

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
Urologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend)

**Vergleich klinischer und histopathologischer Parameter bei  
radikal prostatektomierten Patienten in Abhängigkeit von  
einer positiven Familienanamnese**

Julian Benjamin Klepper

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend

2. Priv.-Doz. Dr. Chr. Hofer

Die Dissertation wurde am 01.07.2009 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.11.2009 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

		Seite
	Abkürzungsverzeichnis	2
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>3</b>
1.1	Fragestellung	12
<b>2</b>	<b>Material und Methodik</b>	<b>13</b>
2.1	Nationales Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“	13
2.1.1	Patientenrekrutierung	14
2.1.2	Familiärer Status	14
2.2	Patientenkollektiv	15
2.3	Klinische Parameter bei Diagnose	15
2.3.1	Alter bei Diagnose	16
2.3.2	Prostata-spezifisches Antigen bei Diagnose	16
2.3.3	Klinisches Tumorstadium bei Diagnose	17
2.4	Histopathologische Parameter bei radikaler Prostatektomie	19
2.4.1	TNM-Stadium bei radikaler Prostatektomie	19
2.4.2	Tumordifferenzierung bei radikaler Prostatektomie	21
2.4.2.1	Grading	21
2.4.2.2	Gleason Score	22
2.5	Datenerfassung	24
2.6	Statistische Auswertung	24
2.6.1	Deskriptive Statistik	24
2.6.2	Vergleichende Statistik	24
2.7	Datenschutz	24
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>25</b>
3.1	Umfang der Datenbank „familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“	25
3.2	Diagnoseparameter	25
3.3	Histopathologische Parameter bei radikaler Prostatektomie	29
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>56</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung</b>	<b>68</b>

## Abkürzungsverzeichnis

DRU	Digitorektale Untersuchung
G	Grading
PC	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
TNM	Tumor Node Metastasis
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UICC	Union International Contre Cancer

# 1. Einleitung

Der älteste bisher nachgewiesene Fall eines metastasierten Prostatakarzinoms (PCs) wurde anhand der typischen Knochenveränderungen bei einem 2700 Jahre alten Skelett eines Skythen-Fürsten in Sibirien diagnostiziert [1]. Zum ersten Mal beschrieben wurden vereinzelte PC-Fälle von Langstaff 1817 [70]. Damals stellte er die Diagnose jedoch nicht histologisch, sondern aufgrund der raumfordernden Masse, die in der Autopsie aufgefallen war. Das erste histologisch gesicherte PC wurde 1853 von Adams beschrieben [3]. Adams erklärte seinen 59-jährigen Patienten zur Seltenheit, da durch im Vergleich zur heutigen Zeit geringere Lebenserwartung und schlechtere Diagnostik nur selten PCs diagnostiziert wurden. In den darauf folgenden Jahrzehnten entwickelten sich nach und nach die drei Standbeine der PC-Therapie: Chirurgie, Strahlentherapie und Endokrinologie. Theodor Billroth versuchte 1867 in Zürich als erster, einen PC-Patienten über einen perinealen Zugangsweg zu prostatektomieren, der Eingriff musste jedoch nach lediglich partieller Entfernung der Prostata abgebrochen werden [15]. Am 7. April 1904 wurde die erste radikale Prostatektomie von Hugh Young im John Hopkins Hospital, Baltimore an einem 70-jährigen Geistlichen mit klinisch organbegrenztem PC durchgeführt [118].

Nachdem Curie und Kollegen im Jahre 1898 [28] die Eigenschaften des Radiums beschrieben hatten wurde 1909 von Minet [76] zum ersten Mal ein PC mittels Strahlentherapie behandelt. Die Strahlentherapie bestand damals im Einbringen von Radiumröhrchen mittels Katheter in die Urethra. Seit Mitte des 20. Jahrhunderts wird die perkutane Bestrahlung des PC durchgeführt; die Brachytherapie wurde erstmals im Jahre 1983 beschrieben [33].

Der kanadische Chirurg und Urologe Charles Brenton Huggins untersuchte ab den 30er-Jahren den Einfluss von Hormonen auf das Prostatakarzinom. Da die Prostata unter dem Einfluss von Androgenen steht, folgerte er, dass das Prostatakarzinom mittels Androgenentzug behandelt werden könnte. Die naheliegendste Möglichkeit, diesen zu erreichen war die Orchiektomie, doch Huggins machte sich bald darüber Gedanken, dass ein Androgenentzug auch mit weniger drastischen Maßnahmen zu erreichen sein könnte. So beschloss er, die Verwendung weiblicher Sexualhormone zur Abschwächung der Androgenwirkung zu erforschen. 1941 begann er damit, Patienten mit inoperablem PC die Hormone

Stibestrol und Hexestrol zu injizieren [55]. Er konnte später aufzeigen, dass von den ersten 20 Patienten, die er so behandelte 4 nach 12 Jahren immer noch lebten. Somit war er der Erste, der aufzeigen konnte, dass Krebs durch Medikamente kontrolliert werden kann. 1966 erhielt Charles Brenton Huggins für seine Forschungsarbeit auf dem Gebiet der Behandlung des Prostatakarzinoms den Nobelpreis für Medizin.

Heute stellen die Operation mittels radikaler Prostatovesikulektomie in Verbindung mit regionärer Lymphadenektomie, sowie die Strahlentherapie, entweder perkutan oder als Brachytherapie durchgeführt, die wichtigsten kurativen Behandlungsoptionen des PCs dar. Die Hormonentzugstherapie mittels medikamentösem oder operativem (Orchiektomie) Hormonentzug stellt eine wichtige Behandlungsoption insbesondere bei älteren Patienten, fortgeschrittener Erkrankung, sowie Kontraindikationen gegen die zwei zuvor genannten Therapieformen dar. Neuere Behandlungsarten sind die Chemotherapie, auf welche nach heutigem Kenntnisstand jedoch nur ein geringer Prozentsatz der Patienten anspricht, sowie die Therapie mittels hochintensivem fokussierten Ultraschall (HIFU). Derzeit finden darüber hinaus Versuche statt, androgen-unabhängige PCs mittels Immuntherapie zu behandeln. Die ersten Ergebnisse weisen hier auf signifikante Remissionsraten und eine Verlängerung der Überlebenszeit hin [20].

Das Prostatakarzinom (PC) ist heutzutage mit aktuell 25,4% in Deutschland der am häufigsten diagnostizierte bösartige Tumor des Mannes [14]. Laut der Datenveröffentlichung des Robert-Koch-Instituts aus dem Jahre 2008, erkrankten in der Bundesrepublik im Jahre 2004 etwa 58.000 Männer an einem PC [14]. 1997 lag die geschätzte Zahl der Neuerkrankungen noch bei etwa 39.000 Männern. Deutschland nimmt derzeit im internationalen Vergleich der PC-Neuerkrankungen Rang 5 hinter den USA, Schweden, Kanada und der Schweiz ein, die niedrigsten registrierten Inzidenzraten finden sich in Polen und Japan. Bei den Krebserkrankungen mit tödlichem Verlauf steht das Prostatakarzinom hinter dem Bronchialkarzinom (26,0%) und dem Darmkrebs (12,4%) mit 10,1% an dritter Stelle. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 69 Jahren und ist somit mit dem mittleren Erkrankungsalter aller Krebserkrankungen vergleichbar. Vor dem

50. Lebensjahr treten Erkrankungen hingegen kaum auf [14]. Bezüglich der PC-Prävalenz zeigte eine internationale Studie in Nordeuropa Prävalenzen zwischen 82,7/100.000 (Estland) und 574,8/100.000 (Südschweden). Das PC machte in den 5 nordeuropäischen Ländern Dänemark, Estland, Finnland, Island und Südschweden 17% der Prävalenz aller Karzinome bei Männern aus [77].

Nach der aktuellen Studienlage handelt es sich beim Prostatakarzinom um eine multifaktoriell bedingte Erkrankung. Die Ursachen der Entstehung und die den Verlauf beeinflussenden Faktoren sind nur zum Teil geklärt. Als relativ gesichert gelten die Risikofaktoren Alter, ethnische Zugehörigkeit, eine fett- bzw. kalorienreiche Ernährung sowie eine genetische Disposition.

Die Gefahr, an einem PC zu erkranken nimmt mit dem Alter zu. Die altersspezifische Inzidenz betrug in Deutschland im Jahr 2004 in der Gruppe der 45-49-jährigen 0,01%, bei den 50-54-jährigen 0,06%, bei den 55-59-jährigen 0,2% und bei den 60-64-jährigen 0,4%. Sie stieg immer weiter an bis zur Gruppe der 75-80-jährigen, wo sie 0,76% betrug [14].

Statistisch gesehen haben Menschen afrikanischer Abstammung ein höheres Risiko an PC zu erkranken als Kaukasier, dies bestätigten zahlreiche Studien aus den USA und Großbritannien [57, 87]. Asiaten haben ein noch deutlich unter dem der Kaukasier liegendes Risiko, wobei hier die Unterschiede in der Ernährungsweise mit dem Schwerpunkt auf Fisch und Sojaprodukten und deutlich weniger Fett in weiten Teilen Asiens eine wichtige Rolle zu spielen scheinen. Diese These wird zum Beispiel gestützt durch eine Studie von Whittemore et al., nach der Jugendliche asiatischer Herkunft, die für mindestens 25 Jahre in den Vereinigten Staaten von Amerika gelebt hatten, und somit auch Lebens- und Ernährungsgewohnheiten übernommen hatten, ein fast ebenso hohes Risiko an einem PC zu erkranken aufwiesen, wie die übrige US-Bevölkerung [113]. In den USA liegen die PC-Inzidenzraten für die afroamerikanische Bevölkerung bei 255,5/100.000, für die weiße bei 161,4/100.000, für die lateinamerikanische bei 140,8/100.000 und für die asiatisch-stämmige bei 96,5/100.000 [58].

Es existiert eine Vielzahl von Studien, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Ernährungsgewohnheiten und PC beschäftigen, jedoch kommen die einzelnen Studien zu recht unterschiedlichen Ergebnissen.

Tierische Fette und Fleisch scheinen das Risiko, an PC zu erkranken zu erhöhen [19, 32, 34, 40, 81, 91]. Hayes et al. publizierten 1999 eine Studie, nach der bei Aufnahme größerer Mengen tierischer Fette, nur die schwarze Bevölkerung ein erhöhtes Risiko für Prostatakarzinome aufwies. Vermehrt fortgeschrittene Stadien des PC traten aber hierunter sowohl bei den weißen als auch bei den schwarzen Studienteilnehmern auf [48]. 2006 wurde eine internationale Arbeit veröffentlicht, die einen Zusammenhang zwischen der Mortalität und dem Konsum von tierischen Fetten und Fleisch sieht [27]. Jedoch sahen viele Studien auch keinen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Fleisch bzw. tierischen Fetten und dem Auftreten von PC [31, 62, 86, 108, 109].

Einige Studien kamen zu dem Ergebnis, dass der Konsum von Fisch Mortalität und Inzidenz des PCs senkt [7, 83, 103, 104]. Laut den Autoren könnten die langkettigen omega-3-Fettsäuren die Ursache für diesen Effekt sein.

Auch die Aufnahme von Milchprodukten und Kalzium wird ausführlich untersucht. Einige Studien sehen einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Konsum von Milch bzw. Milchprodukten und Kalzium und einem erhöhten PC-Risiko [25, 90, 93, 95, 106]. Auch existieren Studien, die eine erhöhte Karzinommortalität bei erhöhtem Konsum von Milch- bzw. Magermilchprodukten beschreiben [27, 46]. Giovannucci et al. zeigten in ihrer Studie bei Männern, die >2000mg Kalzium täglich konsumierten ein annähernd 5fach erhöhtes Risiko, ein metastasiertes PC zu entwickeln, im Vergleich zu Männern, die <500 mg Kalzium pro Tag konsumierten [43].

Tomaten und Tomatenprodukte, identifiziert als lycopinreiche Mahlzeit, scheinen einen protektiven Einfluss bezüglich des PCs zu haben. In der US-amerikanischen Bevölkerung stellt Tomatensauce die wichtigste Lycopin-Quelle dar. Giovannucci et al. beschreiben ein signifikant verringertes PC-Risiko bei Einname hoher Mengen an Tomatensauce [38, 41]. Vier Studien konnten einen Zusammenhang zwischen hohen Serum-Lycopin-Spiegeln und einem erniedrigten Risiko, an PC zu erkranken, aufzeigen [35, 74, 110, 115]. Hayes et al. erkannten keinen klaren Zusammenhang zwischen lycopinreichen Nahrungsmitteln und dem PC, lediglich einen geringen protektiven Einfluss von rohen, jedoch nicht von gekochten

Tomaten, bezogen auf das Risiko für ein fortgeschrittenes Tumorstadium [48]. Auch andere Studien, einige von ihnen erst kürzlich erschienen, konnten den schützenden Zusammenhang bzgl. der Karzinomentstehung nicht oder nur stark eingeschränkt bestätigen [26, 59, 63-65]. Eine Studie berichtet sogar über ein erhöhtes Risiko bei vermehrtem Konsum von Tomaten, Tomatensaft oder Tomatensauce am PC zu erkranken [31].

Weitere mit Lebensstil und Ernährung zusammenhängende Einflussfaktoren sind Gesamtkalorienaufnahme, Übergewicht und körperliche Aktivität. Viele Studien beschreiben einen Zusammenhang zwischen erhöhter Kalorienaufnahme bzw. Übergewicht und einem erhöhten Risiko an PC zu erkranken bzw. fortgeschrittene Tumorstadien zu entwickeln oder an PC zu versterben [5, 39, 73, 88, 92, 114]. Irani et al. beschrieben 2002 in einer Studie ein 2,5fach erhöhtes PC-Risiko für übergewichtige Männer [56]. Jedoch beschrieben Porter et al. in ihrer Studie das geringste Risiko, an PC zu erkranken bei Männern mit einem BMI >29 kg/m<sup>2</sup> [89]. Protektive Einflüsse gegen die Entwicklung eines PCs wurden außerdem für Selen [52, 71, 117], Gemüse aus der Familie der Kreuzblütler [42] und Vitamin E [45, 49] beschrieben.

Rauchen hat bis zur Diagnosestellung keinen bedeutsamen Einfluss auf die Inzidenz, jedoch auf die Mortalität und die Aggressivität des Prostatakarzinoms [2, 54, 72, 94].

Bereits 1956 entdeckten Morganti et al. eine Häufung von Prostatakarzinomfällen in bestimmten Familien [78]. In darauf hin folgenden Fall-Kontroll-Studien wurde die familiäre Disposition als einer der größten Risikofaktoren gesichert. Das Risiko an einem PC zu erkranken steigt mit der Anzahl betroffener Verwandter. So liegt bei einem gesunden Mann mit einem erkrankten Angehörigen das Relative Risiko (RR) selbst an einem PC zu erkranken bei 2,2 (95% CI 1,4 - 3,5) und bei drei betroffenen Verwandten bereits bei 10,9 (95% CI 2,7 - 43,1) [101]. Auch der Grad der Verwandtschaft spielt eine wichtige Rolle. Bei Männern mit erkrankten Angehörigen ersten Grades (Vater oder Bruder) ist das Risiko höher als bei Männern mit erkrankten Angehörigen zweiten Grades (Großvater oder Onkel). Das Relative Risiko liegt hier nach Steinberg et al. zwischen 2,2 (95% CI 1,2 - 3,3) bei einem erkrankten Angehörigen ersten Grades und 1,7 (95% CI 1,0 - 2,9) bei einem erkrankten Angehörigen zweiten Grades. Sind erstgradige und zweitgradige Verwandte betroffen, steigt das RR an einem PC zu erkranken bis auf 8,8 (95% CI



2,8 – 28,1) an [101]. Eine schwedische Studie aus dem Jahre 2002 beschrieb relative Risiken von 2,38 (95%CI, 2,18-2,59) für Männer mit betroffenem Vater, 3,75 (95% CI 2,73-4,95) für Männer mit einem betroffenen Bruder und 9,44 (95% CI 5,76-14,03) für Männer mit betroffenem Vater und einem betroffenen Bruder [53]. Carter et al. wiesen 1993 eine Beziehung zwischen dem Alter eines erstgradigen Verwandten bei Diagnosestellung und der Wahrscheinlichkeit selbst am PC zu erkranken nach [22]. So ist das Risiko eines Mannes mit einem betroffenen erstgradigen Angehörigen, der bei der Diagnose 50 Jahre alt war, um das 1,9-fache höher, als bei einem erstgradigen Verwandten, der bei der Diagnose schon 70 Jahre alt war. Ist noch ein weiterer erstgradiger Verwandter des Mannes bereits mit 50 Jahren am Prostatakarzinom erkrankt, steigt sein Risiko sogar auf das 7,1-fache an [21].

