

# TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

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

## **Karzinomspezifisches Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit von Alter und Familienanamnese bei Prostatakarzinomdiagnose**

Johannes Michael Stephan Brath

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. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Kathleen Herkommer  
2. Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend

Die Dissertation wurde am 14.03.2017 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.10.2017 angenommen.

***Für meine Familie und ihre bedingungslose Unterstützung***

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Einleitung .....	6
1.1. Fragestellung.....	17
2. Material und Methoden .....	19
2.1. Studiendesign.....	19
2.2. Nationale Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“ .....	19
2.3. Patientenrekrutierung durch Ersterhebungsbogen .....	20
2.4. Einteilung der Patienten .....	21
2.5. Klinische Daten.....	22
2.6. Einschlusskriterien.....	22
2.7. PSA-Wert .....	23
2.8. TNM-Klassifikation.....	25
2.9. Tumordifferenzierung .....	27
2.10. Nachsorge (Follow-up) .....	28
2.11. Überleben.....	29
2.11.1. Biochemisch-rezidivfreies Überleben.....	29
2.11.2. Karzinomspezifisches Überleben.....	29
2.12. Untersuchte Merkmale .....	30
2.13. Datenerfassung .....	31
2.14. Statistische Auswertung .....	32
3. Ergebnisse .....	33
3.1. Alter bei radikaler Prostatektomie.....	35
3.2. Status der Familienanamnese .....	36
3.3. PSA-Wert bei Diagnose.....	37
3.4. Klinisches Tumorstadium .....	39
3.5. Pathologisches Tumorstadium .....	40

3.6. Pathologischer Lymphknotenstatus.....	42
3.7. Pathologischer Gleason-Score.....	43
3.8. Pathologisches Grading.....	44
3.9. Follow-Up.....	46
3.10. Überleben.....	47
3.10.1. Biochemisch-rezidivfreies Überleben.....	47
3.10.2. Karzinomspezifisches Überleben.....	50
4. Diskussion.....	55
4.1. Alter bei radikaler Prostatektomie.....	55
4.2. Klinische und histopathologische Parameter.....	58
4.3. Überleben.....	65
5. Zusammenfassung.....	71
6. Literaturverzeichnis.....	74
7. Danksagung.....	85
8. Publikationen.....	86
8.1. Artikel.....	86
8.2. Kongressbeiträge.....	86
8.3. Abstracts.....	86

## Abkürzungsverzeichnis

BRFS	Biochemical recurrence-free survival
CSS	Cancer-specific survival
DRU	Digital-rektale Untersuchung
FDFH	First-degree family history
FH	family history
PC	Prostatakarzinom
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RP	Radikale Prostatektomie
SNFH	Strictly negative family history
TNM	Tumor, Nodus, Metastase
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

# 1. Einleitung

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland mit einem Anteil von 26,1% die häufigste Krebserkrankung bei Männern (Kaatsch et al., 2013). Laut Daten vom Krebsregisterzentrum des Robert-Koch-Instituts erkrankten im Jahr 2010 65.830 Männer neu. Die Prognose für 2014 lautet 70.100 Neuerkrankungen. Damit ist die absolute Zahl der Neuerkrankungen seit 1999 um 75% gestiegen. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate stieg bis zum Jahr 2003 und verläuft seitdem konstant. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag im Jahr 2010 bei 70 Jahren.

Laut der offiziellen Todesursachenstatistik ist das Prostatakarzinom für 10,8% aller Krebssterbefälle verantwortlich. 2010 verstarben 12.676 Männer an dieser Erkrankung. Damit steht das Prostatakarzinom bei den tödlich verlaufenden Tumorerkrankungen in Deutschland an dritter Stelle (Kaatsch et al., 2013). Häufiger sind Tod durch bösartige Tumoren von Lunge und Darm. Hieran versterben 24,9% bzw. 11,4%. Im Gegensatz zur altersstandardisierten Erkrankungsrate ist die altersstandardisierte Sterberate für das Prostatakarzinom schon seit Mitte der 1990er Jahre rückläufig.

Bray et al. verglichen 2010 die Inzidenz- und Mortalitätsraten von 37 europäischen Ländern (Bray, Lortet-Tieulent, Ferlay, Forman, & Auvinen, 2010). Hierbei zeigte sich ein leichter Zusammenhang zwischen Zunahme der Inzidenz in den späten 1990er Jahren und dem jetzt beobachteten Rückgang der Mortalitätsraten. Laut Autoren ist unklar, ob der Inzidenzanstieg mit einem real erhöhten Erkrankungsrisiko einhergeht oder ob in diesem Zeitraum durch die häufigere PSA-Bestimmung viele latente Prostatakarzinomerkrankungen diagnostiziert wurden (Bray et al., 2010). In den USA sammelt die American College of Surgeons Commission on Cancer seit 1976 jährlich Daten aus über 1.300 Tumorregistern und analysiert diese (Mettlin, Jones, & Murphy, 1993). Mettlin et al. analysierten mit diesen Daten das Tumorstadium und die Therapieform von 23.183 Prostatakarzinompatienten, bei denen die Diagnose im Jahr 1990 gestellt wurde (Mettlin et al., 1993). Danach verglichen sie die Ergebnisse mit schon publizierten Daten aus 1974 (n = 20.166) und 1984 (n = 14.687). Die

Häufigkeit von organbegrenztem Prostatakarzinom war zwischen 1974 und 1990 von 56,7% auf 67,0% angestiegen. Im Jahr 1984 wurden 8,9% aller Patienten radikal prostatektomiert. Dieser Anteil stieg im Jahr 1990 auf 21,4% an. Der Wert des am häufigsten vergebenen Gleason-Scores sank in diesem Zeitraum von 7 auf 5 (Mettlin et al., 1993). Diese Ergebnisse zeigen eine Verschiebung des Tumorstadiums beim Prostatakarzinom zu mehr organbegrenzten, gutartigeren Tumorformen. Eine deutsche Studie von Noldus et al. aus dem Jahr 2000 erbrachte ähnliche Ergebnisse (Noldus et al., 2000). Die Autoren analysierten die Daten von 1.063 Patienten, die zwischen 1992 und 1999 in Hamburg radikal prostatektomiert wurden. Der Anteil fortgeschrittener Tumorstadien ging von 70% im Jahr 1992 auf 45% im Jahr 1999 zurück. Gleichzeitig stieg der Anteil der organbegrenzten Tumoren von 30% auf 55% an (Noldus et al., 2000). Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Studie von Dörr et al. (Dörr, Hölzel, Schubert-Fritschle, Engel, & Schlesinger-Raab, 2015). Sie analysierten die Daten von 38.861 Patienten, die zwischen 1990 und 2010 diagnostiziert wurden und im Einzugsbereich des Münchner Tumorregisters leben. Der Anteil von T2-Tumoren vermehrte sich von 25% in 1992 auf 61% in 1998. Seit 2004 nimmt sein Anteil wieder ab. In gleichem Umfang nimmt das sehr günstige Tumorstadium T1 zu. Auch beim PSA-Wert gab es Veränderungen. Hier sank der Anteil der Patienten, die bei Diagnose einen Wert von mehr als 10 ng/ml hatten, von ungefähr 60% auf 40% ab. Bei Betrachtung der Überlebensraten zeigte sich eine signifikante Verbesserung. Die relative 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit stieg von 92% auf 97%, die relative 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 86% auf 92% (Dörr et al., 2015). Auch in den USA sinkt die Todesrate beständig. Zwischen 1990 und 1995 von 26,5 auf 17,3 Tote pro 100.000 Männer (Mettlin & Murphy, 1998). Aktuelle Daten der United States Cancer Statistics bestätigen diesen Trend (United States Cancer Statistics, 2014). Brawley schlussfolgerte, dass die Zunahme der Inzidenz und die Verschiebung zum günstigeren Tumorstadium Zeichen einer ansteigenden Früherkennung beim Prostatakarzinom sind (Brawley, 1997). Dies ermöglicht eine frühere Einleitung von therapeutischen Maßnahmen, was wiederum die Prognose und damit die Mortalitätsrate positiv beeinflusst.

Für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom stehen neben der perkutanen Strahlentherapie und der Brachytherapie auch die radikale Prostatektomie und die Aktive Überwachung (Active Surveillance) als

Therapieoptionen zur Verfügung. Zelefsky et al. verglichen 2010 den Effekt von radikaler Prostatektomie und perkutaner Strahlentherapie auf die Metastasierungsrate bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom (Zelefsky et al., 2010). Diese war bei beiden Therapieverfahren gleich. Cooperberg et al. erhielten gegenteilige Ergebnisse (Cooperberg, Vickers, Broering, & Carroll, 2010). Sie untersuchten 7.538 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom. 266 Patienten verstarben an der Erkrankung. Patienten, die mit perkutaner Strahlentherapie behandelt worden waren, hatten ein 2,2-fach höheres Risiko am Prostatakarzinom oder dessen Folgen zu versterben. Arcangeli et al. verglichen das biochemisch-rezidivfreie Überleben von Patienten mit lokal begrenztem Hoch-Risiko-Prostatakarzinom (Arcangeli et al., 2009). Auch hier wurden die Patienten entweder mit radikaler Prostatektomie oder perkutaner Strahlentherapie behandelt. In einer multivariablen Analyse zeigte sich, dass die perkutane Strahlentherapie ein unabhängiger Prädiktor für ein besseres Outcome war (Arcangeli et al., 2009). Laut der S3-Leitlinie zur „Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ lässt sich aus diesen Kohortenstudien keine generelle Über- oder Unterlegenheit der verschiedenen Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ablesen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014). Alle erwähnten Studien waren retrospektive Kohortenanalysen ohne Randomisierung.

In einer prospektiven, randomisierten Studie wurden die Langzeitergebnisse von Patienten mit radikaler Prostatektomie mit den Langzeitergebnissen von Patienten mit einer abwartenden Therapie („watchful waiting“) verglichen (Bill-Axelson et al., 2011). Alle Patienten hatten ein lokal begrenztes Prostatakarzinom. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 12,8 Jahre. Patienten nach radikaler Prostatektomie hatten eine geringer ausgeprägte lokale Tumorprogression und eine geringere Fernmetastasierung. Auch die karzinomspezifische Mortalität war geringer (Bill-Axelson et al., 2011). In Deutschland werden die meisten Patienten radikal prostatektomiert (Bitzer, Grobe, Neusser, Lorenz, & Schwartz, 2012). 2010 erhielten 50,4% der Patienten eine radikale Prostatektomie (31.180 Patienten), 4,9% eine Brachytherapie (3.055 Patienten) und 2,6% eine perkutane Strahlentherapie (1.626 Patienten). Bei 55% der radikalen Prostatektomien wurde gefäß- und nervenerhaltend operiert (Bitzer et al., 2012). Mit dieser schonenden Technik bilden sich die bekannten Nebenwirkungen der radikalen Prostatektomie, wie Inkontinenz

und erektile Dysfunktion, schneller zurück bzw. treten seltener auf (Bannowsky, Jünemann, & van der Horst, 2006; Eastham et al., 1996; Quinlan, Epstein, Carter, & Walsh, 1991). Diese und andere Nebenwirkungen der Prostatakarzinomtherapie auf der einen Seite sowie die im Vergleich zu anderen Tumorarten sehr hohen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten auf der anderen Seite entfachen die Diskussion um Übertherapie und Überdiagnostik beim Prostatakarzinom immer wieder. Laut einer Studie von Bott et al. haben ca. 40% der Männer in westlichen Industriestaaten das Risiko ein Prostatakarzinom zu entwickeln. Allerdings wurden nur etwa 10% symptomatisch und nur 3% verstarben daran (Bott, Birtle, Taylor, & Kirby, 2003). Das liegt an der Tatsache, dass vor allem alte Männer an Prostatakarzinom erkranken. Fortgeschrittenes Alter ist einer der wichtigsten Risikofaktoren. Das Risiko von 35-jährigen Männern innerhalb der nächsten 10 Jahre an einem Prostatakarzinom zu erkranken, ist geringer als 0,1%. Zum Vergleich: 65-jährige Männer haben ein Risiko von 6,3% (Kaatsch et al., 2013). Diese Daten stammen aus Deutschland. International gesehen gibt es eine große Varianz in der Prostatakarzinominzidenz zwischen den verschiedenen Ländern und Rassen. Es zeigt sich ein starkes Ost-West-Gefälle zugunsten des asiatischen Raums bzw. in Europa ein Nord-Süd-Gefälle zugunsten südeuropäischer Länder. In Schweden werden pro 100.000 Männern 90,9 Erkrankte angegeben, für Spanien 35,9 Erkrankte. In den USA findet sich die weltweit höchste Inzidenz mit 124,8 Erkrankten pro 100.000 Männern, Schwarzafrikaner in den USA haben die mit Abstand höchste Inzidenz. Pro 100.000 Männern gibt es 185,4 Erkrankte. China hat mit insgesamt 1,7 Erkrankten pro 100.000 Männern die weltweit niedrigste Inzidenz (Haas, Delongchamps, Brawley, Wang, & de la Roza, 2008). In einer Studie aus dem Jahr 2007 konnten Jack et al. eine allgemeine Risikoerhöhung für schwarze Bevölkerungsgruppen zeigen (Jack, Davies, & Møller, 2007). Sie analysierten Daten von 129.416 Patienten. Alle Männer lebten in Südostengland und waren somit den gleichen Umwelteinflüssen ausgesetzt. Dennoch erkrankten Männer aus schwarzen Bevölkerungsgruppen unterschiedlicher Herkunft (Karibik, Afrika, ...) häufiger an Prostatakarzinom als Männer mit weißem Hautkolorit (Jack et al., 2007).

Neben der Rassenzugehörigkeit haben auch die Ernährung, Infektionen sowie der Tabakkonsum Einfluss auf das Erkrankungsrisiko. Malila et al. analysierten die Karzinominzidenz unter finnischen Rauchern. Hierbei wurde für das

Prostatakarzinom eine leichte, aber signifikante Erhöhung des Erkrankungsrisikos festgestellt (Malila, Virtanen, Virtamo, Albanes, & Pukkala, 2006). Eine weitere Studie zeigte einen Zusammenhang zwischen Infektionen der Prostata und einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Prostatakarzinom (Dennis, Lynch, & Torner, 2002). Die SELECT-Studie (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) prüfte Ergebnisse von vorhergehenden Fall-Kontroll- und Kohortenstudien (Lippman et al., 2009). Diese hatten einen protektiven Effekt auf das Erkrankungsrisiko für die Einnahme von Selen bzw. Vitamin E ergeben (Clark et al., 1996; Heinonen et al., 1998). In der SELECT-Studie wurden 35.533 Männer in 4 Armen mit L-Selenomethionin, Vitamin E, einer Kombination beider Substanzen und einem Placebo behandelt. Eine aktualisierte Analyse im Jahr 2011 ergab nun ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko für den Vitamin-E-Arm (Klein et al., 2011). Weitere Metaanalysen habe gezeigt, dass Vitamine insgesamt keinen protektiven Effekt auf das Erkrankungsrisiko für Prostatakarzinom haben (Jiang et al., 2010; Stratton & Godwin, 2011). In epidemiologischen Studien wurden dagegen weitere Nahrungskomponenten als protektive Faktoren identifiziert. Hier sind zuallererst Isoflavonoide (zum Beispiel das in Tomaten vorkommende Isoflavonoid Lycopin) zu nennen (Etminan, Takkouche, & Caamaño-Isorna, 2004; Lu et al., 2001). Die EPIC-Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) konnte dies nicht bestätigen (Gonzalez, 2006). Dagegen konnte sie den Zusammenhang von Prostatakarzinom und dem Verzehr von Milchprodukten bestätigen (Allen et al., 2008). Dies war von Qin et al. bereits 2007 festgestellt worden. Sie hatten in ihrer Metaanalyse die Daten von 11 Fall-Kontroll-Studien zusammengefasst. Die Analyse der Daten ergab eine Odds Ratio von 1,68 für Probanden mit hohem Milchkonsum (Qin, Xu, Wang, Tong, & Hoshi, 2007).

Die Umstellung der Ernährung könnte auch erklären, warum die Mortalität für Prostatakarzinom bei asiatischen Einwanderern in die USA zunimmt. Haenszel et al. waren der Frage nachgegangen, in wie weit die niedrige Mortalität für Prostatakarzinom von Asiaten durch Umweltfaktoren beeinflusst wird (Haenszel & Kurihara, 1968). Sie analysierten die Mortalität für Prostatakarzinom von Japanern, die in die USA eingewandert waren. Nach einer gewissen Adaptationszeit stieg die die Mortalität der Einwanderer an und glich sich dem der weißen Bevölkerung an (Haenszel & Kurihara, 1968). Die Ergebnisse von Cook et al. zeigen in die gleiche

Richtung. Sie analysierten die Inzidenz für Prostatakarzinom bei asiatischen Einwanderern und ihren in den USA geborenen Nachkommen (Cook, Goldoft, Schwartz, & Weiss, 1999). Dazu wurden die Daten von 17.511 Prostatakarzinompatienten, die zwischen 1973 und 1986 erkrankt waren, ausgewertet. Unter den 45- bis 69-jährigen Patienten hatten asiatische Einwanderer ein halb so hohes Erkrankungsrisiko wie deren Nachkommen, die in den USA zur Welt gekommen waren. Die kumulierte Inzidenz von asiatischen Einwanderern und ihren Nachkommen zusammen war halb so hoch wie die Inzidenz von Männern mit weißem Hautkolorit, die in den USA geboren wurden (Cook et al., 1999).

Für die genetische Komponente bei Prostatakarzinom spricht die Häufung der Erkrankung in bestimmten Familien. Morganti et al. konnten 1956 erstmals die familiäre Häufung von Prostatakarzinom beweisen (Morganti, Gianferrari, Cresseri, Arrigoni, & Lovati, 1955). Viele Studien bestätigten das erhöhte Erkrankungsrisiko bei Männern mit bereits an Prostatakarzinom erkrankten Angehörigen (Brandt, Bermejo, Sundquist, & Hemminki, 2009; Bratt, 2007; Grönberg, Wiklund, & Damber, 1999; Hemminki, 2012; Hemminki & Czene, 2002; Johns & Houlston, 2003; Stanford & Ostrander, 2001; Steinberg, Carter, Beaty, Childs, & Walsh, 1990; Woolf, 1960; Zeegers, Jellema, & Ostrer, 2003).

Das Risiko zu erkranken hängt dabei von mehreren Faktoren ab: a) Anzahl der bereits erkrankten Angehörigen, b) Verwandtschaftsgrad zu den bereits erkrankten Angehörigen, c) Alter der bereits erkrankten Angehörigen, als bei ihnen die Diagnose Prostatakarzinom gestellt wurde. Das Risiko ist umso höher, je mehr Angehörige erkrankt sind. Steinberg et al. analysierten 1990 die Daten von 691 Prostatakarzinompatienten und 640 nicht-erkrankten Männern (Steinberg et al., 1990). 15% der Patienten und nur 8% der Männer hatten einen an Prostatakarzinom erkrankten erstgradigen Familienangehörigen (Bruder oder Vater). Männer mit zwei betroffenen erstgradigen Familienangehörigen hatten ein 5-fach erhöhtes, Männer mit drei betroffenen erstgradigen Familienangehörigen ein 11-fach erhöhtes Risiko selbst an einem Prostatakarzinom zu erkranken (Steinberg et al., 1990). Auch innerhalb eines Verwandtschaftsgrads gibt es Risikounterschiede. Zeegers et al. verglichen das Erkrankungsrisiko von Männern mit erkranktem Vater mit dem Erkrankungsrisiko von Männern mit einem betroffenen Bruder (Zeegers et al., 2003). Männer mit betroffenem Bruder hatten ein 3,4-fach erhöhtes Risiko (95%

Konfidenzintervall: 2,97-3,83), während Männer mit betroffenem Vater nur ein 2,2-fach erhöhtes Risiko hatten (95% Konfidenzintervall: 1,90-2,49) (Zeegers et al., 2003). Eine Studie von Hemminki et al. aus dem Jahr 2012 bestätigte diese Ergebnisse (Hemminki, 2012). Wenn der Vater an Prostatakarzinom erkrankt war, verdoppelte sich das persönliche Erkrankungsrisiko. Wenn ein Bruder erkrankt war, wurde ein noch höheres Erkrankungsrisiko detektiert. Am stärksten erhöht war das Erkrankungsrisiko, wenn drei Brüder schon erkrankt waren (17,7-faches Risiko) (Hemminki, 2012). Auch das Erkrankungsalter der betroffenen Angehörigen hat einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass das Erkrankungsrisiko für Männer mit familiärer Vorbelastung umso höher ist, je jünger die betroffenen Familienangehörigen bei ihrer Prostatakarzinomdiagnose waren (Bratt, Kristoffersson, Lundgren, & Olsson, 1999; Carter, Beaty, Steinberg, Childs, & Walsh, 1992a; Hemminki & Czene, 2002; Keetch, Rice, Suarez, & Catalona, 1995; Valeri et al., 2002). Brandt et al. gingen der Frage nach, in welchem Alter Männer mit familiärer Vorbelastung das Erkrankungsrisiko von 55-jährigen Männern ohne familiäre Vorbelastung erreichen (Brandt et al., 2009). Die Daten zu dieser Analyse stammten aus der „Swedish Family-Cancer Database“. In dieser Datenbank erfasste Männer wurden nach Anzahl und genauem Verwandtschaftsgrad der betroffenen erstgradigen Angehörigen sowie nach dem Alter der Verwandten bei ihrer Prostatakarzinomdiagnose klassifiziert. Von den insgesamt 3.925.692 Männern erkrankten 26.651 an Prostatakarzinom und 2.604 verstarben an den Folgen der Erkrankung. Männer ohne familiäre Vorbelastung hatten mit 55 Jahren ein Risiko für Prostatakarzinom von 0,4%. Männer mit einem betroffenen Bruder erreichten dieses Risiko mit 50,4 Jahren (Altersdifferenz 4,6 Jahre) und Männer mit betroffenem Vater mit 51,4 Jahren (Altersdifferenz 3,6 Jahre). Wenn der Bruder bzw. der Vater vor dem 60. Lebensjahr erkrankt war, dann stieg die Altersdifferenz auf 6,2 bzw. 6,3 Jahre an. Wenn mehrere Angehörige erkrankt waren, stieg die Altersdifferenz auf 7,6 Jahre an. Auch das Risiko an Prostatakarzinom zu versterben, stieg mit zunehmender Anzahl betroffener erstgradiger Angehöriger und mit abnehmendem Erkrankungsalter der betroffenen erstgradigen Angehörigen. Das Sterberisiko durch Prostatakarzinom von einem 70-jährigen Mann ohne familiäre Disposition erreichten Männer mit einem betroffenen Bruder bzw. betroffenem Vater schon mit 65,1 bzw. 66,8 Jahren (Altersdifferenz 4,9 bzw. 3,2 Jahre). War der Bruder bzw. Vater vor seinem 65.

Lebensjahr erkrankt, dann stieg die Altersdifferenz auf 5,2 bzw. 6,7 Jahre an (Brandt et al., 2009).

