffener Patienten. Darüber hinaus wurden in den obigen Studien die Verteilung der Merkmale zum Teil als statistisch nicht signifikant ($P > 0,05$) angesehen. Die Studien waren inhomogen hinsichtlich der ethnischen Herkunft der Patienten, Ein- und Ausschlusskriterien (z.B. neoadjuvante und adjuvante Therapie), Definitionen

klinischer Parameter (z.B. Organbegrenzung, Tumor-Staging), Spezialisierung und Anzahl der behandelnden Kliniken und der Stratifikation nach Alter der Patienten. Schließlich wurde schon die Definition des familiären Status (erst- und/oder zweitgradige Verwandte) nicht einheitlich gehandhabt. Außerdem existieren keine einheitlichen Standards, unter welchen Voraussetzungen die Indikation zur radikalen Prostatovesikulektomie gestellt wird, beziehungsweise könnten sich diese Voraussetzungen auch über die Zeit geändert haben, so dass dadurch schon die jeweiligen Patientenkollektive unterschiedlich selektiert sind.

Zusammenfassend lässt sich allenfalls eine Tendenz zu einem höheren Alter der Patienten der vorliegenden Arbeit festhalten. Ursachen könnten eine spätere Diagnose auf Grund geringerer Teilnahme an Prostatakarzinom-Vorsorgeuntersuchungen in Deutschland im Vergleich zu den überwiegend US-amerikanischen Kollektiven der obigen Studien sein. Nach Howard et al. (*Howard et al., 2009*) lag der Anteil der Männer, die im Vorjahr an PSA-Screening teilgenommen hatten, im Jahr 2004 in der Altersgruppe 50 - 64 Jahre in Deutschland bei 37,2 %, im Vergleich zu 42,2 % in den USA. Für die Altersgruppe 65 - 74 Jahre lag der Anteil in Deutschland bei 49,0 % gegenüber 61,5 % in den USA. Ferner wird sowohl von der American Cancer Society (*American Cancer Society, 2014*) als auch von der American Urological Association (*American Urological Association (AUA), 2014*) für Männer mit einer positiven Familienanamnese für Prostatakarzinom eine jährliche Vorsorge mit PSA-Bestimmung und digital rektaler Untersuchung am 45 Jahren bzw. unter 50 Jahren empfohlen. Eine entsprechende Screeningempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Urologie existiert zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht (*Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V., 2009*).

4.2 Klinische und histopathologische Parameter

4.2.1 Klinische und histopathologische Parameter in Abhängigkeit von der Familienanamnese für letales Prostatakarzinom

Im Rahmen der Untersuchung Assoziation der Familienanamnese mit klinischen und histopathologischen Parametern (s.o. 3.1.2, S. 31) waren die Verteilung der Altersklassen, des pathologischen T-Stadiums, des Gradings und der adjuvanten Hormontherapie statistisch signifikant ($P \leq 0,05$).

Unterschiede im Alter bei radikaler Prostatovesikulektomie zwischen den nach der Familienanamnese stratifizierten Patientengruppen zeigten sich in den Altersklassen unter 55 Jahren und über 65 Jahren. Patienten der Gruppe *FFH Vater*, bei denen nur der Vater an Prostatakarzinom verstorben war (s.o. 2.2.2.1, S. 18), waren jünger als Patienten der Gruppe *NFFH*, die keinen an Prostatakarzinom verstorbenen erstgradigen Verwandten hatten (s.o. 2.2.2.1, S. 18). Patienten der Gruppe *FFH Bruder*, die mindestens einen an Prostatakarzinom verstorbenen Bruder hatten (s.o. 2.2.2.1, S. 18) waren älter als die Patienten der beiden anderen Gruppen.

Die Gruppe *FFH Vater* könnte durch ein früheres Erkrankungsalter gekennzeichnet sein und eine genetisch homogene Untergruppe sein, für die ein autosomal-dominanter Erbgang naheliegt.

Patienten mit einer positiven Familienanamnese werden früher mit Krebs diagnostiziert als Patienten ohne eine entsprechende Familienanamnese (*Goldgar et al., 1994; Brandt et al., 2008*), und eine Reihe bisher bekannter erblicher Krebs syndrome (u.a. hereditärer Brustkrebs und familiäre adenomatöse Polyposis) ist mit einem früheren Erkrankungsalter verbunden (*Garber and Offit, 2005*). Bei diesen durch einen autosomal-dominanten Erbgang gekennzeichneten Krebsformen sind die betroffenen Patienten in der Regel Mutationsträger in einem Allel eines Tumorsuppressorgens, eines Onkogens oder eines Stabilitätsgens (*Vogelstein and Kinzler, 2004*). Durch eine spätere somatische Mutation geht das zweite Allel verloren. Nach der molekularen Mehrschritt-Theorie der Tumorentstehung (*Nordling,*

1953; Armitage and Doll, 1954; Knudson, 1971) entwickelt sich ein maligner Tumor durch eine Reihe von Defekten in verschiedenen Genen als Vorstufen. Patienten mit einer erblichen Krebserkrankung erkranken früher, da weniger Mutationen bis zur Tumorentstehung nötig sind.

Eine einfachere Erklärung für die unterschiedliche Altersverteilung der Patienten könnten Unterschiede im Screeningverhalten der untersuchten Patientengruppen sein. Die Patienten mit einem an Prostatakarzinom verstorbenen Vater könnten früher an Screeninguntersuchungen teilnehmen als andere Patienten.

Es existieren bisher keine Studien, die das Screeningverhalten von Patienten mit letalem Prostatakarzinom in der Familienanamnese untersucht haben.

McDowell et al. (McDowell et al., 2013) untersuchten Häufigkeit und Ursachen krebsspezifischer psychologischer Belastungen bei 446 australischen Männern ohne Prostatakrebsdiagnose in Abhängigkeit von einer positiven Familienanamnese für Prostatakarzinom und für letales Prostatakarzinom. In einem computergestützten Telefoninterview berichteten von 207 Studienteilnehmern mit einem an Prostatakarzinom erkrankten erstgradigen Verwandten 16 Teilnehmer von an Prostatakarzinom verstorbenen erstgradigen Verwandten. Die krebsspezifische Belastung wurde mit dem Prostate Cancer Anxiety Subscale of the Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer, MAX-PC-PCAS (Roth et al., 2006; Dale et al., 2007) gemessen. Studienteilnehmer mit letalem Prostatakarzinom in der Familienanamnese berichteten von größerer psychologischer Belastung. Eine Aussage, ob daraus eine höhere Bereitschaft zur Teilnahme an Screeningprogrammen folgte, konnte diese Studie allerdings nicht treffen.

Bratt et al. (Bratt et al., 2000) untersuchten die persönliche Risikoeinschätzung, ebenfalls an Prostatakarzinom zu erkranken, und die Teilnahmebereitschaft an Screeningprogrammen bei 110 Familienmitgliedern schwedischer Familien mit mehr als zwei Prostatakarzinomfällen. Die Studienteilnehmer waren mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % selber Träger einer Mutation in einem dominant vererbten Suszeptibilitätsgen für Prostatakarzinom. Nur die Anzahl der an Prostatakarzinom verstorbenen Verwandten war mit der Annahme eines höheren

persönlichen Erkrankungsrisikos verbunden. Allerdings führte nach dieser Studie die generelle Annahme eines höheren persönlichen Erkrankungsrisikos nicht zu einer höheren Bereitschaft zur Teilnahme an Screeningmaßnahmen. Der generelle Zusammenhang zwischen persönlicher Risikoeinschätzung und Bereitschaft zur Screeningteilnahme ist ungeklärt: Nach einigen Studien ist eine höhere Risikoeinschätzung mit einer höheren Bereitschaft zur Screeningteilnahme verbunden (*Beebe-Dimmer et al., 2004; Jacobsen et al., 2004; Sweetman et al., 2006*), nach anderen Studien nicht (*Miller et al., 2001; Cormier et al., 2003; Vadaparampil et al., 2004*).

In einer Reihe von Arbeiten wurde der Einfluss einer positiven Familienanamnese auf die Bereitschaft zur Teilnahme an Prostatakarzinom-Screening untersucht:

Shah et al. (*Shah et al., 2007*) untersuchten den Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese für Prostatakarzinom und durchgeführtem PSA-Screening an 3.995 Teilnehmern des National Health Interview Surveys 2000 des National Centers for Health Statistics, USA. Die Wahrscheinlichkeit, jemals an PSA-Screening teilzunehmen, war für 226 Männer mit positiver Familienanamnese hinsichtlich erstgradiger Verwandter beinahe verdoppelt mit einer OR (Odds Ratio) von 1,9.

Spencer et al. (*Spencer et al., 2006*) untersuchten den Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese und PSA-Screening an 8.713 Teilnehmern des California Health Interview Surveys 2001 des UCLA Center for Health Policy Research und California Department of Public Health, Los Angeles, USA. Von 492 Männern mit einer positiven Familienanamnese hinsichtlich erstgradiger Verwandter gaben 56,4 % an, sich innerhalb des letzten Jahres einem PSA-Test unterzogen zu haben, im Vergleich zu 42,2 % der Männer ohne entsprechende Familienanamnese.

Bock et al. (*Bock et al., 2003*) untersuchten das Prostatakarzinom-Screeningverhalten von 124 erstgradigen Verwandten von Teilnehmern des University of Michigan Prostate Cancer Genetics Project, Ann Arbor, USA. Aus der Gruppe der 64 nicht erkrankten Männer hatten 95,3 % jemals einen PSA-Test durchführen lassen, davon 48,4 % vor dem 50. Lebensjahr.