Zeegers et al. berechneten 2003 das kumulative Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit vom Alter des Probanden und von seiner familiären Prädisposition. Es zeigte sich, dass ein 60-jähriger Mann ohne familiäre Prädisposition ein Risiko von 2,04% hat. Dieses steigt bei einem Angehörigen 1. Grades auf 5,24% an und bei  $\geq 2$  Angehörigen 1. Grades auf 10,36%. Die entsprechenden Zahlen betragen für einen 70-jährigen Mann bereits 7,5% ohne familiäre Prädisposition, bei einem erstgradigen Angehörigen mit PC 19,28% und bei mind. 2 Angehörigen bereits 38,1%. Das kumulative Erkrankungsrisiko bei einem erstgradigen Angehörigen wurde darüber hinaus in Abhängigkeit von dessen Erkrankungsalter berechnet. Hier zeigte sich für einen 60-jährigen Mann mit einem Angehörigen, der vor dem 65. Lebensjahr erkrankte ein kumulatives Erkrankungsrisiko von 6,81%, ist der erkrankte Angehörige erst nach dem 65. Lebensjahr erkrankt betrug das Risiko noch 4,71% [120].

Einige Studien beschreiben einen Zusammenhang zwischen einer genetischen Disposition und einem frühen Erkrankungsalter [9, 22, 36, 60, 61, 99-101].

Ende der neunziger Jahre bis Anfang des Jahres 2000 waren 6 Suszeptibilitätsloci bekannt, die durch Kopplungsanalysen an verschiedenen Populationen gefunden wurden. Es handelte sich hierbei um HPC1 auf 1q24 [98], CAPB auf 1q36 [37], PCaP auf 1q42, welches an einer deutsch-französischen Population nachgewiesen wurde [13], HPCX auf Xq26 [69, 116], HPC20 auf 20q13 [12] und HPC2 auf 17p11 [102].

Das Karzinom ist in über 70% der Fälle im peripheren, in 15-20% im zentralen und in 10-15% im periurethralen Anteil der Prostata lokalisiert. Im Frühstadium ist es in der Regel symptomlos, bei progredienter Erkrankung kann es zu obstruktiven Symptomen oder irritativen Miktionsbeschwerden kommen. Im metastasierten Stadium stehen Knochenschmerzen aufgrund des hauptsächlich das Skelett betreffenden Metastasierungsmusters im Vordergrund.

Durch die hohe Inzidenz und Mortalität und die gleichzeitig erst spät auftretenden Symptome erklärt sich die bedeutende Rolle der Vorsorgeuntersuchung und damit diese überhaupt von der Bevölkerung in Anspruch genommen wird auch der Aufklärung. Diese Vorsorgeuntersuchung wurde 1971 durch die Bundesregierung legalisiert und kassenrechtlich umgesetzt. Sie umfasst beim Mann die gezielte Anamnese inklusive der Frage nach Miktionsymptomen, die Inspektion und Palpation des äußeren Genitales, die digitorektale Untersuchung (DRU) des Rektums und das Abtasten der Vorsteherdrüse vom After aus sowie die Palpation regionärer Lymphknoten. Weiterhin ist ein Schnelltest auf okkultes Blut im Stuhl mittels Testbriefchen vorgesehen.

Diese Krebsfrüherkennung mit obligater digitorektaler Untersuchung ist im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung für Männer ab 45 Jahren einmal jährlich möglich. Bei den privaten Krankenversicherungen kann diese Leistung ohne Altersbeschränkung in Anspruch genommen werden.

Diese Maßnahme wurde in Deutschland im Jahre 2004 jedoch nur von 18,4 Prozent aller männlichen Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung ab dem 45. Lebensjahr wahrgenommen [4].

Zusätzlich wird dem Patienten vom untersuchenden Arzt eine Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Blut angeboten, welches von Wang et al. 1979 erstmalig isoliert wurde [111, 112]. Das PSA ist eine Serin-spezifische, den Kallikreinen strukturähnliche Protease, die sowohl in freier als auch in gebundener Form vorliegt. Es ist jedoch ein organspezifischer Marker, kein reiner Tumormarker, so dass der Wert auch bei z.B.. Prostatitis sowie Manipulationen an der Prostata wie der Prostatamassage, dem transurethralen Katheterismus, der transrektalen Sonographie sowie der Prostatabiopsie temporär auf bis das 50-fache erhöht sein kann [119]. Der Normwert liegt bei den meisten Test-Kits bei  $\leq 4$  ng/ml, hängt jedoch auch von der Größe der Prostata ab, so dass auch eine gutartige Vergrößerung der Prostata zu deutlich erhöhten PSA-Werten führen

kann. Bei einem Wert über 10 ng/ml beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Prostatakarzinom vorliegt bereits 50 % [105].

In der klinischen Praxis werden altersspezifische PSA-Referenzwerte, z.B. die nach Oesterling [84], die Bestimmung der PSA-Density (PSA-Konzentration im Serum in ng/ml dividiert durch das Prostatavolumen in ml) [11, 121], die PSA-Velocity (Anstieg des PSA pro Jahr) [23] und die Bestimmung des Quotienten aus freiem und gesamten PSA [24, 85] als Diagnoseparameter eingesetzt.

Bisher jedoch ist die Bestimmung des PSA-Wertes im Rahmen der gesetzlichen Früherkennung nicht als Vorsorgeparameter vorgesehen.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass PC-Patienten mit einer positiven Familienanamnese in der Regel früher erkranken als sporadische PC-Patienten [17, 67, 75, 82, 97, 107]. So zeigten Bratt et al. in ihrer Studie von 2002 mit 201 hereditären PC-Patienten in Schweden einen um 6 Jahre früheren Erkrankungszeitpunkt verglichen mit PC-Patienten in der Allgemeinbevölkerung unabhängig von der Familienanamnese [17]. Kupelian et al. zeigten in ihrem Kollektiv aus 720 PC-Patienten einen 3-fach erhöhten Anteil an familiären PC-Patienten in der Altersgruppe unter 65 im Vergleich zur Altersgruppe von mindestens 65jährigen [67]. Der Einfluss einer familiären Prädisposition auf die klinischen Parameter wie Tumorstadium nach TNM, Grading, Gleason Score und PSA-Wert ist unklar. Viele Studien konnten keine Unterschiede bezüglich der klinischen Parameter zwischen sporadischen, familiären und hereditären PC-Patienten aufzeigen [6, 8, 10, 16, 47, 107]. Marotte et al. untersuchten 103 familiäre und 456 sporadische PC-Patienten, die alle mittels radikaler Prostatektomie behandelt wurden. Sie beschrieben einen durchschnittlichen PSA-Wert von 6,8 bei den familiären, sowie 7,9 bei den sporadischen PC-Patienten [75]. Norrish et al. zeigten in ihrer Studie von 1999, dass familiäre PC-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose verglichen mit sporadischen PC-Patienten häufiger einen unauffälligen PSA-Wert aufwiesen. Darüber hinaus wiesen die familiären Patienten einen niedrigeren Anteil an Patienten mit einem PSA über 20 ng/mL auf [82]. Mehrere Studien zeigten einen höheren Anteil gut differenzierter PCs bei familiären im Vergleich zu sporadischen PC-Patienten [18, 66, 75]. In der Studie von Marotte et al. wurde bei familiären PC-Patienten ein Anteil von 26,2% gut

differenzierter Tumore im Vergleich zu 17,8% bei sporadischen PC-Patienten beschrieben [75]. Kotsis et al. untersuchten in ihrer Studie von 2002 257 PC-Patienten, darunter 148 familiäre und 109 sporadische Fälle, die im Alter von 55 Jahren oder jünger erkrankten [66]. Hier zeigte sich, dass die familiären Patienten annähernd doppelt so häufig ein gut differenziertes PC (Gleason Score 6 oder niedriger) aufwiesen. Bratt et al. untersuchten in ihrer Studie 89 PC-Patienten, die vor dem Alter von 51 Jahren erkrankten [18]. Sie beschrieben eine Tendenz zu besser differenzierten PCs bei familiären PC-Patienten im Vergleich zu sporadischen. Bastacky et al. verglichen in ihrer Studie sporadische, familiäre und hereditäre PC-Patienten, die alle mittels radikaler Prostatektomie behandelt wurden. Hier zeigte sich, dass multifokale PCs bei familiären und hereditären Patienten ein niedrigeres Grading als bei sporadischen aufwiesen [9]. Einen Einfluss der familiären Prädisposition auf den Gleason Score beschrieben Keetch et al. in ihrer Studie [60]. Es wurden Prostatektomiepräparate von 50 hereditären PC-Patienten mit Prostatektomiepräparaten von 50 sporadischen PC-Patienten verglichen. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass die hereditären Patienten einen niedrigeren Gleason Score als die sporadischen Patienten aufwiesen. Mehreren Studien gelang es, einen Zusammenhang zwischen familiärer Prädisposition und Tumorstadium herzustellen [17, 18, 82]. Bratt et al. zeigten bei unter 51-jährigen PC-Patienten eine Tendenz zu mehr lokalen PCs bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese bezüglich PC [18]. In einer anderen Studie kamen Bratt et al. jedoch zu einem höheren Prozentsatz lokaler PCs in der sporadischen Gruppe [17]. Norrish et al. zeigten in ihrer Studie einen niedrigeren Prozentsatz fortgeschrittener PCs bei den familiären im Vergleich zu den sporadischen Patienten [82].

## 1.1 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die klinischen und histopathologischen Parameter beim PC in Abhängigkeit von der Familienanamnese miteinander zu vergleichen. Es wurde ein großes nationales Patientenkollektiv von PC-Patienten, die mittels radikaler Prostatektomie behandelt wurden untersucht. Patienten, die eine neoadjuvante Behandlung erhielten, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Die verbliebenen Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt: sporadisch, hereditär und familiär. Die Patienten der sporadischen Gruppe hatten keine weiteren Familienangehörigen mit PC, die der hereditären Gruppe erfüllten die Hereditätskriterien nach Carter [22], wohingegen die Patienten der familiären Gruppe mindestens einen erstgradigen Familienangehörigen mit PC aufwiesen, ohne jedoch die Hereditätskriterien nach Carter zu erfüllen. Die Gruppen wurden miteinander hinsichtlich des Patientenalters zum Diagnosezeitpunkt verglichen. Auch wurden die Gruppen miteinander verglichen, was den Prostataspezifisches Antigen(PSA)-Wert zum Diagnosezeitpunkt betrifft. Darüber hinaus wurden das Tumorstadium nach dem TNM-System von 2002, das Grading, sowie der Gleason Score der Prostatektomiepräparate der drei Gruppen miteinander verglichen. Insbesondere verglichen wir noch den Anteil an klinischen  $\leq T1c$ - sowie an  $\geq T2$ - Tumoren zum Diagnosezeitpunkt in den einzelnen Gruppen. Für eine gesonderte Untersuchung teilten wir die Patienten innerhalb der einzelnen Gruppen in drei Altersgruppen. Es wurde hier zwischen unter 50jährigen Patienten, Patienten zwischen 50 und 59 Jahren, sowie Patienten ab einschließlich 60 Jahren unterschieden. Für eine gesonderte Untersuchung wurden noch die Patienten bis 65 Jahren mit denen über 65 Jahren verglichen.

## **2. Material und Methodik**

### **2.1 Nationales Forschungsprojekt**

#### **„Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“**

1993 wurde an der Urologischen Universitätsklinik Ulm in Kooperation mit der Abteilung Humangenetik an der Universitätsklinik Ulm begonnen, Daten von Patienten mit positiver Familienanamnese bezüglich eines Prostatakarzinoms (PCs) zu sammeln. Zu Anfang wurden diese klinischen Daten und Stammbäume handschriftlich erfasst. 1999 waren über 50 Familien in ganz Deutschland mit mehreren Angehörigen mit PC bekannt. In diesem Jahr wurde begonnen, die bekannten Daten in eine Access-Datenbank zu importieren, und deutschlandweit weitere Familien zu rekrutieren. Das Konzept wurde jedoch dahingehend umgestellt, dass deutschlandweit PC-Patienten unabhängig von ihrem familiären Status rekrutiert wurden. Dies diente zum einen der erstmaligen Erfassung des Anteils des familiären PCs in Deutschland. Zum anderen konnte so den Patienten mit positiver Familienanamnese eine Kontrollgruppe aus sporadischen Patienten gegenübergestellt werden. Es wurden unter der Leitung der Abteilung für Humangenetik der Universitätsklinik Ulm in den letzten Jahren sehr viele Analysen zur Aufdeckung bzw. Bestätigung von Suszeptibilitätsgenen beim PC durchgeführt.

Gleichzeitig wurden in der Abteilung für Urologie neben der Patientenrekrutierung und Probengewinnung auch die Sammlung der klinischen Daten der Patienten und das jeweilige Follow-up erfragt.

Seit dem Wechsel von Herrn Prof. Dr. Gschwend und Frau Dr. Herkommer an die Urologische Klinik des Klinikums rechts der Isar der TU München im Jahre 2006 wurde das Projekt komplett nach München verlagert, und die Datenbank seitdem von dort betreut. Mittlerweile überschaut die Datenbank einen Zeitraum von 10 Jahren und eine PC-Patienten-Anzahl von über 30.000.

## **2.1.1 Patientenrekrutierung**

Deutschlandweit wurde mit urologischen Kliniken, Rehabilitationskliniken und niedergelassenen Urologen eng zusammengearbeitet, um die Aufnahme möglichst vieler Patienten in das Forschungsprojekt zu gewährleisten. Die behandelnden Ärzte informierten die Patienten über das Projekt; anschließend erhielten die Patienten einen standardisierten Fragebogen, einen sogenannten Ersterhebungsbogen.

In diesem Ersterhebungsbogen wurden die persönlichen Daten des Patienten wie Name, Geburtsdatum, Anschrift und Telefonnummer erfasst. Auch wurden die behandelnden Kliniken sowie das Datum der Erstdiagnose erfragt. Auch die Therapie des PCs wurde mittels der Ersterhebungsbögen erfasst, wobei folgende Antwortmöglichkeiten angeboten wurden: Prostataentfernung (nerverhaltend/ nicht nerverhaltend/ da Vinci®), transurethrale Resektion, Radiatio, Brachytherapie, Hormonentzug, Chemotherapie und ein freies Antwortfeld. Des Weiteren erfasste der Ersterhebungsbogen weiter Fälle von PC oder anderen malignen Erkrankungen in der Familie, gegebenenfalls mit Sterbedatum des jeweiligen Verwandten. Die Eltern und Geschwister des Patienten wurden mit Geburts- und gegebenenfalls Sterbejahr erfasst. Auch die Anzahl der Söhne und Töchter des Patienten wurde im Ersterhebungsbogen erfragt.