Lichtenstein et al. untersuchten den Anteil von genetischen Faktoren bei der Entstehung von Krebserkrankungen, insbesondere bei Prostatakarzinom (Lichtenstein et al., 2000). Dazu analysierten sie die Daten von 44.788 Zwillingspaaren aus Schweden, Dänemark und Finnland. 10.803 Personen aus 9.512 Zwillingspaaren erkrankten an Krebs. Zwillinge mit betroffenem Zwillingspartner hatten bei Magen-, Lungen-, Mamma-, Prostata- und kolorektalem Karzinom ein erhöhtes Risiko an diesem Karzinom ebenfalls zu erkranken. Bei Prostatakarzinom war der Einfluss am größten. 42% des Erkrankungsrisikos für Prostatakarzinom (Mammakarzinom: 27%; kolorektales Karzinom 35%) konnte durch die genetische Belastung erklärt werden. In vielen Studien werden deshalb Genmutationen gesucht, die mit der Entstehung von Prostatakarzinom zusammenhängen. Bei der Entstehung der meisten Karzinomerkrankungen spielen Umweltfaktoren die Hauptrolle (Lichtenstein et al., 2000). Allerdings sind Umweltfaktoren ein sehr heterogenes Feld und bei Prostatakarzinom genaue Ursache-Wirkungs-Beziehungen im Gegensatz zu anderen Karzinomerkrankungen nicht bekannt. Umso wichtiger wird die genetische Komponente als Risikofaktor für das Prostatakarzinom. Seitdem suchen viele Arbeitsgruppen nach Genmutationen, die die familiäre Häufung von Prostatakarzinom erklären. Dabei wurde eine Vielzahl an Gensequenzen gefunden, die in Zusammenhang mit Prostatakarzinom und dessen Entstehung gebracht werden können. Einige Studien berichteten über x-chromosomale (Monroe et al., 1995; Xu et al., 1998) oder rezessive Vererbung (Monroe et al., 1995; Pakkanen et al., 2007). Andere Studien postulierten einen seltenen autosomal-dominanten Erbgang bei Prostatakarzinompatienten, die vor dem 60. Lebensjahr erkrankten (Carter et al., 1992a; Grönberg, Damber, Damber, & Iselius, 1997; Schaid, McDonnell, Blute, & Thibodeau, 1998; Verhage et al., 2001). Auch Valeri et al. zeigten einen autosomal-dominanten Erbgang mit niedriger Allelfrequenz bei hoher Penetranz, schlussfolgerten aber, dass multiple Gene und Umweltfaktoren für die Entstehung von Prostatakarzinom verantwortlich sind (Valeri et al., 2003). Auch Gensequenzen, die mit einem jungen Erkrankungsalter einhergehen, wurden identifiziert und sind weiterhin Gegenstand der Forschung (Conlon et al., 2003; Lange et al., 2012). Lange et al. identifizierten 2003 eine Gensequenz, die eine

starke Verbindung zum Erkrankungsrisiko für Prostatakarzinom zeigte (Lange et al., 2003). In Kontrollstudien wie von Ewing et al. wurde der Zusammenhang bestätigt (Ewing et al., 2012; Lange et al., 2007; Xu et al., 2013). Sowohl Männer mit positiver Familienanamnese als auch Männer, die vor dem 55. Lebensjahr an Prostatakarzinom erkrankten, hatten im Vergleich mit Männern mit negativer Familienanamnese bzw. Männern, die nach dem 55. Lebensjahr an Prostatakarzinom erkrankten ein 2,75-fach erhöhtes Risiko Träger dieser Gensequenz zu sein. Diese Gensequenz HOXB13 (Homöobox B13) spielt bei der Entstehung von Prostatakarzinom eine Rolle und interagiert mit dem Androgenrezeptor von Prostatazellen. Der klinische Nutzen für genetische Beratungen ist noch nicht abschließend geklärt (cancer.gov, 2015). In der Zusammenfassung ist die Entstehung von Prostatakarzinom heterogen und kompliziert, Unterschiede zwischen den einzelnen Populationen erschweren die Forschung zusätzlich (Paiss et al., 2002).

Auch der Anteil der Patienten mit positiver Familienanamnese an allen Prostatakarzinompatienten variiert. In Deutschland beträgt er 19%, in Schweden 20%, in den USA 15% (Hemminki, Sundquist, & Bermejo, 2008; Herkommer, Schmidt, & Gschwend, 2011; Steinberg et al., 1990). Das hängt einerseits mit Unterschieden zwischen den Populationen zusammen, andererseits ist die Datenqualität entscheidend. Daten, die aus Krebsregistern gewonnen wurden, haben eine andere Qualität als Daten aus Fragebögen, bei denen der Studienteilnehmer nach der Anzahl erkrankter Familienangehöriger befragt wird. Patienten mit positiver Familienanamnese werden in die beiden Unterformen „hereditär“ und „familiär“ eingeteilt. Seit 1993 gibt es einheitliche Kriterien für das hereditäre Prostatakarzinom (Carter et al., 1993). Diese John-Hopkins-Kriterien wurden von Carter et al. definiert und werden inzwischen weltweit verwendet (siehe **2.4**). Die Definition des familiären Prostatakarzinoms ist nicht einheitlich. Generell werden Patienten mit positiver Familienanamnese, die nicht den John-Hopkins-Kriterien genügen, in dieser Gruppe zusammengefasst. Es wird nicht durchgehend zwischen Patienten mit erstgradig positiver oder Patienten mit zweitgradig positiver Familienanamnese unterschieden. Dabei hängt das Erkrankungsrisiko von Männern mit erstgradig positiver Familienanamnese auch davon ab, ob der Vater oder ein Bruder betroffen ist (Brandt et al., 2009). Patienten, die keine positive Familienanamnese haben, werden in der

Gruppe der sporadischen Patienten zusammengefasst. In den meisten Studien wird nicht weiter erfragt, ob Vater und/oder Bruder das Erkrankungsalter für Prostatakarzinom erreicht haben. Dadurch können Männer, deren genetische Vorbelastung durch den frühen Tod der Angehörigen nicht zum Ausdruck gekommen ist, einer falschen Gruppe zugeordnet werden und somit Studienergebnisse verfälscht werden. Valeri et al. definierte die Gruppe der sporadischen Patienten deswegen sehr streng (Valeri et al., 2000). Hier mussten die Patienten mindestens zwei Brüder haben, die das 50. Lebensjahr vollendet hatten und nicht an einem Prostatakarzinom erkrankt waren.

Aufgrund der fehlenden Identifikation von Hoch-Risiko-Genen beim Prostatakarzinom konzentrierten sich viele Studien auf Unterschiede bei biologischen oder klinischen Eigenschaften beim hereditären oder familiären Prostatakarzinom. Untersucht wurde der Zusammenhang von positiver Familienanamnese mit Parametern wie Alter und PSA-Wert bei Diagnose, klinisches und pathologisches Tumorstadium, pathologischer Lymphknotenstatus, pathologischem Gleason-Score etc. Der einzige in mehreren Studien gesicherte Fakt ist das jüngere Erkrankungsalter von Patienten mit positiver Familienanamnese (Brandt et al., 2009; Kupelian, Klein, Witte, Kupelian, & Suh, 1997a; Kupelian et al., 2006; Lee et al., 2005; Marotte, Ferrari, McNeal, Brooks, & Presti, 2004; Norrish, McRae, Cohen, & Jackson, 1999; Paiss et al., 2003b; Paiss et al., 2002; Pakkanen et al., 2012; Rohrmann, Roberts, Walsh, & Platz, 2003; Sacco et al., 2005; Valeri et al., 2000). Des Weiteren wurde in vielen Studien untersucht, ob eine positive Familienanamnese Auswirkungen auf histopathologische und klinische Parameter hat (Azzouzi et al., 2003; Bastacky, Wojno, Walsh, Carmichael, & Epstein, 1995; Bauer et al., 1998; Bova et al., 1998; Grönberg, Damber, Tavelin, & Damber, 1998; Herkommer, Paiss, Merz, Gschwend, & Kron, 2006; Kotsis, Spencer, Peyser, Montie, & Cooney, 2002; Kupelian et al., 1997a; Kupelian, Kupelian, Witte, Macklis, & Klein, 1997b; Kupelian et al., 2006; Lee et al., 2005; Liss et al., 2015; Marotte et al., 2004; Norrish et al., 1999; Paiss et al., 2003a; Pakkanen et al., 2012; Roehl, Loeb, Antenor, Corbin, & Catalona, 2006; Rohrmann et al., 2003; Rouprêt et al., 2006; Saarimäki et al., 2015; Sacco et al., 2005; Siddiqui et al., 2006b; Valeri et al., 2000). Dabei stellt sich die Frage ob das jüngere Erkrankungsalter und die erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit beim familiären Prostatakarzinom Ausdruck einer erhöhten Tumoraggressivität sind. Dies müsste sich im Langzeitoutcome zeigen.

**Lee et al.** untersuchten die Daten von 557 Patienten, die zwischen 1989 und 2000 radikal prostatektomiert wurden (Lee et al., 2005). Patienten mit negativer Familienanamnese hatten signifikant häufiger ein biochemisches Rezidiv ( $p = 0,01$ ). Nach Adjustierung für andere pathologische Variablen mithilfe einer multivariaten Analyse zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Status der Familienanamnese und biochemisch-rezidivfreiem Überleben ( $p = 0,15$ ) (Lee et al., 2005). Auch **Kupelian et al.** analysierten den Zusammenhang von Status der Familienanamnese und biochemisch-rezidivfreiem Überleben (Kupelian et al., 2006). In einer ersten Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit erstgradig-positiver und Patienten mit negativer Familienanamnese. In einer zweiten Analyse zeigte sich, dass unter den Patienten, die vor 1993 radikal prostatektomiert wurden, Patienten mit erstgradig-positiver Familienanamnese ein signifikant schlechteres biochemisch-rezidivfreies Überleben hatten (Kupelian et al., 2006). Auch bei **Roehl et al.** hatten Patienten mit positiver Familienanamnese signifikant häufiger ein biochemisches Rezidiv (Roehl et al., 2006). Laut **Brandt et al.** versterben Patienten mit erstgradig-positiver Familienanamnese früher und häufiger am Prostatakarzinom und seine Folgen (Brandt et al., 2009). **Liss et al.** kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Liss et al., 2015). Andere Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen Status der Familienanamnese und dem Langzeitoutcome von Prostatakarzinompatienten feststellen (Azzouzi et al., 2003; Bauer et al., 1998; Bova et al., 1998; Grönberg et al., 1998; Paiss et al., 2003b; Pakkanen et al., 2012; Rouprêt et al., 2006; Saarimäki et al., 2015; Sacco et al., 2005).

Die Frage, ob Patienten mit positiver Familienanamnese ein schlechteres oder besseres Langzeitoutcome haben, lässt sich mit den aktuellen Studien nicht eindeutig beantworten. Die Studien sind sehr unterschiedlich was Kollektivgröße, Zusammensetzung des Kollektivs, analysierte Parameter, definierte Endpunkte, Nachbeobachtungszeit, etc. betrifft. **Dadurch sind bisher zu dem Thema publizierte Studien schlecht miteinander vergleichbar**. Dazu decken Studien mit Rekrutierungszeit und Nachbeobachtungszeit insgesamt einen Zeitraum von 20 Jahren ab. In dieser Zeit hat sich viel geändert. Diagnostische Methoden, vor allem in der Bildgebung, wurden verfeinert. Die Therapiemaßnahmen wurden stark verbessert und neue Therapieformen eingeführt. Dazu wurden in einigen Ländern verstärkt Vorsorgemaßnahmen, wie z.B. das flächendeckende PSA-Screening in den USA, eingeführt. Diese und andere Vorsorgemaßnahmen werden international

gesehen nicht einheitlich durchgeführt. Dazu bekommt die Bevölkerung durch Aufklärungskampagnen Informationen über die Erkrankung. Durch diese Maßnahmen wird die Bevölkerung für das Thema Prostatakarzinom sensibilisiert. Männer mit positiver Familienanamnese schätzen ihr persönliches Erkrankungsrisiko höher ein und nehmen eher an Screening-Maßnahmen teil (Jacobsen et al., 2004). Auch einer Prostatabiopsie stehen Männer mit positiver Familienanamnese weniger skeptisch gegenüber als Männer mit negativer Familienanamnese (Gritz et al., 2014).

### **1.1. Fragestellung**

Durch die in zahlreichen Studien bestätigte familiäre Häufung von Prostatakarzinomerkrankungen wird der genetischen Komponente beim Prostatakarzinom ein hoher Stellenwert beigemessen. Vor allem eine genaue Familienanamnese wird zur Risikoabschätzung verwendet.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich vor allem mit der Frage, in welchem Zusammenhang das Langzeitoutcome von Patienten nach radikaler Prostatektomie in Deutschland mit dem Status der Familienanamnese steht. Hierfür wurden als Endpunkte biochemisches Rezidiv und karzinomspezifischer Tod definiert. Ein biochemisches Rezidiv lag dann vor, wenn der PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie einen Wert von mindestens 0,2 ng/ml erreichte. Ein karzinomspezifischer Tod lag dann vor, wenn der Patient entweder direkt am Prostatakarzinom oder an Folgen der Erkrankung verstorben ist. Die Zeit zwischen radikaler Prostatektomie und dem jeweiligen Endpunkt wurde als biochemisch-rezidivfreies Überleben bzw. karzinomspezifisches Überleben bezeichnet. Um die Verzerrung der Studienergebnisse zu vermeiden und Unterschiede bei klinischen und histopathologischen Parametern zu detektieren, wurden folgende Parameter in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese analysiert: Alter bei radikaler Prostatektomie, PSA-Wert bei Diagnose, klinisches und pathologisches Tumorstadium, pathologischer Lymphknotenstatus, pathologischer Gleason-Score und pathologisches Grading. Durch diese Datenanalyse soll geklärt werden, ob eine positive Familienanamnese auch mit einem aggressiveren Verlauf der Prostatakarzinomerkrankung assoziiert ist.

Bisher haben einige Studien den Zusammenhang von Langzeitoutcome und Status der Familienanamnese untersucht. Viele davon hatten allerdings entweder eine nicht-ausreichende Follow-Up-Dauer, ein zu kleines Studienkollektiv oder keine

Unterteilung der Patienten nach Therapieform, um verlässliche Aussagen über Unterschiede beim Langzeitoutcome im Zusammenhang mit dem Status der Familienanamnese treffen zu können.

Grundlage für diese Arbeit war die Datenbank „familiäres Prostatakarzinom“, die seit 1994 deutschlandweit über 38.000 Prostatakarzinompatienten rekrutiert hat. Durch dieses große Kollektiv an Patienten mit erstgradig-positiver und an Patienten mit negativer Familienanamnese können aussagekräftige und für die Bundesrepublik Deutschland repräsentative Ergebnisse erreicht werden.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studiendesign

Ziel dieser Studie war den Einfluss einer positiven Familienanamnese auf das biochemisch-rezidivfreie Überleben (engl. biochemical recurrence-free survival [BRFS]) und das karzinomspezifische Überleben (engl.: cancer-specific survival [CSS]) von an Prostatakarzinom (PC) erkrankten Patienten nach radikaler Prostatektomie (RP) zu untersuchen. Dazu wurden Patienten aus der nationalen Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“ in Abhängigkeit von Familienanamnese (erstgradig positive Familienanamnese vs. streng negative Familienanamnese) und Alter bei radikaler Prostatektomie (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre) in insgesamt vier Gruppen eingeteilt (siehe **2.12**; siehe **Abbildung 1** und **Abbildung 2**).

Um Verzerrungseffekte der Studie durch z.B. fortgeschrittenes Tumorstadium zu vermeiden, wurden in beiden Gruppen und allen Subgruppen die histopathologischen und klinischen Merkmale der Patienten erfasst und die Verteilung der klinischen Parameter (siehe **2.6**, **2.7**, **2.8**, **2.9**) miteinander verglichen.

### 2.2. Nationale Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“

Die seit 2006 am Klinikum rechts der Isar verwaltete nationale Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“ rekrutiert seit 1994 Patienten mit Prostatakarzinom. Dazu werden wiederholt niedergelassene Urologen, Rehabilitationskliniken und urologische Kliniken bundesweit angeschrieben, über das Projekt informiert und gebeten bei der Patientenrekrutierung zu helfen. Den kooperierenden behandelnden Ärzten werden Ersterhebungsbögen (siehe **2.3**) und Patienteninformationsbroschüren zugesendet. Diese werden nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch den Patienten ausgehändigt.

Ziel ist die Bedeutung der familiären/genetischen Komponente sowie anderer exogener Faktoren bei der Entstehung und klinischen Präsentation des Prostatakarzinoms zu erforschen. Durch die Forschungstätigkeit sollen Männer mit einem erhöhten Risiko für Prostatakarzinom identifiziert werden. Dazu werden von Patienten verschiedenen Daten erhoben (siehe **2.3**). Durch die Erkenntnisse aus der

nationalen Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“ können gefährdete Männer über ihr Risiko informiert, für die Erkrankung „Prostatakarzinom“ sensibilisiert und zur Wahrnehmung von Vorsorgeuntersuchungen ermutigt werden. Bei entsprechend frühzeitigen Vorsorgeuntersuchungen kann die Erkrankung in einem günstigeren Tumorstadium diagnostiziert und therapiert werden.

Darüber hinaus soll mithilfe der Datenbank auch das Langzeitergebnis der Patienten analysiert werden. Dazu werden den Patienten nach Aufnahme in die Datenbank jährlich Nachsorgebögen zugeschickt. In diesen werden stets nach dem aktuellen PSA-Wert, weiteren Therapien der Prostatakarzinomkrankung und Prostatakarzinomneuerkrankungen in der Familie gefragt. Ergänzend dazu werden jährlich wechselnde Fragen, z.B. nach Auswirkungen der Prostatakarzinomtherapie auf die Lebensqualität, gestellt.

### **2.3. Patientenrekrutierung durch Ersterhebungsbogen**

Die Ersterhebungsbögen werden durch die Patienten selbstständig ausgefüllt.

Folgende Daten werden im Ersterhebungsbogen erfasst:

**a) Persönliche Daten**

Vorname, Name, Adresse, Geburtsdatum, Telefonnummer

**b) behandelnde Klinik bzw. der Name des behandelnden Arztes**

**c) Erstdiagnose**

Datum und Gelegenheit wie z.B. Biopsie, routinemäßige Vorsorgeuntersuchung, ...

**d) Therapie des Prostatakarzinoms**

Radikale Prostatektomie mit/ohne Nervenschonung, transurethrale Resektion der Prostata, externe/interne Radiotherapie, Chemotherapie, Hormonentzug

**e) Familienanamnese**

Hier wird abgefragt, ob weitere Familienmitglieder an Prostatakarzinom erkrankt sind und in welchem Verwandtschaftsverhältnis diese zum ausfüllenden Patienten stehen. Darüber hinaus wird nach weiteren Malignomkrankungen in der Familie gefragt. Der Patient kann hierbei angeben an welcher Tumorart Familienmitglieder erkrankt sind und ob diese inzwischen verstorben sind. Hier angegebene weitere

Prostatakarzinomerkrankungen werden durch die Anforderung von Arztbriefen und Histologiebefunden verifiziert.

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

In einer tabellarischen Aufstellung werden die Geburts- und Sterbedaten von allen erstgradigen Angehörigen erfragt.

**g) Einverständniserklärung**

Durch Ankreuzen und Unterschrift der Einverständniserklärung stimmt der Patient weiteren Befragungen im Rahmen des Forschungsprojekts sowie der Speicherung seiner Daten und Angaben in der nationalen Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“ zu.

**h) Datenschutzerklärung**

In der Einverständniserklärung ist auch eine Erklärung zum Datenschutz enthalten.

Der Patient, der den Ersterhebungsbogen ausfüllt, wird in der Datenbank als Indexpatient markiert. Von ihm ausgehend wird der Verwandtschaftsgrad aller Familienmitglieder bestimmt und als Stammbaum dargestellt.

## **2.4. Einteilung der Patienten**

Die in die Datenbank aufgenommenen Patienten werden anhand der erhobenen Familienanamnese in drei Gruppen unterteilt:

**a) „Sporadisch“**

Der Indexpatient hat kein an Prostatakarzinom erkranktes Familienmitglied.

**b) „Familiär“**

Der Indexpatient hat mindestens ein an Prostatakarzinom erkranktes Familienmitglied.

**c) „Hereditär“**

Ein gehäuftes Auftreten von Patienten innerhalb einer Familie kann zufälligerweise oder durch eine genetische Komponente auftreten. In manchen Fällen wird deswegen von einer „hereditären Prostatakarzinomerkrankung“ ausgegangen. Carter et al. definierten deswegen die John-Hopkins-Kriterien für diese Sonderform von Prostatakarzinom wie folgt (Carter et al., 1993):

- Mindestens drei erkrankte Verwandte ersten Grades (z.B. drei Brüder oder zwei Brüder und ihr Vater)
- Auftreten von Prostatakarzinom in drei aufeinanderfolgenden Generationen (z.B. Großvater, Vater, Indexpatient)
- Zwei Verwandte ersten Grades (z.B. Vater und Indexpatient oder zwei Brüder) mit einem Erkrankungsalter  $\leq 55$  Jahre

## 2.5. Klinische Daten

Nach Aufnahme in die Datenbank werden weitere Daten bezüglich der Prostatakarzinomerkkrankung erhoben. Dazu wird dem Patienten ein Fragebogen „Klinische Daten“ zugesendet, der bei der nächsten Nachsorgeuntersuchung vom behandelnden Urologen ausgefüllt werden soll. Folgende Parameter werden abgefragt.

- Befund der digitorektalen Untersuchung (DRU) bei Diagnose
- Befund des transrektalen Ultraschall (TRUS) bei Diagnose
- PSA-Wert bei Diagnose
- Histologischer Befund der Prostatastanzbiopsie
- Histologischer Befund der Prostata nach Prostatektomie
- bei erfolgter Lymphadenektomie: Histologischer Befund der entnommenen Lymphknoten
- neo-/adjuvante Therapien (z.B. Radiatio, Hormonentzug, ...)

## 2.6. Einschlusskriterien

Für die Aufnahme in diese Studie mussten folgende Kriterien erfüllt werden:

### a) Vollständiger Datensatz

Zu allen erforderlichen Parametern mussten vollständige Angaben vorhanden sein. Hier waren vor allem Histologiebefund und PSA bei Diagnose von großer Bedeutung. Patienten, von denen keine vollständigen Datensätze vorliegen, wurden in diese Studie nicht eingeschlossen.

## **b) Radikale Prostatektomie**

Alle Patienten wurden radikal prostatektomiert. Diese Therapieform wird nur in kurativer Absicht angewandt. Dementsprechend hatten alle Patienten dieser Studie bei OP keine Fernmetastasen (M0).

Patienten, die mit einer Salvage-Prostatektomie oder einer neoadjuvanten Therapie behandelt worden waren, wurden ausgeschlossen (siehe **Abbildung 1**).

## **c) Nachsorge erfolgt**

Patienten, zu denen keine Daten aus der jährlichen Nachsorgebefragung vorliegen, wurden nicht in diese Studie eingeschlossen.

## **d) Status der Familienanamnese**

Die Familienanamnese jedes Patienten musste einen der beiden folgenden Status erfüllen:

- **DFH (first-degree family history)**

Patienten mit mindestens einem männlichen erstgradigen an Prostatakarzinom erkrankten Familienmitglied

- **SNFH (strictly negative family history)**

Patienten mit mindestens einem männlichen erstgradigen Familienmitglied, der das 60. Lebensjahr vollendete und nicht an Prostatakarzinom erkrankt war/ist

## **2.7. PSA-Wert**

Prostata-spezifisches Antigen (PSA), auch Kallikrein-3 genannt, ist ein vom Drüsenepithel der Prostata produziertes Enzym, das der Verflüssigung der Samenflüssigkeit dient (Hautmann, 2010).

Ablin et al. beschrieben 1970 die Existenz von spezifischen Antigenen in der menschlichen Prostata (Ablin, Bronson, Soanes, & Witebsky, 1970). 1979 konnten Wang et al. PSA in gesundem Prostatagewebe, Prostatagewebe mit benigner Prostatahyperplasie oder Prostatakarzinomzellen nachweisen und identifizierten es als einzelnes Protein (Wang, Valenzuela, Murphy, & Chu, 1979). PSA ist eine Serinprotease. Sie besteht aus 237 Aminosäuren. Das Gewicht beträgt 33kDa (Manski, 2015). Als Genort wurde der lange Arm des Chromosoms 19 (19q13.33) identifiziert (McKusick, 1987).

Die androgenabhängige Produktion der PSA-Vorstufe proPSA findet in der Prostata statt. Diese wird in die Samenflüssigkeit abgegeben und dort zu aktivem PSA gespalten. Dieses wird entweder direkt in inaktives PSA weiter umgewandelt oder gelangt als aktive Form in die Blutbahn. Dort wird es durch Bindung an z.B.  $\alpha$ 1-Antichymotrypsin inaktiviert. Auch das in der Samenflüssigkeit inaktivierte PSA kann in die Blutbahn gelangen und zirkuliert als ungebundenes, freies PSA (fPSA) (Manski, 2015). Beide PSA-Formen, freies und gebundenes PSA, bilden zusammen das Gesamt-PSA (G-PSA). Dessen Wert kann bei jedem Mann im Labor analysiert werden. Der G-PSA-Grenzwert ist altersabhängig, da mit dem Alter das Prostatavolumen zunimmt. Infolgedessen steigen sowohl die Menge an PSA-produzierendem Prostatagewebe als auch der PSA-Wert an (siehe **Tabelle 1**).

**Tabelle 1:** Altersspezifische PSA-Referenzwerte nach Oesterling (Oesterling et al., 1993)

Alter (Jahre)	G-PSA (ng/ml)
40-49	<2,5
50-59	<3,5
60-69	<4,5
70-79	<6,5

PSA: Prostata-spezifisches Antigen; G-PSA: Gesamt-PSA

Ein über dieses Maß erhöhter PSA-Wert geht meist mit Veränderungen der Prostata einher. 1987 stellten Stamey et al. die Hypothese auf, PSA könnte zur Prostatakarzinomdetektion und als Monitoring-/Rezidiv-Parameter verwendet werden (Stamey et al., 1987). Dies revolutionierte die Prostatakarzinomdiagnostik. Inzwischen ist die PSA-Wertbestimmung durch ihre hohe Sensitivität zur Standarduntersuchung in der Prostatakarzinomfrüherkennung geworden (Auvinen et al., 2004) (Catalona et al., 1994) (Greene et al., 2009) (Harris & Lohr, 2002) (Mistry & Cable, 2003).