Jacobsen et al. (*Jacobsen et al., 2004*) untersuchten den Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese für Prostatakarzinom und dem Screeningverhalten an 83 erstgradigen Verwandten von Prostatakarzinompatienten des Moffitt Cancer Center der University of Florida, Tampa, USA, und des Bay Pines Veterans Administration Medical Centers, Bay Pines, USA, im Vergleich zu 83 Teilnehmern ohne entsprechende Familienanamnese. 27,0 % der Männer mit einer positiven Familienanamnese gaben an, sich noch nie einem PSA-Test unterzogen zu haben, gegenüber 47,0 % der Teilnehmer ohne positive Familienanamnese. Die Verwandten von Prostatakarzinompatienten hielten sich selber für anfälliger für Prostatakarzinom und beabsichtigten häufiger, am PSA-Screening teilzunehmen.

Roumier et al. (*Roumier et al., 2004*) untersuchten die Teilnahmebereitschaft an einem 3-jährigen PSA-Screeningprogramm von 640 erstgradigen Verwandten von Prostatakarzinompatienten aus einem französischen Studienkollektiv. Danach nahmen Männer im Alter von weniger als 60 Jahren 2,3-fach wahrscheinlicher an dem Screeningprogramm teil als ältere Männer. Söhne nahmen 1,4-fach wahrscheinlicher als Väter an dem Programm teil.

Cormier et al. (*Cormier et al., 2003*) untersuchten das Screeningverhalten von 138 erstgradigen Verwandten von Prostatakarzinompatienten aus Kalifornien, USA. Von den Studienteilnehmern hatten 72,0 % jemals einen PSA-Test durchführen lassen und 58,0 % innerhalb des letzten Jahres.

Miller et al. (*Miller et al., 2001*) untersuchten den Zusammenhang zwischen Krankheitserwartung und Screeningverhalten in Abhängigkeit von einer positiven Familienanamnese an 156 Männern aus Philadelphia, USA. Die 56 Teilnehmer mit positiver Familienanamnese für Prostatakarzinom hinsichtlich erstgradiger Verwandter hatten keine größere Wahrscheinlichkeit, an einem PSA-Screening oder einer digitalen rektalen Untersuchung teilzunehmen als die 100 Teilnehmer ohne positive Familienanamnese.

Bei wertender Betrachtung obiger Studien ist zunächst zu beachten, dass sich obige Studien überwiegend auf US-amerikanische Kollektive bezogen. Zum Unterschied im Screeningverhalten im Vergleich zu einem deutschen Kollektiv und den Empfehlungen der Fachgesellschaften s.o. 4.1 am Ende.

Außerdem betrafen die obigen Arbeiten nur das Screeningverhalten bei positiver Familienanamnese für Prostatakarzinom. Es ist fraglich, ob daraus gefolgert werden kann, dass Patienten mit positiver Familienanamnese für *letales* Prostatakarzinom noch früher an Screeningmaßnahmen teilnehmen. Bei Betrachtung des höheren Erkrankungsalters der Patienten der Gruppe *FFH Bruder* im Vergleich zu beiden anderen Gruppen wäre zwar für diesen Unterschied ebenfalls eine genetisch Erklärung möglich (X-chromosomaler oder rezessiver Erbgang, s.u. 4.2.2, S. 62 ff.). Es erscheint aber wahrscheinlicher, dass diese Patienten älter sind, weil in der Gruppe *NFFH* sowohl Patienten mit erkrankten Brüdern als auch mit erkrankten Vätern enthalten sind. Damit wären die Unterschiede im Alter zwischen den einzelnen Patientengruppen nur durch das Screeningverhalten auf Grund positiver Familienanamnese und den Altersunterschied zwischen erkranktem Vater und erkranktem Bruder und nicht durch *letales* Prostatakarzinom in der Familienanamnese bedingt. Diese Erklärung wird auch durch die Unterschiede zwischen den nach möglichem Vererbungsmodus stratifizierten Patientengruppen (s.u. 4.2.2, S. 62 ff.) gestützt: Patienten der Gruppe *NMTM*, bei denen nur der Bruder an Prostatakarzinom erkrankt war, waren älter als Patienten der Gruppe *MTM*.

Unterschiede im pathologischen T-Stadium, im Grading und in der Häufigkeit adjuvanter Hormontherapie zeigten sich dahingehend, dass Patienten der Gruppe *FFH Bruder* in allen diesen Merkmalen schlechter abschnitten als Patienten der Gruppen *NFFH* und *FFH Vater*. Patienten mit an Prostatakarzinom verstorbenen Brüdern hatten häufiger nicht organbegrenzte Tumoren mit pT3a - pT4 bei 40,0 % im Vergleich zu Patienten der Gruppe *NFFH* mit 33,0 % und Patienten der Gruppe *FFH Vater* mit 28,9 %. Ein Grading von G III lag häufiger vor mit 27,3 % im Vergleich zu 26,3 % für die Gruppe *NFFH* und 20,4 % für die Gruppe *FFH Vater*. Adjuvante Hormontherapie erhielten 18,3 % der Patienten der Gruppe *FFH Bruder* gegenüber 10,2 % in der Gruppe *NFFH* und 8,6 % in der Gruppe *FFH Vater*.

Denkbar wäre, von einem aggressiveren Tumor bei Patienten der Gruppe *FFH Bruder* auszugehen. Nach Entdeckung des Suszeptibilitätslocus 1q24 (HPC1) wurde ursprünglich angenommen, dass eine Mutation in diesem Gen mit einem aggressiveren Tumor, höherem Grading und schlechterem Staging verbunden ist (*Gronberg et al., 1997b*).

Auch hier ist die naheliegende Erklärung ein unterschiedliches Screeningverhalten der Patienten mit an Prostatakarzinom erkranktem Bruder im Vergleich zu Patienten mit an Prostatakarzinom erkranktem Vater: Die spätere Diagnose des Prostatakarzinoms führt dazu, dass die obigen Parameter bei diesen Patienten schlechter ausfallen.

Zusammenfassend lassen sich die Unterschiede zwischen den nach Familienanamnese stratifizierten Patientengruppen in den Merkmalen Alter, pathologisches T-Stadium, Grading und adjuvante Hormontherapie am ehesten auf ein unterschiedliches Screeningverhalten von Patienten mit erkrankten Vätern im Vergleich zu Patienten mit erkrankten Brüdern zurückführen. Letales Prostatakarzinom in der Familienanamnese scheint insoweit unerheblich zu sein. Letztlich wird auch durch einen Vergleich der Gruppe *NFFH* mit dem gesamten Studienkollektiv dieser Arbeit diese Erklärung gestützt: Die Gruppe *NFFH* unterscheidet sich in sämtlichen klinischen und histopathologischen Merkmalen praktisch nicht vom Gesamtkollektiv, daher kann sich die Gruppe der Patienten mit einer positiven Familienanamnese für letales Prostatakarzinom (auch wenn die Gruppen *FFH Bruder* und *FFH Vater* nicht als Gesamtheit ausgewertet wurden) ebenfalls nicht vom Gesamtkollektiv unterscheiden.

4.2.2 Klinische und histopathologische Parameter in Abhängigkeit von dem Vererbungsmodus

Im Rahmen der Untersuchung der Assoziation des Vererbungsmodus mit klinischen und histopathologischen Parametern (s.o. 3.1.3, S. 34) waren die Verteilung der Altersklassen, des PSA-Wertes und des Gleason-Scores aus dem Prostektomie resektat statistisch signifikant ($P \leq 0,05$).

Unterschiede im Alter bei radikaler Prostatovesikulektomie zwischen den nach dem möglichen Vererbungsmodus stratifizierten Patientengruppen zeigten sich in den Altersklassen unter 55 Jahren und über 65 Jahren. Patienten der Gruppe *NMTM*, bei denen nur Brüder an Prostatakarzinom erkrankt waren (s.o. 2.2.2.2, S. 19), waren älter als Patienten der Gruppe *MTM*, bei denen der Vater an Prostatakarzinom erkrankt war (s.o. 2.2.2.2, S. 19).

Die Gruppe *NMTM* könnte durch ein spätes Erkrankungsalter gekennzeichnet sein und eine genetisch homogene Untergruppe sein, für die ein X-chromosomaler oder rezessiver Erbgang nahe liegt.

Auf Grund der Tatsache, dass das Risiko, an Prostatakarzinom zu erkranken, durch betroffene Brüdern höher ist als durch betroffene Väter (s.o. 1, S. 5 ff.) wurde früh ein rezessiver oder X-chromosomaler Vererbungsmodus diskutiert (*Monroe et al., 1995; Narod et al., 1995*).

Smith et al. (*Smith et al., 1996*) fanden bei der ersten genomweiten Kopplungsanalyse für das Prostatakarzinom zur Bestätigung des Suszeptibilitätslocus 1q24 (HPC1) Hinweise auf einen weiteren Suszeptibilitätslocus auf dem X-Chromosom. Xu et al. (*Xu et al., 1998*) entdeckten in einer späteren Kopplungsanalyse Xq27-28 (HPCX) als Suszeptibilitätslocus in einem Kollektiv aus 360 Prostatakarzinomfamilien aus Nordamerika, Finnland und Schweden. Schleutker et al. (*Schleutker et al., 2000*) fanden in einer finnische Untergruppe von 57 Familien aus dem Kollektiv von Xu et al. (*Xu et al., 1998*) einen stärkeren Kopplungsbefund in Xq27-28 (HPCX), wenn die Familien durch eine nicht paternale Vererbung und ein höheres Diagnosealter gekennzeichnet waren. Weitere Koppelungsanalysen konnten

den Suszeptibilitätslocus Xq27-28 (HPCX) bestätigen (*Lange et al., 1999; Peters et al., 2001; Bochum et al., 2002; Farnham et al., 2005; Agalliu et al., 2010*). Baffoe-Bonnie et al. (*Baffoe-Bonnie et al., 2005*) fanden schließlich in einer Finemapping-Studie mit einem Kollektiv aus 108 finnischen Familien, davon 55 aus dem Kollektiv von Schleutker et al. (*Schleutker et al., 2000*), einen stärkeren Zusammenhang zwischen Prostatakarzinom und dem Genmarker DXS1205 im Bereich von Xq27-28 bei Verwandten von Familien mit nicht paternaler Vererbung. Eine nicht paternale Vererbung wurde sowohl bei Schleutker et al. (*Schleutker et al., 2000*) als auch bei Baffoe-Bonnie et al. (*Baffoe-Bonnie et al., 2005*) angenommen für alle Familien, in denen weder Vater noch Onkel auf der väterlichen Seite der Familie betroffen waren. Bailey-Wilson et al. (*Bailey-Wilson et al., 2012*) untersuchten in einer großen Kopplungs-Metaanalyse anhand von 1.323 Familien der Forschungsgemeinschaft International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG), in die auch Familien aus der Datenbank des nationalen Forschungsprojekts „Familiäres Prostatakarzinom“ einbezogen wurden, erneut den Zusammenhang von Prostatakarzinom zum Suszeptibilitätslocus Xq27-28 (HPCX). Im Gegensatz zu den vorherigen Studien hatten Familien mit einer paternalen Vererbung den stärksten Koppelungsbefund. Anhaltspunkte für eine X-chromosomale Vererbung gab es nicht. Eine paternale Vererbung wurde definiert als wenigstens ein betroffenes Vater-Sohn-Paar oder wenigstens ein betroffener Sohn mit einem betroffenen Onkel auf väterlicher Seite.