Die über die Ersterhebungsbögen erfassten Patienten werden als Indexpatienten bezeichnet.

## **2.1.2 Familiärer Status**

Anhand der Familienanamnese bezüglich PC, die im Ersterhebungsbogen erfragt wurde, wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt:

Sporadisch betroffen:

Der Indexpatient selbst ist an einem PC erkrankt, es existieren/existierten jedoch keine weiteren PC-Fälle in der Familie

Familiär betroffen:

Der Indexpatient selbst ist an einem PC erkrankt, und mindestens ein weiterer erstgradig verwandter Familienangehöriger (Vater, Bruder, Sohn) ist/war an einem

PC erkrankt. Die Familien dürfen jedoch nicht die Definitionskriterien für den Status „hereditär“ (s.u.) erfüllen.

Hereditär betroffen:

Eine Familie wurde als hereditär bezeichnet, wenn sie den 1993 formulierten Hereditätskriterien nach Carter [22] entsprach:

- Mindestens drei Betroffene in drei aufeinander folgenden Generationen (z.B. Indexpatient, Vater, Großvater väterlicherseits)
- Mindestens drei erkrankte Verwandte 1. Grades (z.B. 3 Brüder oder Vater und 2 Söhne)
- Zwei Verwandte 1. Grades (z.B. 2 Brüder) mit einem Erkrankungsalter  $\leq 55$  Jahren

## **2.2 Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv vorliegender Studie besteht aus PC-Patienten, die alle zwischen dem 23.03.1979 und dem 01.10.2008 mittels radikaler Prostatovesikulektomie behandelt wurden. Die Patientendaten wurden aus der Access-Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ (s.o.) retrospektiv erhoben. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, deren Daten unvollständig waren. Auch Patienten, die nicht mittels radikaler Prostatektomie behandelt wurden oder zusätzlich zur radikalen Prostatektomie eine adjuvante/neoadjuvante Behandlung erhielten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Schließlich wurden noch Patienten, die bezüglich ihrer Familienanamnese nicht die Einschlusskriterien einer der drei Gruppen (s.o.) erfüllten, ausgeschlossen. Letztendlich bestand das Kollektiv aus 9426 Patienten.

## **2.3 Klinische Parameter bei Diagnose**

Bei den niedergelassenen Urologen wurden verschiedene klinische und histopathologische Parameter per Fragebogen erfragt. Auf diese Weise wurden der Prostataspezifisches Antigen(PSA)-Wert und das klinische Tumorstadium zum



Diagnosezeitpunkt ermittelt. Auch die histopathologischen Parameter aus den Prostatektomiepräparaten (Tumorstadium und Tumordifferenzierung) wurden so erhoben.

### **2.3.1 Alter bei Diagnose**

Das Alter bei Diagnose wurde mithilfe des Datums der zur Diagnose führenden pathologischen Untersuchung und des Geburtsdatums des Patienten errechnet. Das Alter bei Diagnose wird in Jahren angegeben. Vorliegende Studie unterteilte das Alter bei Diagnose in 3 Bereiche:

- $\leq 50$  Jahre
- $> 50$  und  $\leq 60$  Jahre
- $> 60$  Jahre

Für eine gesonderte statistische Untersuchung wurde eine andere Einteilung vorgenommen:

- $\leq 65$  Jahre
- $> 65$  Jahre

### **2.3.2 Prostataspezifisches Antigen bei Diagnose**

Beim PSA handelt es sich um ein ausschließlich in der Prostata gebildetes Glykoprotein, welches im Serum sowohl gebunden als auch frei vorkommt. Seine molekulare Größe beträgt 34.000 Dalton und seine biologische Funktion besteht darin, das Ejakulat flüssig zu halten. Das PSA wird im Blutserum mittels Radio- oder Enzymimmunoassay nachgewiesen. Beim PC ist der PSA-Wert im Serum erhöht, eine PSA-Erhöhung ist jedoch organ- und nicht tumorspezifisch. Daher führen auch verschiedenste andere Erkrankungen der Prostata wie benigne Prostatahyperplasie oder Prostatitis zu erhöhten Werten. Auch mechanische Irritationen der Vorsteherdrüse durch z.B. digitorektale Untersuchung (DRU), transrektalen Ultraschall (TRUS) oder auch Radfahren können zu erhöhten PSA-Werten führen. Die Halbwertszeit des PSA liegt bei 2,2 bis 3,2 Tagen. Aufgrund seiner hohen organspezifischen Sensitivität kommt das PSA bei Vor- und

Nachsorgeuntersuchungen des PCs zum Einsatz. In vorliegender Studie wurde der PSA-Wert zum Diagnosezeitpunkt untersucht, er wird immer in ng/ml angegeben.

Das PSA wurde vom jeweiligen untersuchenden Urologen nach Aufklärung des Patienten auf dessen Wunsch hin bestimmt. Dazu wurden Blutproben abgenommen und an das mit dem jeweiligen Urologen kooperierende Labor übersandt, hier erfolgte die Bestimmung des Wertes. Bei allen in vorliegender Studie erhobenen Werten betrug der Normwert  $\leq 4$  ng/ml.

Vorliegende Studie untersuchte den PSA-Wert zum Diagnosezeitpunkt, also den letzten gemessenen PSA-Wert vor der Erstdiagnose PC. In vorliegender Studie wurden die PSA-Werte bei Diagnose in folgende Bereiche eingeteilt:

- $0-\leq 4$  ng/ml (Normbereich)
- $>4-\leq 10$  ng/ml (Graubereich)
- $>10$  ng/ml (suspekter Bereich)

### **2.3.3 Klinisches Tumorstadium bei Diagnose**

Nach der TNM-Klassifikation von 2002 (UICC) wurde das PC seiner Tumorausbreitung entsprechend eingeteilt. Hier fließen die Ergebnisse von DRU und TRUS mit ein. Die Diagnose kann auch im Rahmen anderer operativer Verfahren, bei denen die Prostata ganz oder teilweise reseziert wird gestellt werden. Beispiele hierfür sind eine transurethrale Resektion der Prostata (TURP) bei benigner Prostatahyperplasie oder eine Zystoprostatovesikulotomie bei Harnblasenkarzinom. Vorliegende Studie untersuchte das klinische Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose. Das Tumorstadium wurde hier aus der Stanzbiopsie, bzw. aus dem TURP-/Zystoprostatovesikulotomiepräparat vom mit dem jeweiligen diagnosestellenden niedergelassenen Urologen zusammenarbeitenden pathologischen Institut ermittelt.

Von einem TX-Stadium spricht man, wenn der Primärtumor nicht beurteilt werden kann, bei einem T0-Stadium zeigt sich kein Hinweis auf einen Primärtumor. Als T1-Stadium ist ein inzidentelles PC definiert, also ein klinisch unauffälliger, weder in der DRU noch in bildgebenden Verfahren wie TRUS auffälliger Tumor. Beim T1-Stadium ergibt sich folgende Einteilung:

- T1a-Tumor: Tumor als zufälliger histologischer Befund, z.B. im Rahmen einer transurethralen Prostataresektion oder einer Zystoprostatovesikulotomie. 5% oder weniger des resezierten Gewebes sind betroffen
- T1b-Tumor: Tumor als zufälliger histologischer Befund, z.B. im Rahmen einer transurethralen Prostataresektion oder einer Zystoprostatovesikulotomie. Mehr als 5% des resezierten Gewebes sind betroffen.
- T1c-Tumor: Durch Nadelbiopsie diagnostizierter Tumor (durchgeführt aufgrund eines suspekten PSA-Wertes bzw. suspekten PSA-Verlaufs)

Ein organbegrenzt PC, das durch eine suspekte DRU und/oder suspekte Bildgebung auffiel wird als T2-Tumor bezeichnet. Hier wird folgendermaßen weiter in T2a-c unterteilt:

- T2a-Tumor: Der Tumor befällt einen Lappen zu höchstens 50%
- T2b-Tumor: Der Tumor befällt einen Lappen zu über 50%
- T2c-Tumor: Der Tumor befällt beide Lappen

Bei einem lokal fortgeschrittenen PC spricht man von einer extrakapsulären Ausbreitung bzw. einem T3-Tumor, dieser wird wie folgt weiter unterteilt:

- T3a-Tumor: einseitige oder beidseitige extrakapsuläre Ausbreitung
- T3b-Tumor: der Tumor infiltrierte die Samenblase(n)

Ist der Tumor fixiert oder infiltrierte umgebende Strukturen wie Blasenhalshals, Sphinkter externus, Rektum, Levatormuskel oder die Beckenwand, spricht man von einem T4-Tumor.

Vorliegende Studie untersucht das klinische Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose. Das Stadium wird in zwei Bereiche unterteilt:

- $\leq T1c$

- $\geq T2$

Somit unterscheidet vorliegende Studie zwischen Patienten, die eine suspekta DRU und/oder suspekta Bildgebung aufwiesen, und solchen, bei denen Bildgebung und DRU unauffällig waren.

## **2.4 Histopathologische Parameter bei radikaler Prostatektomie**

Alle Patienten wurden mittels radikaler Prostatovesikulektomie und Lymphadenektomie behandelt, das Prostatovesikulektomiepräparat sowie das Lymphadenektomiepräparat wurden an den mit dem jeweiligen Operateur kooperierenden Pathologen zur weiteren histopathologischen Untersuchung übersandt. In die histopathologische Auswertung flossen sowohl die Tumorausbreitung als auch die Tumordifferenzierung mit ein. Auch die histopathologischen Tumordaten wurden mittels eines Fragebogens (s.o.) bei den behandelnden niedergelassenen Urologen erfragt.

### **2.4.1 TNM-Stadium bei radikaler Prostatektomie**

Das TNM-System (Tumor, Node, Metastasis) stellt das am weitesten verbreitetste Verfahren der Tumorklassifizierung dar. Es beschreibt die Ausbreitung des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. postoperativ. Das TNM-Stadium beeinflusst die sowohl die Prognose als auch die zu wählende Therapie bei PC-Patienten. Darüber hinaus wird das Stadium nach TNM in der wissenschaftlichen Forschung als Vergleichsparameter verwendet. Der Buchstabe „T“ beschreibt die Ausbreitung des Primärtumors, der Buchstabe „N“ den regionären Lymphknotenbefall (Lymphknoten des kleinen Beckens) und der Buchstabe „M“ die Ausbreitung von Fernmetastasen. Dem jeweiligen Buchstaben kann ein „p“ für pathologisch vorangestellt werden, wenn das Tumorstadium aus dem Prostatektomiepräparat ermittelt wurde, im Gegensatz zum klinischen Tumorstadium wo dem Buchstaben ein „c“ vorangestellt wird.

Die aktuell gültige Einteilung für das PC stellt die TNM-Klassifikation von 2002 der Union International Contre Cancer (UICC) dar (siehe unten).

## TNM-Einteilung des PCs der Union Contre Cancer (UICC) von 2002

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
T1	Klinisch inapparenter Tumor, der weder in der DRU, noch in bildgebenden Verfahren auffällt
T1a	Inzidenteller Tumor ; im histologischen Gewebe in 5% oder weniger nachweisbar
T1b	Inzidenteller Tumor ; im histologischen Gewebe in mehr als 5% nachweisbar
T1c	Tumor identifiziert durch Nadelbiopsie, z.B. bei erhöhtem PSA-Spiegel
T2	Lokal auf das Organ begrenztes PC
T2a	Tumor erfasst bis zu 50% eines Prostata-Seitenlappens
T2b	Tumor erfasst mehr als 50% eines Prostata-Seitenlappens
T2c	Tumor erfasst beide Prostata-Seitenlappen
T3/T4	Lokal fortgeschrittenes PC
T3a	Uni- oder bilaterale extrakapsuläre Ausbreitung
T3b	Tumor infiltriert die Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen nachweisbar
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1a	Extraregionäre Lymphknotenmetastasen
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Fernmetastasen anderer Lokalisation

In vorliegender Studie wurde noch zwischen organbegrenztem und organüberschreitendem Tumor unterschieden, da ein Überschreiten der Organgrenzen die Prognose eines PCs deutlich verschlechtert. Als organbegrenzt wurde ein Tumor mit einem Tumorstadium  $pT \leq 2$ ,  $pN_0$ ,  $M_0$  definiert; ein

organüberschreitender Tumor folglicherweise als pT $\geq$ 3 und/oder pN1 und/oder M1.

## **2.4.2 Tumordifferenzierung bei radikaler Prostatektomie**

98% der Prostatakarzinome sind Adenokarzinome aus dem Drüsenepithel. Selten findet man Plattenepithelkarzinome oder Übergangszellkarzinome, die meist von der Blasenschleimhaut ausgehen und in die Prostata infiltrieren. Auch neuroendokrine Tumoren wie z.B. Karzinoid-Tumoren kommen selten vor. Sehr selten sind Sarkome, die vom Stroma der Prostata ausgehen, wie Rhabdomyosarkom oder Leiomyosarkom. Diese Formen sind außerordentlich aggressiv und schwer zu behandeln.

Für die Beurteilung des Malignitätsgrades existieren mehrere Gradeinteilungen. Die derzeit bedeutendsten stellen das Grading-System des Pathologisch-Urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“ von Helpap, Böcking, Dhom und Kastendiek [50, 51] und die international fast ausschließlich verwendete Gradeinteilung nach Gleason [44] dar. International wird darüber hinaus die WHO-Klassifizierung nach Mostofi [79, 80] verwendet.

In vorliegender Studie wurden das Grading des Pathologisch-Urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“ und der Gleason Score des Prostatektomiepräparates untersucht.

### **2.4.2.1 Grading**

Bei der Beurteilung der Malignität des Tumors aufgrund histologischer und zytologischer Kriterien kommt das Grading-System des Pathologisch-Urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“ zum Einsatz [50, 51]. In diesem stellen Kernatypien, die Anzahl der Mitosen und die Ähnlichkeit mit dem Ursprungsgewebe („Differenzierungsgrad“) wichtige Kriterien dar. Es werden Punkte vergeben: 0-3 nach zunehmender Gewebeabweichung und 0-2 nach zunehmender Zellkernabweichung. Die Punkte werden addiert, eine Summe von 0-1 wird als GI gewertet, eine Summe von 2-3 als GII, und eine Summe von 4-5 als GIII. Somit ergibt sich folgende Einteilung:

- GI Gut differenziertes Karzinom
- GII Mäßig differenziertes Karzinom
- GIII Schlecht- oder undifferenziertes Karzinom

Bei vorliegender Arbeit entspricht:

- GI =GI
- GII =GI-II oder GII
- GIII=GII-III oder GIII

Spezielle Zellkernveränderungen lassen jeweils eine weitere Unterteilung in a und b zu (GIa-GIIIb).

### **2.4.2.2 Gleason Score**

Der amerikanische Arzt Dr. Donald Gleason fand im Jahre 1974 durch mikroskopische Beobachtung zahlreicher Gewebeprobe heraus, dass Prostatakarzinomzellen Eigenschaften aufweisen, die Aufschluss über die Aggressivität der Erkrankung geben. Darauf basierend schuf er ein Einstufungssystem. Das Grading nach Gleason [44] basiert auf histologischem Baumuster der neoplastischen Verbände und ihrem Bezug zum Stroma, bei relativ niedriger Vergrößerung. Im Gegensatz zum Grading des Arbeitskreises „Prostatakarzinom“ spielt die Kernbeschaffenheit hier keine Rolle. Es werden nach histologischem Muster 1-5 Punkte vergeben (siehe Tab.1).