PSA darf allerdings nicht als Tumormarker fehlinterpretiert werden, sondern stellt nur einen Gewebemarker der Prostata dar. Neben Prostatakarzinom können auch andere Erkrankungen der Prostata, wie z.B. benigne Prostatahyperplasie oder Prostatitis, den PSA-Wert erhöhen. Auch durch einen Wechsel des Testsystems mit anderen Messmethoden kann der PSA-Wert verfälscht werden und die Aussagekraft bezüglich Prostatakarzinom mindern.

Durch die Kombination von PSA-Wert-Messung mit der bis 2014 als gleichwertig eingestuften DRU kann die Sensitivität der PC-Früherkennungsuntersuchungen

erhöht werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014). Die Aussagekraft der DRU ist dabei dem PSA-Wert unterlegen. Diesem Fakt trägt auch das neueste Update der S3-Leitlinie zur „Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ durch die Deutsche Gesellschaft für Urologie im Herbst 2014 Rechnung. Hier wird die DRU nicht mehr als gleichwertige, sondern als ergänzende Untersuchung zur PSA-Wert-Messung empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014).

PSA-Werte können entweder aufgrund des absoluten Werts (in der Früherkennung > 4 ng/ml (Catalona et al., 1994)) oder aufgrund des zeitlichen Verlaufs auffällig sein. Hier spielen vor allem PSA-Verdopplungszeit und PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (oberer Grenzwert: 0,75ng/ml pro Jahr (Carter et al., 1992b)) eine große Rolle. Neben der Früherkennung ist der PSA-Wert auch in der Prostatakarzinomnachsorge von großer Bedeutung. Hier kann mithilfe des PSA-Werts ein Tumorprogress oder Tumorrezidiv sehr früh festgestellt werden und die Therapie dementsprechend früh angepasst werden. Nach der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. liegt ein biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie vor, wenn der PSA-Wert in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messungen mindestens 0,2ng/ml beträgt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014). In der nationalen Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“ wird der PSA-Wert zur Berechnung des biochemisch-rezidivfreien Überlebens (BRFS) im Rahmen der Nachsorge jährlich von den Patienten erfragt. Neben dem BRFS wurde in dieser Studie auch der PSA-Wert bei Diagnose ausgewertet (siehe **2.12**).

## **2.8. TNM-Klassifikation**

In der TNM-Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) von 2002 wird anhand von Tumorgröße und –ausdehnung (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasierung (M) das Tumorstadium (engl.: Stage) festgelegt (siehe **Tabelle 2**). Dieser Vorgang wird Staging genannt.

Für das klinische Tumorstadium (cTNM) werden meist Gewebezylinder aus Prostatastanzbiopsien, aber auch Gewebespäne nach TURP durch einen Pathologen histopathologisch untersucht und befundet. Das pathologische Tumorstadium (pTNM) wird erst postoperativ erhoben. Hier wird das komplette Operationspräparat durch einen Pathologen untersucht und befundet.

Für diese Studie wurde das Patientenkollektiv sowohl nach dem klinischen als auch dem pathologischen Tumorstadium stratifiziert (siehe 2.12).

**Tabelle 2:** TNM-Klassifikation nach UICC 2002 (Hautmann, 2010)

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Zufällig entdeckter Tumor (inzidentelles Prostatakarzinom): Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
T1a	Inzidentelles Prostatakarzinom in 5 % oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Inzidentelles Prostatakarzinom in mehr als 5 % des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhtem PSA)
T2	Tumor begrenzt auf Prostata <sup>1</sup>
T2a	Tumor befällt maximal die Hälfte eines Prostatalappens
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Prostatalappens
T2c	Tumor befällt beide Prostatalappen
T3	Tumor breitet sich durch die Prostatakapsel in extrakapsuläres Gewebe aus <sup>2</sup>
T3a	Einseitige oder beidseitige extrakapsuläre Ausbreitung, Befall des Blasenhalses
T3b	Tumor infiltriert Samenblase
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen (nicht Samenblasen): Blase, Sphincter externus, Rektum, Levatormuskel und/oder Beckenwand
N	Regionale Lymphknoten
NX	Vorliegen von regionalen Lymphknotenmetastasen kann nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen
M	Fernmetastasen
MX	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nicht-regionale Lymphknoten
M1b	Knochen
M1c	Andere Lokalisationen

<sup>1</sup>Ein Tumor, der durch Nadelbiopsie in einem oder beiden Lappen gefunden wird, aber weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist, wird als T1c klassifiziert.

<sup>2</sup>Invasion in den Apex der Prostata oder in die Prostatakapsel (aber nicht durch diese in extrakapsuläres Gewebe) wird als T2 (nicht T3) klassifiziert.

## 2.9. Tumordifferenzierung

Für die Einschätzung der Aggressivität eines Tumors wird neben dem Staging das Grading verwendet.

Beim Grading wird die Entdifferenzierung der Tumorzellen mit gesunden Prostatazellen verglichen und bewertet. Zwei Schemata stehen hierbei zur Verfügung: Einerseits die von vielen anderen Tumorentitäten bekannte Abstufung in GI, GII und GIII nach UICC, andererseits der Gleason-Score.

Beim Prostatakarzinom wird inzwischen weltweit der Gleason-Score verwendet. Dieser wurde 1966 erstmalig von Donald F. Gleason eingeführt und nach ihm benannt (Gleason, 1966). Seitdem ist der Gleason-Score mehrmals leicht angepasst worden, zuletzt 2005 und 2010 (Epstein, 2010; Epstein, Allsbrook Jr, Amin, Egevad, & Committee, 2005).

Zur Bestimmung des Gleason-Score untersucht der Pathologe das Tumorgewebe im radikalen Prostatektomiepräparat auf seinen Entdifferenzierungsgrad. Dabei wird analysiert wie stark das mikroskopische Bild von gesundem Prostatagewebe abweicht. Dazu werden Gleason-Grade von 1 (sehr gut differenziert) bis 5 (stark entdifferenziert) vergeben. Im histologischen Präparat bestimmt der Pathologe die vorkommenden Gewebetypen und ordnet ihnen je einen der obengenannten Gleason-Grade zu. Gewebetypen, die weniger als 5% des Präparats ausmachen, werden normalerweise nicht berücksichtigt. Beim Präparat aus der radikalen Prostatektomie werden für den Gleason-Score der Gleason-Grad des am häufigsten vorkommenden Gewebetyps (Primärgrad) und der Gleason-Grad des am zweithäufigsten vorkommenden Gewebetyps (Sekundärgrad) addiert. Liegt nur ein Gewebetyp vor, wird dessen Gleason-Grad mit 2 multipliziert. Insgesamt kann beim Gleason-Score ein Gesamtwert von 2 bis 10 erreicht werden. Je höher dieser Wert, desto höher sind der Entdifferenzierungsgrad und die Aggressivität des Tumors.

In der Prostatastanzbiopsie wird der Gleason-Score auf andere Art errechnet. Hier gilt das Motto „the most and the worst“. Der erste Wert der Addition ist der Gleason-Grad des am häufigsten vorkommenden Gewebetyps. Der zweite Wert der Addition ist der Gleason-Grad des am wenigsten differenzierten Gewebetyps, der mehr als 5% des gesamten Gewebes ausmacht.

Pan et al. zeigten, dass kleine, wenig differenzierte Areale des Prostatakarzinoms, die weniger als 5% des Gewebes ausmachen und deswegen bei routinemäßiger Bestimmung des Gleason-Scores nicht berücksichtigt werden, starken Einfluss auf

die Erkrankungsprognose haben (Pan, Potter, Partin, & Epstein, 2000). Die Autoren schlugen deswegen die Einführung eines Tertiärgrades vor. Der tertiäre Gleason-Grad soll nur bei Präparaten aus radikaler Prostatektomie, aber nicht aus Biopsie bestimmt werden. In der „Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma“ wurde dieser Vorschlag übernommen. Seitdem stellt der höchste Gleason-Grad, der bisher bei der Bestimmung des Gleason-Scores nicht berücksichtigt wurde, diesen Tertiärgrad dar (Epstein et al., 2005).

In der Anfangszeit der nationalen Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“ wurde der Gleason-Score in Deutschland noch nicht regelmäßig bestimmt, sondern die Entdifferenzierung anhand der obengenannten Abstufung der UICC vorgenommen.

In dieser Studie wurden das Grading sowohl nach dem Gleason-Score als auch nach dem Grading-Schema der UICC stratifiziert (siehe **2.12**).

## **2.10. Nachsorge (Follow-up)**

Nach Aufnahme in die Datenbank wird den Patienten ein Fragebogen „Klinische Daten“ zugesendet. Darin werden sie aufgefordert diesen Fragebogen bei der nächsten Nachsorgeuntersuchung durch ihren behandelnden Urologen ausfüllen zu lassen und zurückzusenden (siehe **2.5**). Danach wird den Patienten mindestens alle 12 Monate ein Fragebogen „Nachsorge“ zugeschickt durch den weitere Verlaufparameter/Follow-Up-Daten erhoben werden. Diese Daten sind folgende:

### **a) Familienanamnese**

Jedes Jahr wird im Fragebogen „Nachsorge“ nach weiteren an Prostatakarzinom erkrankten Familienmitgliedern gefragt. Vor allem erstgradige Familienmitglieder sind hier von besonderem Interesse. Durch die alljährliche Befragung wird der Status der Familienanamnese auf dem aktuellen Stand gehalten und die Familie der richtigen Gruppe zugeordnet (siehe **2.4**). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch falsche Gruppenzugehörigkeit kann damit zuverlässig vermieden werden.

### **b) PSA-Wert und Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung**

PSA ist der wichtigste Verlaufparameter der Nachsorgeuntersuchungen bei Prostatakarzinom. In jedem Fragebogen „Nachsorge“ wird nach Wert und Datum der letzten PSA-Messung gefragt. Mithilfe dieser Daten wird die Dauer von Operation bis zum biochemischen Rezidiv (Definition siehe **2.7**) berechnet.

### **c) Weitere (adjuvante) Therapie des Prostatakarzinom**

Bei biochemischem Rezidiv oder einem klinischen Progress werden weitere Therapiemaßnahmen bezüglich Prostatakarzinom ergriffen. Die Art der Behandlung (z.B. Hormonentzug, Chemotherapie, Radiotherapie oder Kombination aus diesen Maßnahmen) und der Behandlungszeitraum werden im Fragebogen „Nachsorge“ abgefragt und in der Datenbank erfasst.

## **2.11. Überleben**

In dieser Studie sollte der Einfluss von Familienanamnese und Alter bei radikaler Prostatektomie auf das biochemisch-rezidivfreie Überleben (BRFS) und das karzinomspezifische Überleben (CSS) untersucht werden.

### **2.11.1. Biochemisch-rezidivfreies Überleben**

Im Rahmen der Nachsorge wurde der PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie regelmäßig erfasst.

In dieser Studie wurde ein biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie wie in der interdisziplinären S3-Leitlinie zur „Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ als ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Wert auf  $>0,2$  ng/ml definiert (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014). Der Zeitraum von radikaler Prostatektomie bis zum biochemischen Rezidiv stellt das BRFS dar. Vom biochemischen Rezidiv muss der klinische oder systemische Progress klar getrennt werden (Siddiqui et al., 2006b). Letztgenannte wurden in dieser Studie nicht untersucht.

### **2.11.2. Karzinomspezifisches Überleben**

Zur Berechnung von Überlebensraten war die Erfassung aller verstorbenen Patienten innerhalb des Studienkollektivs notwendig. Der Tod eines Patienten wurde von Angehörigen entweder schriftlich oder telefonisch angezeigt und in der Datenbank eingetragen. Durch Nachfrage bei den behandelnden Ärzten konnte die jeweilige Todesursache in Erfahrung gebracht werden. Das Gesamtüberleben wurde in dieser Studie nicht ausgewertet. Patienten, die aufgrund von Prostatakarzinom oder dessen direkten Folgen verstorben sind, wurden als karzinomspezifische Sterbefälle in die Datenbank eingetragen. Sie dienen der Berechnung des CSS in Abhängigkeit von der Familienanamnese bzw. des Alters bei RP.

## 2.12. Untersuchte Merkmale

Für diese Studie wurden Patienten aus der nationalen Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“ anhand von Status der Familienanamnese und Alter bei radikaler Prostatektomie in zwei Gruppen eingeteilt (siehe **Abbildung 1**):

### a) FDFH (first-degree family history)

Patienten mit mindestens einem männlichen erstgradigen an Prostatakarzinom erkrankten Familienmitglied.

### b) SNFH (strictly negative family history)

Patienten mit mindestens einem männlichen erstgradigen Familienmitglied, der das 60. Lebensjahr vollendete und nicht an Prostatakarzinom erkrankt war/ist.

Um Verzerrungseffekte der Studie durch z.B. fortgeschrittenes Tumorstadium zu vermeiden, wurden beide Gruppen anhand folgender histopathologischer und klinischer Merkmale stratifiziert (Brath et al., 2016):

- Alter bei radikaler Prostatektomie
  - < 55 Jahre
  - ≥ 55 Jahre
- PSA-Wert bei Diagnose
  - ≤ 4ng/ml
  - > 4ng/ml und ≤ 10ng/ml
  - > 10ng/ml
- klinisches Tumorstadium
  - cT1
  - cT2
  - cT3
- pathologisches Tumorstadium
  - ≤ pT2
  - pT3a
  - pT3b
  - pT4
- pathologischer Lymphknotenstatus
  - pN0
  - pN1

- pathologischer Gleason-Score
  - $\leq 6$
  - $= 7$
  - $\geq 8$
- pathologisches Grading nach UICC
  - G I
  - G II
  - G III

Innerhalb der zwei Gruppen FDFH und SNFH wurden die Patienten anhand des Alters bei radikaler Prostatektomie in jeweils zwei Subgruppen unterteilt (siehe **Abbildung 2**) (Brath et al., 2016):

**a) FDFH + < 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie**

Patienten mit FDFH, die bei radikaler Prostatektomie jünger als 55 Jahre waren

**b) FDFH +  $\geq 55$  Jahre bei radikaler Prostatektomie**

Patienten mit FDFH, die bei radikaler Prostatektomie mindestens 55 Jahre alt waren

**c) SNFH + < 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie**

Patienten mit SNFH, die bei radikaler Prostatektomie jünger als 55 Jahre waren

**d) SNFH +  $\geq 55$  Jahre bei radikaler Prostatektomie**

Patienten mit SNFH, die bei radikaler Prostatektomie mindestens 55 Jahre alt waren

Um auch hier Verzerrungseffekte zu vermeiden, wurden die Gruppen bis auf Alter bei radikaler Prostatektomie anhand der oben schon genannten histopathologischen und klinischen Merkmale stratifiziert.

### **2.13. Datenerfassung**

Die Daten der Patienten werden in eine relationale Datenbank auf Basis von Microsoft Access 1997 eingegeben. Diese Datenbank wird auf einem Server der Urologie gespeichert und an 4 speziell eingerichteten Computern betreut.

## **2.14. Statistische Auswertung**

Für die statistische Auswertung in dieser Arbeit wurden nur Patienten mit vollständigen Datensätzen verwendet. Patienten mit unvollständigen Angaben wurden nicht berücksichtigt. Für die statistische Auswertung wurde ausschließlich die anonymisierte Form der Patientendaten verwendet.

Die deskriptive Analyse mit Absolutwerten, Prozentzahlen, Mittelwerten, Median und Range wurde mit Microsoft Excel 2003 vorgenommen.

Die in **2.12** erwähnten histopathologischen und klinischen Parameter der vier Patientengruppen wurden mittels Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest miteinander verglichen und auf statistische Signifikanz geprüft. Hierbei wurde, bis auf die Variablen Alter bei radikaler Prostatektomie sowie Follow-Up-Dauer, der Fisher's exact test für kleine Gruppengrößen verwendet.

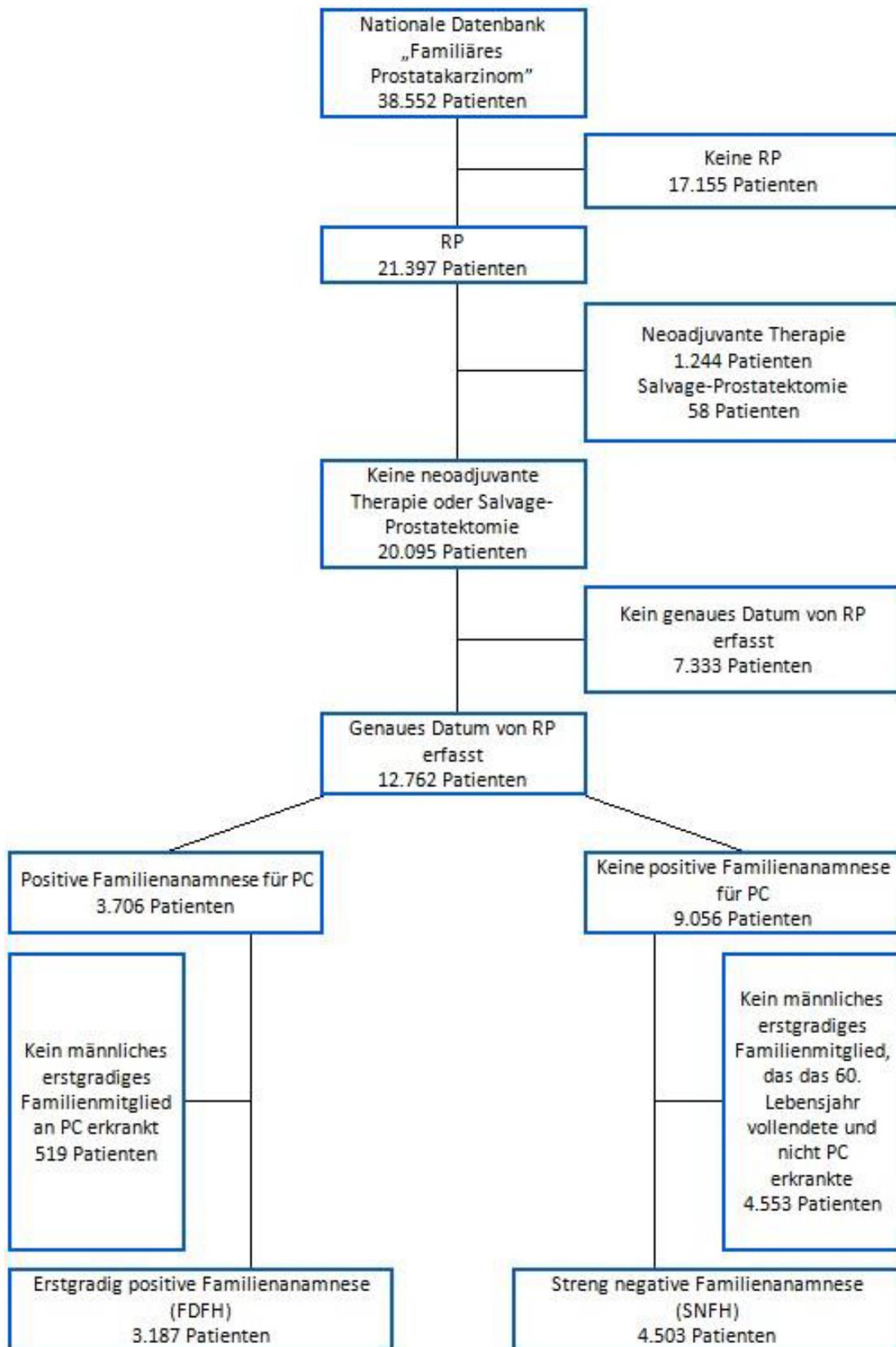
Der nicht-parametrische Wilcoxon-Test wurde für die Analyse der Variablen Alter bei radikaler Prostatektomie sowie Follow-Up-Dauer verwendet. Die Überlebensraten (BRFS und CSS) der 4 Patientengruppen wurden mit der Methode nach Kaplan und Meier miteinander verglichen. Die Kaplan-Meier-Kurven wurden mit dem Log Rank Test miteinander verglichen und auf statistische Signifikanz geprüft. Alle statistischen Auswertungen wurden mit der Open-Source-Statistik-Umgebung R durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

In diese Studie konnten insgesamt die Daten von 7.690 Patienten aus der nationalen Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“ eingeschlossen werden. Davon hatten 3.187 Patienten eine erstgradig positive Familienanamnese (engl.: first degree family history [FDFH]; 384 Patienten jünger als 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie [RP], 2.803 Patienten mindestens 55 Jahre oder älter bei radikaler Prostatektomie). 4.503 Patienten hatten eine streng negative Familienanamnese (engl.: strictly negative family history [SNFH]; 370 Patienten jünger als 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie, 4.133 Patienten mindestens 55 Jahre oder älter bei radikaler Prostatektomie) (siehe **Abbildung 1** und **Abbildung 2**).

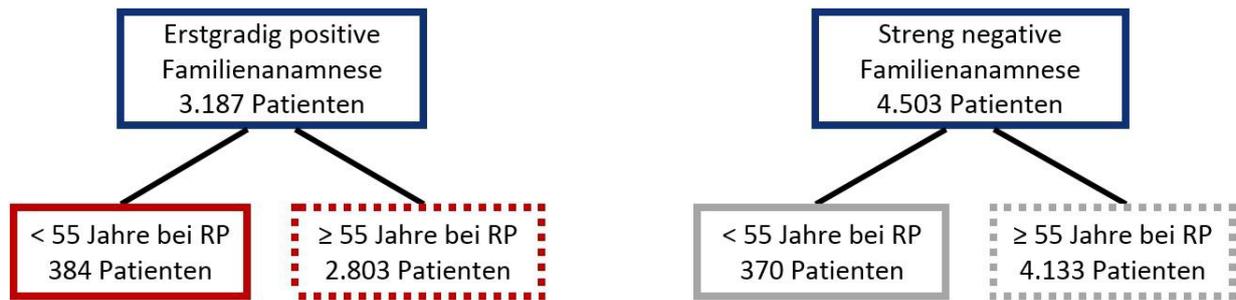
Um Unterschiede bei klinischen und histopathologischen Parametern aufgrund des Status der Familienanamnese zu detektieren, wurden folgende Daten ausgewertet: Alter bei radikaler Prostatektomie, PSA-Wert bei Diagnose, klinisches und pathologisches Tumorstadium, pathologischer Lymphknotenstatus, pathologischer Gleason-Score und pathologisches Grading nach UICC.

Als Endpunkte wurden sowohl das biochemisch-rezidivfreie Überleben (engl.: biochemical recurrence-free survival [BRFS]) als auch das karzinomspezifische Überleben (engl.: cancer-specific survival [CSS]) analysiert. Hierbei wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Endpunkten und dem Status der Familienanamnese besteht (Brath et al., 2016).



**Abbildung 1:** Studiendesign (Brath et al., 2016)

RP (radikale Prostatektomie), PC (Prostatakarzinom), FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

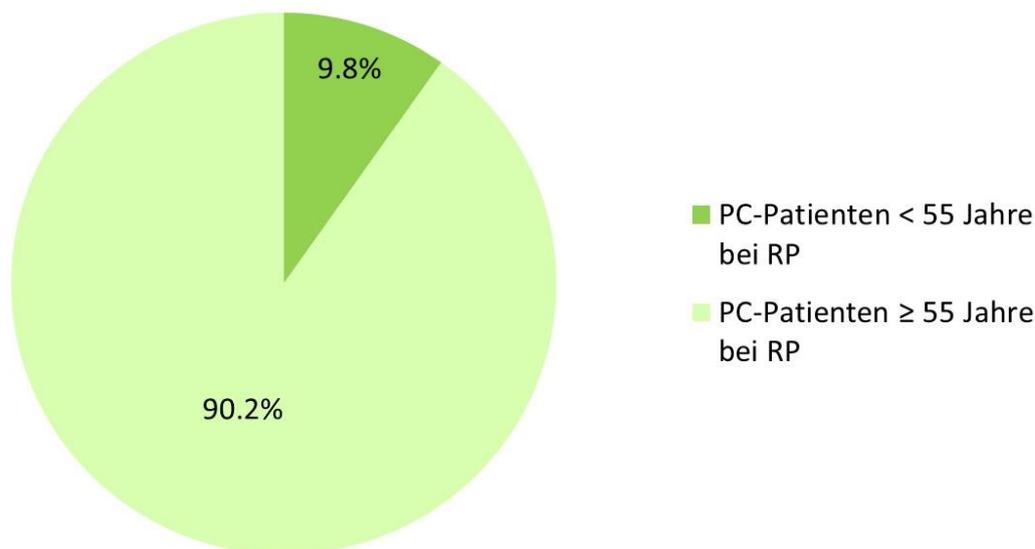


**Abbildung 2:** Einteilung der Patienten anhand Status der Familienanamnese und Alter bei radikaler Prostatektomie (Brath et al., 2016)

RP (radikale Prostatektomie)

### 3.1. Alter bei radikaler Prostatektomie

Alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten (n = 7.690) wurden nach dem Alter bei radikaler Prostatektomie in eine Gruppe < 55 Jahre und eine Gruppe ≥ 55 Jahre eingeteilt. 9,8% aller Patienten waren bei radikaler Prostatektomie jünger als 55 Jahre (siehe **Abbildung 3**) (Brath et al., 2016).