Naheliegender ist eine Erklärung des Altersunterschiedes zwischen den Gruppen *NMTM* und *MTM* wiederum durch unterschiedliches Screeningverhalten. Die Beeinflussung des Screeningverhaltens durch eine positive Familienanamnese ist durch Studien von Shah et al. (*Shah et al., 2007*), Spencer et al. (*Spencer et al., 2006*), Bock et al. (*Bock et al., 2003*), Jacobsen et al. (*Jacobsen et al., 2004*), Roumier et al. (*Roumier et al., 2004*) und Cormier et al. (*Cormier et al., 2003*) (s.o., 4.2.1, S. 56 ff.) belegt. Auf Grund des Altersunterschiedes sind die späteren Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose des Vaters in der Regel jünger als zum Zeitpunkt der Diagnose des Bruders, welcher der selben Generation angehört, und das könnte zu einer früheren Teilnahme an Prostatakarzinom-Vorsorgeuntersuchungen bei Söhnen führen.

Auch die niedrigeren PSA-Werte bei Diagnose und der niedrigere Gleason-Score der Gruppe *MTM* lassen sich im Übrigen durch eine frühere Teilnahme an Screeningmaßnahmen durch Patienten erklären, deren Väter an Prostatakarzinom erkrankt waren. Ilic et al. (*Ilic et al., 2013*) kamen in einem Cochrane Review unter Einbeziehung von 5 großen randomisierten kontrollierten Studien zum PSA-Screening von Andriole et al. (*Andriole et al., 2012*), Schröder et al. (*Schroder et al., 2012*), Sandblom et al. (*Sandblom et al., 2011*), Kjellman et al. (*Kjellman et al., 2009*) und Labrie et al. (*Labrie et al., 2004*), zu dem Ergebnis, dass Screening mit gesteigerter Diagnose von Prostatakarzinomen und mit mehr organbegrenzten und weniger fortgeschrittenen Tumoren verbunden war.

Zusammenfassend lassen sich die Unterschiede zwischen den nach möglichem Vererbungsmodus stratifizierten Patientengruppen in den Merkmalen Alter, PSA-Wert und des Gleason-Score aus dem Prostektomieresektat am ehesten auf ein unterschiedliches Screeningverhalten von Patienten mit erkrankten Vätern im Vergleich zu Patienten mit erkrankten Brüdern zurückführen.

4.3 Überlebenszeitanalyse

4.3.1 Biochemisch progressfreies Überleben

Patienten der Gruppen *FFH Bruder* und *FFH Vater*, bei denen ein erstgradiger Verwandter an Prostatakarzinom verstorben war, hatten nach 10 Jahren seltener einen biochemischen Progress mit Raten von 66,2 % respektive 67,2 %, als Patienten der Gruppe *NFFH*, bei denen kein Verwandter an Prostatakarzinom verstorben war, mit 60,6 %. Patienten, bei denen nur Brüder erkrankt waren (*NMTM*), hatten in etwa gleich häufig einen biochemischen Progress wie Patienten, bei denen (auch) der Vater erkrankt war (*MTM*), mit Raten von 61,1 % bzw. 62,3 %.

Es existieren keine vergleichbaren Studien, die das biochemisch progressfreie Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit von letalem Prostatakarzinom in der Familienanamnese untersucht haben. Die folgenden Studien hatten das Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie ohne Berücksichtigung der Familienanamnese zum Gegenstand:

Isbarn et al. (*Isbarn et al., 2010*) untersuchten das biochemisch progressfreie und das Gesamtüberleben nach radikaler Prostatovesikulektomie von 436 Patienten, die zwischen 1992 und 1997 an der Martini-Klinik, Hamburg und am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, operiert wurden. Das mediane Follow-up lag bei 12 Monaten. Die 10-Jahres-Rate für das biochemisch progressfreie Überleben lag bei 60,0 %. Ein biochemisches Rezidiv war definiert als ein PSA-Wert von $> 0,1$ ng/ml mit weiterem Anstieg nach radikaler Prostatovesikulektomie.

Porter et al. (*Porter et al., 2006*) untersuchten das biochemisch progressfreie und das Gesamtüberleben nach radikaler Prostatovesikulektomie von 752 Patienten, die zwischen 1954 und 1994 am Virginia Mason Medical Center, Seattle, USA operiert wurden. Das mediane Follow-up lag bei 136,8 Monaten. Die 10-Jahres-Rate für das biochemisch progressfreie Überleben lag bei 71,2 %. Biochemischer Progress war definiert als ein PSA-Wert $> 0,1$ ng/ml.

Roehl et al. (*Roehl et al., 2004*) untersuchten das biochemisch progressfreie und das Gesamtüberleben nach radikaler Prostatovesikulektomie von 3.478 Patienten, die zwischen 1983 und 2003 an der Feinberg School of Medicine, Northwestern University, USA, von William J. Catalona operiert wurden. Das mediane Follow-up lag bei 65 Monaten. Die 10-Jahres-Rate für das biochemisch progressfreie Überleben lag bei 68,0 %. Biochemischer Progress war definiert als in mehreren Messungen dokumentierter PSA-Wert $> 0,2$ ng/ml, Lokalrezidiv oder Fernmetastasen.

Hull et al. (*Hull et al., 2002*) untersuchten das progressfreie und das Gesamtüberleben nach radikaler Prostatovesikulektomie von 1.000 Patienten, die zwischen 1983 und 1998 am Baylor College of Medicine, Houston, USA, von Peter T. Scardino operiert wurden. Das mediane Follow-up lag bei 53,2 Monaten. Die 10-Jahres-Rate für das progressfreie Überleben lag bei 75,0 %. Ein Progress war definiert als mehrfach gemessener PSA-Wert von $> 0,4$ ng/ml, Lokalrezidiv oder Fernmetastasen, außerdem durch Beginn einer adjuvanten Hormontherapie oder Radiatio.

Han et al. (*Han et al., 2001*) untersuchten das biochemisch progressfreie und das Gesamtüberleben nach radikaler Prostatovesikulektomie von 2.404 Patienten, die zwischen 1982 und 1999 von Patrick C. Walsh am Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA, operiert wurden. Das mediane Follow-up lag bei 75 Monaten. Die 10-Jahres-Rate für das biochemisch progressfreie Überleben lag bei 85,0 %. Ein isolierter biochemischer Progress war definiert als ein PSA-Wert $> 0,2$ ng/ml nach radikaler Prostatovesikulektomie. Die 10-Jahres-Rate für das gesamte progressfreie Überleben lag bei 75 %.

Die im Kollektiv der vorliegenden Arbeit beobachteten 10-Jahres-Raten für das biochemisch progressfreie Überleben lagen am unteren Rand der obigen Vergleichsstudien. Zu beachten ist jedoch, dass bis auf bei Isbarn et al. (*Isbarn et al., 2010*) in allen Studien US-amerikanische Kollektive zu Grunde gelegt wurden. Zu den Unterschieden s.o. 4.1 am Ende. Außerdem wurden die Patienten in renommierten Zentren mit hohen Fallzahlen behandelt, im Gegensatz zu den Patienten der vorliegenden Studie, die deutschlandweit in unterschiedlichsten

Kliniken operiert wurden. Schließlich sind die Definitionen des biochemischen Progresses nicht einheitlich. Es kann im Ergebnis davon ausgegangen werden, dass es sich bei den hier beobachteten 10-Jahres-Raten für das biochemisch progressfreie Überleben um annähernd vergleichbare Raten handelt.

Fraglich bleibt, wodurch die Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne letalem Prostatakarzinom in der Familienanamnese bedingt waren.

Denkbar wäre, das bessere progressfreie Überleben der Patienten mit letalem Prostatakarzinom in der Familienanamnese auf ein jüngeres Alter bei Diagnose zurückzuführen. Jedoch waren nur die Patienten der Gruppe *FFH Vater* bei Diagnose jünger als Patienten der Gruppe *NFFH*, Patienten der Gruppe *FFH Bruder* waren älter (s.o. 3.1.2, S. 31 ff.). Hier hatten aber auch Patienten der Gruppe *FFH Bruder* ein besseres progressfreies Überleben als Patienten der Gruppe *NFFH*.

Möglich wäre, dass Patienten mit letalem Prostatakarzinom in der Familienanamnese auf Grund psychologischer Belastung durch die Krankengeschichte der verstorbenen Angehörigen seltener an Nachsorgen teilnehmen, so dass seltener ein biochemischer Progress festgestellt wird. Es existieren allerdings bisher keine Studien, die das Nachsorgeverhalten nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit von letalem Prostatakarzinom in der Familienanamnese oder von einer positiven Familienanamnese untersucht haben. Umgekehrt erscheint auch eine häufigere Nachsorgeteilnahme dieser Patienten möglich.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit wäre, dass es sich bei der Erkrankung der Patienten mit letalem Prostatakarzinom in der Familienanamnese um einen weniger aggressiven Tumor handelt, der seltener zu Rezidiven neigt. Das erscheint paradox, da Angehörige an diesem Tumor verstorben sind. Außerdem haben diese Patienten annähernd gleiche karzinomspezifische Überlebensraten (s.o. 3.2.2, S. 43 ff.).