Tab.1: Grading des PCs nach Gleason und Vacurg (1977) bzw. Gleason (1992)

Vergebene Punkte	Morphologische Kriterien
1	Runde bis ovale gleich große Einzeldrüsen, dicht nebeneinander liegend, scharf gegen die Umgebung abgegrenzt
2	Etwas weniger uniforme Einzeldrüsen, getrennt durch geringe Mengen Stroma, weniger scharf begrenzter Tumorrand
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Unregelmäßig große und unregelmäßig gestaltete Drüsen mit gewöhnlich reichlicherem Stroma, gelegentlich auch dicht gelagert, unregelmäßige und unscharfe Tumorgrenze</li> <li>b) Papilläre oder kribriforme Strukturen, z.T. in großen gangähnlichen Bildungen</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Große unregelmäßige Epithelformationen durch Drüsenverschmelzung („fused glands“) sowie verzweigte Drüsen mit unregelmäßiger Infiltration in die Umgebung</li> <li>b) Adenokarzinom mit ausgeprägt klarem Zytoplasma ähnlich hellzelligen Adenokarzinomen der Niere</li> </ul>
5	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Scharf begrenzte runde Epithelhaufen mit meist solidem und kribriformem Bau, gewöhnlich mit zentraler Nekrose (komedo-karzinomähnlich)</li> <li>b) Unregelmäßig begrenzte Formationen eines undifferenzierten Karzinoms, das nur durch gerade noch erkennbare Drüsenbildung oder Vakuolen (siegelringähnlich) als Adenokarzinom zu identifizieren ist</li> </ul>

Die Punkte der beiden häufigsten Wachstumsmuster innerhalb des Karzinoms werden addiert, um den Gleason Score zu erhalten. Liegt lediglich ein Wachstumsmuster vor, wird dessen Wert mit sich selbst addiert. Es sind somit Gleason Scores von 2 (1+1) bis 10 (5+5) möglich. Im Gegensatz zu anderen Graduierungssystemen erfasst der Gleason Score die beim Prostatakarzinom



häufige intratumorale Heterogenität. In vorliegender Studie wurde bezüglich des Gleason Scores unterteilt in gut differenziert (Gleason Score 2-6), mäßig differenziert (Gleason Score 7) und schlecht differenziert (Gleason Score 8-10).

## **2.5 Datenerfassung**

Für das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ wurde eine relationale 4.0 Access-Datenbank erstellt, in der alle erhobenen Daten gespeichert wurden. Die Daten werden regelmäßig auf Validität geprüft und zur weiteren Datenanalyse in anonymisierter Form an Dritte weitergegeben.

## **2.6 Statistische Auswertung**

### **2.6.1 Deskriptive Statistik**

Die deskriptive statistische Auswertung für quantitative Merkmale erfolgte durch die Darstellung von absoluten und relativen Häufigkeiten.

Die deskriptive statistische Auswertung für qualitative Merkmale erfolgte mittels Mittelwert, Standardabweichung und Range.

### **2.6.2 Vergleichende Statistik**

Vergleiche zwischen den drei Gruppen für quantitative Merkmale wurden mittels Kruskal-Wallis-Test bestimmt und für qualitative Merkmale mit dem Chi-Quadrat-Test.

## **2.7 Datenschutz**

Die Studienteilnehmer unterschrieben alle eine Datenschutzerklärung und erklärten sich mit der EDV-technischen Erfassung ihrer Daten einverstanden. Die Vorgaben der Ethikkommission und die Richtlinien des Datenschutzes der Universität Ulm und der Technischen Universität München wurden in allen Punkten erfüllt.

Die Daten wurden zur weiteren Auswertung in der Abteilung für Biometrie der Universität Ulm nur in anonymisierter Form weitergegeben.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Umfang der Datenbank „familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“**

Im Juni 2009 umfasste die nationale Datenbank 25716 Familien mit insgesamt 32477 Prostatakarzinompatienten. Bei 13056 (40,2%) lag ein familiärer Status vor, 2221 (6,8%) erfüllten die Hereditätskriterien nach Carter [22], und wurden somit als hereditär gewertet. Es liegen von 12293 (8526 sporadische, 3762 familiäre und 680 hereditäre) Patienten derzeit die klinischen Daten vor.

#### **3.2 Diagnoseparameter**

Es wurden die Daten von 9426 Prostatakarzinompatienten mit klinisch kurativem Tumorstadium ausgewertet.

Tab.2: Patientenalter in Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Alter bei Diagnose in Jahren	Status			p-Wert
	sporadisch	familiär	hereditär	
Durchschnitt	64,3	63,0	62,8	<0.0001
Median	65	63	64	
Range	39-82	38-82	36-79	
≤ 50	2,1% (n=139)	4,3% (n=92)	4,2% (n=27)	
> 50 und ≤ 60	22,9% (n=1516)	28,0% (n=603)	29,8% (n=191)	
> 60	75,0% (n=4978)	67,7% (n=1456)	66,0% (n=424)	
≤ 65	54,0% (n=3584)	62,6% (n=1346)	62,9% (n=404)	
>65	46,0% (n=3049)	37,4% (n=805)	37,1% (n=238)	

Das Alter der Patienten bei Diagnose war im Durchschnitt in der sporadischen Gruppe höher als in der familiären und der hereditären Gruppe (64,3 Jahre vs. 63,0 Jahre und 62,8 Jahre). Der Anteil an unter 51-jährigen Patienten lag in der hereditären und der familiären Gruppe doppelt so hoch wie in der sporadischen Gruppe (4,2% und 4,3% vs. 2,1%). Auch bei Beobachtung der unter 66-jährigen und der mindestens 66-jährigen Patienten fiel auf, dass die sporadische Gruppe einen deutlich geringeren Anteil an jüngeren Patienten zeigte als die familiäre und die hereditäre Gruppe (54,0% vs. 62,6% und 62,9%) ( $p < 0,0001$ ; siehe Tab.2, Abb.1).

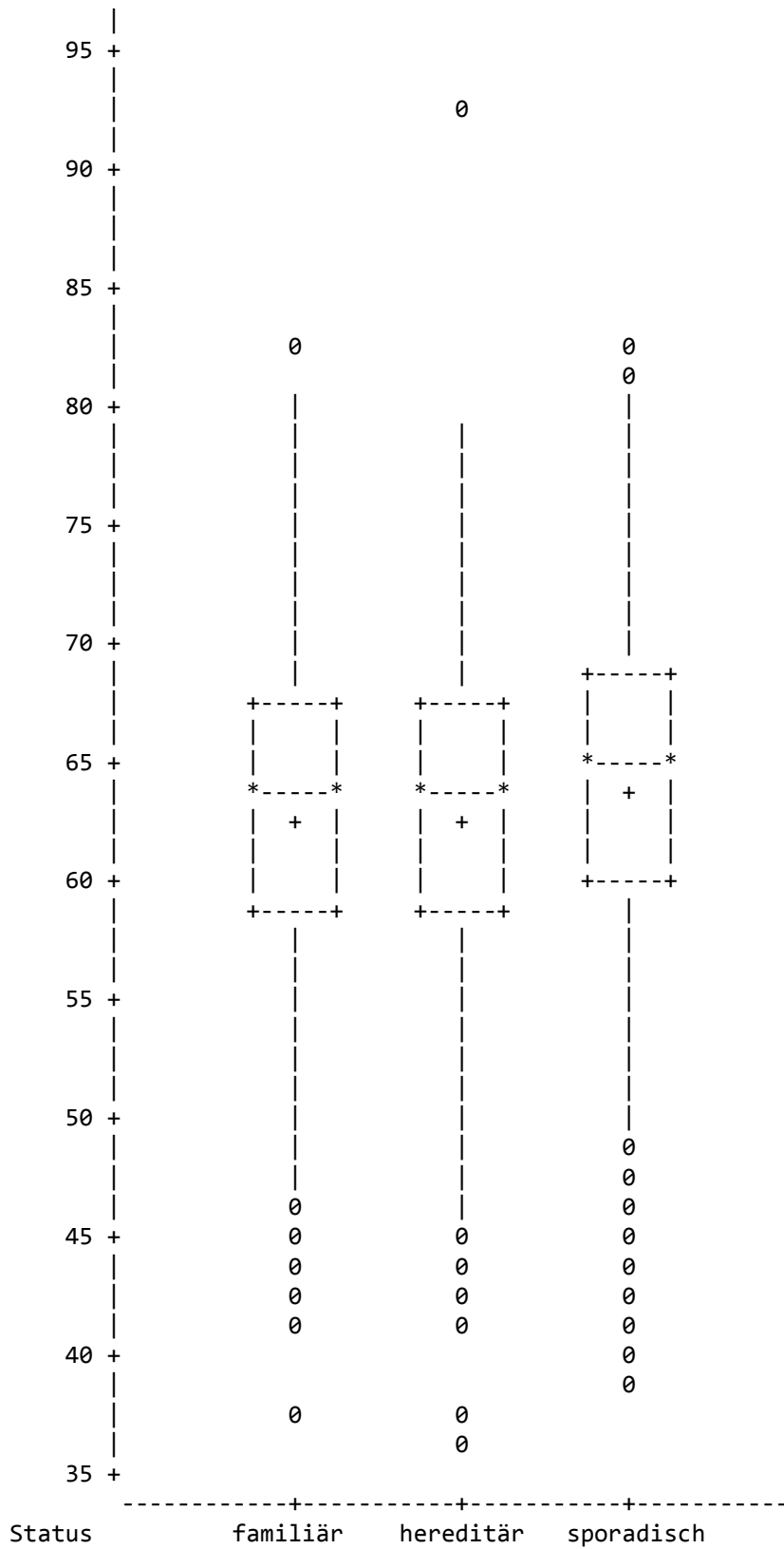


Abb.1: Altersverteilung innerhalb des Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der Familienanamnese, Alter in Jahren

Tab.3: Klinisches T-Stadium des Prostatakarzinoms nach TNM 2002 zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Klinisches T-Stadium bei Diagnose	Status			p-Wert
	sporadisch	familiär	hereditär	
≤ cT1c	31,4% (n=1991)	30,7% (n=615)	26,7% (n=157)	0,0554
≥ cT2	68,6% (n=4346)	69,3% (n=1387)	73,3% (n=432)	

Der Anteil an Patienten, bei welchen die Indikation zur Biopsie nur aufgrund eines suspekten PSA-Befundes gestellt wurde, die also ein klinisches T-Stadium ≤T1c aufwiesen, lag in den 3 Gruppen zwischen 26,7% und 31,4%, wobei der geringste Wert in der Gruppe der hereditären Patienten vorlag (p=0,0554; siehe Tab.3).

Tab.4: Gesamt-PSA-Serumspiegel in ng/ml zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

PSA bei Diagnose in ng/ml	Status			p-Wert
	sporadisch	familiär	hereditär	
Median	8,0	7,9	8,1	0,2638
Mittelwert	12,0	11,8	13,5	
Range	0,1-277,2	0,1-250	0,16-222,5	
≤4,0	9,9% (n=657)	9,9% (n=212)	7,2% (n=46)	
>4,0 und ≤10,0	53,7% (n=3559)	53,1% (n=1143)	54,2% (n=348)	
>10,0	36,4% (n=2417)	37,0% (n=796)	38,6% (n=248)	

Der Prostataspezifisches Antigen(PSA)-Wert bei Diagnose zeigt keine Abhängigkeit von der Familienanamnese und lag im Median in allen 3 Gruppen bei etwa 8ng/ml (p=0,2638; siehe Tab.4). Der Anteil an Patienten, welche mit einem PSA-Wert im Normbereich (≤ 4ng/ml) diagnostiziert wurden, lag in der sporadischen bzw. familiären Gruppe bei 9,9%, jedoch in der hereditären Gruppe nur bei 7,2%. Das Maximum lag in allen 3 Gruppen über 200ng/ml. Diese Werte wurden überprüft und zeigen, dass in Einzelfällen bei negativem Staging auch Prostatektomien noch mit einem relativ hohen PSA-Wert durchgeführt wurden.

### 3.3 Histopathologische Parameter bei radikaler Prostatektomie

Alle Patienten wurden mittels radikaler Prostatovesikulektomie mit/ohne radikale Lymphadenektomie primär therapiert. Neben der Tumorausbreitung im OP-Präparat wurde auch die Tumordifferenzierung analysiert.

Tab.5: Tumorstadium nach TNM 2002 aus dem radikalen Prostatovesikulotomie- und Lymphadenektomiepräparat

Pathologische Parameter bei radikaler Prostatektomie		Status			p-Wert
		sporadisch	familiär	hereditär	
T-Stadium	≤ pT2	65,6% (n=4353)	66,6% (n=1432)	62,5% (n=401)	0,1567
	≥ pT3	34,4% (n=2280)	33,4% (n=719)	37,5% (n=241)	
N-Stadium	pN0	91,8% (n=5433)	92,6% (n=1747)	90,8% (n=530)	0,3125
	pN1	8,2% (n=487)	7,4% (n=140)	9,2% (n=54)	
organbegrenzt	ja	64,6% (n=4286)	65,5% (n=1409)	61,5% (n=395)	0,1807
	nein	35,4% (n=2347)	34,5% (n=742)	38,5% (n=247)	

Bezüglich des histopathologischen Tumorstadiums zeigte sich ein niedrigerer Anteil an ≤pT2-Tumoren in der hereditären als in der familiären und der sporadischen Gruppe (p=0,1567; siehe Tab.5). Auch zeigte die hereditäre Gruppe einen leicht höheren Anteil an Tumoren mit Lymphknotenbefall als die familiäre und die sporadische Gruppe (9,2% vs. 7,4% und 8,2%) (p=0,3125; siehe Tab.5). Beim Vergleich organbegrenzter und organüberschreitender Tumoren fiel auf, dass die hereditäre Gruppe einen niedrigeren Anteil an organbegrenzten Tumoren aufwies als die familiäre und die sporadische Gruppe (p=0,1807; siehe Tab.5).

Tab.6: Tumordifferenzierung aus dem radikalen Prostatovesikulotomie- und Lymphadenektomiepräparat: Grading und kombinierter Gleason Score

Pathologische Parameter bei radikaler Prostatektomie		Status			p-Wert
		sporadisch	familiär	hereditär	
Grading	GI	4,8% (n=318)	5,5% (n=118)	5,7% (n=36)	0,0440
	GII	66,6% (n=4396)	69,1% (n=1472)	68,1% (n=434)	
	GIII	28,6% (n=1883)	25,4% (n=542)	26,2% (n=167)	
Gleason-Score	≤ 6	51,0% (n=2707)	51,2% (n=877)	50,8% (n=251)	0,9496
	7	36,0% (n=1907)	36,4% (n=625)	36,8% (n=182)	
	≥ 8	13,0% (n=691)	12,4% (n=212)	12,4% (n=61)	

Bei Analyse des Tumorgradings zeigte sich ein niedrigerer Anteil gut differenzierter Tumore in der sporadischen als in der familiären und hereditären Gruppe; der Anteil schlecht differenzierter Tumore war hingegen in der sporadischen Gruppe am höchsten ( $p=0,0440$ ; siehe Tab.6). Beim Gleason Score ergaben sich jedoch keinerlei Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p=0,9496$ ; siehe Tab.6).

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden die Patientendaten von 9426 Patienten mit klinisch lokal begrenztem PC ausgewertet. 99% der Patienten wurden zwischen dem 01.06.1995 und dem 01.10.2008 mittels radikaler Prostatovesikulektomie behandelt. Die Patienten wurden abhängig von ihrer Familienanamnese in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe bestand aus 642 Patienten, die die Hereditätskriterien nach Carter erfüllten [22], sie wurde als hereditäre Gruppe bezeichnet. Die zweite Gruppe bestand aus 2151 Patienten, die mindestens einen erstgradigen Verwandten mit PC hatten, ohne jedoch die Hereditätskriterien nach Carter zu erfüllen, sie wurde als familiäre Gruppe bezeichnet. Die dritte Gruppe bestand aus den übrigen 6633 Patienten, also aus all jenen Patienten, die keine erstgradigen Verwandten mit PC hatten. Diese Gruppe wurde als sporadische Gruppe bezeichnet. Wir untersuchten sowohl die klinischen Parameter bei Diagnose, als auch die histopathologischen Parameter aus dem Prostatovesikulektomie- und Lymphadenektomiepräparat. Hinsichtlich dieser Parameter verglichen wir die drei Gruppen untereinander.