**Abbildung 3:** Alter der Prostatakarzinompatienten bei radikaler Prostatektomie

PC (Prostatakarzinom), RP (radikale Prostatektomie)

Der Anteil von Patienten < 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie war bei Patienten mit FDFH höher als bei Patienten mit SNFH (FDFH: 12,0%; SNFH: 8,2%; p < 0,001; siehe **Tabelle 3**).

Das mediane Erkrankungsalter aller in dieser Studie eingeschlossenen Patienten betrug 64,4 Jahre (Range: 35,9 - 83,3 Jahre). Unterteilt nach dem Status der

Familienanamnese in FDFH und SNFH zeigte sich ein signifikanter Unterschied. FDFH-Patienten erkrankten im Schnitt 1,3 Jahre früher als SNFH-Patienten (Median: FDFH 63,6 Jahre, SNFH 64,9 Jahre; siehe **Tabelle 3**).

**Tabelle 3:** Alter bei radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese (Brath et al., 2016)

Alter bei radikaler Prostatektomie	Gesamt		FDFH		SNFH		p-Wert
n	7.690		3.187		4.503		
< 55 Jahre, % (n)	9,8	(754)	12,0	(384)	8,2	(370)	< 0,001
≥ 55 Jahre, % (n)	90,2	(6.936)	88,0	(2.803)	91,8	(4.133)	
Median, Jahre	64,4		63,6		64,9		
Mittelwert, Jahre	63,8		63,0		64,3		
Range, Jahre	35,9-83,3		35,9-83,3		39,5-82,8		

FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

### 3.2. Status der Familienanamnese

Von allen Patienten der nationalen Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“ wird routinemäßig der genaue Status der Familienanamnese erfragt. In diese Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die die strengen Einschlusskriterien erfüllten (siehe **2.6**).

Bei den Patienten < 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie wurde die Hälfte als FDFH klassifiziert (FDFH 50,9%, SNFH 49,1%). Bei den älteren Patienten (≥ 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie) ist der Anteil von FDFH mit 40,4% etwas geringer (SNFH 58,3%; siehe **Tabelle 4**). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen bezüglich Status der Familienanamnese konnte festgestellt werden.

Eine besondere Gruppe unter den Patienten mit FDFH sind die Patienten, die die John-Hopkins-Hereditätskriterien erfüllen (siehe **2.4**). Unter den insgesamt 3.187 FDFH-Patienten waren 984 (30,9%) hereditäre Patienten (siehe **Tabelle 4**). Bei FDFH-Patienten < 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie war der Anteil von hereditären Patienten mit 34,4% höher als bei FDFH-Patienten ≥ 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie (30,4%).

**Tabelle 4:** Status der Familienanamnese in Abhängigkeit vom Alter bei radikaler Prostatektomie (Brath et al., 2016)

Status der Familienanamnese	Gesamt		< 55 Jahre		≥ 55 Jahre		p-Wert
n	7.690		754		6.936		
FDFH, % (n)	41,4	(3.187)	50,9	(384)	40,4	(2.803)	
-> hereditär	30,9	(984)	34,4	(132)	30,4	(852)	< 0,001
SNFH, % (n)	58,6	(4.503)	49,1	(370)	59,6	(4.133)	

FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

### 3.3. PSA-Wert bei Diagnose

Der mediane PSA-Wert bei Diagnose betrug 7,6 ng/ml (Range: 0,6 – 222,5 ng/ml). Unterteilt nach dem Status der Familienanamnese in FDFH und SNFH zeigte sich kein Unterschied (Median: FDFH 7,6 ng/ml, SNFH 7,6 ng/ml).

Alle Patienten wurden anhand des PSA-Werts bei Diagnose in drei Gruppen ( $\leq 4$  ng/ml;  $> 4$  ng/ml und  $\leq 10$  ng/ml;  $> 10$  ng/ml) eingeteilt. Die meisten Patienten (57,1%) hatten einen PSA-Wert zwischen 4 und 10 ng/ml. Bei 33,6% war der PSA-Wert  $> 10$  ng/ml. 9,3% aller Patienten hatten bei Diagnose einen normwertigen PSA-Wert von 4 ng/ml oder weniger (siehe **Tabelle 5**).

**Tabelle 5:** PSA-Wert bei Diagnose in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese

PSA bei Diagnose	Gesamt		FDFH		SNFH		p-Wert
n	6.962		2.817		4.145		
$\leq 4$ ng/ml, % (n)	9,3	(650)	9,1	(257)	9,5	(393)	
$> 4$ und $\leq 10$ ng/ml, % (n)	57,1	(3.974)	56,5	(1.590)	57,5	(2.384)	0,46
$> 10$ ng/ml, % (n)	33,6	(2.338)	34,4	(970)	33,0	(1.368)	

Median, ng/ml

7,6

7,6

7,6

Mittelwert, ng/ml

11,1

11,4

10,9

Range, ng/ml

0,6-222,5

0,63-222,5

0,6-177,2

FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

Bei den Patienten  $< 55$  Jahre bei radikaler Prostatektomie war der Anteil der Patienten mit einem PSA-Wert  $\leq 4$  ng/ml bei Diagnose mit 14,8% bei FDFH und 16,0% bei SNFH fast doppelt so groß wie bei Patienten  $\geq 55$  Jahre bei radikaler Prostatektomie (FDFH 8,3%, SNFH 8,9%). Im Gegenzug hatten Patienten  $\geq 55$  Jahre

bei radikaler Prostatektomie häufiger einen PSA-Wert > 10 ng/ml bei Diagnose (siehe **Tabelle 6** und **Tabelle 7**).

In Bezug auf den Status der Familienanamnese zeigte sich in beiden Altersgruppen (< 55 Jahre und ≥ 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie) kein signifikanter Unterschied (p = 0,64 bzw. 0,44).

**Tabelle 6:** PSA-Wert bei Diagnose in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese bei Patienten < 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie (Brath et al., 2016)

PSA bei Diagnose	FDFH < 55 Jahre		SNFH < 55 Jahre		p-Wert
n	338		345		
≤ 4 ng/ml, % (n)	14,8	(50)	16,0	(55)	
> 4 und ≤ 10 ng/ml, % (n)	54,7	(185)	56,8	(196)	0,64
> 10 ng/ml, % (n)	30,5	(103)	27,2	(94)	
Median, ng/ml	6,9		6,9		
Mittelwert, ng/ml	10,8		10,7		
Range, ng/ml	0,93-98,9		0,7-155,0		

FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

**Tabelle 7:** PSA-Wert bei Diagnose in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese bei Patienten ≥ 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie (Brath et al., 2016)

PSA bei Diagnose	FDFH ≥ 55 Jahre		SNFH ≥ 55 Jahre		p-Wert
n	2479		3800		
≤ 4 ng/ml, % (n)	8,3	(207)	8,9	(338)	
> 4 und ≤ 10 ng/ml, % (n)	56,7	(1.405)	57,6	(2.188)	0,44
> 10 ng/ml, % (n)	35,0	(867)	33,5	(1.274)	
Median, ng/ml	7,8		7,7		
Mittelwert, ng/ml	11,5		10,9		
Range, ng/ml	0,63-222,5		0,6-177,2		

FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

### 3.4. Klinisches Tumorstadium

Das klinische Tumorstadium (cT-Stadium) wird durch Analyse des bei der Prostatastanzbiopsie gewonnenen Gewebes bestimmt. 98,7 % aller Patienten hatten laut Biopsie einen organbegrenzten Tumor ( $\leq$  cT2). Nach Einteilung anhand der Familienanamnese in FDFH und SNFH wurde die Verteilung der klinischen Tumorstadien in beiden Gruppen miteinander verglichen. Es bestand kein Unterschied zwischen FDFH und SNFH (siehe **Tabelle 8**).

**Tabelle 8:** Klinisches Tumorstadium in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese

Klinisches Tumorstadium	Gesamt		FDFH		SNFH		p-Wert
n	6254		2526		3728		
cT1, % (n)	37,3	(2.335)	36,0	(910)	38,2	(1.425)	
cT2, % (n)	61,4	(3.836)	62,5	(1.579)	60,6	(2.257)	0,17
cT3, % (n)	1,3	(83)	1,5	(37)	1,2	(46)	

FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

Bei der Analyse der Patienten < 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie zeigte sich ein Unterschied zwischen FDFH und SNFH. cT1 wurde bei FDFH in 39,9%, bei SNFH nur in 33,9% der Fälle diagnostiziert. cT2 trat dagegen bei SNFH mit 64,3% öfter als bei FDFH auf. Der Anteil an cT3 war in beiden Gruppen gleich. Dieser beobachtete Unterschied erreichte allerdings aufgrund der geringen Fallzahl kein Signifikanzniveau ( $p = 0,34$ ; siehe **Tabelle 9**).

**Tabelle 9:** Klinisches Tumorstadium in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese bei Patienten < 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie (Brath et al., 2016)

Klinisches Tumorstadium	FDFH < 55 Jahre		SNFH < 55 Jahre		p-Wert
n	291		280		
cT1, % (n)	39,9	(116)	33,9	(95)	
cT2, % (n)	58,7	(171)	64,3	(180)	0,34
cT3, % (n)	1,4	(4)	1,8	(5)	

FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

Bei der Analyse der Patienten  $\geq$  55 Jahre bei radikaler Prostatektomie bezüglich der Familienanamnese zeigte sich ein Trend hin zu niedrigerem klinischem Tumorstadium bei Patienten mit SNFH. Der Anteil an cT1 war mit 38,6% höher als

bei FDFH (35,5%). Bei cT2-Tumoren war der Anteil der Patienten mit FDFH höher (FDFH 63,0%, SNFH 60,2%). Der Anteil an cT3-Tumoren war in beiden Gruppen gleich. Dieser beobachtete Trend zu niedrigerem klinischen Tumorstadium bei Patienten mit SNFH verfehlte das Signifikanzniveau knapp ( $p = 0,05$ ; siehe **Tabelle 10**).

**Tabelle 10:** Klinisches Tumorstadium in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese bei Patienten  $\geq 55$  Jahre bei radikaler Prostatektomie (Brath et al., 2016)

Klinisches Tumorstadium	FDFH $\geq 55$ Jahre		SNFH $\geq 55$ Jahre		p-Wert
n	2.235		3.448		
cT1, % (n)	35,5	(794)	38,6	(1.330)	
cT2, % (n)	63,0	(1.408)	60,2	(2.077)	0,05
cT3, % (n)	1,5	(33)	1,2	(41)	

FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

### 3.5. Pathologisches Tumorstadium

Bei der histopathologischen Analyse des Präparats aus der radikalen Prostatektomie durch den jeweiligen Pathologen wird das pathologische Tumorstadium (pT-Stadium) bestimmt. Bei einem pathologischen Tumorstadium  $\leq pT2$  spricht man von einem organbegrenzten Tumor (siehe **2.8**).

Insgesamt hatten 66,4% aller Patienten einen organbegrenzten Tumor, nur bei 2,2 % der Patienten waren entfernte Strukturen wie z.B. Rektum befallen.

Bezüglich der Familienanamnese zeigte sich sowohl im kompletten Studienkollektiv als auch in den gesonderten Analysen nach Alter bei radikaler Prostatektomie ( $< 55$  Jahre bei radikaler Prostatektomie vs.  $\geq 55$  Jahre bei radikaler Prostatektomie) kein signifikanter Unterschied (siehe **Tabelle 11**, **Tabelle 12** und **Tabelle 13**).

**Tabelle 11:** Pathologisches Tumorstadium in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese

Pathologisches Tumorstadium	Gesamt		FDFH		SNFH		p-Wert
n	7.551		3.130		4.421		
≤ pT2, % (n)	66,4	(5.015)	65,9	(2.064)	66,7	(2.951)	
pT3, % (n)	31,4	(2.373)	31,8	(995)	31,2	(1.378)	
pT3a, % (n)	19,6	(1.482)	20,4	(639)	19,1	(843)	0,40
pT3b, % (n)	11,8	(891)	11,4	(356)	12,1	(535)	
pT4, % (n)	2,2	(163)	2,3	(71)	2,1	(92)	

FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

**Tabelle 12:** Pathologisches Tumorstadium in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese bei Patienten < 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie (Brath et al., 2016)

Pathologisches Tumorstadium	FDFH < 55 Jahre		SNFH < 55 Jahre		p-Wert
n	378		367		
≤ pT2, % (n)	67,5	(255)	71,1	(261)	
pT3, % (n)	30,7	(116)	26,4	(97)	
pT3a, % (n)	22,5	(85)	18,8	(69)	0,58
pT3b, % (n)	8,2	(31)	7,6	(28)	
pT4, % (n)	1,8	(7)	2,5	(9)	

FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

**Tabelle 13:** Pathologisches Tumorstadium in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese bei Patienten ≥ 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie (Brath et al., 2016)

Pathologisches Tumorstadium	FDFH ≥ 55 Jahre		SNFH ≥ 55 Jahre		p-Wert
n	2.752		4.054		
≤ pT2, % (n)	65,7	(1.809)	66,4	(2.690)	
pT3, % (n)	32,0	(879)	31,6	(1.281)	
pT3a, % (n)	20,2	(554)	19,1	(774)	0,52
pT3b, % (n)	11,8	(325)	12,5	(507)	
pT4, % (n)	2,3	(64)	2,0	(83)	

FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

### 3.6. Pathologischer Lymphknotenstatus

91,6 % hatten keinen Lymphknotenbefall (pN0), bei 8,4% lag ein Tumorbefall von mindestens einem der bei radikaler Prostatektomie entnommenen Lymphknoten vor (siehe **Tabelle 14**). Bezüglich der Familienanamnese zeigte sich im kompletten Studienkollektiv sowie in den gesonderten Analysen nach Alter bei radikaler Prostatektomie (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre) kein signifikanter Unterschied (siehe **Tabelle 14**, **Tabelle 15** und **Tabelle 16**).

**Tabelle 14:** Pathologischer Lymphknotenstatus in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese

Pathologischer Lymphknotenstatus	Gesamt		FDFH		SNFH		p-Wert
n	6.691		2.798		3.893		
pN0, % (n)	91,6	(6.131)	92,0	(2.575)	91,3	(3.556)	0,34
pN1, % (n)	8,4	(560)	8,0	(223)	8,7	(337)	

FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

**Tabelle 15:** Pathologischer Lymphknotenstatus in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese bei Patienten < 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie (Brath et al., 2016)

Pathologischer Lymphknotenstatus	FDFH < 55 Jahre		SNFH < 55 Jahre		p-Wert
n	326		331		
pN0, % (n)	93,6	(305)	91,5	(303)	0,40
pN1, % (n)	6,4	(21)	8,5	(28)	

FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

**Tabelle 16:** Pathologischer Lymphknotenstatus in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese bei Patienten ≥ 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie (Brath et al., 2016)

Pathologischer Lymphknotenstatus	FDFH ≥ 55 Jahre		SNFH ≥ 55 Jahre		p-Wert
n	2.472		3.562		
pN0, % (n)	91,8	(2.270)	91,3	(3.253)	0,52
pN1, % (n)	8,2	(202)	8,7	(309)	

FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

### 3.7. Pathologischer Gleason-Score

Der Gleason-Score wird inzwischen weltweit zum Grading vom Prostatakarzinom verwendet (siehe **2.9**). In dieser Arbeit wurden die Prostatakarzinompatienten anhand des Gleason-Score in drei Gruppen eingeteilt:  $\leq 6$ , 7 oder  $\geq 8$ .

Insgesamt hatten 47,6% der Patienten einen Gleason-Score  $\leq 6$ , bei 40,0% wurde der Gleason-Score = 7 diagnostiziert. 12,4% der Patienten hatten einen aggressiveren Tumor mit Gleason-Score  $\geq 8$ . Nach Aufteilung in FDFH und SNFH ergab sich kein signifikanter Unterschied (siehe **Tabelle 17**).

Nach Aufteilung der Patienten in  $< 55$  Jahre und  $\geq 55$  Jahre bei radikaler Prostatektomie zeigten jüngere Patienten eine Tendenz zu niedrigerem Gleason-Score. Verglichen mit der älteren Altersgruppe hatte ein größerer Anteil dieser Patienten Gleason-Score  $\leq 6$ , während Gleason-Score  $\geq 8$  seltener festgestellt wurde (siehe **Tabelle 18** und **Tabelle 19**).

In Bezug auf Status der Familienanamnese konnte in beiden Altersgruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (siehe **Tabelle 18** und **Tabelle 19**).

**Tabelle 17:** Pathologischer Gleason-Score in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese

Pathologischer Gleason-Score	Gesamt		FDFH		SNFH		p-Wert
n	6.366		2.512		3.854		
$\leq 6$ , % (n)	47,6	(3.032)	47,7	(1.198)	47,6	(1.834)	
7, % (n)	40,0	(2.549)	41,0	(1.029)	39,4	(1.520)	
7a, % (n)	22,1	(1.409)	23,8	(597)	21,1	(812)	0,13
7b, % (n)	9,8	(625)	10,0	(250)	9,7	(375)	
$\geq 8$ , % (n)	12,4	(785)	11,3	(285)	13,0	(500)	

FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

**Tabelle 18:** Pathologischer Gleason-Score in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese bei Patienten < 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie (Brath et al., 2016)

Pathologischer Gleason-Score	FDFH < 55 Jahre		SNFH < 55 Jahre		p-Wert
n	307		306		
≤ 6, % (n)	54,7	(168)	50,6	(155)	
7, % (n)	36,5	(112)	39,9	(122)	
7a, % (n)	21,8	(67)	25,8	(79)	0,60
7b, % (n)	9,1	(28)	8,2	(25)	
≥ 8, % (n)	8,8	(27)	9,5	(29)	

FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

**Tabelle 19:** Pathologischer Gleason-Score in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese bei Patienten ≥ 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie (Brath et al., 2016)

Pathologischer Gleason-Score	FDFH ≥ 55 Jahre		SNFH ≥ 55 Jahre		p-Wert
n	2.205		3.548		
≤ 6, % (n)	46,7	(1.030)	47,3	(1.679)	
7, % (n)	41,6	(917)	39,4	(1.398)	
7a, % (n)	24,0	(530)	20,7	(733)	0,11
7b, % (n)	10,1	(222)	9,9	(350)	
≥ 8, % (n)	11,7	(258)	13,3	(471)	

FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

### 3.8. Pathologisches Grading

Bevor das Grading beim Prostatakarzinom mittels Gleason-Score durchgeführt wurde, war das Grading nach UICC die Methode der Wahl. Die Einteilung erfolgt dabei in GI, GII und GIII und wird bis heute bei vielen anderen Tumorentitäten verwendet (siehe **2.9**). In dieser Arbeit wird sowohl das Grading nach Gleason-Score als auch nach UICC verwendet, da der Gleason-Score standardmäßig erst Ende der 90er Jahre bestimmt wurde. Von Patienten, die Anfang und Mitte der 90er Jahre operiert wurden, lag deswegen nur das Grading nach UICC vor.

Insgesamt hatten 4,4% der Patienten einen GI-, 67,6% einen GII- und 28,0% einen GIII-Tumor (siehe **Tabelle 20**). Eingeteilt anhand des Status der Familienanamnese zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Patienten mit FDFH hatten in 71,0% einen GII-Tumor, bei SNFH betrug der Anteil nur 65,2%. Im Gegenzug hatten Patienten mit

SNFH in 30,5% der Fälle einen Tumor GIII, Patienten mit FDFH in 24,4% der Fälle. Der Anteil an GI war in beiden Gruppen gleich (siehe **Tabelle 20**).

Bei Patienten < 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie hatte der Status der Familienanamnese keinen Zusammenhang mit dem Grading. Bei der Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied (siehe **Tabelle 21**).

Im Gegensatz dazu zeigten Patienten ≥ 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie mit FDFH den schon oben beschriebenen höheren Anteil an GII-Tumoren, während Patienten mit SNFH einen höheren Anteil an GIII-Tumoren hatten (siehe **Tabelle 22**).

**Tabelle 20:** Pathologisches Grading nach UICC in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese

Pathologisches Grading nach UICC	Gesamt		FDFH		SNFH		p-Wert
n	7.531		3.116		4.415		
GI, % (n)	4,4	(335)	4,6	(144)	4,3	(191)	
GII, % (n)	67,6	(5.090)	71,0	(2.212)	65,2	(2.878)	< 0,001
GIII, % (n)	28,0	(2.106)	24,4	(760)	30,5	(1.346)	

UICC (Union internationale contre le cancer), FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

**Tabelle 21:** Pathologisches Grading nach UICC in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese bei Patienten < 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie (Brath et al., 2016)

Pathologisches Grading nach UICC	FDFH < 55 Jahre		SNFH < 55 Jahre		p-Wert
n	374		363		
GI, % (n)	7,0	(26)	4,7	(17)	
GII, % (n)	72,7	(272)	71,9	(261)	0,29
GIII, % (n)	20,3	(76)	23,4	(85)	

UICC (Union internationale contre le cancer), FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

**Tabelle 22:** Pathologisches Grading nach UICC in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese bei Patienten  $\geq 55$  Jahre bei radikaler Prostatektomie (Brath et al., 2016)

Pathologisches Grading nach UICC	FDFH $\geq 55$ Jahre		SNFH $\geq 55$ Jahre		p-Wert
n	2.742		4.052		
GI, % (n)	4,3	(118)	4,3	(174)	
GII, % (n)	70,8	(1.940)	64,6	(2.617)	< 0,001
GIII, % (n)	24,9	(684)	31,1	(1.261)	

UICC (Union internationale contre le cancer), FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

### 3.9. Follow-Up

Die mediane Follow-Up-Dauer aller Patienten betrug 8,4 Jahre (siehe **Tabelle 23**). Bezüglich der beiden Altersgruppen (< 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie vs.  $\geq 55$  Jahre bei radikaler Prostatektomie) zeigte sich kein Unterschied (Median FDFH 8,4 Jahre; SNFH 8,4 Jahre). Innerhalb der Altersgruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Status der Familienanamnese. Patienten mit FDFH hatten ein längeres Follow-Up ( $p = 0,01$  bzw. < 0,0001; siehe **Tabelle 24**).

**Tabelle 23:** Follow-Up-Dauer in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese

Follow-Up-Dauer	Gesamt	FDFH	SNFH	p-Wert
Median, Jahre	8,4	9,1	8,0	
Mittelwert, Jahre	8,4	9,0	8,0	< 0,0001
Range, Jahre	0,1-31,5	0,1-31,5	0,1-23,6	

FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

**Tabelle 24:** Follow-Up-Dauer in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese und Alter bei radikaler Prostatektomie (Brath et al., 2016)

Follow-Up-Dauer	< 55 Jahre		p-Wert	$\geq 55$ Jahre		p-Wert
	FDFH	SNFH		FDFH	SNFH	
Median, Jahre	9,1	8,1		9,1	8,0	
Mittelwert, Jahre	8,9	7,8	0,01	9,0	8,1	< 0,0001
Range, Jahre	0,2-31,5	0,1-22,0		0,1-28,9	0,1-23,6	

FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

### 3.10. Überleben

In dieser Studie wurde der Einfluss von Familienanamnese und Alter bei radikaler Prostatektomie auf das biochemisch-rezidivfreie Überleben (BRFS) und das karzinomspezifische Überleben (CSS) untersucht.

Im Rahmen der Nachsorge der Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“ wurde erfasst, wie viele Patienten wann ein biochemisches Rezidiv hatten (siehe **2.11.1**). Auch die karzinomspezifischen Sterbefälle wurden erfasst und das CSS berechnet (siehe **2.11.2**).