Unwahrscheinlich erscheint auch ein Progress ohne PSA-Anstieg, wie er für Einzelfälle in älteren Arbeiten dokumentiert wurde (*Goldrath and Messing, 1989; Takayama et al., 1992*).

Plausibler ist die Möglichkeit, dass es sich bei der Erkrankung der Patienten mit letalem Prostatakarzinom in der Familienanamnese um eine aggressivere Tumorform mit einer anderen Tumorbilogie handelt. Diese Patienten könnten seltener zu (Lokal-)Rezidiven neigen. Wenn es dann aber zu einem Progress kommt, könnte dieser eher systemisch und letal sein. Das würde auch die Unterschiede zwischen dieser Arbeit und Hemminki et al. (*Hemminki et al., 2011*) (s.u. 4.3.2, S. 69 ff.) erklären: In vorliegender Arbeit hatten Patienten mit letalem Prostatakarzinom in der Familienanamnese ein vergleichbares karzinomspezifisches Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie wie Patienten mit an Prostatakarzinom erkrankten Angehörigen (s.o. 3.2.2, S. 43 ff.), bei Hemminki et al. (*Hemminki et al., 2011*) hatten Patienten ohne Berücksichtigung der Therapieform bei an Prostatakarzinom verstorbenen Vätern ein höheres Risiko, selber an Prostatakarzinom zu versterben.

Zusammenfassend gibt es also auf Grund der hier gefundenen Ergebnisse Hinweise, dass Patienten mit letalem Prostatakarzinom in der Familienanamnese von einer Tumorform betroffen sind, die seltener zu Rezidiven neigt, dann aber aggressiver ist.

4.3.2 Karzinomspezifisches Überleben

Die Überlebensraten der nach Familienanamnese stratifizierten Gruppen zeigten - bei sehr wenigen Ereignissen in den Gruppen *FFH Vater* und *FFH Bruder* - keine wesentlichen Unterschiede und lagen nach 10 Jahren bei 98,5 % (*FFH Vater*), 94,8 % (*FFH Bruder*) und 94,9 % (*NFFH*). Auch die Überlebensraten der nach Vererbungsmodus verglichenen Gruppen waren nach 10 Jahren annähernd gleich mit 95,1 % in der Gruppe *NMTM* und 95,7 % in der Gruppe *MTM*.

Auch hier existieren keine direkt vergleichbaren Studien zum karzinomspezifischen Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie bei letalem Prostatakarzinom in der Familienanamnese. Die folgenden Arbeiten hatten das Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie ohne Berücksichtigung der Familienanamnese zum Gegenstand:

Bill-Axelsson et al. (*Bill-Axelsson et al., 2014*) untersuchten in einer prospektiven Studie das Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie im Vergleich zum Überleben bei einer bloßen Überwachung des Prostatakarzinoms (Watchful Waiting) an 695 schwedischen, finnischen und isländischen Männern, die von 1989 bis 1999 die Diagnose Prostatakarzinom erhalten hatten. Das mediane Follow-up lag bei 153 Monaten. Die 15-Jahres-Rate für das karzinomspezifische Überleben der 347 Studienteilnehmer nach radikaler Prostatovesikulektomie lag bei 85,4 %.

Wilt et al. (*Wilt et al., 2012*) untersuchten in einer prospektiven Studie das Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie im Vergleich zum Überleben bei bloßer Überwachung des Prostatakarzinoms an 731 US-amerikanischen Männern, bei denen von 1994 bis 2002 ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde. Das mediane Follow-up lag bei 120 Monaten. Die 12-Jahres-Rate für das karzinomspezifische Überleben der 364 Studienteilnehmer, die sich einer radikalen Prostatovesikulektomie unterzogen hatten, lag bei 95,6 %.

Stephenson et al. (*Stephenson et al., 2009*) untersuchten das karzinomspezifische Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie von 6.398 Patienten, die zwischen 1987 und 2005 am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA, und

am Baylor College, Houston, USA, operiert wurden. Das mediane Follow-up lag bei 48 Monaten. Die 15-Jahres-Rate für das karzinomspezifische Überleben lag bei 88,0 %.

Von den oben unter 4.3.1, S. 65 ff. erwähnten Studien fanden Isbarn et al. (*Isbarn et al., 2010*) 10-Jahres-Raten für das karzinomspezifische Überleben von 94,0 %, Porter et al. (*Porter et al., 2006*) von 96,0 %, Roehl et al. (*Roehl et al., 2004*) von 97,0 %, Hull et al. (*Hull et al., 2002*) von 97,6 % und Han et al. (*Han et al., 2001*) von 96,0 %. Insoweit waren die in der vorliegenden Arbeit gefundenen 10-Jahres-Raten für das karzinomspezifische Überleben mit ungefähr 95,0 % vergleichbar zu den obigen Studien.

Ein Überlebensvorteil für Patienten mit an Prostatakarzinom verstorbenen Angehörigen durch frühere Screeningteilnahme ist nach den hier gefundenen Ergebnissen nicht gegeben: Letales Prostatakarzinom in der Familienanamnese führt nicht zu einer früheren Screeningteilnahme (s.o. 4.2.1, S. 56 ff.), und selbst wenn man dies unterstellen würde, könnte man mit Ilic et al. (*Ilic et al., 2013*) (s.o. 1, S. 5 ff.) nicht davon ausgehen, dass damit ein Überlebensvorteil verbunden wäre.

Hemminki et al. (*Hemminki et al., 2011*) untersuchten das Risiko für Nachkommen, bei letalem Karzinom in der Elterngeneration an identischem Karzinom zu erkranken, im Vergleich zum Risiko, ebenfalls an diesem Karzinom zu versterben, für 10 Krebsarten anhand des schwedischen Familien-Krebs-Registers und des schwedischen Todesursachen-Registers. Die in die Studie eingeschlossenen Männer der Nachkommengeneration waren nach 1932 geboren und zum Zeitpunkt der Analyse maximal 74 Jahre alt. Krebsdiagnosen sowohl für die Eltern- als auch für die Nachkommengeneration wurden von 1958 bis 2006 berücksichtigt. Es wurden nur Männer eingeschlossen, deren Väter bis 2006 verstorben waren. 359 Männer hatten eine positive Familienanamnese für Prostatakarzinom, davon 206 für letales Prostatakarzinom. Patienten, deren Vater an Prostatakarzinom verstorben war, hatten ein 1,3-fach erhöhtes Risiko, ebenfalls an Prostatakarzinom zu versterben, im Vergleich zu Patienten, die eine positive Familienanamnese ohne letales Prostatakarzinom hatten.

Das steht scheinbar im Widerspruch zu den hier gefundenen Ergebnissen, wonach Patienten mit letalem Prostatakarzinom in der Familienanamnese kein geringeres karzinomspezifisches Überleben hatten. Es bestehen jedoch wesentliche Unterschiede zwischen Hemminki et al. (*Hemminki et al., 2011*) und dieser Arbeit. Zunächst war diese Arbeit auf Patienten beschränkt, die eine radikale Prostatovesikulektomie erhalten hatten. Dadurch erfolgt eine Selektion der Patienten sowohl hinsichtlich Tumorstadium (Organbegrenztheit) als auch hinsichtlich weiterer Lebenserwartung (Komorbiditäten) (s.o. 2.2.1, S. 15 ff.). Außerdem wurden hier für die Familienanamnese auch Brüder berücksichtigt. Schließlich war für den Einschluss in dieses Studienkollektiv nicht Voraussetzung, dass alle erstgradigen Verwandten verstorben waren. In die Gruppe *NFFH* wurden Patienten eingeschlossen, die an Prostatakarzinom erkrankte, aber noch lebende Angehörige hatten, von denen nicht sicher war, ob sie an Prostatakarzinom versterben. Dadurch ist diese Gruppe nicht scharf von den Gruppen mit letalem Prostatakarzinom in der Familienanamnese abgegrenzt. Eine mögliche Schlussfolgerung aus den unterschiedlichen Ergebnissen zwischen Hemminki et al. (*Hemminki et al., 2011*) und vorliegender Arbeit könnte sein, dass Patienten mit letalem Prostatakarzinom in der Familienanamnese zwar ein höheres Risiko haben, ebenfalls an Prostatakarzinom zu versterben, aber von einer Therapie mittels radikaler Prostatovesikulektomie stärker profitieren als Patienten mit einer positiven Familienanamnese ohne letales Prostatakarzinom, da das karzinomspezifische Langzeitüberleben sich nicht unterscheidet.

Zusammenfassend haben Patienten mit letalem Prostatakarzinom in der Familienanamnese möglicherweise eine aggressivere Tumorform, die aber bei Behandlung durch radikale Prostatovesikulektomie nicht das karzinomspezifische Überleben beeinträchtigt.

4.4 Schlussfolgerungen

Innerhalb der nach Familienanamnese stratifizierten Patientengruppen zeigten sich in klinischen und histopathologischen Merkmalen als statistisch signifikant ($P \leq 0,05$) angesehene Unterschiede in den Merkmalen Alter, pathologisches T-Stadium, Grading und der adjuvanten Hormontherapie. Diese Unterschiede lassen sich am ehesten auf ein unterschiedliches Screeningverhalten von Patienten mit erkrankten Vätern im Vergleich zu Patienten mit erkrankten Brüdern zurückführen. Letales Prostatakarzinom in der Familienanamnese scheint insoweit unerheblich zu sein.