Das Alter bei Diagnose aller 9426 Patienten betrug im Durchschnitt 63,9 Jahre. Die Patienten der sporadischen Gruppe waren im Durchschnitt 64,3 Jahre alt (Median 65), die der familiären 63,0 Jahre (Median 63), und die der hereditären Gruppe 62,8 Jahre (Median 64). Somit zeigten sowohl die familiären als auch die hereditären Patienten tendenziell ein jüngeres Alter bei Diagnose als die sporadischen. Zwischen den familiären und den hereditären Patienten zeigte sich kein Altersunterschied. Zur weiteren Analyse wurden die Patienten in drei Gruppen bezüglich des Alters bei Diagnose eingeteilt: 50 Jahre und jünger, 51-60 Jahre und älter als 60 Jahre. Hier zeigte sich, dass bei den familiären und hereditären Patienten ein doppelt so hoher Anteil 50 Jahre alt oder jünger war als in der sporadischen Gruppe (hereditär 4,2%, familiär 4,3%, sporadisch 2,1%). Für eine weitere Untersuchung wurden die Patienten in bis 65jährige und über 65jährige eingeteilt, auch hier zeigte sich ein höherer Anteil jüngerer Patienten in der familiären und der hereditären im Vergleich zur sporadischen Gruppe (62,6% und 62,9% vs. 54,0%).



Sogar einen noch größeren Altersunterschied zeigten Bratt et al. in ihrer Studie von 2002 [17]. Hier wurden hereditäre und sporadische PC-Patienten in Schweden hinsichtlich klinischer Merkmale und Follow-Up untersucht. 201 Patienten aus 62 Familien, die die Hereditätskriterien nach Carter [22] erfüllten, wurden mit 402 Kontrollen aus dem schwedischen nationalen Krebsregister verglichen. Die 201 hereditären Patienten wurden alle vor Frühjahr 1997 diagnostiziert, die Kontrollen waren sporadische PC-Patienten, das heißt Patienten mit PC ohne Verwandte mit PC. Sie wurden bezüglich Alter und Kalenderjahr zum Zeitpunkt der Diagnose mit den hereditären Patienten gematcht. Das Durchschnittsalter der hereditären Patienten betrug 68,2 Jahre und lag somit 6 Jahre unter dem Durchschnittsalter von PC-Patienten in der schwedische Allgemeinbevölkerung. Das im Vergleich zu vorliegender Studie deutlich höhere Durchschnittsalter der hereditären Patienten könnte damit zusammenhängen, dass Bratt et al. im Gegensatz zu vorliegender Studie nicht nur radikal prostatektomierte Patienten untersuchten. Radikal prostatektomierte Patienten machten in der Studie von Bratt et al. nur 9,5% der hereditären bzw. 10% der sporadischen Patienten aus. Der weitaus größte Anteil wurde mittels Hormonentzug behandelt (53% der hereditären bzw. 59% der sporadischen Patienten). Da die Behandlung mittels radikaler Prostatektomie bei Bratt et al. kein Einschlusskriterium war, fließen hier auch fortgeschrittene Tumorstadien in die Untersuchung mit ein. So zeigten 22% der hereditären und 21% der sporadischen Patienten zum Zeitpunkt der Behandlung bereits Fernmetastasen [17]. Diese Patienten werden in vorliegender Studie überhaupt nicht berücksichtigt, da Fernmetastasen ein Ausschlusskriterium für die Behandlung mittels radikaler Prostatektomie darstellen.

Auch Valeri et al. kamen bezüglich des Alters zum Diagnosezeitpunkt zu einem ähnlichen Ergebnis wie vorliegende Studie [107]. In ihrer Studie von 2000 verglichen Valeri et al. die klinischen Daten von sporadischen, familiären und hereditären PC-Patienten. Von Juli 1994 bis Juni 1997 wurden in den urologischen Abteilungen dreier Universitätskliniken in Frankreich 801 Patienten wegen eines PCs behandelt. Diese wurden aufgrund ihrer Familienanamnese bezogen auf PC in drei Gruppen eingeteilt: familiär mit Hereditätskriterien, familiär ohne Hereditätskriterien und sporadisch. Die familiäre Gruppe mit Hereditätskriterien wurde über die Hereditätskriterien nach Carter definiert [22]. Jedoch werteten

Valeri et al. auch Patienten mit mindestens 3 an PC erkrankten zweitgradigen Verwandten als hereditär. Die familiäre Gruppe ohne Hereditätskriterien bestand aus Patienten, die nur einen weiteren erstgradigen Verwandten mit PC aufwiesen; mindestens einer der beiden, also der Patient oder der erstgradige Verwandte, musste nach dem 55. Lebensjahr diagnostiziert worden sein. Die sporadische Gruppe stellte die PC-Patienten dar, die keine erstgradigen Verwandten mit PC hatten. Hier wurden jedoch nur Patienten zu der Studie zugelassen, die mindestens zwei nicht von PC betroffene Brüder im Alter von mindestens 50 Jahren hatten. Sporadische Patienten, auf die dies nicht zutraf, Patienten, die keine genaueren Angaben zu ihren erstgradigen Verwandten machen konnten, sowie Patienten, die die Mitarbeit an der Studie verweigerten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Schließlich wurden noch Patienten, die vor 1987, also vor der PSA-Ära, diagnostiziert wurden von der Studie ausgeschlossen. Letztendlich wurden in der Studie 230 Patienten untersucht: 25 hereditäre, 68 familiäre nichthereditäre und 137 sporadische Patienten. Dazu wurden noch von PC betroffene Brüder der Patienten untersucht. Auch hier wurden nur diejenigen zu der Studie zugelassen, die nach dem 01.01.1987 diagnostiziert wurden. Durch die Brüder wurde das Kollektiv um 20 hereditäre und 17 familiäre nichthereditäre Patienten erweitert. Das Patientenalter betrug im Durchschnitt 65,3 Jahre in der hereditären Gruppe, 67 Jahre in der familiären nichthereditären Gruppe und 70,9 Jahre in der sporadischen Gruppe. Somit waren die hereditären Patienten signifikant jünger als die familiären nichthereditären, und die familiären nichthereditären signifikant jünger als die sporadischen. Die Autoren sahen in ihrer Studie die Ergebnisse voriger Studien bestätigt, dass das hereditäre PC früher auftritt als das sporadische PC. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit denen vorliegender Studie ist jedoch dadurch eingeschränkt, dass auch Patienten fortgeschrittener Tumorstadien in die Studie mit einfließen; auch wurde eine andere Definition sporadischer Patienten gewählt, da bei Valeri et al. das Vorhandensein von nichtbetroffenen Brüdern Einschlusskriterium war [107].

Auch Kupelian et al. kommen in zu einem vergleichbaren Ergebnis [67]. Sie führten 1997 in den USA eine Studie mit 529 PC-Patienten durch, in der sie das Outcome nach radikaler Prostatektomie von sporadischen mit dem von familiären PC-Patienten verglichen. Alle Patienten wurden zwischen 1987 und 1996 in der selben Klinik mittels radikaler Prostatektomie behandelt; Patienten, die eine

adjuvante oder neoadjuvante Behandlung erhalten hatten, wurden von der Studie ausgeschlossen. 12% der Patienten hatten mindestens einen erstgradigen Verwandten mit PC; diese wurden als Patientengruppe mit positiver Familiengeschichte definiert. Die restlichen 88% bildeten die Gruppe der Patienten mit negativer Familiengeschichte. Die Gruppen wurden hinsichtlich zahlreicher klinischer und pathologischer Parameter miteinander verglichen, wobei sich zeigte, dass die familiären Patienten in jüngerem Alter an PC erkrankten als die nichtfamiliären. So hatten die Patienten mit positiver Familiengeschichte einen deutlich höheren Anteil unter 65jähriger Patienten als die Gruppe mit negativer Familiengeschichte (78% vs. 51%).

In einer weiteren Studie von Kupelian et al. zeigten sich auch Hinweise auf ein jüngeres Alter zum Diagnosezeitpunkt bei familiären PC-Patienten im Vergleich zu sporadischen [68]. Kupelian et al. führten 1996 eine Studie durch, um herauszufinden, ob familiäre PC-Patienten eine schlechtere Prognose als sporadische haben. Es wurden ausschließlich Patienten mit lokalem PC untersucht, die zwischen Januar 1987 und März 1996 in Cleveland, OH, USA entweder mittels Bestrahlung oder radikaler Prostatektomie behandelt wurden. Von den insgesamt 1038 Patienten wurden 583 mittels Bestrahlung behandelt, 455 wurden radikal prostatektomiert. In der Studie wurden nur Patienten ohne adjuvante oder neoadjuvante Behandlung untersucht. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten mit positiver und Patienten mit negativer Familiengeschichte. Die Patienten mit positiver Familiengeschichte waren definiert als Patienten mit mindestens einem weiteren Fall von PC bei einem erstgradigen Verwandten. Dies traf auf 11% (n=110) der Patienten zu. Die restlichen 89% (n=928) wurden als Patienten mit negativer Familiengeschichte definiert. Beim Vergleich der präoperativen Parameter fiel auf, dass die familiären Patienten häufiger in jungem Alter erkrankten, so stellten die familiären Patienten 14,6% aller unter 65-jährigen Patienten, wohingegen sie bei den über 70-jährigen nur noch einen Anteil von 9,2% ausmachten. Die Autoren erklärten das jüngere Alter bei den familiären Patienten durch frühere und häufigere Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen bei familiär vorbelasteten Männern. Somit geht der Autor davon aus, dass das familiäre PC vielmehr früher erkannt wird, als wirklich früher auftritt [68]. Es bleibt zu erwähnen, dass man die Ergebnisse von Kupelian et al. nicht ohne weiteres mit denen vorliegender Studie vergleichen kann, da das

Patientenkollektiv von Kupelian et al. nur zu 43,8% aus radikal prostatektomierten Patienten bestand; der Rest wurde mittels Radiatio behandelt. Im Gegensatz dazu beschäftigt sich vorliegende Studie nur mit radikal prostatektomierten Patienten.

Auch bei Marotte et al. wiesen die familiären PC-Patienten ein niedrigeres Alter bei Diagnose auf [75]. Marotte et al. untersuchten in ihrer Studie von 2004 die klinischen und pathologischen Parameter von radikal prostatektomierten PC-Patienten unter der Fragestellung, ob eine positive Familienanamnese bezüglich PC einen Einfluss auf die Parameter hat. Insgesamt wurden die Daten von 559 PC-Patienten erhoben, die zwischen Januar 1989 und Dezember 2000 in der urologischen Abteilung der Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA radikal prostatektomiert wurden. Diese Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: als Patienten mit positiver Familienanamnese wurden diejenigen Patienten definiert, die einen Vater oder mindestens einen Bruder mit PC hatten; die restlichen Patienten bildeten die Gruppe ohne positive Familienanamnese. Die familiäre Gruppe bestand aus 103 Patienten (18,4%), von denen 12 mindestens zwei erstgradige Verwandte mit PC hatten. Die nichtfamiliäre Gruppe bestand aus 456 Patienten (81,6%). In der Gruppe der nichtfamiliären Patienten waren auch 40 Patienten enthalten, die zwar keine erstgradigen Verwandten mit PC, jedoch einen oder mehrere zweitgradige (Großväter, Onkel oder Cousins) hatten. Darüber hinaus wurde innerhalb beider Gruppen zwischen Patienten, die zwischen 1989 und 1992, sowie Patienten die zwischen 1993 und 2000 operiert wurden, unterschieden. Über den gesamten Studienzeitraum von 1989 bis 2000 gesehen waren die Patienten der familiären Gruppe jünger (Median 62,1 vs. 64,2 Jahre), die Werte ähneln also stark denen vorliegender Studie; der Unterschied erreichte wie jedoch keine Signifikanz. Der Vergleich der Subgruppen der vor 1993 und der ab 1993 behandelten Patienten ergab, dass dieser Unterschied erst in den Subgruppen der ab 1993 behandelten Patienten bestanden; in den Subgruppen der vor 1993 operierten Patienten zeigten sich bezüglich des Patientenalters kein Unterschied zwischen familiären und nichtfamiliären Patienten.

In der Studie von Norrish et al. hatten die nichtfamiliären PC-Patienten ein signifikant höheres Patientenalter bei Diagnose als die familiären [82]. Norrish et al. untersuchten in ihrer Studie die Unterschiede zwischen familiären und sporadischen PC-Patienten hinsichtlich der klinischen und pathologischen

Parameter. Dazu wurden 318 PC-Patienten rekrutiert, die von März 1996 bis März 1997 in mehreren urologischen Kliniken in Auckland, Neuseeland diagnostiziert wurden. In 191 Fällen wurden die Daten prospektiv, in 127 Fällen retrospektiv erhoben. Unter diesen 318 Patienten hatten 26 mindestens einen erstgradigen Verwandten mit PC, diese Patienten wurden als familiäre Gruppe bezeichnet. Die restlichen wurden als sporadische Gruppe (n=260), bzw. Patienten mit unbekannter Familienanamnese (n=21) bezeichnet. Die Untersuchung der klinischen und pathologischen Parameter zeigte, dass die familiären Patienten in einem jüngeren Alter diagnostiziert wurden.

Auch Schuurman et al. beschrieben ein jüngeres Patientenalter bei Diagnose bei familiären PC-Patienten als bei sporadischen [97]. Schuurman et al. untersuchten das Risiko, an PC zu erkranken in Abhängigkeit von der Familienanamnese bezüglich PC. 1986 wurden 58279 Männer im Alter von 55 bis 69 Jahren aus 204 kommunalen Bevölkerungsregistern in den Niederlanden mittels eines Fragebogens zu eigenen Krebserkrankungen und Krebserkrankungen in der Familie befragt. Auch wurden Fragen zur Ernährungsweise und anderen Risikofaktoren für Krebs gestellt. Es wurden insgesamt 642 Patienten mit PC ermittelt. Von diesen hatten 28 (4,4%) mindestens einen erstgradigen Verwandten, also mindestens den Vater oder einen Bruder mit PC. Es wurden drei Altersgruppen definiert: 55-59 Jahre, 60-64 Jahre und 65-69 Jahre. Es zeigte sich, dass die familiäre Patienten einen höheren Anteil an 55-59 jährigen Patienten hatten als die sporadische (21,4% vs. 15%). Der Anteil 65-69jähriger Patienten war dagegen in der sporadischen Gruppe höher (49,7% vs. 35,7%). Dies entspricht in etwa den Ergebnissen vorliegender Studie.