#### 3.10.1. Biochemisch-rezidivfreies Überleben

Insgesamt wurde bei 2.331 Patienten ein biochemisches Rezidiv nachgewiesen (31,6%). Nach Unterteilung des Gesamtkollektivs anhand vom Status der Familienanamnese wurde das BRFS erneut analysiert. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen FDFH und SNFH (10-Jahres-BRFS: FDFH 62,7%, SNFH 62,2%,  $p = 0,88$ ; siehe **Tabelle 25**).

**Tabelle 25:** BRFS in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese (Brath et al., 2016)

BRFS	Gesamt	FDFH	SNFH	p-Wert
n	7.371	3.037	4.334	
Anzahl der Ereignisse, % (n)	31,6 (2.331)	32,8 (994)	30,8 (1.337)	
BRFS 5 Jahre nach RP, %	76,8	77,5	76,4	0,88
BRFS 10 Jahre nach RP, %	62,5	62,7	62,2	
BRFS 15 Jahre nach RP, %	53,4	52,9	54,2	

BRFS (biochemical recurrence-free survival), FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history), RP (radikale Prostatektomie)

Nach Unterteilung des Gesamtkollektivs in beide Altersgruppen (< 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie und  $\geq 55$  Jahre bei radikaler Prostatektomie) wurde erneut der Zusammenhang von BRFS und Status der Familienanamnese (FDFH vs. SNFH) untersucht. Auch in dieser Analyse war kein signifikanter Unterschied zu beobachten (10-Jahres-BRFS bei < 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie: FDFH 63,7% SNFH 62,2%,  $p = 0,85$ ; 10-Jahres-BRFS bei  $\geq 55$  Jahre bei radikaler Prostatektomie: FDFH 62,6%, SNFH 62,2%,  $p = 0,67$ ; siehe **Tabelle 26** und **Tabelle 27**, siehe **Abbildung 4**).

**Tabelle 26:** BRFS in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese bei Patienten < 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie (Brath et al., 2016)

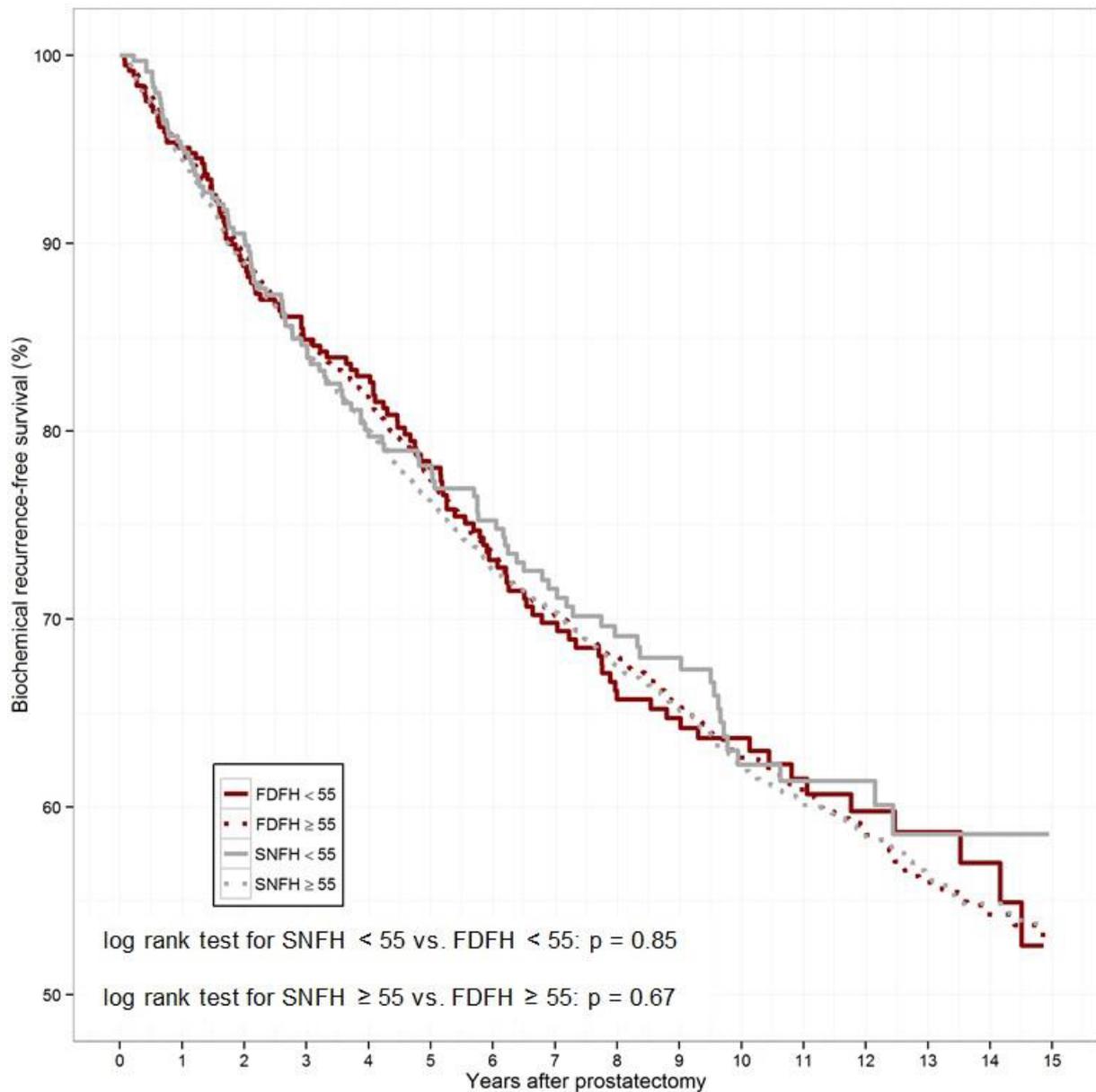
BRFS	Gesamt	FDH	SNFH	p-Wert
n	733	375	358	
Anzahl der Ereignisse, % (n)	29,9 (219)	31,2 (117)	28,5 (102)	
BRFS 5 Jahre nach RP, %	78,1	78,1	78,2	0,85
BRFS 10 Jahre nach RP, %	63,1	63,7	62,2	
BRFS 15 Jahre nach RP, %	54,7	52,6	58,6	

BRFS (biochemical recurrence-free survival), FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history), RP (radikale Prostatektomie)

**Tabelle 27:** BRFS in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese bei Patienten ≥ 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie (Brath et al., 2016)

BRFS	Gesamt	FDH	SNFH	p-Wert
n	6.638	2.662	3.976	
Anzahl der Ereignisse, % (n)	31,8 (2.112)	32,9 (877)	31,1 (1.235)	
BRFS 5 Jahre nach RP, %	76,7	77,4	76,2	0,67
BRFS 10 Jahre nach RP, %	62,4	62,6	62,2	
BRFS 15 Jahre nach RP, %	53,2	53,0	53,8	

BRFS (biochemical recurrence-free survival), FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history), RP (radikale Prostatektomie)



**Abbildung 4:** Kaplan-Meier-Kurve für biochemisch-rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von Alter bei radikaler Prostatektomie und Status der Familienanamnese (Brath et al., 2016)

FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history)

Um einzelne Faktoren herauszufiltern, die mit einem erhöhten Risiko für ein biochemisches Rezidiv einhergehen, wurde eine multivariable Cox-proportionale Hazard-Analyse durchgeführt. Nur der PSA-Wert bei Diagnose, das pathologische Tumorstadium ( $\geq$  pT3a), der pathologische Lymphknotenstatus (pN1) und der pathologische Gleason-Score ( $\geq$  7) hatten einen Einfluss auf das Risiko für ein biochemisches Rezidiv (siehe **Tabelle 28**). Die anderen untersuchten Parameter, wie Status der Familienanamnese oder Alter bei radikaler Prostatektomie, waren keine unabhängigen Risikofaktoren für ein biochemisches Rezidiv (Brath et al., 2016).

**Tabelle 28:** Multivariable Cox-proportionale Hazard-Analyse für biochemisches Rezidiv (n = 5.024) (Brath et al., 2016)

Parameter	HR [95% CI]	p-Wert
PSA bei Diagnose	1,019 [1,015, 1,023]	<0,0001
Pathologisches Tumorstadium		
pT2	Referenzwert	
pT3a	1,896 [1,672, 2,150]	<0,0001
pT3b	2,024 [1,726, 2,374]	<0,0001
pT4	1,893 [1,432, 2,502]	<0,0001
Pathologischer Lymphknotenstatus		
pN0	Referenzwert	
pN1	2,353 [1,928, 2,873]	<0,0001
Pathologischer Gleason-Score		
≤6	Referenzwert	
7,7a,7b	1,570 [1,390, 1,773]	<0,0001
≥8	2,260 [1,938, 2,636]	<0,0001
Zusammenspiel: PSA bei RP, Pathologischer Lymphknotenstatus		
pN0*PSA	Referenzwert	
pN1*PSA	0,977 [0,971, 0,983]	<0,0001

HR = Hazard-Ratio, CI = Konfidenzintervall, PSA = Prostata-spezifisches Antigen, RP = radikale Prostatektomie

### 3.10.2. Karzinomspezifisches Überleben

Insgesamt verstarben 278 Patienten am Prostatakarzinom bzw. dessen Folgen (3,7%). Nach Unterteilung des Gesamtkollektivs anhand vom Status der Familienanamnese wurde das CSS erneut analysiert. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen FDFH und SNFH (10-Jahres-Überleben: FDFH 96,3%, SNFH 96,0%; p = 0,40; siehe **Tabelle 29**).

**Tabelle 29:** CSS in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese (Brath et al., 2016)

CSS	Gesamt	FDH	SNFH	p-Wert
n	7.430	3.068	4.362	
Anzahl der Ereignisse, % (n)	3,7 (278)	4,2 (129)	3,4 (149)	
CSS 10 Jahre nach RP, %	96,1	96,3	96,0	0,40
CSS 15 Jahre nach RP, %	90,7	89,7	91,3	

CSS (cancer-specific survival), FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history), RP (radikale Prostatektomie)

Nach Unterteilung des Gesamtkollektivs in beide Altersgruppen (< 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie und ≥ 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie) wurde erneut der Zusammenhang von CSS und Status der Familienanamnese (FDFH vs. SNFH) untersucht. Bei Patienten, die bei radikaler Prostatektomie jünger als 55 Jahre waren, zeigten SNFH-Patienten ein tendenziell schlechteres CSS als FDFH-Patienten (10-Jahres-CSS FDFH 97,2%, SNFH 93,6%) Dieser beobachtete Trend verfehlte das Signifikanzniveau mit  $p = 0.06$  knapp (siehe **Tabelle 30**, siehe **Abbildung 5**).

**Tabelle 30:** CSS in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese bei Patienten < 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie (Brath et al., 2016)

CSS	Gesamt	FDH	SNFH	p-Wert
n	735	376	359	
Anzahl der Ereignisse, % (n)	4,6 (34)	3,7 (14)	5,6 (20)	
CSS 5 Jahre nach RP, %		99,0	97,9	0,06
CSS 10 Jahre nach RP, %	95,5	97,2	93,6	
CSS 15 Jahre nach RP, %	89,4	91,5	87,3	

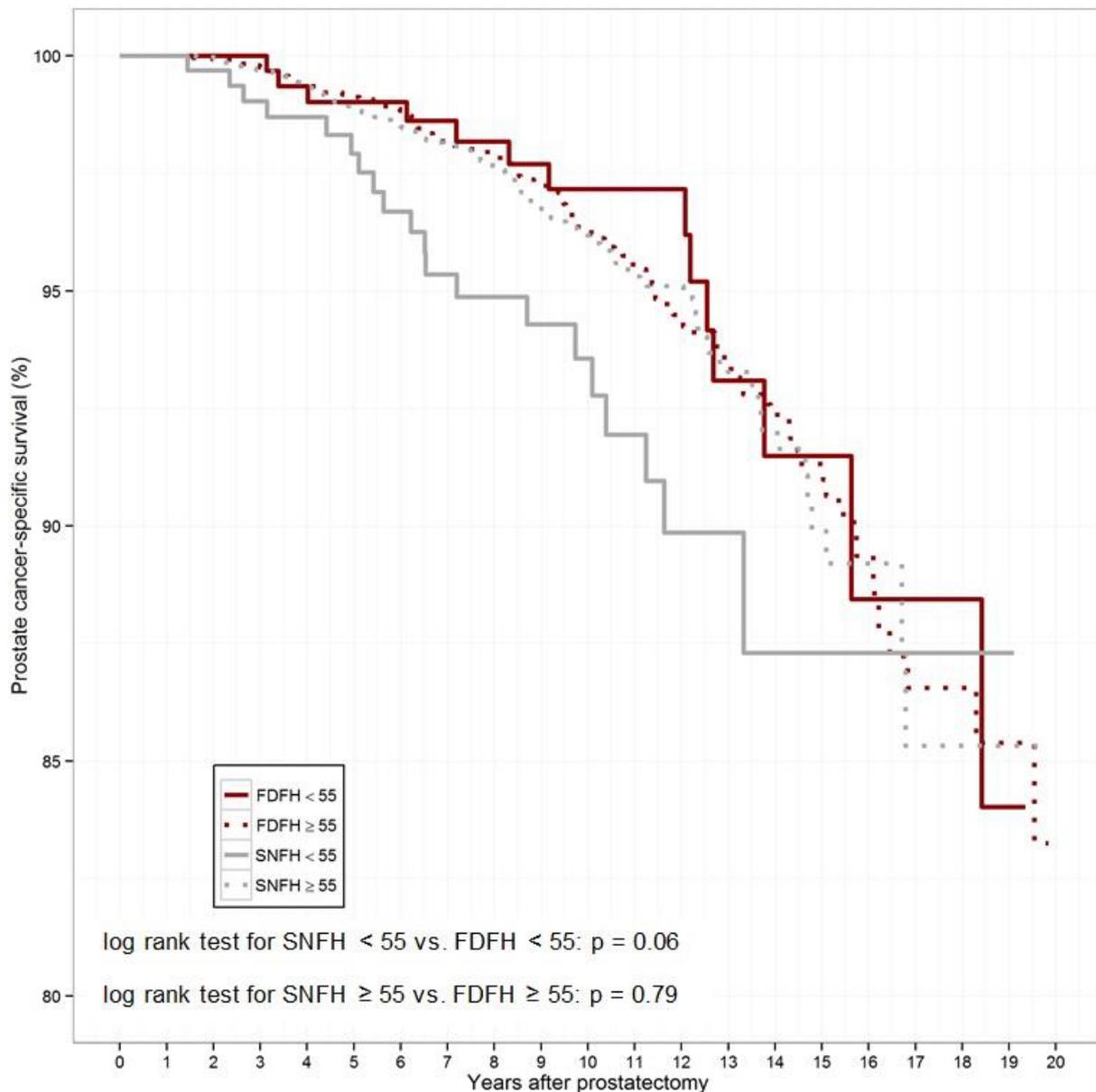
CSS (cancer-specific survival), FDFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history), RP (radikale Prostatektomie)

In der Analyse der Patienten, die mindestens 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie alt waren, bestätigte sich das tendenziell schlechtere CSS von SNFH-Patienten nicht. Hier wurde kein Zusammenhang von CSS und Status der Familienanamnese nachgewiesen (10-Jahres-CSS: FDFH 96,3%, SNFH 96,2%,  $p = 0,79$ ; siehe **Tabelle 31**, siehe **Abbildung 5**).

**Tabelle 31:** CSS in Abhängigkeit vom Status der Familienanamnese bei Patienten  $\geq 55$  Jahre bei radikaler Prostatektomie (Brath et al., 2016)

CSS	Gesamt	DFH	SNFH	p-Wert
n	6.695	2.692	4.003	
Anzahl der Ereignisse, % (n)	3,6 (244)	4,3 (115)	3,2 (129)	
CSS 5 Jahre nach RP, %		99,1	98,9	0,79
CSS 10 Jahre nach RP, %	96,2	96,3	96,2	
CSS 15 Jahre nach RP, %	90,8	91,3	89,9	

CSS (cancer-specific survival), DFH (first degree family history), SNFH (strictly negative family history), RP (radikale Prostatektomie)



**Abbildung 5:** Kaplan-Meier-Kurve für karzinomspezifisches Überleben in Abhängigkeit von Alter bei radikaler Prostatektomie und Status der Familienanamnese (Brath et al., 2016)

FD FH (first degree family history), SN FH (strictly negative family history)

Anhand einer multivariablen Cox-proportionalen Hazard-Analyse wurden Faktoren mit einem erhöhten Risiko für karzinomspezifische Mortalität gesucht. Hierbei wurden das pathologische Tumorstadium ( $\geq pT3a$ ), der pathologische Lymphknotenstatus ( $pN1$ ) und der pathologische Gleason-Score ( $\geq 7$ ) als unabhängige Risikofaktoren identifiziert (siehe **Tabelle 32**). Die anderen untersuchten Parameter, wie Status der Familienanamnese oder Alter bei radikaler Prostatektomie, hatten keinen Einfluss auf die karzinomspezifische Mortalität (Brath et al., 2016).

**Tabelle 32:** Multivariable Cox-proportionale Hazard-Analyse für karzinomspezifische Mortalität (Brath et al., 2016)

Parameter	HR [95% CI]	p-Wert
Pathologisches Tumorstadium		
pT2	Referenzwert	
pT3a	1,998 [1,234, 3,237]	0,0049
pT3b	4,133 [2,567, 6,656]	<0,0001
pT4	4,754 [2,524, 8,955]	<0,0001
Pathologisches Lymphknotenstatus		
pN0	Referenzwert	
pN1	2,369 [1,638, 3,426]	<0,0001
Pathologischer Gleason-Score		
≤6	Referenzwert	
7,7a,7b	1,711 [1,056, 2,774]	0,0292
≥8	4,516 [2,776, 7,347]	<0,0001

HR = Hazard-Ratio, CI = Konfidenzintervall

## **4. Diskussion**

Das Prostatakarzinom (PC) ist mit 65.830 Neuerkrankungen im Jahr 2010 die häufigste Krebserkrankung des Mannes in der Bundesrepublik Deutschland (Kaatsch et al., 2013). Trotz intensiver Forschung zur Entstehung von Prostatakarzinom sind die Ursachen bisher unbekannt. Neben erhöhtem Lebensalter und ethnischen Faktoren wird auch der Einfluss von Ernährung und Umwelt auf das PC-Erkrankungsrisiko diskutiert (Hertle et al., 2014). Wichtigster durch Studien gesicherter Risikofaktor ist eine positive Familienanamnese (familiäres Prostatakarzinom). Die genetischen Grundlagen dafür sind Gegenstand vieler Forschungsprojekte. Prostatakarzinom ist eine in der Entstehung heterogene und sehr komplexe Erkrankung. Die bisher identifizierten Mutationen in Hochrisikogenen haben in der Bevölkerung eine sehr geringe Frequenz und werden aus diesem Grund im klinischen Alltag nicht verwendet.

Viele Studien untersuchten den Zusammenhang von familiärem Prostatakarzinom mit klinischen und histopathologischen Parametern sowie dem Langzeitüberleben. Ziele waren die bessere Beratung von Männern mit positiver Familienanamnese und die gegebenenfalls angepasste Therapie von Patienten mit familiärem Prostatakarzinom. Bei vielen untersuchten Parametern sowie dem Langzeitüberleben ergaben sich widersprüchliche Ergebnisse. Einzig das jüngere Erkrankungsalter bei Patienten mit familiärem Prostatakarzinom unterscheidet sie von Patienten mit negativer Familienanamnese (sporadisches Prostatakarzinom).

### **4.1. Alter bei radikaler Prostatektomie**

Viele Studien haben den Zusammenhang zwischen positiver Familienanamnese und Alter bei Diagnose bzw. Alter bei radikaler Prostatektomie untersucht. In unserer Arbeit waren zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie Patienten mit erstgradig positiver Familienanamnese durchschnittlich 1,3 Jahre jünger als Patienten mit streng negativer Familienanamnese (siehe **3.1**). Auch in den meisten anderen Studien wurde ein jüngeres Erkrankungsalter bei Patienten mit positiver Familienanamnese festgestellt (Brandt et al., 2009; Kupelian et al., 1997a; Kupelian et al., 2006; Lee et al., 2005; Marotte et al., 2004; Norrish et al., 1999; Paiss et al.,

2003a; Paiss et al., 2003b; Pakkanen et al., 2012; Rohrmann et al., 2003; Sacco et al., 2005; Valeri et al., 2000).

Nachdem **Childs et al.** schon 1986 auf das jüngere Erkrankungsalter bei familiären Patienten hingewiesen hatten (Childs & Scriver, 1986), analysierten **Kupelian et al.** 1997 die klinischen Daten von 65 Patienten mit erstgradig positiver Familienanamnese (Vater oder Bruder) mit denen von 464 Patienten mit negativer Familienanamnese (Kupelian et al., 1997a). Die Patienten waren zwischen 1987 und 1996 in Cleveland radikal prostatektomiert worden. Im Vergleich zu Patienten mit negativer Familienanamnese waren Patienten mit erstgradig positiver Familienanamnese signifikant jünger (jünger als 65 Jahre bei RP: 51% vs. 78%,  $p < 0,001$ ) (Kupelian et al., 1997a). Die Autoren erklärten das jüngere Alter von Patienten mit erstgradig positiver Familienanamnese mit Änderungen im klinischen Management sowie früherer Durchführung von Früherkennungsmaßnahmen bei Männern mit positiver Familienanamnese.

Der mögliche Einfluss durch den Anfang der 90er Jahre eingeführten PSA-Wert wurde 2004 von **Marotte et al.** in Stanford genauer untersucht (Marotte et al., 2004). Sie analysierten die Daten von 559 Patienten, die zwischen 1989 und 2000 radikal prostatektomiert wurden. Patienten mit positiver Familienanamnese hatten entweder einen betroffenen Vater oder mindestens einen betroffenen Bruder. Für die Analyse wurde das Kollektiv anhand des OP-Jahres in zwei Zeiträume unterteilt. Im ersten Zeitraum (1989 - 1992) zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Status der Familienanamnese und Alter bei radikaler Prostatektomie. Im zweiten Zeitraum (1993 - 2000) waren die Patienten mit positiver Familienanamnese signifikant jünger. Auch der Anteil von Patienten mit positiver Familienanamnese war im zweiten Zeitraum höher (13% vs. 21%). Dieser Anstieg steht in zeitlichem Zusammenhang mit öffentlichen Aufklärungskampagnen über Prostatakarzinom und dessen Möglichkeiten zur Früherkennung.

Auch in einer europäischen Studie aus dem Jahr 2005 wurde das Erkrankungsalter von 606 Patienten (530 sporadische und 76 nicht-sporadische Patienten) analysiert (Sacco et al., 2005). In dieser Arbeit von **Sacco et al.** wurden alle Patienten zwischen 1987 und 2002 mit einer radikalen retropubischen Prostatektomie behandelt und waren bei Diagnose maximal 65 Jahre alt. Ohne Unterteilung des Zeitraums wie bei Marotte et al. zeigte sich hier ein signifikant jüngeres Erkrankungsalter bei den nicht-sporadischen Patienten (sporadisch: 59,9 Jahre;

nicht-sporadisch: 57,7 Jahre;  $p < 0,0001$ ). In einer deutschen Studie von **Paiss et al.** ( $n = 955$ ) waren Patienten mit positiver Familienanamnese (Mittelwert: 62,1 Jahre) signifikant jünger als Patienten mit negativer Familienanamnese (Mittelwert: 64,2 Jahre) (Paiss et al., 2003b). Laut Paiss könnte die steigende Sensibilität der Männer für die Erkrankung Prostatakarzinom und die flächendeckende Verfügbarkeit des PSA-Werts die Bereitschaft zu Früherkennungsmaßnahmen bei Männern mit positiver Familienanamnese erhöht haben. Dadurch wird der Diagnosezeitpunkt nach vorne verschoben und infolgedessen auch das Erkrankungsalter der Patienten gesenkt (Paiss et al., 2003b).

**Brandt et al.** analysierten die Daten von 3.925.962 Männern mit 26.651 Prostatakarzinompatienten aus dem schwedischen „Multigeneration Register“ (Brandt et al., 2009). In diesen Datensätzen war der genaue Status der Familienanamnese enthalten. Die Forscher teilten die Männer in zwei Gruppen ein: a) negative Familienanamnese, b) positive Familienanamnese. Die Prostatakarzinompatienten der zweiten Gruppe wurden nochmal in Untergruppen eingeteilt. Kriterium war hier, welches und wie viele erstgradige Familienmitglieder vom Prostatakarzinom betroffen waren. Das Erkrankungsrisiko der Männer mit negativer Familienanamnese erreichten Männer mit betroffenem Vater 3,6 Jahre und Männer mit einem betroffenen Bruder 4,6 Jahre früher. Brandt schlussfolgerte, dass die Sensibilität für Prostatakarzinom bei Männern mit einem betroffenen Bruder nochmals ansteigt (Brandt et al., 2009). Der Grund dafür könnte, verglichen mit dem Altersunterschied zum Vater, der in den allermeisten Fällen geringere Altersunterschied zum Bruder sein. Dadurch könnte das persönliche Risiko für Prostatakarzinom, wenn der Bruder erkrankt ist, höher eingeschätzt und Früherkennungsmaßnahmen wie PSA-Bestimmung häufiger genutzt werden.