Auch innerhalb der nach einem möglichen Vererbungsmodus stratifizierten Patientengruppen zeigten sich als statistisch signifikant ($P \leq 0,05$) angesehene Unterschiede in klinischen und histopathologischen Merkmalen hinsichtlich Alter, PSA-Wert und Gleason-Score aus dem Prostektomieresektat. Auch diese Unterschiede lassen sich am ehesten durch ein unterschiedliches Screeningverhalten von Patienten mit erkrankten Vätern im Vergleich zu Patienten mit erkrankten Brüdern zurückführen.

Auf Grund der hier gefundenen Ergebnisse gibt es Hinweise, dass Patienten mit letalem Prostatakarzinom in der Familienanamnese von einer Tumorform betroffen sein könnten, die seltener zu Rezidiven neigt, dann aber aggressiver ist, jedoch bei Behandlung durch radikale Prostatovesikulektomie nicht das karzinomspezifische Überleben beeinträchtigt.

Als Limitation dieser Studie ist, wie bei allen Studien mit einer (jedenfalls teilweise) retrospektiven Datenerfassung, auch hier eine Verzerrung der Ergebnisse (recall bias) bei der Erhebung der Familienanamnese möglich. Zumindest für die Familienanamnese hinsichtlich an Prostatakarzinom erkrankter Angehöriger wurde jedoch ein Großteil der berichteten Erkrankungsfälle durch histopathologische Daten bestätigt, da Angehörige für genetische Studien kontaktiert und in das nationale Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ aufgenommen wurden. Auch die Todesursache Prostatakarzinom beruhte auf Angaben von Patienten und von Angehörigen. Die Angaben von Angehörigen konnten an Hand vorhandener Daten der Patienten validiert werden (s.o. 2.1.4, S. 14), jedoch bestand keine Möglichkeit,

Angaben von Patienten über die Todesursachen von Angehörigen nachzuprüfen. Fraglich ist aber, ob die Feststellung der Todesursache im Rahmen der ärztlichen Leichenschau validere Ergebnisse liefert: Nach Madea et Rothschild (*Madea and Rothschild, 2010*) kommt es in fast der Hälfte der Fälle zu einer Diskrepanz zwischen Leichenschau- und Obduktionsdiagnose in Deutschland.

In diese Studie wurden auch Patienten eingeschlossen, die an Prostatakarzinom erkrankte Angehörige hatten, die noch nicht verstorben waren. Da nicht klar war, ob diese Angehörigen noch an Prostatakarzinom versterben, war die Abgrenzung zwischen den Gruppen *NFFH* und *FFH Vater* bzw. *FFH Bruder* unscharf. Auf der anderen Seite wäre das Gesamtkollektiv erheblich kleiner geworden, wenn alle Patienten mit lebenden erkrankten Angehörigen ausgeschlossen worden wären.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 3.335 Patienten aus der Datenbank des nationalen Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom“ nach radikaler Prostatovesikulektomie mit mindestens einem ebenfalls an Prostatakarzinom erkrankten erstgradigen Verwandten entsprechend der Familienanamnese für letales Prostatakarzinom (nur Vater, auch Bruder oder kein Angehöriger an Prostatakarzinom verstorben) und Vererbung (väterlicherseits, d.h. Vater erkrankt oder mütterlicherseits, d.h. nur Brüder erkrankt) in Subgruppen verglichen. Vergleichsparameter waren Alter bei OP, PSA-Wert bei Diagnose, pathologische TNM-Klassifikation, Status der chirurgischen Resektionsränder, Tumor-Grading und adjuvante Therapie sowie das biochemisch progressfreie und das tumorspezifische Überleben.

Zwischen den nach der Familienanamnese für letales Prostatakarzinom stratifizierten Patientengruppen zeigten sich statistisch signifikante ($P \leq 0,05$) Unterschiede in den Merkmalen Alter bei OP, pathologisches T-Stadium, Grading und der adjuvanten Hormontherapie. Patienten mit an Prostatakarzinom verstorbenen Vätern (Gruppe *FFH Vater*) waren jünger und hatten bessere klinische und histopathologische Parameter als Patienten ohne an Prostatakarzinom verstorbenen erstgradige Verwandte der Gruppe *NFFH*. Patienten mit an Prostatakarzinom verstorbenen Brüdern (Gruppe *FFH Bruder*) hatten schlechtere Parameter. Diese Unterschiede erscheinen am ehesten bedingt durch ein unterschiedliches Screeningverhalten von Patienten mit erkrankten Vätern im Vergleich zu Patienten mit erkrankten Brüdern: Patienten, die auf Grund der Erkrankung eines Angehörigen an Screeninguntersuchungen teilnehmen, sind zum Zeitpunkt der Prostatakarzinomdiagnose des Vaters jünger als zum Zeitpunkt der Diagnose des Bruders. Letales Prostatakarzinom in der Familienanamnese scheint insoweit unerheblich zu sein.

Auch innerhalb der nach einem möglichen Vererbungsmodus stratifizierten Patientengruppen zeigten sich statistisch signifikante ($P \leq 0,05$) Unterschiede in klinischen und histopathologischen Merkmalen hinsichtlich Alter, PSA-Wert und Gleason-Score aus dem Prostektomieerektat. Patienten mit an Prostatakarzinom erkrankten Vätern, bei denen eine Vererbung väterlicherseits nahe lag (Gruppe *MTM*), waren jünger und hatten bessere klinische und histopathologische Parameter als Patienten, bei denen nur Brüder an Prostatakarzinom erkrankt waren, bei denen eine Vererbung mütterlicherseits nahe lag (Gruppe *NMTM*). Auch diese Unterschiede lassen sich am ehesten durch ein unterschiedliches Screeningverhalten von Patienten mit erkrankten Vätern im Vergleich zu Patienten mit erkrankten Brüdern zurückführen.

Auf Grund der hier gefundenen Ergebnisse erscheint es möglich, dass Patienten mit letalem Prostatakarzinom in der Familienanamnese von einer Tumorform betroffen sind, die seltener zu Rezidiven neigt, dann aber aggressiver ist, jedoch bei Behandlung durch radikale Prostatovesikulektomie nicht das karzinomspezifische Überleben beeinträchtigt. Insoweit könnten Patienten mit an Prostatakarzinom verstorbenen erstgradigen Verwandten von einer radikalen Prostatovesikulektomie stärker profitieren als Patienten mit lediglich an Prostatakarzinom erkrankten Angehörigen. Daher ist die Gruppe der Patienten mit letalem Prostatakarzinom in der Familienanamnese für weitere genetische und molekularpathologische Untersuchungen prädestiniert.

Letales Prostatakarzinom in der Familienanamnese und Vererbungsmodus waren keine unabhängigen Prognosefaktoren für das biochemisch progressfreie und das karzinomspezifische Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie. Allein durch an Prostatakarzinom verstorbene Angehörige hatten Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie kein erhöhtes Risiko für einen biochemischen Progress und kein erhöhtes Risiko, ebenfalls an Prostatakarzinom zu versterben. Eine intensivere Tumornachsorge erscheint für diese Patientengruppe daher nicht angezeigt und es gibt keine Anhaltspunkte, dass diese Patienten von einer sofortigen adjuvanten Therapie, unabhängig von weiteren klinischen und histopathologischen Parametern, profitieren könnten.

Als Ausblick für die Zukunft wäre die Einrichtung eines deutschlandweiten Tumorregisters für die weitere epidemiologische Klärung des familiären Prostatakarzinoms wünschenswert. Durch das Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz vom 01.02.2013 wurde insoweit ein erster Grundstein dafür gelegt. Neben einer zügigen Umsetzung sollten darüber hinaus auch klinische und histopathologische Daten der jeweiligen Krebspatienten sowie eine Familienanamnese über mehrere Generationen erfasst werden.

Literaturverzeichnis

Agalliu I, Leanza SM, Smith L, Trent JM, Carpten JD, Bailey-Wilson JE, Burk RD (2010) Contribution of HPC1 (RNASEL) and HPCX variants to prostate cancer in a founder population. *The Prostate* 70:1716-1727.

Ahn J, Moslehi R, Weinstein SJ, Snyder K, Virtamo J, Albanes D (2008) Family history of prostate cancer and prostate cancer risk in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC) Study. *International journal of cancer Journal international du cancer* 123:1154-1159.

Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Berndt SI, Conti DV, Schumacher F, Han Y, Benlloch S, Hazelett DJ, Wang Z, Saunders E, Leongamornlert D, Lindstrom S, Jugurnauth-Little S, Dadaev T, Tymrakiewicz M, Stram DO, Rand K, Wan P, Stram A, Sheng X, Pooler LC, Park K, Xia L, Tyrer J, Kolonel LN, Le Marchand L, Hoover RN, Machiela MJ, Yeager M, Burdette L, Chung CC, Hutchinson A, Yu K, Goh C, Ahmed M, Govindasami K, Guy M, Tammela TLJ, Auvinen A, Wahlfors T, Schleutker J, Visakorpi T, Leinonen KA, Xu J, Aly M, Donovan J, Travis RC, Key TJ, Siddiq A, Canzian F, Khaw K-T, Takahashi A, Kubo M, Pharoah P, Pashayan N, Weischer M, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Klarskov P, Roder MA, Iversen P, Thibodeau SN, McDonnell SK, Schaid DJ, Stanford JL, Kolb S, Holt S, Knudsen B, Coll AH, Gapstur SM, Diver WR, Stevens VL, Maier C, Luedeke M, Herkommer K, Rinckleb AE, Strom SS, Pettaway C, Yeboah ED, Tettey Y, Biritwum RB, Adjei AA, Tay E, Truelove A, Niwa S, Chokkalingam AP, Cannon-Albright L, Cybulski C, Wokolorczyk D, Kluzniak W, Park J, Sellers T, Lin H-Y, Isaacs WB, Partin AW, Brenner H, Dieffenbach AK, Stegmaier C, Chen C, Giovannucci EL, Ma J, Stampfer M, Penney KL, Mucci L, John EM, Ingles SA, Kittles RA, Murphy AB, Pandha H, Michael A, Kierzek AM, Blot W, Signorello LB, Zheng W, Albanes D, Virtamo J, Weinstein S, Nemesure B, Carpten J, Leske C, Wu S-Y, Hennis A, Kibel AS, Rybicki BA, Neslund-Dudas C, Hsing AW, Chu L, Goodman PJ, Klein EA, Zheng SL, Batra J, Clements J, Spurdle A, Teixeira MR, Paulo P, Maia S, Slavov C, Kaneva R, Mitev V, Witte JS, Casey G, Gillanders EM, Seminara D, Riboli E, Hamdy FC, Coetzee GA, Li Q, Freedman ML, Hunter DJ, Muir K, Gronberg H, Neal DE, Southey M, Giles GG, Severi G, The B, Prostate Cancer Cohort C, The PC, The CC, The G-ONEC, Cook MB, Nakagawa H, Wiklund F, Kraft P, Chanock SJ, Henderson BE, Easton DF, Eeles RA, Haiman CA (2014) A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nature genetics advance online publication*.