Auch Azzouzi et al. kamen bezüglich des Patientenalters bei Diagnose zu ähnlichen Ergebnissen wie vorliegende Studie [8]. Azzouzi et al. untersuchten 2002 in ihrer Studie 122 Patienten, die zwischen 1988 und 1998 in einer von 3 urologischen Kliniken in Frankreich wegen eines PCs behandelt wurden. Bei allen Patienten bestand klinisch ein lokales Tumorstadium, und alle wurden mittels radikaler Prostatektomie behandelt. Alle Patienten hatten zum Diagnosezeitpunkt einen PSA-Wert unter 50 ng/ml, 80% der Patienten hatten einen PSA-Wert unter 20 ng/mL. Die Patienten wurden aufgrund ihrer Familienanamnese bezüglich PC in drei Gruppen eingeteilt. Als sporadisch wurden PC-Patienten ohne weitere PC-

Fälle in der Familie definiert. Als familiär ohne Hereditätskriterien wurden Patienten mit 2 oder mehr Fällen von PC in der Familie bezeichnet, die jedoch nicht die Hereditätskriterien nach Carter [22] erfüllten. Patienten, die die Hereditätskriterien nach Carter [22] erfüllten, wurden als hereditär bezeichnet. Die sporadische Gruppe bestand aus 85, die familiäre ohne Hereditätskriterien aus 33 und die hereditäre aus 4 Patienten. Die hereditären und die familiären Patienten ohne Hereditätskriterien wurden als familiäre Gruppe zusammengefasst. Bezüglich des Patientenalters zum Zeitpunkt der Diagnose zeigte sich eine Tendenz zu einem höheren Alter in der sporadischen Gruppe [8]. Das Durchschnittsalter der sporadischen Gruppe betrug 63,6 Jahre, das der familiären 61,6 Jahre. Die Ergebnisse sind denen vorliegender Studie sehr ähnlich, was daran liegen könnte, dass für das Patientenkollektiv ähnliche Einschlusskriterien gewählt wurden (nur radikal prostatektomierte Patienten mit klinisch lokal begrenztem Tumorstadium). Jedoch war das Patientenkollektiv deutlich kleiner als das Patientenkollektiv vorliegender Studie.

Keinen Unterschied des Patientenalters zum Diagnosezeitpunkt in Abhängigkeit von der Familienanamnese konnten Aprikian et al. in ihrer Studie an einem relativ großen Patientenkollektiv feststellen [6]. Sie untersuchten in ihrer Studie den Zusammenhang zwischen Familienanamnese und PC. Von Januar 1991 bis Dezember 1993 wurden 2968 Patienten von niedergelassenen Urologen mit Verdacht auf PC in das PC-Diagnose-Zentrum des Uniklinikums in Montreal, Kanada eingewiesen, um eine transrektale Ultraschalluntersuchung zu erhalten. Die Gründe für die Einweisung waren entweder ein erhöhter PSA-Wert oder eine suspekte DRU. Alle Patienten wurden in der Klinik erneut digital-rektal untersucht und transrektal sonographiert. Bei weiterhin bestehendem Verdacht auf PC wurde eine ultraschallgesteuerte Feinnadelbiopsie durchgeführt. Alles histologische Material wurde von dem selben Pathologen untersucht. Von den 2968 Patienten hatten 329 (11,1%) einen Verwandten mit PC. Diese unterschieden sich hinsichtlich der DRU, des PSA-Wertes und des Anteils an Patienten, die biopsiert wurden nicht von den Patienten ohne betroffene Verwandte. Bei 902 (30,4%) der 2968 Patienten wurde ein PC diagnostiziert. Bei den Patienten mit positiver Familienanamnese war der Anteil an tatsächlich an PC erkrankten Patienten höher als bei den nichtfamiliären (40,4% vs. 29,1%). Hinsichtlich des Patientenalters ergaben sich keinerlei Unterschiede zwischen den familiären und

den sporadischen PC-Patienten (65,8 vs. 66,7 Jahre). Die klinischen Parameter PSA-Wert, Alter und Gleason Score zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der familiären und der nichtfamiliären Gruppe. Die Autoren folgerten, dass Patienten mit familiärer Vorbelastung ein höheres Risiko haben, an PC zu erkranken, dies bedingt jedoch kein jüngeres Erkrankungsalter oder ein unterschiedliches Tumorgrading im Vergleich zu sporadischen PC-Patienten.

Keinen Unterschied bezüglich des Patientenalters bei Diagnose zwischen familiären und sporadischen PC-Patienten beschrieben auch Bauer et al. in ihrer Studie von 1998 [10]. Bauer et al. beschäftigten sich in ihrer Studie mit dem rezidivfreien Überleben bei familiären im Vergleich zu sporadischen PC-Patienten. Dazu wurden die Patientendaten von PC-Patienten, die zwischen Januar 1985 und Dezember 1995 radikal prostatektomiert wurden ausgewertet. Die Patientendaten wurden retrospektiv analysiert. Alle Patienten wurden im Walter Reed Army Medical Center in Rockville, Maryland, USA operiert. Die Patienten wurden bezüglich ihrer Familiengeschichte in zwei Gruppen eingeteilt: die Gruppe der Patienten mit positiver Familiengeschichte, bei denen mindestens ein erstgradiger Verwandter ebenfalls an PC erkrankt war, sowie die Gruppe mit negativer Familiengeschichte, bei denen keine weiteren PC-Fälle in der Familie auftraten. Von den insgesamt 474 Patienten bildeten 20,5% (n=97) die Gruppe mit positiver Familiengeschichte, 79,5% (n=377) bildeten die Gruppe mit negativer Familiengeschichte. Die Patienten wurden nach ihrem Alter zum Zeitpunkt der Diagnose in 4 Gruppen eingeteilt: unter 60 Jahre, 60-64 Jahre, 65-69 Jahre und über 69 Jahre. Hier zeigte sich, dass die familiären PC-Patienten 19,7% der unter 60jährigen ausmachten, 25,4% der 60-64jährigen, 14,5% der 65-69jährigen und 18% der über 69jährigen. Die familiären Patienten stellten also in der jüngsten und der ältesten Altersgruppe vergleichbare Anteile. Die Ergebnisse sind jedoch auf die deutsche Bevölkerung nicht ohne Weiteres übertragbar, da 21,3% des Patientenkollektivs und 24,8% der familiären Patienten Afroamerikaner waren.

Auch keinen Unterschied bezüglich des Alters zum Diagnosezeitpunkt zwischen familiären und sporadischen PC-Patienten konnten Bova et al. feststellen [16]. Bova et al. beschäftigten sich in ihrer Studie mit der Frage, ob familiäre Patienten die gleiche Rate an Rezidiven nach radikaler Prostatektomie wie sporadische Patienten haben [16]. Das Patientenkollektiv bestand aus 656 PC-Patienten, die

alle zwischen 1982 und 1989 vom selben Operateur radikal prostatektomiert wurden. Von diesen Patienten hatten 94 einen Vater oder mindestens einen Bruder mit PC, die anderen 562 hatten keine erstgradigen Verwandten mit PC. Die beiden Gruppen zeigten hinsichtlich des Alters keine signifikanten Unterschiede. Beide Gruppen hatten ein Durchschnittsalter von 59 Jahren. Das Alter wurde hier zum Zeitpunkt der Operation bestimmt.

In vorliegender Studie wurde unter anderem auch der PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose ermittelt. Nach PSA-Wert wurden die Patienten in 3 Gruppen eingeteilt:  $PSA \leq 4$  ng/ml,  $PSA >4$  und  $\leq 10$  ng/ml und  $PSA >10$  ng/ml. Im Median zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen, der Mittelwert war in der hereditären Gruppe geringfügig höher als in der familiären und der sporadischen Gruppe (13,5 vs. 11,8 bzw. 12,0 ng/ml), der Median lag jedoch in allen drei Gruppen bei ca. 8 ng/ml (8,1 vs. 7,9 bzw. 8,0 ng/ml). In den 3 Gruppen zeigte sich, dass die hereditären Patienten einen niedrigeren Anteil an Patienten mit einem PSA unter 4 ng/mL hatten als die familiären und die sporadischen Patienten (7,2% vs. 9,9% bzw. 9,9%).

Höhere PSA-Werte bei Patienten mit positiver Familienanamnese als bei solchen mit negativer stellten Bova et al. in ihrer Studie fest [16]. Die Studie wurde in zwei Teilen durchgeführt. Im ersten Teil bestand das Patientenkollektiv aus 656 PC-Patienten, die alle zwischen 1982 und 1989 vom selben Operateur radikal prostatektomiert wurden. Von diesen Patienten hatten 94 einen Vater oder mindestens einen Bruder mit PC, die anderen 562 hatten keine erstgradigen Verwandten mit PC. Der präoperative PSA-Wert lag in der familiären Gruppe deutlich höher als in der sporadischen (11,0 vs. 7,3 ng/ml).

Zahlreiche Studien konnten keinen Unterschied bezüglich des PSA-Wertes zwischen Patienten mit positiver und negativer Familienanamnese feststellen. Keetch et al. verglichen in ihrer Studie die klinischen und pathologischen Parameter von sporadischen und hereditären PC-Patienten nach radikaler Prostatektomie [60]. Retrospektiv wurden 50 PC-Patienten identifiziert, welche die Hereditätskriterien nach Carter erfüllten [22]. Die 50 hereditären Patienten wurden mit 50 bezüglich Alter und Operationsdatum gematchten PC-Patienten ohne



weitere Familienangehörige mit PC verglichen. Der PSA-Wert zum Diagnosezeitpunkt zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Der PSA-Wert betrug im Median 6,8 ng/ml in der hereditären und 5,9 ng/mL in der sporadischen Gruppe. Die Werte liegen um etwa 2 niedriger als in vorliegender Studie, die Tendenz zu etwas höheren Werten in der hereditären Gruppe zeigt sich jedoch ebenso. Es bleibt zu erwähnen, dass die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen vorliegender durch den unterschiedlichen Studienaufbau eingeschränkt ist. Da die sporadischen Patienten hier eine hinsichtlich verschiedener Parameter mit den hereditären Patienten gematchte Kontrollgruppe darstellen, sind diese nicht ohne weiteres mit sporadischen PC-Patienten in der Allgemeinbevölkerung vergleichbar.

Azzouzi et al. untersuchten 2002 in ihrer Studie 122 Patienten nach radikaler Prostatektomie [8]. Alle Patienten hatten zum Diagnosezeitpunkt einen PSA-Wert unter 50 ng/ml, 80% der Patienten hatten einen PSA-Wert unter 20 ng/ml. Die Patienten wurden aufgrund ihrer Familienanamnese bezüglich PC in eine sporadische und eine familiäre Gruppe eingeteilt. Die sporadische Gruppe bestand aus 85, die familiäre aus 37 Patienten. Die Untersuchung der PSA-Werte ergab keine entscheidenden Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In der familiären Gruppe zeigte sich ein durchschnittlicher PSA-Wert von 14,7 ng/ml, in der sporadischen ein PSA-Wert von 13,5 ng/ml. Diese Tendenz zu etwas höheren PSA-Werten bei Patienten mit positiver Familienanamnese deckt sich mit den Ergebnissen vorliegender Studie. Es muss angemerkt werden, dass gerade im Bezug auf die familiäre Gruppe mit recht kleinen Fallzahlen gearbeitet wurde (n=37).

Kupelian et al. führten 1997 in den USA eine Studie mit 529 PC-Patienten nach radikaler Prostatektomie durch [67]. 12% der Patienten hatten mindestens einen erstgradigen Verwandten mit PC; diese wurden als Patientengruppe mit positiver Familiengeschichte definiert. Die Patienten wurden abhängig vom PSA-Wert in 4 Gruppen eingeteilt:  $\leq 4$  ng/ml,  $>4$  ng/ml – 10 ng/ml,  $>10$  ng/ml – 20 ng/ml und  $>20$ ng/ml. Es zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied, noch eine eindeutige Tendenz im Vergleich der Gruppen. Kupelian et al. arbeiteten jedoch auch mit einem relativ kleinen Patientenkollektiv (nur 65 familiäre Patienten).

Sacco et al. beschrieben in ihrer Studie von 2005 an einem italienischen Patientenkollektiv einen höheren Anteil an Patienten mit unauffälligem PSA bei sporadischen als bei familiären und hereditären Patienten [96]. In der Studie wurden 606 PC-Patienten untersucht, die alle zwischen 1987 und 2002 an der Universitätsklinik von Padua mittels radikaler retropubischer Prostatektomie operiert wurden. Alle Patienten waren 65 Jahre alt oder jünger. Die Patienten wurden aufgrund ihrer Familienanamnese in drei Gruppen eingeteilt: sporadisch, familiär und hereditär. Als sporadisch wurden Patienten ohne weitere Verwandte mit PC definiert und als hereditär Patienten, die die Hereditätskriterien nach Carter [22] und/oder die Kriterien nach Cussenot [29, 30] erfüllten. Als familiär wurden Patienten definiert, die erst- und/oder zweitgradige Verwandte mit PC aufwiesen, ohne jedoch die Kriterien nach Carter [22] oder Cussenot [29, 30] zu erfüllen. Die sporadische Gruppe bestand aus 530, die familiäre aus 60, und die hereditäre Gruppe aus 16 Patienten. Hinsichtlich des präoperativen PSA-Wertes zeigte sich eine Tendenz zu einem höheren Anteil an PSA-Werten  $<4,1$  bei den sporadischen als bei den familiären und hereditären Patienten (9,4% vs. 8,3% und 6,2%), was in etwa den Ergebnissen vorliegender Studie entspricht. Es bleibt zu bedenken, dass Sacco et al. jedoch andere Definitionskriterien für ihre Gruppen wählten, so wurden bei der familiären Gruppe auch zweitgradige Verwandte berücksichtigt. Bei der hereditären Gruppe wurden nicht nur die Hereditätskriterien nach Carter wie in vorliegender Studie, sondern auch die Kriterien nach Cussenot berücksichtigt. Die Studie arbeitet insbesondere in der hereditären Gruppe mit kleinen Fallzahlen ( $n=16$ ), und im Gegensatz zu vorliegender Studie wurden nur Patienten unter 65 Jahren untersucht, was die im Vergleich zu vorliegender Studie leicht niedrigeren PSA-Werte erklären könnte.

Einige Studien kamen jedoch zu Ergebnissen, die gegensätzlich zu denen vorliegender Studie sind. In ihrer Studie von 2000 verglichen Valeri et al. die klinischen Daten von sporadischen, familiären und hereditären PC-Patienten [107]. Die familiäre Gruppe ohne Hereditätskriterien bestand aus Patienten, die nur einen weiteren erstgradigen Verwandten mit PC aufwiesen. Hier wurden jedoch nur Patienten zu der Studie zugelassen, die mindestens zwei nicht von PC betroffene Brüder im Alter von mindestens 50 Jahren hatten. Letztendlich wurden in der Studie 267 Patienten untersucht: 45 hereditäre, 85 familiäre nichthereditäre und 137 sporadische Patienten. Hinsichtlich des PSA-Wertes wurden die

Patienten eingeteilt PSA <10 ng/ml oder  $\geq$ 10 ng/ml. Die hereditären und familiären nichthereditären Patienten zeigten einen höheren Anteil von PSA-Werten <10 ng/ml als die sporadischen Patienten (42% und 39% vs. 25%). Die Unterschiede erreichten zwar keine Signifikanz, jedoch sind dies gegensätzliche Tendenzen als in vorliegender Studie. Die Autoren beschrieben aber keine Theorie, warum dem so sein könnte. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit denen vorliegender Studie ist jedoch dadurch eingeschränkt, dass auch Patienten fortgeschrittener Tumorstadien in die Studie mit einfließen; auch wurde eine andere Definition sporadischer Patienten gewählt, da bei Valeri et al. das Vorhandensein von nichtbetroffenen Brüdern Einschlusskriterium war [107]. Hier bleibt zu überlegen ob bei dieser strengeren Definition sporadischer Patienten nicht der Vergleich nur mit den hereditären Patienten sinnvoller wäre, um quasi zwei extreme Gruppen, eine mit keinem Anzeichen für familiäre Vorbelastung, eine mit schwerer familiärer Vorbelastung, einander gegenüber zu stellen. Es muss angemerkt werden, dass Valeri et al. nur relativ kleine Patientenzahlen untersuchten, insbesondere was die hereditäre Gruppe betrifft (n=45).