In unserer Arbeit wurden in einer zweiten Analyse nur Patienten analysiert, die bei radikaler Prostatektomie jünger als 55 Jahre waren. Patienten mit erstgradiger Familienanamnese waren signifikant häufiger in dieser Gruppe vertreten als im Gesamtkollektiv (siehe **Tabelle 3**).

Weitere Studien, die die Altersgrenze ähnlich setzten, sind rar. **Rouprêt et al.** analysierten das Erkrankungsalter von Prostatakarzinompatienten, die bei radikaler Prostatektomie höchstens 50 Jahre alt waren (Rouprêt et al., 2006). Alle Patienten hatten einen negativen Lymphknotenstatus (pN0). In dieser Analyse zeigte sich kein

Zusammenhang zwischen Familienanamnese und Erkrankungsalter. In der Studie wurden die Daten von 85 Patienten ausgewertet. Der fehlende Altersunterschied könnte durch die geringe Fallzahl verursacht worden sein. Es wurden auch die Daten von Schwarzafricanern mitausgewertet, die die Aussagekraft dieser Studie weiter einschränken. In einer zweiten Studie wurde die Altersgrenze genau wie in dieser Analyse gesetzt (Rohrman et al., 2003). **Rohrman et al.** verglichen die Daten von 129 Patienten mit erstgradig positiver Familienanamnese mit den Daten von 232 Patienten, die keine erstgradig-positive Familienanamnese hatten. Hier waren Patienten mit erstgradig positiver Familienanamnese signifikant jünger (48,6 Jahre vs. 50,0 Jahre;  $p < 0,01$ ). Die Autoren schränkten ihre Ergebnisse insoweit ein, dass sich der Status der Familienanamnese durch Neuerkrankungen in den Familien noch stark ändern könnte (Rohrman et al., 2003). Eine weitere Studie stammt aus dem Jahr 2002 (Kotsis et al., 2002). **Kotsis et al.** analysierten 257 Patienten, die zum Diagnosezeitpunkt höchstens 55 Jahre alt waren. Patienten mit positiver Familienanamnese waren signifikant jünger bei Diagnose (Kotsis et al., 2002).

Die hier beschriebenen Studien sind ausgesuchte Beispiele zur Verdeutlichung des aktuellen Forschungsstands. Es gibt nur wenige Studien die keinen Unterschied beim Erkrankungsalter oder sogar ein höheres Erkrankungsalter bei Patienten mit familiärem Prostatakarzinom feststellten (Azzouzi et al., 2003; Liss et al., 2015; Roehl et al., 2006; Siddiqui et al., 2006b). Sehr viel umstrittener ist die Frage inwieweit der Status der Familienanamnese mit den biologischen Eigenschaften des Tumors zusammenhängt. Wenn die Familienanamnese in Zusammenhang mit der Tumoraggressivität steht, müsste es Auswirkungen auf den PSA-Wert bei Diagnose, das Tumorstadium und andere histopathologische Parameter haben.

## **4.2. Klinische und histopathologische Parameter**

In dieser Arbeit bestand kein Zusammenhang zwischen dem Status der Familienanamnese und dem PSA-Wert bei Diagnose, dem klinischen und pathologischen Tumorstadium, dem pathologischen Lymphknotenstatus und dem pathologischen Gleason-Score. Der einzige signifikante Unterschied war beim pathologischen Grading zu verzeichnen. Hier hatten Patienten mit erstgradiger Familienanamnese, die bei radikaler Prostatektomie mindestens 55 Jahre alt waren, einen signifikant höheren Anteil an GII-Tumoren als Patienten mit streng negativer

Familienanamnese (siehe **3.8**). Normalerweise werden in die Kontrollgruppe Patienten eingeschlossen, die keine positive Familienanamnese haben. In unserer Arbeit wurden in die Kontrollgruppe nur Patienten eingeschlossen, die eine negative Familienanamnese hatten und in deren Familie mindestens ein männliches erstgradiges Familienmitglied das 60. Lebensjahr vollendet hatte (siehe **2.6**). Eine ähnlich strenge Definition für die Kontrollgruppe wurde das erste Mal von **Valeri et al.** genutzt (Valeri et al., 2000). Hier hatten alle Patienten der Kontrollgruppe (informative sporadic) eine negative Familienanamnese und mindestens zwei Brüder, die das 50. Lebensjahr vollendet hatten. Es bestand kein Zusammenhang zwischen Status der Familienanamnese (positive vs. informative sporadic) und klinischem Tumorstadium, PSA-Wert bei Diagnose sowie Grading (Valeri et al., 2000).

Viele Studien erbrachten keinen Zusammenhang zwischen Status der Familienanamnese und folgenden klinischen/histopathologischen Parametern:

- a) PSA bei Diagnose (Azzouzi et al., 2003; Bauer et al., 1998; Kupelian et al., 1997a; Kupelian et al., 1997b; Kupelian et al., 2006; Liss et al., 2015; Paiss et al., 2003a; Roehl et al., 2006; Rohrman et al., 2003; Rouprêt et al., 2006; Sacco et al., 2005; Siddiqui et al., 2006b)
- b) Klinisches Tumorstadium (Azzouzi et al., 2003; Bauer et al., 1998; Kupelian et al., 1997a; Kupelian et al., 1997b; Kupelian et al., 2006; Lee et al., 2005; Liss et al., 2015; Marotte et al., 2004; Rohrman et al., 2003; Siddiqui et al., 2006b)
- c) Pathologisches Tumorstadium (Azzouzi et al., 2003; Bastacky et al., 1995; Bauer et al., 1998; Bova et al., 1998; Kupelian et al., 1997a; Kupelian et al., 1997b; Lee et al., 2005; Marotte et al., 2004; Paiss et al., 2003a; Pakkanen et al., 2012; Roehl et al., 2006; Rouprêt et al., 2006; Sacco et al., 2005; Siddiqui et al., 2006b)
- d) Pathologischer Lymphknotenstatus (Azzouzi et al., 2003; Bastacky et al., 1995; Bova et al., 1998; Kupelian et al., 1997a; Kupelian et al., 1997b; Lee et al., 2005; Paiss et al., 2003a; Roehl et al., 2006)
- e) Pathologischer Gleason-Score (Azzouzi et al., 2003; Bauer et al., 1998; Bova et al., 1998; Kupelian et al., 1997a; Kupelian et al., 1997b; Marotte et al., 2004; Norrish et al., 1999; Roehl et al., 2006; Sacco et al., 2005; Siddiqui et al., 2006b)

- f) Pathologisches Grading (Grönberg et al., 1998; Paiss et al., 2003a; Sacco et al., 2005)

Andere Studien identifizierten bei einzelnen Parametern einen Zusammenhang mit dem Status der Familienanamnese.

In einer Studie aus 2005 analysierten **Lee et al.** die Daten von 557 Prostatakarzinompatienten, die zwischen 1989 und 2000 radikal prostatektomiert wurden (Lee et al., 2005). Eine positive Familienanamnese (n = 103) lag definitionsgemäß dann vor, wenn mindestens ein erstgradiger Angehöriger (Bruder, Vater) an Prostatakarzinom erkrankt war. In die Kontrollgruppe (negative Familienanamnese; n = 454) wurden Patienten eingeschlossen, die kein an Prostatakarzinom erkranktes Familienmitglied hatten. Auch Patienten mit an Prostatakarzinom erkrankten zweitgradigen Angehörigen wurden in die Kontrollgruppe aufgenommen. Der mediane präoperative PSA-Wert war bei Patienten mit positiver Familienanamnese signifikant niedriger (7,2 ng/ml vs. 7,8 ng/ml; p = 0,05). Sie hatten auch einen signifikant niedrigeren pathologischen Gleason-Score (p = 0,05). Laut den Autoren beruhen die beobachteten Unterschiede eher auf dem zunehmenden PSA-Screening und einem dadurch nach vorne verlagerten Diagnosezeitpunkt als auf unterschiedlichen Tumoreigenschaften (Lee et al., 2005).

Die gleichen Schlussfolgerungen zog eine Studie von **Marotte et al.** im Jahr 2004 (Marotte et al., 2004). Hier wurden Daten von 559 Prostatakarzinompatienten ausgewertet, die zwischen 1989 und 2000 radikal prostatektomiert wurden. 103 Patienten hatten eine positive Familienanamnese (Vater und/oder mindestens 1 Bruder an Prostatakarzinom erkrankt). Bei 456 Patienten waren weder Vater noch Bruder erkrankt (negative Familienanamnese). Zuerst wurde in der kompletten Kohorte der Zusammenhang von positiver Familienanamnese und pathologischen Parametern untersucht. Patienten mit positiver Familienanamnese hatten einen signifikant niedrigeren PSA-Wert (Median 7,2 ng/ml vs. 7,9 ng/ml; p = 0,05). Ein niedriger pathologischer Gleason-Score (Gleason-Score  $\leq$  6) war in dieser Gruppe signifikant häufiger vorhanden (26,2% vs. 17,8%; p = 0,05). Um zu erkennen, ob sich die Unterschiede zwischen beiden Gruppen mit dem Operationsjahr verändert hatten, wurden die Patienten anhand des Operationsjahres in zwei Untergruppen eingeteilt (1989-1992 und 1993-2000). In jeder der beiden Untergruppen wurde der

Zusammenhang von positiver Familienanamnese und pathologischen Parametern analysiert. Im Zeitraum 1993-2000 hatten Patienten mit positiver Familienanamnese einen signifikant niedrigeren PSA-Wert bei Diagnose (6,8 ng/ml vs. 7,9 ng/ml;  $p = 0,01$ ): Im ersten Zeitraum (1989-1992) war kein Unterschied zu beobachten (Marotte et al., 2004).

Widerspruch zu diesen Ergebnissen beim PSA-Wert erhob eine finnische Studie im Jahr 2011. **Pakkanen et al.** analysierten klinische und histopathologische Parameter von 202 finnischen Familien mit insgesamt 617 Prostatakarzinompatienten (Pakkanen et al., 2012). Als Kontrollgruppe dienten 3.011 Prostatakarzinompatienten aus dem Bezirk Pirkanmaa, deren Prostatakarzinomdiagnose zwischen 1996 und 2009 gestellt worden war. Zur besseren Vergleichbarkeit der Daten wurden in der Analyse nur 257 Patienten aus der Familiengruppe ausgewertet, deren Diagnose nach 1995 gestellt wurde. Patienten aus der Familiengruppe hatten einen höheren medianen PSA-Wert als Patienten aus der Kontrollgruppe (Familiengruppe: 12,0 ng/ml, Kontrollgruppe: 9,5 ng/ml;  $p = 0,065$ ). Diese PSA-Werte sind insgesamt höher als die in unserer Arbeit und anderen Studien beobachteten medianen PSA-Werte (Lee et al., 2005; Marotte et al., 2004). Der Grund hierfür könnten Unterschiede im Studiendesign sein. Im Gegensatz zur Studie von Pakkanen et al. wurden in unserer Arbeit alle Patienten radikal prostatektomiert. Diese Therapie wird nur Patienten mit lokal-begrenztem Prostatakarzinom angeboten. Patienten mit Fernmetastasen wurden ausgeschlossen. Bei Pakkanen et al. wurden Patienten ungeachtet der Therapieform und des Tumorstadiums eingeschlossen. 17 % der Patienten aus der Familiengruppe hatten Fernmetastasen. Eine radikale Prostatektomie wurde nur bei 27 % aller in dieser Studie analysierten Patienten durchgeführt. Bei diesen Patienten bestand kein Zusammenhang zwischen Status der Familienanamnese und pathologischem Tumorstadium sowie pathologischem Lymphknotenstatus. Dieses Ergebnis ist deckungsgleich mit unserer Arbeit als auch mit den meisten anderen Studien.

Einzig **Sacco et al.** kamen zu anderen Ergebnissen (Sacco et al., 2005). Sie analysierten die Daten von 606 Prostatakarzinompatienten, die zwischen 1987 und 2002 in Padua radikal prostatektomiert wurden und bei Diagnose maximal 65 Jahre alt waren. Sie teilten die Patienten in eine sporadische und eine nicht-sporadische Gruppe (familiäres und hereditäres Prostatakarzinom zusammen) ein. Nicht-sporadische Patienten hatten signifikant seltener den pathologischen

Lymphknotenstatus pN1 ( $p = 0,005$ ) und ein niedrigeres klinisches Tumorstadium (cT1c-cT2a vs. cT2b;  $p = 0,0001$ ). Als Grund für die Unterschiede wurden verschiedene mögliche Faktoren angeführt. Zum einen waren die nicht-sporadischen Patienten zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie durchschnittlich 2,2 Jahre jünger ( $p = 0,0001$ ). Zum anderen hatte es in den ersten Rekrutierungsjahrgängen einen unterdurchschnittlichen Anteil an nicht-sporadischen Patienten gegeben. Gleichzeitig hatten viele Patienten aus diesem Zeitraum schlechte prognostische Faktoren, wie fortgeschrittenes Tumorstadium. Somit gab es in der Anfangszeit einen höheren Anteil an sporadischen Patienten mit einer schlechten Ausgangssituation. Um diese Verzerrung auszuschließen, wurden in einer zweiten Analyse nur die Patienten analysiert, die gegen Ende der Studiendauer (zwischen 1997 und 2002) operiert wurden. Auch hier waren die beobachteten Unterschiede vorhanden, aber statistisch nicht signifikant. Dies könnte an der ausgeglichenen Ausgangssituation als auch an der nun niedrigeren Fallzahl liegen. Sacco et al. verdeutlichten zudem, dass es die erste Studie zu diesem Thema in einer südeuropäischen Population war, deren Bewohner mediterraner Diät ausgesetzt sind. Der genaue Einfluss dieser Ernährung auf das Erkrankungsrisiko für Prostatakarzinom ist bisher unbekannt (Sacco et al., 2005).

Der einzige beobachtete Unterschied in unserer Arbeit betraf das Grading. Patienten mit erstgradig positiver Familienanamnese hatten signifikant häufiger ein niedrigeres Grading als Patienten mit streng negativer Familienanamnese.

Zum gleichen Ergebnis kam eine Studie von **Bastacky et al.** (Bastacky et al., 1995). Sie verglichen die histopathologischen Daten von 26 familiären Patienten mit denen von 27 sporadischen Patienten. Alle Patienten wurden radikal prostatektomiert und hatten als klinisches Tumorstadium cT2. Trotz der kleinen Fallzahl in dieser Studie hatten familiäre Patienten ein signifikant niedrigeres Grading als sporadische Patienten ( $p = 0,005$ ) (Bastacky et al., 1995).

Dieselben Ergebnisse wurden in einer Studie von **Saarimäki et al.** erzielt (Saarimäki et al., 2015). Im Rahmen der „Finish Prostate Cancer Screening Trial“ wurde der Status der Familienanamnese (erstgradig-positiv vs. nicht erstgradig-positiv) von 22.756 Männern erhoben. Bei 235 Männern mit erstgradig-positiver und 2.182 Männern mit nicht erstgradig-positiver Familienanamnese wurde ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Mit den Daten der insgesamt 2.417 Patienten wurde

der Zusammenhang von Familienanamnese und klinischen sowie histopathologischen Parametern untersucht. Patienten mit erstgradig-positiver Familienanamnese hatten einen signifikant niedrigeren Gleason-Score ( $\leq 6$ ;  $p = 0,01$ ). Wie bei Sacco et al. hatten auch in dieser Studie Patienten mit erstgradig-positiver Familienanamnese ein signifikant niedrigeres klinisches Tumorstadium (cT1-2;  $p = 0,01$ ) (Saarimäki et al., 2015).

In dieser Arbeit wurden für eine zweite Analyse die Patienten nach Alter bei radikaler Prostatektomie in zwei Gruppen eingeteilt. Unter den Patienten, die bei radikaler Prostatektomie jünger als 55 Jahre waren ( $n = 754$ ), war kein Unterschied bei den klinischen und histopathologischen Parametern zu beobachten.

Die bisher in dieser Altersgruppe durchgeführten Studien haben widersprüchliche Ergebnisse. Eine Studie von **Kotsis et al.** stammt aus dem Jahr 2002 (Kotsis et al., 2002). Alle 257 Patienten (219 mit weißer Hautfarbe, 38 mit schwarzer Hautfarbe) waren zum Diagnosezeitpunkt höchstens 55 Jahre alt. Patienten mit positiver Familienanamnese waren jünger bei Diagnose und hatten einen niedrigeren PSA-Wert bei Diagnose. Sie hatten ein halb so hohes Risiko für Gleason-Score von 7 oder mehr im Vergleich zu Patienten ohne positive Familienanamnese. Der beobachtete Unterschied blieb nach Adjustierung für Hautfarbe, PSA-Wert und Alter bei Diagnose gleich. Alle Patienten wurden in der PSA-Screening-Ära diagnostiziert. Die Autoren beschreiben auch hier, dass die beobachteten Unterschiede am wahrscheinlichsten auf einem durch PSA-Screening nach vorne verlagerten Diagnosezeitpunkt beruhen (Kotsis et al., 2002).

In einer größeren Studie analysierten **Rohrmann et al.** die Daten von 363 Patienten, die zwischen 1992 und 1999 in den John Hopkins Medical Institutions in Baltimore radikal retropubisch prostatektomiert wurden (Rohrmann et al., 2003). Alle Patienten waren zum OP-Zeitpunkt jünger als 55 Jahre. Patienten mit erstgradig-positiver Familienanamnese hatten signifikant seltener einen pathologischen Gleason-Score von 7 oder mehr ( $p < 0,01$ ). Als Vergleichsgruppe wurden Patienten gewählt, die keine erstgradig-positive Familienanamnese hatten (Rohrmann et al., 2003).

In einer französischen Studie von **Rouprêt et al.** aus 2006 wurde der Zusammenhang von Familienanamnese und klinischen sowie histopathologischen Parametern untersucht (Rouprêt et al., 2006). Alle Patienten ( $n = 110$ ) waren bei Diagnose höchstens 50 Jahre alt. 85 Patienten wurden radikal prostatektomiert. 25

Patienten konnten wegen fortgeschrittenem Tumorstadium nicht radikal prostatektomiert werden. Diese 25 Patienten hatten alle eine positive Familienanamnese (mindestens ein Angehöriger an Prostatakarzinom erkrankt) und wurden wegen der nicht-stattgefundenen OP von der Analyse ausgeschlossen. In der Analyse der nun verbliebenen 85 Patienten hatten 27 Patienten eine positive Familienanamnese. Zwischen Status der Familienanamnese und PSA-Wert bei Diagnose sowie dem pathologischen Tumorstadium bestand kein signifikanter Zusammenhang. Anhand der D'Amico-Klassifikation (PSA-Wert, Gleason-Score und klinischem Tumorstadium) wurden drei Gruppen mit unterschiedlichem Risiko für ein biochemisches Rezidiv gebildet. In diese Gruppen wurden die Patienten anhand ihrer Parameter eingeteilt. Auch hier bestand kein Zusammenhang von Status der Familienanamnese und der Zuteilung in eine bestimmte Risikogruppe ( $p = 0,45$ ) (Rouprêt et al., 2006).

Zusammengefasst ist die Studienlage in Bezug auf den Zusammenhang zwischen Status der Familienanamnese und den klinischen und histopathologischen Parametern nicht einheitlich und teilweise widersprüchlich. Die meisten Studien haben keinen Zusammenhang identifiziert. Fokussiert auf junge Patienten, die bei Diagnose bzw. radikaler Prostatektomie jünger als 50 oder 55 Jahre waren, beschrieben zwei der wenigen Studien eine bessere Ausgangslage (PSA-Wert oder Gleason-Score) bei Patienten mit positiver Familienanamnese. Beide Studien stammen aus den USA. Eine französische Studie und unsere Arbeit nun zeigen keinen Zusammenhang von Status der Familienanamnese und klinischen bzw. histopathologischen Parametern bei Patienten mit positiver Familienanamnese. Ein Grund dafür könnte die Tatsache sein, dass zum Zeitpunkt der beiden amerikanischen Studien ein flächendeckendes PSA-Screening durchgeführt wurde. Dies könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse beigetragen haben. In Deutschland wird kein standardisiertes PSA-Screening angeboten, sondern der PSA-Test wird uneinheitlich als opportunistisches Screening durchgeführt.

Wenn bei jüngeren Patienten die Familienanamnese in Zusammenhang mit der Tumoraggressivität steht, müsste es Auswirkungen auf das Langzeitoutcome wie biochemisch-rezidivfreies Überleben und karzinomspezifisches Überleben haben.

### 4.3. Überleben

Um den Zusammenhang von Status der Familienanamnese und Langzeitüberleben zu untersuchen, wurden das biochemisch-rezidivfreie Überleben und das karzinomspezifische Überleben analysiert. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Status der Familienanamnese und dem biochemisch-rezidivfreien Überleben, sowohl im kompletten Studienkollektiv als auch in den beiden Untergruppen, eingeteilt nach Alter bei radikaler Prostatektomie (siehe **2.12**). Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 8,4 Jahre. Patienten mit erstgradig-positiver Familienanamnese hatten im Schnitt ein um ein Jahr längeres Follow-Up als Patienten mit streng-negativer Familienanamnese ( $p < 0,0001$ ; siehe **3.9**).

In einer Studie von **Kupelian et al.** wurde anhand von 4.112 Patienten der Zusammenhang zwischen biochemisch-rezidivfreiem Überleben und dem Status der Familienanamnese (erstgradig-positiv vs. negativ) analysiert (Kupelian et al., 2006). Alle Patienten wurden zwischen 1986 und 2002 in der Cleveland Clinic Foundation behandelt: 2.141 Patienten mit Strahlentherapie, 1.971 mit radikaler Prostatektomie. Als biochemisches Rezidiv wurde bei radikaler Prostatektomie ein PSA-Anstieg über 0,2 ng/ml definiert. Bei Patienten mit Strahlentherapie lag ein biochemisches Rezidiv dann vor, wenn der PSA-Wert nach dem PSA-Nadir (tiefster PSA-Wert des Patienten im Anschluss an die Strahlentherapie) in drei aufeinanderfolgenden Messungen anstieg. Zehn Jahre nach initialer Therapie war zwischen Patienten mit erstgradig-positiver Familienanamnese und Patienten mit negativer Familienanamnese kein Unterschied beim biochemisch-rezidivfreien Überleben zu beobachten (erstgradig-positiv 63%; negativ 59%;  $p = 0,90$ ). Für eine zweite Analyse wurden die Patienten nach dem Jahr der Primärtherapie in zwei Untergruppen (1986-1992 und 1993-2002) eingeteilt. Auch hier wurde jeweils der Zusammenhang zwischen Status der Familienanamnese und biochemisch-rezidivfreiem Überleben analysiert. Bei den Patienten, die im Jahr 1992 oder davor therapiert wurden, hatten Patienten mit erstgradig-positiver Familienanamnese ein signifikant schlechteres Ergebnis ( $p = 0,038$ ). Im Zeitraum 1993-2002 war kein Zusammenhang zwischen Status der Familienanamnese und biochemisch-rezidivfreiem Überleben zu beobachten. Damit widerlegte die Arbeitsgruppe zwei eigene Studien aus dem Jahr 1997 mit 529 bzw. 1.038 Patienten (Kupelian et al., 1997a; Kupelian et al., 1997b). Die Patienten dieser drei Studien wurden alle an einem Krankenhaus, der Cleveland Clinic Foundation,

behandelt. Somit sind Verzerrungen durch unterschiedliche Therapiemodalitäten, Operateure und Pathologen sehr viel geringer als bei Multi-Center-Studien.