Allott EH, Masko EM, Freedland SJ (2013) Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *European urology* 63:800-809.

American Cancer Society (2014) American Cancer Society recommendations for prostate cancer early detection.

<http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/moreinformation/prostatecancerearlydetection/prostate-cancer-early-detection-acr-recommendations>
(zuletzt abgerufen am 10.12.2014).

American Urological Association (AUA) (2014) Early detection of prostate cancer: AUA guideline.
<https://http://www.auanet.org/education/guidelines/prostate-cancer-detection.cfm>
(zuletzt abgerufen am 10.12.2014).

Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hsing AW, Izmirlian G, Pinsky PF, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC (2012) Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *Journal of the National Cancer Institute* 104:125-132.

Armitage P, Doll R (1954) The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *British journal of cancer* 8:1-12.

Azzouzi AR, Valeri A, Cormier L, Fournier G, Mangin P, Cussenot O (2003) Familial prostate cancer cases before and after radical prostatectomy do not show any aggressiveness compared with sporadic cases. *Urology* 61:1193-1197.

Baffoe-Bonnie AB, Kiemeny LA, Beaty TH, Bailey-Wilson JE, Schnell AH, Sigvaldason H, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, Tulinius H (2002) Segregation analysis of 389 Icelandic pedigrees with Breast and prostate cancer. *Genetic epidemiology* 23:349-363.

Baffoe-Bonnie AB, Smith JR, Stephan DA, Schleutker J, Carpten JD, Kainu T, Gillanders EM, Matikainen M, Teslovich TM, Tammela T, Sood R, Balshem AM, Scarborough SD, Xu J, Isaacs WB, Trent JM, Kallioniemi OP, Bailey-Wilson JE (2005) A major locus for hereditary prostate cancer in Finland: localization by linkage disequilibrium of a haplotype in the HPCX region. *Human genetics* 117:307-316.

Bailey-Wilson JE, Childs EJ, Cropp CD, Schaid DJ, Xu J, Camp NJ, Cannon-Albright LA, Farnham JM, George A, Powell I, Carpten JD, Giles GG, Hopper JL, Severi G, English DR, Foulkes WD, Maehle L, Moller P, Eeles R, Easton D, Guy M, Edwards S, Badzioch MD, Whittemore AS, Oakley-Girvan I, Hsieh CL, Dimitrov L, Stanford JL, Karyadi DM, Deutsch K, McIntosh L, Ostrander EA, Wiley KE, Isaacs SD, Walsh PC, Thibodeau SN, McDonnell SK, Hebring S, Lange EM, Cooney KA, Tammela TL, Schleutker J, Maier C, Bochum S, Hoegel J, Gronberg H, Wiklund F, Emanuelsson M, Cancel-Tassin G, Valeri A, Cussenot O, Isaacs WB (2012) Analysis of Xq27-28 linkage in the international consortium for prostate cancer genetics (ICPCG) families. *BMC medical genetics* 13:46.

Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh PC, Carmichael MJ, Epstein JI (1995) Pathological features of hereditary prostate cancer. *The Journal of urology* 153:987-992.

Bauer JJ, Srivastava S, Connelly RR, Sesterhenn IA, Preston DM, McLeod DG, Moul JW (1998) Significance of familial history of prostate cancer to traditional prognostic variables, genetic biomarkers, and recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 51:970-976.

Beebe-Dimmer JL, Wood DP, Jr., Gruber SB, Chilson DM, Zuhlke KA, Claeys GB, Cooney KA (2004) Risk perception and concern among brothers of men with prostate carcinoma. *Cancer* 100:1537-1544.

Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Andren O, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE (2014) Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine* 370:932-942.

Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, Teillac P, Tunn UW (2004) Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *International journal of clinical practice* 58:382-390.

Bochum S, Paiss T, Vogel W, Herkommer K, Hautmann R, Haeussler J (2002) Confirmation of the prostate cancer susceptibility locus HPCX in a set of 104 German prostate cancer families. *The Prostate* 52:12-19.

Bock CH, Peyser PA, Gruber SB, Bonnell SE, Tedesco KL, Cooney KA (2003) Prostate cancer early detection practices among men with a family history of disease. *Urology* 62:470-475.

Bova GS, Partin AW, Isaacs SD, Carter BS, Beaty TL, Isaacs WB, Walsh PC (1998) Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. *The Journal of urology* 160:660-663.

Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K (2008) Age of onset in familial cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 19:2084-2088.

Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K (2009) Age at diagnosis and age at death in familial prostate cancer. *The oncologist* 14:1209-1217.

Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K (2010) Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members. *European urology* 58:275-280.

Bratt O, Damber JE, Emanuelsson M, Kristoffersson U, Lundgren R, Olsson H, Gronberg H (2000) Risk perception, screening practice and interest in genetic testing among unaffected men in families with hereditary prostate cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 36:235-241.

Bruner DW, Moore D, Parlanti A, Dorgan J, Engstrom P (2003) Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer Journal international du cancer* 107:797-803.

Bullock MJ, Srigley JR, Klotz LH, Goldenberg SL (2002) Pathologic effects of neoadjuvant cyproterone acetate on nonneoplastic prostate, prostatic intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma: a detailed analysis of radical prostatectomy specimens from a randomized trial. *The American journal of surgical pathology* 26:1400-1413.

Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC (1992) Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89:3367-3371.

Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC (1993) Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *The Journal of urology* 150:797-802.

Chen YC, Page JH, Chen R, Giovannucci E (2008) Family history of prostate and breast cancer and the risk of prostate cancer in the PSA era. *The Prostate* 68:1582-1591.

Cheng L, Sebo TJ, Slezak J, Pisansky TM, Bergstralh EJ, Neumann RM, Iczkowski KA, Zincke H, Bostwick DG (1998) Predictors of survival for prostate carcinoma patients treated with salvage radical prostatectomy after radiation therapy. *Cancer* 83:2164-2171.

Conlon EM, Goode EL, Gibbs M, Stanford JL, Badzioch M, Janer M, Kolb S, Hood L, Ostrander EA, Jarvik GP, Wijsman EM (2003) Oligogenic segregation analysis of hereditary prostate cancer pedigrees: evidence for multiple loci affecting age at onset. *International journal of cancer Journal international du cancer* 105:630-635.

Cormier L, Reid K, Kwan L, Litwin MS (2003) Screening behavior in brothers and sons of men with prostate cancer. *The Journal of urology* 169:1715-1719.

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Kaplan I, Beard CJ, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A, Coleman CN (1999) Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 17:168-172.

Dale W, Hemmerich J, Meltzer D (2007) Extending the validity of the Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer (MAX-PC) at the time of prostate biopsy in a racially-mixed population. *Psycho-oncology* 16:493-498.

Dennis LK, Dawson DV (2002) Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 13:72-79.

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (2009) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms.

http://www.dgu.de/fileadmin/MDB/PDF/S3_LL_PCa_-110331_Version1.03.pdf
(zuletzt abgerufen am 10.12.2014).

Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL (2005) The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology* 29:1228-1242.

Epstein JI, Sauvageot J (1997) Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of postoperative progression? *The Journal of urology* 157:241-243.

Farnham JM, Camp NJ, Swensen J, Tavtigian SV, Albright LA (2005) Confirmation of the HPCX prostate cancer predisposition locus in large Utah prostate cancer pedigrees. *Human genetics* 116:179-185.

Froehner M, Koch R, Litz RJ, Hakenberg OW, Wirth MP (2012) Which patients are at the highest risk of dying from competing causes ≤ 10 years after radical prostatectomy? *BJU international* 110:206-210.

Garber JE, Offit K (2005) Hereditary cancer predisposition syndromes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23:276-292.

Gleason DF (1966) Classification of prostatic carcinomas. *Cancer chemotherapy reports Part 1* 50:125-128.

Gleason DF (1992) Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Human pathology* 23:273-279.

Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH (1994) Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *Journal of the National Cancer Institute* 86:1600-1608.

Goldrath DE, Messing EM (1989) Prostate specific antigen: not detectable despite tumor progression after radical prostatectomy. *The Journal of urology* 142:1082-1084.

Gong G, Oakley-Girvan I, Wu AH, Kolonel LN, John EM, West DW, Felberg A, Gallagher RP, Whittemore AS (2002) Segregation analysis of prostate cancer in 1,719 white, African-American and Asian-American families in the United States and Canada. *Cancer causes & control : CCC* 13:471-482.

Gong Z, Kristal AR, Schenk JM, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM (2009) Alcohol consumption, finasteride, and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer* 115:3661-3669.

Gronberg H, Damber L, Damber JE, Iselius L (1997a) Segregation analysis of prostate cancer in Sweden: support for dominant inheritance. *American journal of epidemiology* 146:552-557.

Gronberg H, Damber L, Tavelin B, Damber JE (1998) No difference in survival between sporadic, familial and hereditary prostate cancer. *British journal of urology* 82:564-567.

Gronberg H, Isaacs SD, Smith JR, Carpten JD, Bova GS, Freije D, Xu J, Meyers DA, Collins FS, Trent JM, Walsh PC, Isaacs WB (1997b) Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. *Jama* 278:1251-1255.