Kotsis et al. untersuchten in ihrer Studie von 2002 das PC bei 257 Patienten unter 55 Jahren in Abhängigkeit von der Familienanamnese [66]. Das Patientenkollektiv wurden in Patienten mit positiver Familienanamnese (mindestens ein erst- oder zweitgradiger Verwandter mit PC) und Patienten mit negativer Familienanamnese eingeteilt. 109 Patienten (42%) hatten eine negative und 148 Patienten (58%) eine positive Familienanamnese. Die klinischen Daten der zwei Gruppen wurden verglichen; der PSA lag im Median bei 5,4 ng/ml in der familiären und 6,2 ng/ml in der sporadischen Gruppe. Wenn man diese Ergebnisse mit denen vorliegender Studie vergleicht, muss man einige wichtige Unterschiede bedenken: Kotsis et al. untersuchten nur bis 55jährige Patienten, während in vorliegender Studie radikal prostatektomierte Patienten jeglichen Alters untersucht wurden. Auch wurden bei Kotsis et al. Patienten mit zweitgradigen an PC erkrankten Verwandten ebenso als familiär gewertet und hereditäre Patienten wurden nicht gesondert untersucht, sondern mit zu den familiären gerechnet. Somit ergibt sich eine andere Aufteilung der Patienten in die Gruppen als in vorliegender Studie. Auch muss erwähnt werden, dass das Patientenkollektiv bei Kotsis et al. zu 14,8% aus Afroamerikanern bestand.

Marotte et al. untersuchten in ihrer Studie von 2004 die klinischen und pathologischen Parameter von 559 radikal prostatektomierten PC-Patienten [75]. Diese Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: als Patienten mit positiver Familienanamnese wurden diejenigen Patienten definiert, die einen Vater oder mindestens einen Bruder mit PC hatten; die restlichen Patienten bildeten die Gruppe ohne positive Familienanamnese. Die familiäre Gruppe bestand aus 103 Patienten (18,4%), von denen 12 mindestens zwei erstgradige Verwandte mit PC hatten. Die nichtfamiliäre Gruppe bestand aus 456 Patienten (81,6%). Darüber hinaus wurde innerhalb beider Gruppen zwischen Patienten, die zwischen 1989 und 1992, sowie Patienten die zwischen 1993 und 2000 operiert wurden, unterschieden. Über den gesamten Studienzeitraum von 1989 bis 2000 gesehen hatten die familiären Patienten zum Zeitpunkt der Operation einen niedrigeren PSA-Wert als die sporadischen (Median 7,2 vs. 7,9). Der Vergleich der Subgruppen der vor 1993 und der ab 1993 behandelten Patienten ergab, dass dieser Unterschied erst in den Subgruppen der ab 1993 behandelten Patienten bestand; in den Subgruppen der vor 1993 operierten Patienten zeigten sich bezüglich des PSA-Wertes keinerlei Unterschiede zwischen familiären und nichtfamiliären Patienten. Der niedrigere PSA-Wert bei den familiären Patienten ab 1993 beruht jedoch nach Meinung der Autoren nicht etwa auf genetischen Unterschieden zwischen sporadischem und familiärem PC, sondern hauptsächlich auf dem jüngeren Patientenalter bei den familiären Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose (Median 61,1 vs. 63,4 Jahre) [75]. Aufgrund dessen zeigte sich dieser Unterschied auch nicht bei den vor 1993 behandelten Patienten, bei denen kein Unterschied im Patientenalter zwischen familiären und nichtfamiliären Patienten bestand.

Norrish et al. untersuchten in ihrer Studie die Unterschiede zwischen familiären und sporadischen PC-Patienten hinsichtlich der klinischen und pathologischen Parameter an 318 Patienten [82]. In 191 Fällen wurden die Daten prospektiv, in 127 Fällen retrospektiv erhoben. Unter diesen 318 Patienten hatten 26 mindestens einen erstgradigen Verwandten mit PC, diese Patienten wurden als familiäre Gruppe bezeichnet. Die restlichen wurden als sporadische Gruppe (n=260), bzw. Patienten mit unbekannter Familienanamnese (n=21) bezeichnet. Die Untersuchung der klinischen und pathologischen Parameter zeigte, dass die familiären PC-Patienten zum Diagnosezeitpunkt häufiger als die sporadischen

einen PSA-Wert  $<4$  ng/ml aufwiesen. Auch der Anteil initialer PSA-Werte  $>20$  ng/mL lag bei der familiären Gruppe unter dem der sporadischen Gruppe (12% vs. 30%). Norrish et al. vermuteten, dass ihre Ergebnisse mit häufigerer Teilnahme familiär vorbelasteter Patienten an Vorsorgeuntersuchungen, und dadurch früher diagnostizierten PCs, zusammenhängen [82].

Vorliegende Studie untersuchte auch das klinische Tumorstadium der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose. Es wurde hierbei zwischen  $\leq cT1c$  und  $\geq cT2$  unterschieden, also zwischen Patienten mit unauffälliger DRU sowie unauffälligem TRUS und Patienten mit suspekter DRU und/oder suspektem TRUS. Hier zeigte sich eine Tendenz zu weniger  $\leq cT1c$ -Tumoren bei den hereditären als bei den familiären und sporadischen Patienten (26,7% vs. 30,7% und 31,4%).

Auch Sacco et al. untersuchten in ihrer Studie an 606 radikal prostatektomierten Patienten das klinische Tumorstadium [96]. Bei Sacco et al. Bestand die sporadische Gruppe aus 530, die familiäre aus 60, und die hereditäre Gruppe aus 16 Patienten. Die hereditäre Gruppe hatte wie in vorliegender Studie einen niedrigeren Anteil an  $\leq cT1c$ -Tumoren als die sporadische (18,8% vs. 21,8%). Bei Sacco et al. hatte jedoch die familiäre Gruppe den weitaus höchsten Anteil an  $\leq cT1c$ -Tumoren (28,4%), und eine kombinierte nichtsporadische Gruppe, bestehend aus den familiären und hereditären Patienten hatte immer noch einen höheren Anteil an  $\leq cT1c$ -Tumoren als die sporadische Gruppe (26,3% vs. 21,8%). Bei den Zahlen der hereditären Gruppe muss jedoch beachtet werden, dass die Gruppe aus lediglich 16 Patienten bestand. Dass die Zahlen deutlich unter denen vorliegender Studie liegen (in vorliegender Studie war der Anteil an  $\leq cT1c$ -Tumoren in jeder Gruppe deutlich über 30%) dürfte damit zusammenhängen, dass bei Sacco et al. Patienten mit einem Diagnosedatum ab Januar 1987 untersucht wurden, als das PSA-Screening noch nicht die Verbreitung späterer Jahre hatte. Auch wählten Sacco et al. andere Definitionskriterien für ihre Gruppen, so wurden bei der familiären Gruppe auch zweitgradige Verwandte berücksichtigt, und bei der hereditären Gruppe die Kriterien nach Cussenot [29, 30]. Auch wurden im Gegensatz zu vorliegender Studie nur maximal 65 Jahre alte Patienten untersucht. Andere Studien zeigten gegensätzliche Tendenzen, so z.B. Azzouzi et al. in ihrer Studie mit 122 radikal prostatektomierten Patienten [8]. Bei Azzouzi et al. bestand

die sporadische Gruppe aus 85 Patienten, die familiäre aus 37 Patienten. Es wurde nicht zwischen familiären Patienten mit und ohne Hereditätskriterien unterschieden. Hinsichtlich des klinischen Tumorstadiums zum Diagnosezeitpunkt zeigte sich eine Tendenz hin zu mehr  $\leq$ cT1c-Tumoren bei den familiären Patienten als bei den sporadischen (43,2% vs. 37,6%). Dies könnte damit zusammenhängen, dass familiär vorbelastete Patienten früher und häufiger an Screening-Untersuchungen teilnehmen, und somit aufgrund eines auffälligen PSA-Wertes erkannt werden, bevor der Tumor eine Größe erreicht hat, die ihn durch DRU oder TRUS erfassbar macht. Es muss angemerkt werden, dass gerade im Bezug auf die familiäre Gruppe mit recht kleinen Fallzahlen gearbeitet wurde (n=37), und dass im Gegensatz zu vorliegender Studie kein Unterschied zwischen familiären Patienten mit oder ohne Hereditätskriterien gemacht wurde.

Auch Marotte et al. untersuchten in ihrer Studie an 559 radikal prostatektomierten Patienten u. a. das klinische Tumorstadium [75]. Die familiäre Gruppe bestand aus 103 Patienten (18,4%), die nichtfamiliäre Gruppe bestand aus 456 Patienten (81,6%). Bei Untersuchung des klinischen Tumorstadiums zeigte sich bei Patienten, die zwischen 1989 und 1992 diagnostiziert wurden, eine Tendenz zu einem höheren Anteil an  $\leq$ cT1c-Tumoren in der familiären Gruppe als in der nichtfamiliären (52% vs. 42%). Bei Patienten, die von 1993 bis 2000 diagnostiziert wurden, zeigte sich dieser Unterschied jedoch nicht, die Tendenz ging sogar eher in die Richtung vorliegender Studie (59% vs. 64%). Der generell im Vergleich zu vorliegender Studie hohe Anteil an  $\leq$ cT1c-Tumoren spiegelt die flächendeckende Verbreitung des PSA-Screenings in den USA wieder. Hierdurch könnte sich auch der Anstieg des Anteils an  $\leq$ cT1c-Tumoren in beiden Gruppen vom Zeitraum 1989-1992 zum Zeitraum 1993-2000 erklären, da in den späten 80er- und frühen 90er-Jahren das PSA-Screening noch nicht die Verbreitung späterer Jahre hatte. Die Autoren liefern jedoch leider keine Ansätze, warum sich vor 1993 eine Tendenz zu einem höheren Anteil an  $\leq$ cT1c-Tumoren bei der familiären, ab 1993 jedoch eine Tendenz zu einem höheren Anteil an  $\leq$ cT1c-Tumoren in der sporadischen Gruppe zeigt. Wie auch Azzouzi et al. unterschieden Marotte et al. im Gegensatz zu vorliegender Studie nicht zwischen familiären Patienten mit oder ohne Hereditätskriterien.

In vorliegender Studie wurden die 3 Gruppen auch hinsichtlich ihres Tumorstadiums des Prostatovesikulektomie- bzw. Lymphadenektomiepräparates verglichen. Bezüglich des T-Stadiums wurden die Patienten nach  $\leq pT2$  und  $\geq pT3$  eingeteilt. Hier zeigte sich eine Tendenz zu weniger Tumoren im Stadium  $\leq pT2$  bei den hereditären als bei den familiären und sporadischen Patienten (62,5% vs. 66,6% bzw. 65,6%). Auch das N-Stadium wurde untersucht, hier zeigten die hereditären Patienten häufiger ein Stadium pN1 als die sporadischen (9,2% vs. 8,2%), ohne Signifikanz zu erreichen. Den niedrigsten Anteil an pN1-Tumoren hatte die familiäre Gruppe mit 7,4%. Für eine weitere Untersuchung teilten wir die Patienten in Patienten mit organbegrenztem und Patienten mit fortgeschrittenem PC auf. „Organbegrenzt“ wurde definiert als  $pT \leq 2$  und pN0, „fortgeschritten“ dementsprechend als  $pT \geq 3$  und/oder pN1. Hier zeigten die hereditären Patienten einen niedrigeren Anteil organbegrenzter Tumore als die sporadischen (61,5% vs. 64,6%). Die familiären Patienten zeigten mit 65,5% den höchsten Anteil organbegrenzter Tumore. Das M-Stadium wurde in vorliegender Studie nicht weiter untersucht, da nur radikal prostatektomierte Patienten in der Studie behandelt wurden, und Fernmetastasen eine Kontraindikation für die radikale Prostatovesikulektomie darstellten. Somit hatten sämtliche Patienten zum Operationszeitpunkt einen M0-Stadium.

Ähnliche Beobachtungen machten Bova et al. in ihrer Studie [16]. Das Patientenkollektiv bestand aus 656 radikal prostatektomierten PC-Patienten. Von diesen Patienten hatten 94 einen Vater oder mindestens einen Bruder mit PC, die anderen 562 hatten keine erstgradigen Verwandten mit PC. Hinsichtlich des histopathologischen Tumorstadiums wurde zwischen organbeschränkt und fortgeschritten unterschieden. Hinsichtlich des Anteils organbeschränkter Tumore zeigte sich kein Unterschied zwischen den familiären und sporadischen Patienten (36% vs. 38%).

Azzouzi et al. untersuchten 2002 in ihrer Studie 122 radikal prostatektomierte Patienten [8]. Das Patientenkollektiv bestand aus 85 sporadischen und 37 familiären Patienten. Es zeigte sich eine Tendenz zu einem höheren Anteil von pT2-Tumoren bei den sporadischen als bei den familiären Patienten (70,6% vs. 62,2%), während die familiären Patienten mehr pT3-Tumoren (37,8% vs. 28,2%). Es gab nur einen pT4-Tumor in der sporadischen Gruppe (1,2%) und keinen in der

familiären Gruppe. Des Weiteren hatten die familiären Patienten einen deutlich höheren Anteil an pN1-Tumoren als die sporadischen (8,1% vs. 1,2%). Es muss angemerkt werden, dass gerade im Bezug auf die familiäre Gruppe mit recht kleinen Fallzahlen gearbeitet wurde (n=37). Im Gegensatz zu vorliegender Studie stellen die hereditären Patienten bei Azzouzi et al. keine eigene Gruppe dar, sondern sind Teil der familiären Gruppe.

Gegenteilige Beobachtungen machten Valeri et al. in ihrer Studie mit 267 PC-Patienten [107]. Diese teilten sich auf in 45 hereditäre Patienten, 85 familiäre nichthereditäre Patienten und 137 sporadische Patienten. Das Tumorstadium wurde nach TNM 1997 erhoben. Es wurden 5 Tumorstadien definiert: Stadium 0 (T1a,N0,M0,gut differenziert), Stadium I (T1a-c,N0,M0), Stadium II (T2N0M0), Stadium III (T3N0M0) und Stadium IV (T4/x,N0-x,M0-x). Die Stadien 0-II wurden als organbegrenzt, die Stadien III und IV als fortgeschritten bezeichnet. Die Einteilung entspricht also der in vorliegender Studie. Die hereditären und familiären nichthereditären Patienten zeigten einen höheren Anteil organbegrenzter Tumore als die sporadischen Patienten (78% bzw. 66% vs. 56%), ohne dass dies Signifikanz erreicht hätte. Die Autoren sahen in ihrer Studie die Ergebnisse voriger Studien bestätigt, dass das hereditäre PC keine höhere Aggressivität als das sporadische PC zeigt. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit denen vorliegender Studie ist jedoch dadurch eingeschränkt, dass auch Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien in die Studie einfließen und nicht nur radikal prostatektomierte Patienten untersucht wurden; auch wurde eine andere Definition sporadischer Patienten gewählt, da bei Valeri et al. das Vorhandensein von nichtbetroffenen Brüdern Einschlusskriterium war. Darüber hinaus wurde die hereditäre Gruppe anders definiert als in vorliegender Studie, da bei Valeri et al. auch PC-Patienten mit PCs bei mindestens 3 zweitgradigen Verwandten als hereditär gewertet wurden [107].