Auch **Lee et al.** untersuchten das biochemisch-rezidivfreie Überleben bei Patienten mit erstgradig-positiver Familienanamnese (Lee et al., 2005). Als Kontrollgruppe dienten Patienten mit negativer Familienanamnese. Insgesamt wurden die Daten von 557 Patienten ausgewertet, die zwischen 1989 und 2000 radikal prostatektomiert wurden. Als biochemisches Rezidiv wurden hier entweder ein PSA-Wert von mindestens 0,2 ng/ml nach radikaler Prostatektomie oder der Gebrauch einer adjuvanten Therapie wie Strahlentherapie oder Hormonentzug definiert. Fünf und zehn Jahre nach radikaler Prostatektomie wurde das krankheitsfreie Überleben analysiert. Patienten mit erstgradig-positiver Familienanamnese hatten signifikant häufiger kein biochemisches Rezidiv (5 Jahre: erstgradig-positiv 86%, negativ 73%; 10 Jahre: erstgradig-positiv 80%, negativ 66%; jeweils  $p = 0,01$ ). Der mediane Nachbeobachtungszeitraum war 7,5 Jahre. Nach Adjustierung für andere pathologische Variablen mithilfe einer multivariaten Analyse zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Status der Familienanamnese und biochemisch-rezidivfreiem Überleben ( $p = 0,15$ ). Patienten mit erstgradig-positiver Familienanamnese waren in dieser Studie bei radikaler Prostatektomie signifikant jünger, hatten niedrigere PSA-Werte und einen niedrigeren Gleason-Score (siehe **4.1 und 4.2**). Lee et al. schlussfolgerten, dass die Studienergebnisse keine Rückschlüsse auf die Tumoraggressivität zulassen, sondern das bessere Outcome von Patienten mit erstgradig-positiver Familienanamnese auf jüngerem Alter und günstigerem Gleason-Score basieren (Lee et al., 2005).

Auch **Roehl et al.** untersuchten den Zusammenhang von Status der Familienanamnese und biochemisch-rezidivfreiem Überleben (Roehl et al., 2006). Dafür analysierten sie Daten von 1.186 Patienten bei denen der Status der Familienanamnese bekannt war und die zwischen 1983 und 2003 von einem einzigen Operateur (WJC) radikal prostatektomiert wurden. Ein biochemisches Rezidiv wurde mit einem PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie von größer als 0,2 ng/ml definiert. Insgesamt erlitten Patienten mit positiver Familienanamnese signifikant häufiger ein biochemisches Rezidiv als sporadische Patienten (24% vs. 13%;  $p < 0,0001$ ). Der Anteil von Patienten, die 7 Jahre nach radikaler Prostatektomie kein biochemisches Rezidiv entwickelt hatten, war in beiden Gruppen äquivalent ( $p = 0,1$ ) (Roehl et al., 2006).

**Rouprêt et al.** untersuchten Daten von Patienten, die bei radikaler Prostatektomie nicht älter als 50 Jahre waren (Rouprêt et al., 2006). Bei 85 Patienten war der Status der Familienanamnese bekannt. Ein biochemisches Rezidiv wurde wie bei Roehl et al. definiert. Patienten mit positiver Familienanamnese hatten mindestens zwei betroffene erstgradige Familienangehörige. Diese Gruppe hatte kein höheres Risiko für ein biochemisches Rezidiv als Patienten mit sporadischem Prostatakarzinom ( $p = 0,12$ ) (Rouprêt et al., 2006).

Viele weitere Studien zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Status der Familienanamnese und biochemisch-rezidivfreiem Überleben (Azzouzi et al., 2003; Bauer et al., 1998; Bova et al., 1998; Narain et al., 2001; Paiss et al., 2003b; Sacco et al., 2005; Siddiqui et al., 2006b).

In unserer Arbeit war das biochemisch-rezidivfreie Überleben auch zwischen den beiden Altersgruppen gleich (siehe **Abbildung 4**). Hier ist die Studienlage nicht eindeutig. **Freedland et al.** untersuchten 1.753 Patienten und teilten sie nach Alter bei mit radikaler Prostatektomie ein (Freedland et al., 2004). Das mediane Follow-Up betrug 33 Monate. In der Studie hatten Patienten, die bei radikaler Prostatektomie über 70 Jahre alt waren, ein signifikant höheres Risiko für ein biochemisches Rezidiv ( $> 70$  Jahre vs.  $\leq 50$  Jahre: Hazards Ratio 3,49;  $p = 0,002$ ) (Freedland et al., 2004).

Diesen Ergebnisse widersprach eine Studie von **Siddiqui et al.** (Siddiqui et al., 2006a). Sie analysierten die Daten von 5.509 Patienten, die zwischen 1987 und 1995 radikal prostatektomiert wurden. Anhand des Alters bei radikaler Prostatektomie wurden die Patienten in 5 Altersgruppen eingeteilt: a)  $< 55$  Jahre, b) 55-59 Jahre, c) 60-64 Jahre, d) 65-69 Jahre und e)  $\geq 70$  Jahre. Ein biochemisches Rezidiv wurde mit einem PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie von größer als 0,4 ng/ml definiert. In dieser Studie stand das Alter bei radikaler Prostatektomie nicht in Zusammenhang mit dem biochemisch-rezidivfreien Überleben. Dagegen hatten bei der multivariablen Analyse des karzinomspezifischen Überlebens Patienten, die bei radikaler Prostatektomie mindestens 70 Jahre alt waren, ein signifikant niedrigeres Risiko am Prostatakarzinom bzw. an dessen Folgen zu versterben. Zwischen den weiteren Altersgruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,11$  bzw.  $0,32$ ) (Siddiqui et al., 2006a).

Auch in unserer Arbeit zeigte sich bei der Analyse des zweiten Endpunkts, dem karzinomspezifischen Überleben, kein signifikanter Zusammenhang mit dem Status der Familienanamnese. Eingeteilt nach Alter bei radikaler Prostatektomie in zwei Untergruppen zeigte sich ein differenziertes Bild. Unter Patienten, die bei radikaler Prostatektomie jünger als 55 Jahre waren, hatten Patienten mit streng negativer Familienanamnese ein tendenziell schlechteres Ergebnis ( $p = 0,06$ ).

**Pakkanen et al.** verglichen 2011 Patienten aus Prostatakarzinomfamilien ( $n = 257$ ) mit 3.011 Prostatakarzinompatienten aus dem Bezirk Pirkanmaa (Pakkanen et al., 2012). Bei allen Patienten wurde die Diagnose zwischen 1996 und 2009 gestellt. Neben der Analyse von Alter bei radikaler Prostatektomie sowie den klinischen und histopathologischen Parametern (siehe **4.1** und **4.2**) wurde auch das karzinomspezifische Überleben zwischen beiden Gruppen verglichen. Es bestand kein signifikanter Unterschied (Pakkanen et al., 2012).

Ähnliche Ergebnisse hatte eine Studie von **Siddiqui et al.** (Siddiqui et al., 2006b). Sie analysierten Daten von 865 Patienten mit erstgradig-positiver Familienanamnese und 2.562 Patienten mit negativer Familienanamnese. Alle Patienten wurden zwischen 1987 und 1997 prostatektomiert. Das Alter bei radikaler Prostatektomie und die Verteilung der klinischen sowie histopathologischen Parameter waren in beiden Gruppen gleich. Auch die statistische Auswertung des karzinomspezifischen Überlebens ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,88$ ) (Siddiqui et al., 2006b).

In einer großen Studie aus dem schwedischen „Multigeneration Register“ analysierten **Brandt et al.** die Daten von 3.925.962 Männern mit 26.651 Prostatakarzinompatienten (Brandt et al., 2009). Der Status der Familienanamnese war für jeden Patienten in dieser Datenbank vorhanden. Die Forscher teilten die Männer in zwei Gruppen ein: a) negative Familienanamnese, b) positive Familienanamnese. Die Prostatakarzinompatienten der zweiten Gruppe wurden nochmal nach Verwandtschaftsgrad und Anzahl der betroffenen Verwandten in Untergruppen eingeteilt. Männer mit negativer Familienanamnese hatten ein signifikant niedrigeres Risiko für karzinomspezifischen Tod. Unter den Männern mit positiver Familienanamnese stieg das Risiko nochmals a) je mehr Familienmitglieder

am Prostatakarzinom erkrankt waren und b) wenn statt dem Vater ein Bruder erkrankt war. Ein signifikanter Zusammenhang mit dem Alter der Familienmitglieder bei ihrer Prostatakarzinomdiagnose bestand aufgrund geringer Fallzahl nicht (Brandt et al., 2009).

Auch die Arbeitsgruppe von **Liss et al.** publizierte 2015 eine Studie, die ein erhöhtes Risiko für prostataspezifischen Tod bei Patienten mit positiver Familienanamnese zum Ergebnis hatte (Liss et al., 2015). Im Rahmen der amerikanischen PLCO-Studie (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian) berichteten 4.833 Männer weißer Hautfarbe über eine positive Familienanamnese. Der Verwandtschaftsgrad zwischen befragtem Mann und dem betroffenen Familienmitglied wurde nicht erhoben. Unter diesen Männern wurde nun analysiert wie viele Männer mit positiver Familienanamnese an Prostatakarzinom erkrankten und wie viele daran verstarben. Das mediane Follow-Up betrug 11,6 Jahre. In dieser Studie hatten Männer mit positiver Familienanamnese ein signifikant höheres Risiko für karzinomspezifischen Tod als Männer mit negativer Familienanamnese ( $p = 0,39$ ). Insgesamt verstarben 27 Männer mit positiver – und 216 Männer mit negativer Familienanamnese (Liss et al., 2015). Eine weitere Studie aus dem Jahr 2015 erbrachte andere Ergebnisse (Saarimäki et al., 2015). **Saarimäki et al.** untersuchten die Daten von 22.756 Männern mit Status der Familienanamnese. 1.723 Männer hatten eine erstgradig-positive Familienanamnese. Männer aus dieser Gruppe erkrankten signifikant häufiger am Prostatakarzinom ( $p < 0,001$ ), bei karzinomspezifischem Tod bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,44$ ). Es verstarben 8 Männer mit positiver – und 99 Männer mit negativer Familienanamnese (Saarimäki et al., 2015). Die Ursache für die widersprüchlichen Ergebnisse in beiden Studien könnte die geringe Zahl an Todesfällen sein. Dadurch sinkt die statistische Kraft der Studie und kleine Unterschiede werden nicht detektiert oder es resultieren widersprüchliche Ergebnisse. Um aussagekräftige Studienergebnisse zu bekommen sind deswegen Studien mit größerem Patientenkollektiv und längerem Nachbeobachtungszeitraum notwendig.

In unserer Arbeit starben mit insgesamt 278 Patienten mehr Patienten am Prostatakarzinom als in vorhergegangenen Studien zu diesem Thema. Insgesamt

wurden die Daten von 7.690 Prostatakarzinompatienten ausgewertet. Diese Studie ist damit die Größte zu diesem Thema.

Die Ergebnisse des biochemisch-rezidivfreien Überlebens und karzinomspezifischen Überlebens dieser Studie decken sich nur teilweise mit den bisherigen Studien zu diesem Thema. Die Vergleichbarkeit mit anderen Studien wird allerdings durch verschiedene Faktoren eingeschränkt. In unserer Studie wurde zum ersten Mal eine sehr strenge Definition der Kontrollgruppe verwendet, um mögliche Verzerrungen durch nicht-richtig zugeordnete Patienten zu verhindern. Auch variable Kollektivgrößen, Veränderungen in der operativen Prostatakarzinomtherapie und unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiten schränken die Vergleichbarkeit mit anderen Studien ein. Auch das Bewusstsein in der Bevölkerung für Prostatakarzinom ist während des langen Rekrutierungszeitraums dieser Studie gestiegen. Stark fortgeschrittene Tumorstadien werden seltener diagnostiziert. Die Daten für diese Studie stammen aus der nationalen Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“. Im Vergleich zu Single-Center-Studien kann es durch die große Zahl, die unterschiedliche Erfahrung und die deutschlandweite Verteilung der Operateure und Pathologen zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen. Auch die Patienten werden deutschlandweit rekrutiert. Studien aus dieser Datenbank hängen nicht von regionalen Besonderheiten ab. Sie erbringen für Deutschland repräsentative Ergebnisse.

Um die Ergebnisse dieser Studie bestätigen und um neue Erkenntnisse über den Zusammenhang von Status der Familienanamnese, klinisch-histopathologischen Parametern und dem Langzeitoutcome der Patienten gewinnen zu können, werden weitere Studien zu diesem Thema mit längeren Nachbeobachtungszeiten und größeren Patientenkollektiven benötigt.

## 5. Zusammenfassung

Seit Jahren erkranken in Deutschland immer mehr Männer am Prostatakarzinom (PC) (2014: > 70.000 Patienten). Neben erhöhtem Lebensalter und ethnischen Faktoren ist eine positive Familienanamnese ein in vielen Studien nachgewiesener Risikofaktor. Männer mit erstgradig-positiver Familienanamnese erkranken früher und häufiger als Männer mit negativer Familienanamnese. Das Risiko zu erkranken hängt dabei vor allem von der Anzahl der bereits betroffenen Angehörigen und Verwandtschaftsgrad zu den betroffenen Angehörigen ab. In dieser Arbeit wurde der Zusammenhang von positiver PC-Familienanamnese und klinischen sowie histopathologischen Parametern als auch dem Langzeitüberleben untersucht.

Seit 1994 rekrutiert die nationale Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“ durch zahlreiche niedergelassene Urologen, Rehabilitationskliniken und urologische Kliniken deutschlandweit Prostatakarzinompatienten. Von diesen zum Zeitpunkt der Analyse in der Datenbank vorhandenen Datensätzen von 38.552 Patienten wurde der Status der Familienanamnese durch Ersterhebungsbögen identifiziert und durch jährlich versendete Nachsorgebögen regelmäßig aktualisiert. Alle Patienten dieser Arbeit hatten einen vollständigen Datensatz inklusive erfolgter Nachsorge und wurden radikal prostatektomiert.

Insgesamt wurden in dieser Arbeit die Daten von 7.690 Patienten ausgewertet. Anhand des Status der Familienanamnese wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt:

- a) erstgradig-positiv (n = 3.187; mindestens ein erstgradiges Familienmitglied an PC erkrankt)
- b) streng negativ (n = 4.503; kein erkranktes Familienmitglied und mindestens ein männliches erstgradiges Familienmitglied, der das 60. Lebensjahr vollendete)

Um Unterschiede zwischen Patienten unterschiedlichen Alters herauszufinden, wurden die Patienten in einer zweiten Analyse erst anhand des Alters bei radikaler Prostatektomie (< 55 Jahre bzw. ≥ 55 Jahre) und innerhalb dieser Altersgruppen dann nach Status der Familienanamnese eingeteilt. Um herauszufinden, ob der Status der Familienanamnese mit einer geänderten Tumorbiologie zusammenhängt,

wurden verschiedene klinische und histopathologische Parameter analysiert. Patienten mit erstgradig-positiver Familienanamnese hatten ein signifikant jüngeres Erkrankungsalter (Median: 63,6 vs. 64,9 Jahre;  $p < 0,001$ ). Unter den Patienten, die bei radikaler Prostatektomie mindestens 55 Jahre alt waren, hatten jene mit erstgradig-positiver Familienanamnese ein günstigeres, niedrigeres Grading ( $p < 0,001$ ). Bei den weiteren analysierten Parametern (PSA-Wert bei Diagnose, klinisches und pathologisches Tumorstadium, pathologischer Lymphknotenstatus und pathologischer Gleason-Score) zeigte sich kein Unterschied zwischen den Patienten mit erstgradig-positiver Familienanamnese und den Patienten mit streng-negativer Familienanamnese.

Ziel der Fragestellung war zudem, ob eine positive Familienanamnese für Prostatakarzinom den Krankheitsverlauf dieser Patienten negativ beeinflusst. Wäre dies der Fall, müsste es zu Unterschieden im Langzeitoutcome kommen. Deswegen wurden in dieser Arbeit (mediane Nachbeobachtungszeit von 8,4 Jahren) das biochemisch-rezidivfreie Überleben sowie das karzinomspezifische Überleben analysiert. Weder im Gesamtkollektiv noch in den beiden Altersgruppen bestand ein Zusammenhang von Status der Familienanamnese und biochemisch-rezidivfreiem Überleben. Bei der Analyse des karzinomspezifischen Überlebens hatten junge Patienten ( $< 55$  Jahre bei radikaler Prostatektomie) mit streng-negativer Familienanamnese ein tendenziell schlechteres Outcome als Patienten mit erstgradig-positiver Familienanamnese ( $p = 0,06$ ). Bei den Patienten, die mindestens 55 Jahre bei radikaler Prostatektomie alt waren, zeigte sich kein Unterschied ( $p = 0,79$ ). Gesamt betrachtet haben Patienten mit erstgradig-positiver Familienanamnese kein schlechteres Langzeitoutcome als Patienten mit streng-negativer Familienanamnese, obwohl sie früher an Prostatakarzinom erkranken.

Diese Ergebnisse beim biochemisch-rezidivfreien Überleben und karzinomspezifischen Überleben decken sich nur teilweise mit den Ergebnissen bisheriger Studien zu diesem Thema. Mit 7.690 Patienten stellt unsere Arbeit allerdings die größte Studie dieser Art dar. Ein weiterer Vorteil ist die ausreichend lange Nachbeobachtungszeit von über 8 Jahren und die strenge Definition der Kontrollgruppe. Durch die strenge Definition und den Ausschluss von Patienten mit nicht-genau zuzuordnendem Status der Familienanamnese wird eine mögliche

Verzerrung der Ergebnisse minimiert. Durch die deutschlandweite Rekrutierung der Patienten konnten für Deutschland repräsentative Ergebnisse erzielt werden.

Da alle Patienten dieser Studie radikal prostatektomiert wurden, konnten Patienten mit Fernmetastasen nicht in die Analyse eingeschlossen werden. Die Ergebnisse gelten somit nicht für alle Prostatakarzinompatienten in Deutschland, sondern sind auf Patienten mit lokalem Prostatakarzinom beschränkt. Des Weiteren wurde die Familienanamnese durch Befragen der Patienten erhoben und basiert nicht auf Daten eines nationalen Krebsregisters. Fehler bei der Gruppeneinteilung von einzelnen Patienten können somit nicht ausgeschlossen werden. Die Vergleichbarkeit von Ergebnissen dieser Studie mit anderen Studien ist nur eingeschränkt möglich. Variable Kollektivgrößen, Veränderungen in der Prostatakarzinomtherapie und unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiten schränken die Vergleichbarkeit ein.

Zusammenfassend gesagt, können aus diesen Ergebnissen noch keine eindeutigen Schlüsse gezogen werden. Um weitere Erkenntnisse über den Zusammenhang von Status der Familienanamnese, klinisch-histopathologischen Parametern und dem Langzeitoutcome von Prostatakarzinompatienten gewinnen zu können, sind weitere Studien zu diesem Thema mit längeren Nachbeobachtungszeiten und einem größeren Patientenkollektiv notwendig.

## 6. Literaturverzeichnis

- Ablin R., Bronson P., Soanes W.A. & Witebsky E. (1970). Tissue-and species-specific antigens of normal human prostatic tissue. *The Journal of Immunology*, 104(6), 1329-1339.
- Allen N.E., Key T.J., Appleby P.N., Travis R.C., Roddam A.W., Tjonneland A., Johnsen N.F., Overvad K., Linseisen J., Rohrmann S., Boeing H., Pischon T., Bueno-de-Mesquita H.B., Kiemeneij L., Tagliabue G., Palli D., Vineis P., Tumino R., Trichopoulou A., Kassapa C., Trichopoulos D., Ardanaz E., Larranaga N., Tormo M.J., Gonzalez C.A., Quiros J.R., Sanchez M.J., Bingham S., Khaw K.T., Manjer J., Berglund G., Stattin P., Hallmans G., Slimani N., Ferrari P., Rinaldi S. & Riboli E. (2008). Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*, 98(9), 1574-1581.
- Arcangeli G., Strigari L., Arcangeli S., Petrongari M.G., Saracino B., Gomellini S., Papalia R., Simone G., De Carli P. & Gallucci M. (2009). Retrospective comparison of external beam radiotherapy and radical prostatectomy in high-risk, clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 75(4), 975-982.
- Auvinen A., Määttänen L., Finne P., Stenman U.-H., Aro J., Juusela H., Rannikko S., Tammela T.L.J. & Hakama M. (2004). Test sensitivity of prostate-specific antigen in the Finnish randomised prostate cancer screening trial. *International Journal of Cancer*, 111(6), 940-943.
- Azzouzi A.-R., 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(6), 1193-1197.
- Bannowsky A., Jünemann K. & van der Horst C. (2006). Die sexuelle Rehabilitation nach radikaler retropubischer Prostatektomie. *Blickpunkt der Mann*, 4(1), 7-10.
- Bastacky S.I., Wojno K.J., Walsh P.C., Carmichael M.J. & Epstein J.I. (1995). Pathological Features of Hereditary Prostate Cancer. *The Journal of urology*, 153(3), 987-992.
- Bauer J.J., Srivastava S., Connelly R.R., Sesterhenn I.A., Preston D.M., McLeod D.G. & Moul J.W. (1998). Significance of familial history of prostate cancer to traditional prognostic variables, genetic biomarkers, and recurrence after radical prostatectomy. *Urology*, 51(6), 970-976.
- Bill-Axelsson A., Holmberg L., Ruutu M., Garmo H., Stark J.R., Busch C., Nordling S., Haggman M., Andersson S.O., Bratell S., Spangberg A., Palmgren J., Steineck G., Adami H.O. & Johansson J.E. (2011). Radical prostatectomy

- versus watchful waiting in early prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, 364(18), 1708-1717.
- Bitzer E., Grobe T., Neusser S., Lorenz C. & Schwartz F. (2012). Barmer GEK Report Krankenhaus 2012–Schwerpunktthema: Die akut-stationäre Versorgung des Prostatakarzinoms. *Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse*, 19.
- Bott S., Birtle A., Taylor C. & Kirby R. (2003). Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *Postgraduate Medical Journal*, 79(936), 575-580.
- Bova G.S., Partin A.W., Isaacs S.D., Carter B.S., Beaty T.L., Isaacs W.B. & Walsh P.C. (1998). Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. *The Journal of urology*, 160(3), 660-663.
- Brandt A., Bermejo J.L., Sundquist J. & Hemminki K. (2009). Age at diagnosis and age at death in familial prostate cancer. *The oncologist*, 14(12), 1209-1217.
- Brath J.M., Grill S., Ankerst D.P., Thompson I.M., Gschwend J.E. & Herkommer K. (2016). No detrimental effect of a positive family history on long-term outcomes following radical prostatectomy. *The Journal of urology*, 195(2), 343-348.
- Bratt O. (2007). What should a urologist know about hereditary predisposition to prostate cancer? *BJU international*, 99(4), 743-748.
- Bratt O., Kristoffersson U., Lundgren R. & Olsson H. (1999). Familial and hereditary prostate cancer in southern Sweden. A population-based case–control study. *European Journal of Cancer*, 35(2), 272-277.
- Brawley O.W. (1997). Prostate carcinoma incidence and patient mortality. *Cancer*, 80(9), 1857-1863.
- Bray F., Lortet-Tieulent J., Ferlay J., Forman D. & Auvinen A. (2010). Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: An overview. *European Journal of Cancer*, 46(17), 3040-3052.
- cancer.gov. (2015). PDQ® Cancer Genetics Editorial Board. PDQ Genetics of Prostate Cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated <07/14/2016>. URL: [http://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-genetics-pdq#section/\\_922](http://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-genetics-pdq#section/_922) (Zugriff am 12.10.2016 17:25h). [PMID: 26389227]. Retrieved from [http://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-genetics-pdq#section/\\_922](http://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-genetics-pdq#section/_922)
- Carter B., Beaty T., Steinberg G., Childs B. & Walsh P. (1992a). Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(8), 3367-3371.

- Carter B., Bova G., Beaty T., Steinberg G., Childs B., Isaacs W. & Walsh P. (1993). Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *The Journal of urology*, 150(3), 797-802.
- Carter H.B., Pearson J.D., Metter E.J., Brant L.J., Chan D.W., Andres R., Fozard J.L. & Walsh P.C. (1992b). Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama*, 267(16), 2215-2220.
- Catalona W., Richie J., Ahmann F., Hudson M., Scardino P., Flanigan R., Dekernion J., Ratliff T., Kavoussi L. & Dalkin B. (1994). Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *The Journal of urology*, 151(5), 1283-1290.
- Childs B. & Scriver C.R. (1986). Age at onset and causes of disease. *Perspectives in Biology and Medicine*, 29(3), 437-460.
- Clark L.C., Combs Jr G.F., Turnbull B.W., Slate E.H., Chalker D.K., Chow J., Davis L.S., Glover R.A., Graham G.F., Gross E.G., Krongrad A., Leshner Jr J.L., Park H.K., Sanders Jr B.B., Smith C.L. & Taylor J.R. (1996). Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: A randomized controlled trial. *Jama*, 276(24), 1957-1963.
- Conlon E.M., Goode E.L., Gibbs M., Stanford J.L., Badzioch M., Janer M., Kolb S., Hood L., Ostrander E.A., Jarvik G.P. & Wijsman E.M. (2003). Oligogenic segregation analysis of hereditary prostate cancer pedigrees: Evidence for multiple loci affecting age at onset. *International Journal of Cancer*, 105(5), 630-635.
- Cook L.S., Goldoft M., Schwartz S.M. & Weiss N.S. (1999). INCIDENCE OF ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE IN ASIAN IMMIGRANTS TO THE UNITED STATES AND THEIR DESCENDANTS. *The Journal of urology*, 161(1), 152-155.
- Cooperberg M.R., Vickers A.J., Broering J.M. & Carroll P.R. (2010). Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer*, 116(22), 5226-5234.
- Dennis L.K., Lynch C.F. & Torner J.C. (2002). Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology*, 60(1), 78-83.
- Dörr M., Hölzel D., Schubert-Fritschle G., Engel J. & Schlesinger-Raab A. (2015). Changes in Prognostic and Therapeutic Parameters in Prostate Cancer from an Epidemiological View over 20 Years. *Oncology Research and Treatment*, 38(1-2), 8-14.
- Eastham J.A., Kattan M.W., Rogers E., Goad J.R., Ohori M., Boone T.B. & Scardino P.T. (1996). Risk Factors for Urinary Incontinence after Radical Prostatectomy. *The Journal of urology*, 156(5), 1707-1713.