Gudmundsson J, Sulem P, Manolescu A, Amundadottir LT, Gudbjartsson D, Helgason A, Rafnar T, Bergthorsson JT, Agnarsson BA, Baker A, Sigurdsson A, Benediktsdottir KR, Jakobsdottir M, Xu J, Blondal T, Kostic J, Sun J, Ghosh S, Stacey SN, Mouy M, Saemundsdottir J, Backman VM, Kristjansson K, Tres A, Partin AW, Albers-Akkers MT, Godino-Ivan Marcos J, Walsh PC, Swinkels DW, Navarrete S, Isaacs SD, Aben KK, Graif T, Cashy J, Ruiz-Echarri M, Wiley KE, Suarez BK, Witjes JA, Frigge M, Ober C, Jonsson E, Einarsson GV, Mayordomo JI, Kiemeny LA, Isaacs WB, Catalona WJ, Barkardottir RB, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Stefansson K (2007) Genome-wide association study identifies a second prostate cancer susceptibility variant at 8q24. *Nature genetics* 39:631-637.

Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC (2001) Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *The Urologic clinics of North America* 28:555-565.

Helpap B (1998) [Prognostic factors of prostatic carcinoma]. *Der Pathologe* 19:42-52.

Helpap B, Bocking A, Dhom G, Faul P, Kastendieck H, Leistenschneider W, Muller HA (1985) [Classification, histological and cytological grading and assessment of regression grading in prostatic carcinomas. A recommendation of the Pathologic-Urological Task Force on Prostatic Carcinoma]. *Der Pathologe* 6:3-7.

Helpap B, Egevad L (2007) [The value of the modified Gleason grading system of prostate adenocarcinoma in routine urological diagnostics]. *Der Urologe Ausg A* 46:59-62.

Hemminki K, Sundquist J, Bermejo JL (2008) How common is familial cancer? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 19:163-167.

Hemminki K, Sundquist J, Brandt A (2011) Familial mortality and familial incidence in cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29:712-718.

Howard DH, Richardson LC, Thorpe KE (2009) Cancer screening and age in the United States and Europe. *Health affairs (Project Hope)* 28:1838-1847.

Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT (2002) Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *The Journal of urology* 167:528-534.

Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P (2013) Screening for prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 1:Cd004720.

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

Jacobsen PB, Lamonde LA, Honour M, Kash K, Hudson PB, Pow-Sang J (2004) Relation of family history of prostate cancer to perceived vulnerability and screening behavior. *Psycho-oncology* 13:80-85.

Johns LE, Houlston RS (2003) A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU international* 91:789-794.

Kaatsch P, Spix C, 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, Wittenberg 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*. Berlin: Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.

Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT (1999) Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 17:1499-1507.

Kicinski M, Vangronsveld J, Nawrot TS (2011) An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS one* 6:e27130.

Kjellman A, Akre O, Norming U, Tornblom M, Gustafsson O (2009) 15-year followup of a population based prostate cancer screening study. *The Journal of urology* 181:1615-1621; discussion 1621.

Knudson AG, Jr. (1971) Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 68:820-823.

Kupelian PA, Klein EA, Witte JS, Kupelian VA, Suh JH (1997a) Familial prostate cancer: a different disease? *The Journal of urology* 158:2197-2201.

Kupelian PA, Kupelian VA, Witte JS, Macklis R, Klein EA (1997b) Family history of prostate cancer in patients with localized prostate cancer: an independent predictor of treatment outcome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 15:1478-1480.

Kupelian PA, Reddy CA, Reuther AM, Mahadevan A, Ciezki JP, Klein EA (2006) Aggressiveness of familial prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 24:3445-3450.

Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Brousseau G, Chevrette E, Levesque J (2004) Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *The Prostate* 59:311-318.

Lange EM, Chen H, Brierley K, Perrone EE, Bock CH, Gillanders E, Ray ME, Cooney KA (1999) Linkage analysis of 153 prostate cancer families over a 30-cM region containing the putative susceptibility locus HPCX. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 5:4013-4020.

Lee KL, Marotte JB, Ferrari MK, McNeal JE, Brooks JD, Presti JC, Jr. (2005) Positive family history of prostate cancer not associated with worse outcomes after radical prostatectomy. *Urology* 65:311-315.

Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K (2000) Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *The New England journal of medicine* 343:78-85.

Lilja H (1985) A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *The Journal of clinical investigation* 76:1899-1903.

Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB (1987) Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *The Journal of clinical investigation* 80:281-285.

MacInnis RJ, Antoniou AC, Eeles RA, Severi G, Guy M, McGuffog L, Hall AL, O'Brien LT, Wilkinson RA, Dearnaley DP, Arden-Jones AT, Horwich A, Khoo VS, Parker CC, Huddart RA, McCredie MR, Smith C, Southey MC, Staples MP, English DR, Hopper JL, Giles GG, Easton DF (2010) Prostate cancer segregation analyses using 4390 families from UK and Australian population-based studies. *Genetic epidemiology* 34:42-50.

Madea B, Rothschild M (2010) The post mortem external examination: determination of the cause and manner of death. *Deutsches Arzteblatt international* 107:575-586; quiz 587-578.

Marotte JB, Ferrari MK, McNeal JE, Brooks JD, Presti JC, Jr. (2004) Time trends in pathologic features of radical prostatectomy--impact of family history. *Urologic oncology* 22:169-173.

Masko EM, Allott EH, Freedland SJ (2013) The relationship between nutrition and prostate cancer: is more always better? *European urology* 63:810-820.

Mazaris E, Tsiotras A (2013) Molecular pathways in prostate cancer. *Nephro-urology monthly* 5:792-800.

McDowell ME, Occhipinti S, Gardiner RA, Chambers SK (2013) Prevalence and predictors of cancer specific distress in men with a family history of prostate cancer. *Psycho-oncology* 22:2496-2504.

Miller SM, Diefenbach MA, Kruus LK, Watkins-Bruner D, Hanks GE, Engstrom PF (2001) Psychological and screening profiles of first-degree relatives of prostate cancer patients. *Journal of behavioral medicine* 24:247-258.

Monroe KR, Yu MC, Kolonel LN, Coetzee GA, Wilkens LR, Ross RK, Henderson BE (1995) Evidence of an X-linked or recessive genetic component to prostate cancer risk. *Nature medicine* 1:827-829.

Morganti G, Gianferrari L, Cresseri A, Arrigoni G, Lovati G (1956) Recherches clinico-statistiques et génétiques sur les néoplasies de la prostate. *Acta genetica et statistica medica* 6:304-305.

Mostofi FK (1975) Grading of prostatic carcinoma. *Cancer chemotherapy reports Part 1* 59:111-117.

Narain V, Tiguert R, Banerjee M, Grignon D, Wood DP, Powell IJ (2001) Biochemical recurrence after radical prostatectomy in black and white American men with a positive or negative family history of prostate cancer. *The Journal of urology* 165:474-477.

Narod SA, Dupont A, Cusan L, Diamond P, Gomez JL, Suburu R, Labrie F (1995) The impact of family history on early detection of prostate cancer. *Nature medicine* 1:99-101.

Nordling CO (1953) A new theory on cancer-inducing mechanism. *British journal of cancer* 7:68-72.

Nordstrom T, Aly M, Eklund M, Egevad L, Gronberg H (2014) A genetic score can identify men at high risk for prostate cancer among men with prostate-specific antigen of 1-3 ng/ml. *European urology* 65:1184-1190.

Pakkanen S, Baffoe-Bonnie AB, Matikainen MP, Koivisto PA, Tammela TL, Deshmukh S, Ou L, Bailey-Wilson JE, Schleutker J (2007) Segregation analysis of 1,546 prostate cancer families in Finland shows recessive inheritance. *Human genetics* 121:257-267.

Pakkanen S, Kujala PM, Ha N, Matikainen MP, Schleutker J, Tammela TL (2012) Clinical and histopathological characteristics of familial prostate cancer in Finland. *BJU international* 109:557-563.

Peters MA, Jarvik GP, Janer M, Chakrabarti L, Kolb S, Goode EL, Gibbs M, DuBois CC, Schuster EF, Hood L, Ostrander EA, Stanford JL (2001) Genetic linkage analysis of prostate cancer families to Xq27-28. *Human heredity* 51:107-113.

Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW (1999) Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. *The Journal of urology* 162:293-306.

Porter CR, Kodama K, Gibbons RP, Correa R, Jr., Chun FK, Perrotte P, Karakiewicz PI (2006) 25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series. *The Journal of urology* 176:569-574.

Price CP, Allard J, Davies G, Dawnay A, Duffy MJ, France M, Mandarino G, Ward AM, Patel B, Sibley P, Sturgeon C (2001) Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. *Annals of clinical biochemistry* 38:188-216.

Ries L, Eisner M, Kosary C, Hankey B, Miller B, Clegg L, Mariotto A, Feuer E, Edwards B (2004) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001, National Cancer Institute. Bethesda, MD.

Rodriguez C, Calle EE, Miracle-McMahill HL, Tatham LM, Wingo PA, Thun MJ, Heath CW, Jr. (1997) Family history and risk of fatal prostate cancer. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 8:653-657.

Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ (2004) Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *The Journal of urology* 172:910-914.

Roehl KA, Loeb S, Antenor JA, Corbin N, Catalona WJ (2006) Characteristics of patients with familial versus sporadic prostate cancer. *The Journal of urology* 176:2438-2442; discussion 2442.

Rohrmann S, Linseisen J, Allen N, Bueno-de-Mesquita HB, Johnsen NF, Tjonneland A, Overvad K, Kaaks R, Teucher B, Boeing H, Pischon T, Lagiou P, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Palli D, Krogh V, Tumino R, Ricceri F, Arguelles Suarez MV, Agudo A, Sanchez MJ, Chirlaque MD, Barricarte A, Larranaga N, Boshuizen H, van Kranen HJ, Stattin P, Johansson M, Bjartell A, Ulmert D, Khaw KT, Wareham NJ, Ferrari P, Romieu I, Gunter MJ, Riboli E, Key TJ (2013) Smoking and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *British journal of cancer* 108:708-714.

Roth A, Nelson CJ, Rosenfeld B, Warshowski A, O'Shea N, Scher H, Holland JC, Slovin S, Curley-Smart T, Reynolds T, Breitbart W (2006) Assessing anxiety in men with prostate cancer: further data on the reliability and validity of the Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer (MAX-PC). *Psychosomatics* 47:340-347.

Roumier X, Azzouzi R, Valeri A, Guillemin F, Fournier G, Cussenot O, Mangin P, Cormier L (2004) Adherence to an annual PSA screening program over 3 years for brothers and sons of men with prostate cancer. *European urology* 45:280-285; author reply 285-286.

Roupret M, Fromont G, Bitker MO, Gattegno B, Vallancien G, Cussenot O (2006) Outcome after radical prostatectomy in young men with or without a family history of prostate cancer. *Urology* 67:1028-1032.

Sacco E, Prayer-Galetti T, Pinto F, Ciaccia M, Fracalanza S, Betto G, Pagano F (2005) Familial and hereditary prostate cancer by definition in an Italian surgical series: clinical features and outcome. *European urology* 47:761-768.

Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Lofman O, Carlsson P (2011) Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ (Clinical research ed)* 342:d1539.

Schaid DJ, McDonnell SK, Blute ML, Thibodeau SN (1998) Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *American journal of human genetics* 62:1425-1438.

Schleutker J, Matikainen M, Smith J, Koivisto P, Baffoe-Bonnie A, Kainu T, Gillanders E, Sankila R, Pukkala E, Carpten J, Stephan D, Tammela T, Brownstein M, Bailey-Wilson J, Trent J, Kallioniemi OP (2000) A genetic epidemiological study of hereditary prostate cancer (HPC) in Finland: frequent HPCX linkage in families with late-onset disease. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 6:4810-4815.

Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Paez A, Maattanen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A (2012) Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *The New England journal of medicine* 366:981-990.

Shah M, Zhu K, Palmer RC, Wu H (2007) Family history of cancer and utilization of prostate, colorectal and skin cancer screening tests in U.S. men. *Preventive medicine* 44:459-464.

Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, Mantzoros CS (2000) Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 18:847-853.

Siddiqui SA, Sengupta S, Slezak JM, Bergstralh EJ, Zincke H, Blute ML (2006) Impact of familial and hereditary prostate cancer on cancer specific survival after radical retropubic prostatectomy. *The Journal of urology* 176:1118-1121.

Smith JR, Freije D, Carpten JD, Gronberg H, Xu J, Isaacs SD, Brownstein MJ, Bova GS, Guo H, Bujnovszky P, Nusskern DR, Damber JE, Bergh A, Emanuelsson M, Kallioniemi OP, Walker-Daniels J, Bailey-Wilson JE, Beaty TH, Meyers DA, Walsh PC, Collins FS, Trent JM, Isaacs WB (1996) Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science (New York, NY)* 274:1371-1374.

Spencer BA, Babey SH, Etzioni DA, Ponce NA, Brown ER, Yu H, Chawla N, Litwin MS (2006) A population-based survey of prostate-specific antigen testing among California men at higher risk for prostate carcinoma. *Cancer* 106:765-774.

Statistische Bundesamt Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). <http://www.gbe-bund.de> (zuletzt abgerufen am 10.12.2014).

Stephan C, Kopke T, Semjonow A, Lein M, Deger S, Schrader M, Miller K, Jung K (2009) Discordant total and free prostate-specific antigen (PSA) assays: does calibration with WHO reference materials diminish the problem? *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 47:1325-1331.

Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Yossepowitch O, Vickers AJ, Klein EA, Wood DP, Scardino PT (2009) Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27:4300-4305.

Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Dotan ZA, DiBlasio CJ, Reuther A, Klein EA, Kattan MW (2005) Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23:7005-7012.

Sweetman J, Watson M, Norman A, Bunstead Z, Hopwood P, Melia J, Moss S, Eeles R, Dearnaley D, Moynihan C (2006) Feasibility of familial PSA screening: psychosocial issues and screening adherence. *British journal of cancer* 94:507-512.

Takayama TK, Krieger JN, True LD, Lange PH (1992) Recurrent prostate cancer despite undetectable prostate specific antigen. *The Journal of urology* 148:1541-1542.

Thomas JA, 2nd, Gerber L, Moreira DM, Hamilton RJ, Banez LL, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Isaacs WB, Xu J, Freedland SJ (2012) Prostate cancer risk in men with prostate and breast cancer family history: results from the REDUCE study (R1). *Journal of internal medicine* 272:85-92.

Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Feng Z, Parnes HL, Coltman CA, Jr. (2006) Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Journal of the National Cancer Institute* 98:529-534.

UICC International Union against Cancer Hrsg. und übers. von Ch. Wittekind (2003) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Berlin: Springer.

Vadaparampil ST, Jacobsen PB, Kash K, Watson IS, Saloup R, Pow-Sang J (2004) Factors predicting prostate specific antigen testing among first-degree relatives of prostate cancer patients. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 13:753-758.

Valeri A, Azzouzi R, Drelon E, Delannoy A, Mangin P, Fournier G, Berthon P, Cussenot O (2000) Early-onset hereditary prostate cancer is not associated with specific clinical and biological features. *The Prostate* 45:66-71.

Valeri A, Briollais L, Azzouzi R, Fournier G, Mangin P, Berthon P, Cussenot O, Demenais F (2003) Segregation analysis of prostate cancer in France: evidence for autosomal dominant inheritance and residual brother-brother dependence. *Annals of human genetics* 67:125-137.

Verhage BA, Baffoe-Bonnie AB, Baglietto L, Smith DS, Bailey-Wilson JE, Beaty TH, Catalona WJ, Kiemenev LA (2001) Autosomal dominant inheritance of prostate cancer: a confirmatory study. *Urology* 57:97-101.

Vogelstein B, Kinzler KW (2004) Cancer genes and the pathways they control. *Nature medicine* 10:789-799.

Walsh PC, Partin AW, Epstein JI (1994) Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *The Journal of urology* 152:1831-1836.

Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, Gingrich JR, Wei JT, Gilhooly P, Grob BM, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Sharifi R, Blank W, Pandya P, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T (2012) Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine* 367:203-213.

Xu J, Meyers D, Freije D, Isaacs S, Wiley K, Nusskern D, Ewing C, Wilkens E, Bujnovszky P, Bova GS, Walsh P, Isaacs W, Schleutker J, Matikainen M, Tammela T, Visakorpi T, Kallioniemi OP, Berry R, Schaid D, French A, McDonnell S, Schroeder J, Blute M, Thibodeau S, Gronberg H, Emanuelsson M, Damber JE, Bergh A, Jonsson BA, Smith J, Bailey-Wilson J, Carpten J, Stephan D, Gillanders E, Amundson I, Kainu T, Freas-Lutz D, Baffoe-Bonnie A, Van Aucken A, Sood R, Collins F, Brownstein M, Trent J (1998) Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nature genetics* 20:175-179.

Xu J, Sun J, Kader AK, Lindstrom S, Wiklund F, Hsu FC, Johansson JE, Zheng SL, Thomas G, Hayes RB, Kraft P, Hunter DJ, Chanock SJ, Isaacs WB, Gronberg H (2009) Estimation of absolute risk for prostate cancer using genetic markers and family history. *The Prostate* 69:1565-1572.

Xu J, Sun J, Zheng SL (2013) Prostate cancer risk-associated genetic markers and their potential clinical utility. *Asian journal of andrology* 15:314-322.

Yeager M, Orr N, Hayes RB, Jacobs KB, Kraft P, Wacholder S, Minichiello MJ, Fearhead P, Yu K, Chatterjee N, Wang Z, Welch R, Staats BJ, Calle EE, Feigelson HS, Thun MJ, Rodriguez C, Albanes D, Virtamo J, Weinstein S, Schumacher FR, Giovannucci E, Willett WC, Cancel-Tassin G, Cussenot O, Valeri A, Andriole GL, Gelmann EP, Tucker M, Gerhard DS, Fraumeni JF, Jr., Hoover R, Hunter DJ, Chanock SJ, Thomas G (2007) Genome-wide association study of prostate cancer identifies a second risk locus at 8q24. *Nature genetics* 39:645-649.

Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H (2003) Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 97:1894-1903.

Zheng SL, Sun J, Wiklund F, Smith S, Stattin P, Li G, Adami HO, Hsu FC, Zhu Y, Balter K, Kader AK, Turner AR, Liu W, Bleecker ER, Meyers DA, Duggan D, Carpten JD, Chang BL, Isaacs WB, Xu J, Gronberg H (2008) Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer. *The New England journal of medicine* 358:910-919.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. J. E. Gschwend, Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, danke ich für die Möglichkeit, an seiner Klinik als Student der Ludwigs-Maximilians-Universität München meine Dissertation erstellen zu können.

Frau PD Dr. K. Herkommer MBA danke ich besonders für die Betreuung des Dissertationsvorhabens sowie die zügige Korrektur der Arbeit. Über das Dissertationsthema hinaus konnte ich viel über alle relevanten Aspekte des Prostatakarzinoms lernen sowie einen Einblick in den universitären Forschungsbetrieb erhalten.

Frau Prof. Dr. M. Kron und Frau S. Sander danke ich für die statistische Auswertung.

Frau H. Schulwitz danke ich für die EDV-mäßige Betreuung der Datenbank des nationalen Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom“.

Allen kooperierenden Urologen und Mitarbeitern der rekrutierenden Rehakliniken danke ich für ihre Mitarbeit.

Allen am nationalen Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ - zum Teil seit vielen Jahren - teilnehmenden Patienten und ihren Angehörigen danke ich besonders. Ohne die von ihnen zur Verfügung gestellten Daten wäre dieses einzigartige Projekt nicht möglich.