- Epstein J.I. (2010). An update of the Gleason grading system. *The Journal of urology*, 183(2), 433-440.
- Epstein J.I., Allsbrook Jr W.C., Amin M.B., Egevad L.L. & Committee I.G. (2005). The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 29(9), 1228-1242.
- Etminan M., Takkouche B. & Caamaño-Isorna F. (2004). The Role of Tomato Products and Lycopene in the Prevention of Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 13(3), 340-345.
- Ewing C.M., Ray A.M., Lange E.M., Zuhlke K.A., Robbins C.M., Tembe W.D., Wiley K.E., Isaacs S.D., Johng D. & Wang Y. (2012). Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *New England Journal of Medicine*, 366(2), 141-149.
- Freedland S.J., Presti Jr J.C., Kane C.J., Aronson W.J., Terris M.K., Dorey F. & Amling C.L. (2004). Do younger men have better biochemical outcomes after radical prostatectomy? *Urology*, 63(3), 518-522.
- Gleason D.F. (1966). Classification of prostatic carcinomas. *Cancer chemotherapy reports. Part 1*, 50(3), 125-128.
- Gonzalez C.A. (2006). The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutrition*, 9(1a), 124-126.
- Greene K.L., Albertsen P.C., Babaian R.J., Carter H.B., Gann P.H., Han M., Kuban D.A., Sartor A.O., Stanford J.L., Zietman A. & Carroll P. (2009). Prostate Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update. *The Journal of urology*, 182(5), 2232-2241.
- Gritz E.R., Arnold K.B., Moinpour C.M., Burton-Chase A.M., Tangen C.M., Probstfield J.F., See W.A., Lieber M.M., Caggiano V. & Moody-Thomas S. (2014). Factors Associated with Adherence to an End-of-Study Biopsy: Lessons from the Prostate Cancer Prevention Trial (SWOG-Coordinated Intergroup Study S9217). *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 23(8), 1638-1648.
- Grönberg H., Damber L., Damber J.-E. & Iselius L. (1997). Segregation Analysis of Prostate Cancer in Sweden: Support for Dominant Inheritance. *American journal of epidemiology*, 146(7), 552-557.
- Grönberg H., Damber L., Tavelin B. & Damber J.-E. (1998). No difference in survival between sporadic, familial and hereditary prostate cancer. *British Journal of Urology*, 82(4), 564-567.
- Grönberg H., Wiklund F. & Damber J.-E. (1999). Age specific risks of familial prostate carcinoma. *Cancer*, 86(3), 477-483.

- Haas G.P., Delongchamps N., Brawley O.W., Wang C.Y. & de la Roza G. (2008). The Worldwide Epidemiology of Prostate Cancer: Perspectives from Autopsy Studies. *The Canadian journal of urology*, 15(1), 3866-3871.
- Haenszel W. & Kurihara M. (1968). Studies of Japanese Migrants. I. Mortality From Cancer and Other Diseases Among Japanese in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*, 40(1), 43-68.
- Harris R. & Lohr K.N. (2002). Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*, 137(11), 917-929.
- Hautmann R. (2010). *Urologie*: Springer-Verlag.
- Heinonen O.P., Koss L., Albanes D., Taylor P.R., Hartman A.M., Edwards B.K., Virtamo J., Huttunen J.K., Haapakoski J., Malila N., Rautalahti M., Ripatti S., Mäenpää H., Teerenhovi L. & Virolainen M. (1998). Prostate Cancer and Supplementation With  $\alpha$ -Tocopherol and  $\beta$ -Carotene: Incidence and Mortality in a Controlled Trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(6), 440-446.
- Hemminki K. (2012). Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World Journal of Urology*, 30(2), 143-148.
- Hemminki K. & Czene K. (2002). Age specific and attributable risks of familial prostate carcinoma from the family-cancer database. *Cancer*, 95(6), 1346-1353.
- Hemminki K., Sundquist J. & Bermejo J.L. (2008). How common is familial cancer? *Annals of Oncology*, 19(1), 163-167.
- Herkommer K., Paiss T., Merz M., Gschwend J.E. & Kron M. (2006). [Association of a positive family history with histopathology and clinical course in early-onset prostate cancer]. *Der Urologe. Ausg. A*, 45(12), 1532-1539.
- Herkommer K., Schmidt C. & Gschwend J. (2011). [Ten years national research project" familial prostate cancer": problems in identifying risk families]. *Der Urologe. Ausg. A*, 50(7), 813-820.
- Hertle L., Bierer S., Gschwend J., Tschirdewahn S., Dorp F.v., Rübber H., Hautmann R., Hautmann S., Protzel C. & Hakenberg O. (2014). Tumoren *Urologie* (pp. 169-247).
- Jack R.H., Davies E.A. & Møller H. (2007). Testis and prostate cancer incidence in ethnic groups in South East England. *International Journal of Andrology*, 30(4), 215-221.
- Jacobsen P.B., Lamonde L.A., Honour M., Kash K., Hudson P.B. & Pow-Sang J. (2004). Relation of family history of prostate cancer to perceived vulnerability and screening behavior. *Psycho-Oncology*, 13(2), 80-85.

- Jiang L., Yang K.-h., Tian J.-h., Guan Q.-l., Yao N., Cao N., Mi D.-h., Wu J., Ma B. & Yang S.-h. (2010). Efficacy of antioxidant vitamins and selenium supplement in prostate cancer prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition and cancer*, 62(6), 719-727.
- Johns L. & Houlston R. (2003). A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU international*, 91(9), 789-794.
- Kaatsch P., Spix C., Hentschel S., Katalinic A., Luttmann S., Stegmaier C., Caspritz S., Cernaj J., Ernst A. & Folkerts J. (2013). Krebs in Deutschland 2009/2010.
- Keetch D.W., Rice J.P., Suarez B.K. & Catalona W.J. (1995). Familial aspects of prostate cancer: a case control study. *The Journal of urology*, 154(6), 2100-2102.
- Klein E.A., Thompson I.M., Tangen C.M., Crowley J.J., Lucia M.S., Goodman P.J., Minasian L.M., Ford L.G., Parnes H.L., Gaziano J.M., Karp D.D., Lieber M.M., Walther P.J., Klotz L., Parsons J.K., Chin J.L., Darke A.K., Lippman S.M., Goodman G.E., Meyskens F.L. & Baker L.H. (2011). Vitamin e and the risk of prostate cancer: The selenium and vitamin e cancer prevention trial (select). *Jama*, 306(14), 1549-1556.
- Kotsis S.V., Spencer S.L., Peyser P.A., Montie J.E. & Cooney K.A. (2002). Early onset prostate cancer: predictors of clinical grade. *The Journal of urology*, 167(4), 1659-1663.
- Kupelian P.A., Klein E.A., Witte J.S., Kupelian V.A. & Suh J.H. (1997a). Familial prostate cancer: A different disease? . *The Journal of urology*, 158(6), 2197-2201.
- Kupelian P.A., Kupelian V.A., Witte J.S., Macklis R. & Klein E.A. (1997b). Family history of prostate cancer in patients with localized prostate cancer: an independent predictor of treatment outcome. *Journal of Clinical Oncology*, 15(4), 1478-1480.
- Kupelian P.A., Reddy C.A., Reuther A.M., Mahadevan A., Ciezki J.P. & Klein E.A. (2006). Aggressiveness of familial prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 24(21), 3445-3450.
- Lange E., Robbins C., Gillanders E., Zheng S., Xu J., Wang Y., White K., Chang B.-L., Ho L., Trent J., Carpten J., Isaacs W. & Cooney K. (2007). Fine-mapping the putative chromosome 17q21–22 prostate cancer susceptibility gene to a 10 cM region based on linkage analysis. *Human genetics*, 121(1), 49-55.
- Lange E.M., Gillanders E.M., Davis C.C., Brown W.M., Campbell J.K., Jones M., Gildea D., Riedesel E., Albertus J., Freas-Lutz D., Markey C., Giri V., Dimmer J.B., Montie J.E., Trent J.M. & Cooney K.A. (2003). Genome-wide scan for prostate cancer susceptibility genes using families from the University of Michigan prostate cancer genetics project finds evidence for linkage on chromosome 17 near BRCA1. *The Prostate*, 57(4), 326-334.

- Lange E.M., Salinas C.A., Zuhlke K.A., Ray A.M., Wang Y., Lu Y., Ho L.A., Luo J. & Cooney K.A. (2012). Early onset prostate cancer has a significant genetic component. *The Prostate*, 72(2), 147-156.
- Lee K.L., Marotte J.B., Ferrari M.K., McNeal J.E., Brooks J.D. & Presti Jr J.C. (2005). Positive family history of prostate cancer not associated with worse outcomes after radical prostatectomy. *Urology*, 65(2), 311-315.
- Leitlinienprogramm Onkologie. (2014). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion. Version 3.1. 2014. AWMF-Registernummer: 043/0220OL. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Zugriff am 01.05.2015).
- Lichtenstein P., Holm N.V., Verkasalo P.K., 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. *New England Journal of Medicine*, 343(2), 78-85.
- Lippman S.M., Klein E.A., Goodman P.J., Lucia M.S., Thompson I.M., Ford L.G., Parnes H.L., Minasian L.M., Gaziano J.M. & Hartline J.A. (2009). Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama*, 301(1), 39-51.
- Liss M.A., Chen H., Hemal S., Krane S., Kane C.J., Xu J. & Kader A.K. (2015). Impact of Family History on Prostate Cancer Mortality in White Men Undergoing Prostate Specific Antigen Based Screening. *The Journal of urology*, 193(1), 75-79.
- Lu Q.-Y., Hung J.-C., Heber D., Go V.L.W., Reuter V.E., Cordon-Cardo C., Scher H.I., Marshall J.R. & Zhang Z.-F. (2001). Inverse Associations between Plasma Lycopene and Other Carotenoids and Prostate Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 10(7), 749-756.
- Malila N., Virtanen M.J., Virtamo J., Albanes D. & Pukkala E. (2006). Cancer incidence in a cohort of Finnish male smokers. *European journal of cancer prevention*, 15(2), 103-107.
- Manski D. (2015). PSA (Prostata-spezifisches Antigen), 2015; Updated <10/23/2015>. URL: [http://www.urologielehrbuch.de/tumormarker\\_psa.html](http://www.urologielehrbuch.de/tumormarker_psa.html) (Zugriff am 13.10.2016 18:15h). Retrieved from [http://www.urologielehrbuch.de/tumormarker\\_psa.html](http://www.urologielehrbuch.de/tumormarker_psa.html)
- Marotte J.B., Ferrari M.K., McNeal J.E., Brooks J.D. & Presti J.C. (2004). *Time trends in pathologic features of radical prostatectomy—impact of family history*. Paper presented at the Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.
- McKusick V. (1987). Kallikrein-Related Peptidase 3 KLK3, 1987; Updated <08/11/2006>. URL: <http://omim.org/entry/176820> (Zugriff am 13.10.2016 18:21h). Retrieved from <http://omim.org/entry/176820>

- Mettlin C., Jones G.W. & Murphy G.P. (1993). Trends in prostate cancer care in the United States, 1974–1990: Observations from the patient care evaluation studies of the American college of surgeons commission on cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 43(2), 83-91.
- Mettlin C.J. & Murphy G.P. (1998). Why is the prostate cancer death rate declining in the United States? *Cancer*, 82(2), 249-251.
- Mistry K. & Cable G. (2003). Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *The Journal of the American Board of Family Practice*, 16(2), 95-101.
- Monroe K.R., Yu M.C., Kolonel L.N., Coetzee G.A., Wilkens L.R., Ross R.K. & Henderson B.E. (1995). Evidence of an X-linked or recessive genetic component to prostate cancer risk. *Nat Med*, 1(8), 827-829.
- Morganti G., Gianferrari L., Cresseri A., Arrigoni G. & Lovati G. (1955). [Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate.]. *Acta genetica et statistica medica*, 6(2), 304-305.
- Narain V., Tiguert R., Banerjee M., Grignon D., Wood D.P. & Powell I.J. (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(2), 474-477.
- Noldus J., Graefen M., Haese A., Henke R.P., Hammerer P. & Huland H. (2000). Stage Migration in Clinically Localized Prostate Cancer. *European Urology*, 38(1), 74-78.
- Norrish A., McRae C., Cohen R. & Jackson R. (1999). A population-based study of clinical and pathological prognostic characteristics of men with familial and sporadic prostate cancer. *BJU international*, 84(3), 311-315.
- Oesterling J.E., Jacobsen S.J., Chute C.G., Guess H.A., Girman C.J., Panser L.A. & Lieber M.M. (1993). Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *Jama*, 270(7), 860-864.
- Paiss T., Bock B., Gschwend J., Heinz H., Vogel W., Kron M., Hautmann R. & Herkommer K. (2003a). [Familial versus sporadic prostate cancer in the German population. Clinical and pathological characteristics in patients after radical prostatectomy]. *Der Urologe. Ausg. A*, 42(7), 946-953.
- Paiss T., Herkommer K., Bock B., Heinz H., Vogel W., Kron M., Kuefer R., Hautmann R. & Gschwend J. (2003b). Association between the clinical presentation and epidemiological features of familial prostate cancer in patients selected for radical prostatectomy. *European Urology*, 43(6), 615-621.

- Paiss T., Herkommer K., Chab A., Häussler J., Vogel W., Gschwend J. & Hautmann R. (2002). Das familiäre Prostatakarzinom in Deutschland. *Der Urologe A*, 41(1), 38-43.
- Pakkanen S., Baffoe-Bonnie A., Matikainen M., Koivisto P., Tammela T.J., Deshmukh S., Ou L., Bailey-Wilson J. & Schleutker J. (2007). Segregation analysis of 1,546 prostate cancer families in Finland shows recessive inheritance. *Human genetics*, 121(2), 257-267.
- Pakkanen S., Kujala P.M., Ha N., Matikainen M.P., Schleutker J. & Tammela T.L. (2012). Clinical and histopathological characteristics of familial prostate cancer in Finland. *BJU international*, 109(4), 557-563.
- Pan C.-C., Potter S.R., Partin A.W. & Epstein J.I. (2000). The Prognostic Significance of Tertiary Gleason Patterns of Higher Grade in Radical Prostatectomy Specimens: A Proposal to Modify the Gleason Grading System. *The American journal of surgical pathology*, 24(4), 563-569.
- Qin L., Xu J., Wang P., Tong J. & Hoshi K. (2007). Milk consumption is a risk factor for prostate cancer in Western countries: evidence from cohort studies. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 16(3), 467.
- Quinlan D.M., Epstein J.I., Carter B.S. & Walsh P.C. (1991). Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *The Journal of urology*, 145(5), 998-1002.
- Roehl K.A., Loeb S., Antenor J.A.V., Corbin N. & Catalona W.J. (2006). Characteristics of Patients With Familial Versus Sporadic Prostate Cancer. *The Journal of urology*, 176(6), 2438-2442.
- Rohrmann S., Roberts W.W., Walsh P.C. & Platz E.A. (2003). Family history of prostate cancer and obesity in relation to high-grade disease and extraprostatic extension in young men with prostate cancer. *The Prostate*, 55(2), 140-146.
- Rouprêt M., Fromont G., Bitker M.-O., 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(5), 1028-1032.
- Saarimäki L., Tammela T.L., Määttänen L., Taari K., Kujala P.M., Raitanen J. & Auvinen A. (2015). Family history in the Finnish Prostate Cancer Screening Trial. *International Journal of Cancer*, 136(9), 2172-2177.
- 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(6), 761-768.
- Schaid D.J., McDonnell S.K., Blute M.L. & Thibodeau S.N. (1998). Evidence for Autosomal Dominant Inheritance of Prostate Cancer. *The American Journal of Human Genetics*, 62(6), 1425-1438.

- Siddiqui S.A., Sengupta S., Slezak J.M., Bergstralh E.J., Leibovich B.C., Myers R.P., Zincke H. & Blute M.L. (2006a). Impact of Patient Age at Treatment on Outcome Following Radical Retropubic Prostatectomy for Prostate Cancer. *The Journal of urology*, 175(3), 952-957.
- Siddiqui S.A., Sengupta S., Slezak J.M., Bergstralh E.J., Zincke H. & Blute M.L. (2006b). Impact of familial and hereditary prostate cancer on cancer specific survival after radical retropubic prostatectomy. *The Journal of urology*, 176(3), 1118-1121.
- Stamey T.A., Yang N., Hay A.R., McNeal J.E., Freiha F.S. & Redwine E. (1987). Prostate-Specific Antigen as a Serum Marker for Adenocarcinoma of the Prostate. *The New England Journal of Medicine*, 317(15), 909-916.
- Stanford J.L. & Ostrander E.A. (2001). Familial prostate cancer. *Epidemiologic reviews*, 23(1), 19-23.
- Steinberg G.D., Carter B.S., Beaty T.H., Childs B. & Walsh P.C. (1990). Family history and the risk of prostate cancer. *The Prostate*, 17(4), 337-347.
- Stratton J. & Godwin M. (2011). The effect of supplemental vitamins and minerals on the development of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Family practice*, cmq115.
- United States Cancer Statistics. (2014). 1999-2011, Mortality, WONDER Online Database. United States Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; URL: <http://wonder.cdc.gov/CancerMort-v0211.html> (Zugriff am 22.07.2015 14:51h).
- 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(1), 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(2), 125-137.
- Valeri A., Cormier L., Moineau M.-P., Cancel-Tassin G., Azzouzi R., Doucet L., Baschet F., Cussenot I., L'her J. & Berthon P. (2002). Targeted screening for prostate cancer in high risk families: early onset is a significant risk factor for disease in first degree relatives. *The Journal of urology*, 168(2), 483-487.
- Verhage B.A.J., Baffoe-Bonnie A.B., Baglietto L., Smith D.S., Bailey-Wilson J.E., Beaty T.H., Catalona W.J. & Kiemenev L.A. (2001). Autosomal dominant inheritance of prostate cancer: a confirmatory study. *Urology*, 57(1), 97-101.
- Wang M.C., Valenzuela L.A., Murphy G.P. & Chu T.M. (1979). Purification of a human prostate specific antigen. *Investigative Urology*, 17(2), 159-163.

- Woolf C.M. (1960). An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer*, 13(4), 739-744.
- Xu J., Lange E.M., Lu L., Zheng S.L., Wang Z., Thibodeau S.N., Cannon-Albright L.A., Teerlink C.C., Camp N.J. & Johnson A.M. (2013). HOXB13 is a susceptibility gene for prostate cancer: results from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG). *Human genetics*, 132(1), 5-14.
- Xu J., Meyers D., Freije D., Isaacs S., Wiley K., Nuskern D., Ewing C., Wilkens E., Bujnovszky P., Bova G.S., Walsh P., Isaacs W., Schleutker J., Matikainen M., Tammela T., Visakorpi T., Kallioniemi O.-P., Berry R., Schaid D., French A., McDonnell S., Schroeder J., Blute M., Thibodeau S., Gronberg H., Emanuelsson M., Damber J.-E., Bergh A., Jonsson B.-A., Smith J., Bailey-Wilson J., Carpten J., Stephan D., Gillanders E., Amundson I., Kainu T., Freas-Lutz D., Baffoe-Bonnie A., Van Aucken A., Sood R., Collins F., Brownstein M. & Trent J. (1998). Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet*, 20(2), 175-179.
- Zeegers M.P.A., Jellema A. & Ostrer H. (2003). Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma. *Cancer*, 97(8), 1894-1903.
- Zelevsky M.J., Eastham J.A., Cronin A.M., Fuks Z., Zhang Z., Yamada Y., Vickers A. & Scardino P.T. (2010). Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *Journal of Clinical Oncology*, 28(9), 1508-1513.

## 7. Danksagung

Hier möchte ich allen Personen danken die an der Entstehung und Fertigstellung dieser Dissertation mitgeholfen haben.

Bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen E. Gschwend, Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar, möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken meine Dissertation in diesem wunderbaren Team anfertigen zu dürfen.

Mein herzlichster Dank und tiefster Respekt gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Kathleen Herkommer. Sie hat mir ein überaus interessantes Thema bereitgestellt, mich mit ihrer Erfahrung, ihrer freundschaftlichen, aber bestimmten Art, sowie ihrer Geduld geleitet und mir geholfen viele Klippen zu umschiffen. Dabei habe ich mich unter ihrer wissenschaftlichen Obhut ab dem ersten Tag wohl gefühlt. Eine bessere Betreuung hätte ich mir nicht wünschen können!

Frau Prof. Donna P. Ankerst und Frau Dr. Sonja Grill danke ich herzlich für die statistische Auswertung sowie die freundliche und hilfsbereite Unterstützung bei der Erstellung von Grafiken und Tabellen.

Bei Frau Helga Schulwitz bedanke ich mich herzlich für die Aufarbeitung der Daten und ihre unermüdliche Hilfe bei allen Fragen und Anliegen rund um meine Dissertation. Des Weiteren danke ich allen Mitarbeitern der Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“, vor allem Frau Lea Liesenfeld, für Ihre Hilfe bei der Erhebung der Daten zu Beginn der Arbeit. Ich bedanke mich bei allen Mitarbeitern des EDV-Studienzentrums, die durch Ihre Anregungen und konstruktive Kritik zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonderer Dank gilt allen Patienten, die durch Ihre Studienteilnahme diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Doch mein allergrößter Dank gilt meinen Eltern, meinen Geschwistern und meiner Freundin. Sie haben mich stets bedingungslos unterstützt und mir als liebende Familie den passenden Rückhalt gegeben, um diesen langen Ausbildungsweg gehen zu können.

## 8. Publikationen

### 8.1. Artikel

Brath J.M., Grill S., Ankerst D.P., Thompson I.M., Gschwend J.E. & Herkommer K. (2016) No detrimental effect of a positive family history on long-term outcomes following radical prostatectomy. *The Journal of Urology* 195(2), 343-348.

Thalgott M., Kron M., Brath J.M., Baghin V., Ankerst D.P., Thompson I.M., Gschwend J.E. & Herkommer K. Men with family history of prostate cancer have a higher risk of disease recurrence after radical prostatectomy (eingereicht bei Clinical Cancer Research)

### 8.2. Kongressbeiträge

41. Gemeinsame Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie und der Bayerischen Urologenvereinigung (Präsentation am 11.06.2015): Einfluss der Familienanamnese auf das karzinomspezifische Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie bei jungen Prostatakarzinompatienten  
*J.M.S. Brath, S. Grill, D.P. Ankerst, J.E. Gschwend, K. Herkommer; München*

67. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (Präsentation am 24.09.2015):  
Einfluss der Familienanamnese auf die karzinomspezifische Mortalität nach radikaler Prostatovesikulektomie bei jungen Prostatakarzinompatienten  
*Brath, J.; Grill, S.; Ankerst, D.; Gschwend, J.; Herkommer, K., München*

### 8.3. Abstracts

Brath, J.M.S., Grill, S., Ankerst, D.P., Gschwend, J.E. & Herkommer, K. (2015) Einfluss der Familienanamnese auf das karzinomspezifische Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie bei jungen Prostatakarzinompatienten. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House. <http://doi.org/10.3205/15OEGU65>

J.M.S. Brath, S. Grill, D.P. Ankerst, J. Gschwend & K. Herkommer. (2015) Einfluss der Familienanamnese auf die karzinomspezifische Mortalität nach radikaler Prostatovesikulektomie bei jungen Prostatakarzinompatienten. *Urologe* 54 Suppl 1: 71. <http://doi.org/10.1007/s00120-014-3738-3>