Auch Keetch et al. beobachteten in ihrer Studie einen geringfügig höheren Anteil organbegrenzter Tumore bei hereditären im Vergleich zu sporadischen PC-Patienten [60]. Retrospektiv wurden 50 radikal prostatektomierte PC-Patienten identifiziert, die die Hereditätskriterien nach Carter erfüllten [22]. Sie wurden mit 50 bezüglich Alter und Operationsdatum gematchten PC-Patienten ohne weitere Familienangehörige mit PC verglichen. Es wurde unter anderem untersucht, ob



der Tumor organbeschränkt war. In der hereditären Gruppe war der Anteil organbeschränkter Tumore etwas höher als in der sporadischen (70% vs. 66%), dies erreichte jedoch keine Signifikanz. Die Vergleichbarkeit mit vorliegender Studie ist jedoch dadurch eingeschränkt, dass ein völlig anderer Studienaufbau gewählt wurde. So stellten die sporadischen Patienten hier eine hinsichtlich mehrerer Parameter mit der hereditären Gruppe gematchte Kontrollgruppe dar, wohingegen vorliegende Studie alle sporadischen PC-Patienten eines bestimmten Rekrutierungszeitraums untersuchte.

Marotte et al. untersuchten in ihrer Studie von 2004 die klinischen und pathologischen Parameter von 559 radikal prostatektomierten PC-Patienten [75]. Die familiäre Gruppe bestand aus 103 Patienten (18,4%), die nichtfamiliäre Gruppe bestand aus 456 Patienten (81,6%). Darüber hinaus wurde innerhalb beider Gruppen zwischen Patienten, die zwischen 1989 und 1992, sowie Patienten die zwischen 1993 und 2000 operiert wurden, unterschieden. Bei den vor 1993 operierten Patienten zeigte sich ein höherer Anteil an pT2-Tumoren bei den familiären Patienten (70% vs. 51%), bei den ab 1993 operierten Patienten zeigte sich dieser Unterschied nicht (69% vs. 71%).

Kupelian et al. führten 1997 in den USA eine Studie mit 529 radikal prostatektomierten PC-Patienten durch [67]. 12% der Patienten hatten mindestens einen erstgradigen Verwandten mit PC; diese wurden als Patientengruppe mit positiver Familiengeschichte definiert. Die restlichen 88% bildeten die Gruppe der Patienten mit negativer Familiengeschichte. Bezogen auf das histopathologische Tumorstadium zeigte sich allenfalls eine leichte Tendenz zu einem besseren Tumorstadium bei den Patienten mit positiver Familienanamnese. Eine extrakapsuläre Ausbreitung lag bei 49% der familiären und 54% der sporadischen Patienten vor, eine Ausbreitung in die Samenblase bei 8% der familiären und 16% der sporadischen Patienten, und eine Beteiligung der Lymphknoten bei 2% der familiären und 5% der sporadischen Patienten.

Keine eindeutige Beziehung zwischen Familienanamnese und histopathologischem Tumorstadium konnten Bastacky et al. in ihrer Studie feststellen [9]. In der Studie wurden die Prostatektomiepräparate von 81 Patienten mit klinischen T2-PCs untersucht. Aufgrund von Stammbaumanalysen wurden drei Kohorten gebildet: eine hereditäre Gruppe (28 Patienten), eine bezogen auf das

Patientenalter gematchte familiäre Gruppe (26 Patienten), sowie eine sporadische Gruppe (27 Patienten). Beim Vergleich der drei Gruppen hinsichtlich des pathologischen Tumorstadiums fiel auf, dass die hereditären Patienten zwar einen niedrigeren Anteil an die Kapsel penetrierenden Tumoren hatten als die familiären und sporadischen Patienten (64% vs. 73% und 70%), die hereditären Patienten aber einen höheren Anteil an samenblaseninfiltrierenden Tumoren zeigten als die familiären und sporadischen Patienten (18% vs. 12% und 11%). Die sporadischen Patienten zeigten mit 15% den höchsten Anteil an pN1-Befall, im Vergleich zu 12% bei den familiären und 7% bei den hereditären Patienten. Es bleibt anzumerken, dass sowohl zwischen den Patienten einer Gruppe als auch zwischen den Patienten verschiedener Gruppen eine große Variabilität im Bezug auf die meisten untersuchten Parameter bestand. Auch muss angemerkt werden, dass sich die Studie mit verhältnismäßig kleinen Fallzahlen von unter 30 Patienten pro Gruppe beschäftigte [9].

Auch einen höheren Anteil an pN1-Befall in der sporadischen Gruppe konnten Sacco et al. in ihrer Studie an 606 radikal prostatektomierten Patienten aufzeigen [96]. Die sporadische Gruppe bestand aus 530, die familiäre aus 60, und die hereditäre Gruppe aus 16 Patienten. Die sporadische Gruppe zeigte einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit pN1-Befall als die familiäre und die hereditäre Gruppe (17,9% vs. 5% und 6,2%). Die Vergleichbarkeit mit vorliegender Studie ist jedoch dadurch eingeschränkt, dass Sacco et al. nur Patienten im Alter von höchstens 65 Jahren untersuchten. Auch wählten Sacco et al. andere Einschlusskriterien für ihre Gruppen als vorliegende Studie, so wurden beispielsweise auch zweitgradige Verwandte mit PC berücksichtigt. Darüber hinaus untersuchten Sacco et al. relativ kleine Fallzahlen, insbesondere in der hereditären Gruppe (n=16).

Vorliegende Studie untersuchte auch das Grading des Prostatektomiepräparates. Es zeigten sich weniger G1-Tumoren bei den sporadischen als bei den familiären und hereditären Patienten (4,8% vs. 5,5% und 5,7%), sowie zu mehr GIII-Tumoren in der sporadischen als in der familiären und der hereditären Gruppe (28,6% vs. 25,4% und 26,2%). Zusammenfassend zeigte sich also eine bessere

Tumordifferenzierung bei den familiären und hereditären Patienten im Vergleich zu den sporadischen.

Ähnliche Beobachtungen machte Valeri et al. in ihrer Studie an 267 PC-Patienten [107]. Die hereditäre Gruppe bestand aus 45, die familiäre aus 85, und die sporadische aus 137 Patienten. Das Grading wurde eingeteilt in Grad 1 (Gleason Score 2-4 bzw. gut differenziert), Grad 2 (Gleason Score 5-6 bzw. mäßig differenziert) und Grad 3 (Gleason Score 7-10 bzw. schlecht differenziert). Die hereditären und familiären Patienten zeigten einen höheren Anteil an Grad 1 oder 2-Tumoren als die sporadischen (75% und 78,5% vs. 67%). Dieser Unterschied erreichte jedoch wie in vorliegender Studie keine Signifikanz. Die Autoren sahen in ihrer Studie die Ergebnisse voriger Studien bestätigt, dass das hereditäre PC keine höhere Aggressivität als das sporadische PC zeigt. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit denen vorliegender Studie ist jedoch dadurch eingeschränkt, dass auch Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien in die Studie mit einfließen; auch wurde eine andere Definition sporadischer Patienten gewählt, da bei Valeri et al. das Vorhandensein von nichtbetroffenen Brüdern Einschlusskriterium war. Auch die hereditären Patienten wurden anders als in vorliegender Studie definiert, da auch Patienten mit mindestens drei betroffenen zweitgradigen Verwandten als hereditär gewertet wurden [107].

Bratt et al. beschrieben ähnliche Ergebnisse in ihrer Studie bei 89 mit unter 51 Jahren erkrankten PC-Patienten [18]. Die sporadische Gruppe bestand aus 18, die familiäre aus 71 Patienten. Es zeigte sich ein höherer Anteil gut differenzierter Tumore bei den familiären Patienten als bei den sporadischen (39% vs. 28%); dieser Unterschied erreichte jedoch keine Signifikanz. Die Ergebnisse sind jedoch nicht ohne weiteres mit denen vorliegender Studie vergleichbar. Zum einen beschäftigten sich Bratt et al. in der Studie nur mit Patienten unter 51 Jahren, welche in vorliegender Studie nur einen sehr kleinen Anteil ausmachten. Auch werden Patienten, die seit 1958 diagnostiziert wurden analysiert, der Großteil der Patienten wurde also noch vor der PSA-Ära diagnostiziert. Auch wurden im Gegensatz zu vorliegender Studie, die sich nur mit PC-Patienten, die radikal prostatektomiert wurden beschäftigt, nur 8 Patienten (9%) mittels radikaler Prostatektomie behandelt; der weitaus größte Anteil (84,3%) wurde mittels Hormonentzug behandelt. Darüber hinaus sind durch die teilweise sehr lange Zeit

zwischen Diagnose der Krankheit und der Studie Ungenauigkeiten in den Angaben oder auch fehlende Daten sehr wahrscheinlich; so wurden den familiären Patienten hier die nichtfamiliären bzw. unbekanntes Patienten gegenübergestellt, da bei vielen Patienten die Familiengeschichte nicht mehr genau eruierbar war. So ist zu vermuten, dass somit familiäre Patienten nicht in die familiäre Gruppe übernommen wurden. Auch wurde in der Studie nicht zwischen hereditären und familiären nichthereditären Patienten unterschieden wie in vorliegender Studie. Abschließend bleibt noch zu erwähnen, dass die Studie sich mit recht kleinen Patientenzahlen beschäftigt.

Bratt et al. führten 2002 eine weitere Studie mit 201 hereditären und 402 sporadischen Patienten durch [17]. Es zeigte sich, dass die hereditären Patienten einen niedrigeren Anteil GI-Tumore (25% vs. 33%) und einen höheren Anteil GIII-Tumore (26% vs. 20%) als die sporadischen aufwiesen. Dies zeigte zwar keine Signifikanz, jedoch ist die Tendenz gegensätzlich zu der in vorliegender Studie. Die Autoren folgerten, dass das hereditäre PC bis auf sein früheres Auftreten keine wichtigen Unterschiede zum sporadischen PC zeige, und somit auch nicht anders behandelt werden sollte [17]. Die Ergebnisse der Studie sind jedoch nicht ohne weiteres mit denen unserer Studie zu vergleichen, da wir ausschließlich Patienten untersuchten, die radikal prostatektomiert wurden. Diese Patienten machen in der Studie von Bratt et al. jedoch nur 9,5% der hereditären bzw. 10% der sporadischen Patienten aus. Der weitaus größte Anteil wurde mittels Hormonentzug behandelt (53% der hereditären bzw. 59% der sporadischen Patienten). Da die Behandlung mittels radikaler Prostatektomie bei Bratt et al. kein Einschlusskriterium war, fließen hier auch fortgeschrittene Tumorstadien in die Untersuchung mit ein. So zeigten 22% der hereditären und 21% der sporadischen Patienten zum Zeitpunkt der Behandlung bereits Fernmetastasen. Diese Patienten werden in vorliegender Studie überhaupt nicht berücksichtigt, da Fernmetastasen ein Ausschlusskriterium für die Behandlung mittels radikaler Prostatektomie darstellten. Auch verglichen Bratt et al. nur hereditäre und sporadische Patienten miteinander, familiäre nichthereditäre Patienten nahmen nicht an der Studie teil. Abschließend muss noch erwähnt werden, dass der Studienaufbau sich von dem in vorliegender Studie unterscheidet, da bei Bratt et al. die sporadischen Patienten eine hinsichtlich verschiedener Parameter gematchte Kontrollgruppe darstellten.

In vorliegender Studie wurde auch der Gleason Score der Prostatektomiepräparate untersucht. Die Patienten wurden unterteilt in Patienten mit gut differenzierten (Gleason Score  $\leq 6$ ), mäßig differenzierten (Gleason Score 7) und schlecht differenzierten (Gleason Score  $\geq 8$ ) Tumoren. Der Vergleich der sporadischen, der familiären und der hereditären Gruppe untereinander zeigte keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gleason Scores aus dem Prostatektomiepräparat. So hatten 51,0% der sporadischen, 51,2% der familiären und 50,8% der hereditären Patienten einen gut differenzierten Tumor. Auch bei den mäßig differenzierten Tumoren (36,0% vs. 36,4% vs. 36,8%) und den schlecht differenzierten Tumoren (13,0% vs. 12,4% vs. 12,4%) zeigten sich keine Unterschiede. Vorliegende Studie konnte also keine eindeutige Tendenz hinsichtlich des Gleason Scores feststellen.

Ähnliche Beobachtungen machten Bova et al. in ihrer Studie an 656 radikal prostatektomierten Patienten [16]. Die sporadische Gruppe bestand aus 562 Patienten, die familiäre aus 94 Patienten. Unter anderem wurden die beiden Gruppen hinsichtlich des postoperativen Gleason Scores miteinander verglichen; hier zeigten sich keinerlei Unterschiede zwischen familiären und sporadischen Patienten (durchschnittlicher Gleason Score 6,1 vs. 6,1). Nach Meinung der Autoren weisen die Ergebnisse darauf hin, dass es keine entscheidenden biologischen Unterschiede zwischen dem sporadischen und dem hereditären PC gebe. Es bleibt zu erwähnen, dass das Patientenkollektiv von Bova et al. aus zwischen 1982 und 1989 radikal prostatektomierten Patienten bestand; somit wurde zumindest ein Teil der Patienten noch vor der Einführung des PSA-Tests diagnostiziert, was zu schlechteren Tumorstadien bei Diagnose geführt haben könnte. Deshalb ist die Vergleichbarkeit mit vorliegender Studie eingeschränkt.

Auch Azzouzi et al. kamen in ihrer Studie mit 122 radikal prostatektomierten Patienten zu ähnlichen Ergebnissen wie vorliegende Studie [8]. Die 122 Patienten teilten sich in 37 familiäre und 85 sporadische Patienten auf. Bezüglich des postoperativen Gleason Scores zeigte sich kein Unterschied zwischen sporadischen und familiären Patienten (durchschnittlicher Gleason Score 6,2 vs. 6,0). Es muss angemerkt werden, dass gerade im Bezug auf die familiäre Gruppe

mit recht kleinen Fallzahlen gearbeitet wurde (n=37). Im Gegensatz zu vorliegender Studie wurden die hereditären Patienten wegen zu geringer Anzahl (n=4) nicht gesondert untersucht, sondern der familiären Gruppe angegliedert.

Einige Studien konnten jedoch einen niedrigeren Gleason Score bei familiären im Vergleich zu sporadischen Patienten aufzeigen, so z.B. Marotte et al. in ihrer Studie an 559 radikal prostatektomierten Patienten [75]. Diese Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: eine familiäre Gruppe mit 103 Patienten und eine sporadische Gruppe mit 456 Patienten. Die pathologische Untersuchung der Prostatektomiepräparate zeigte einen signifikant höheren Anteil gut differenzierter Tumore (Gleason Score 6 oder niedriger) in der familiären Gruppe als in der sporadischen (26,2% vs. 17,8). Dass der Anteil an gut differenzierten Tumoren in einem viel niedrigeren Bereich liegt als in vorliegender Studie (Anteil an Gleason Score  $\leq 6$  in jeder Gruppe über 70%) könnte daran liegen, dass in der Studie Patienten, die bis ins Jahr 1989 zurück operiert wurden, untersucht wurden. Vor 20 Jahren befand sich das PC-Screening jedoch noch längst nicht auf dem heutigen Level, somit wurden die Karzinome im Allgemeinen später erkannt.

Kotsis et al. kamen in ihrer Studie mit 257 Patienten zu ähnlichen Ergebnissen [66]. 109 Patienten (42%) hatten eine negative und 148 Patienten (58%) eine positive Familienanamnese. Kotsis et al. zeigten in ihrem Patientenkollektiv einen deutlich höheren Anteil gut differenzierter Tumore (Gleason Score 6 oder niedriger) bei Patienten mit positiver als bei Patienten mit negativer Familienanamnese (55% vs. 40%). Daher vermuteten die Autoren, dass eine positive Familienanamnese ein unabhängiger Prädiktor für gut differenzierte Tumoren sei [66]. Im Gegensatz zu vorliegender Studie untersuchten Kotsis et al. nur unter 55-jährige PC-Patienten, die auch nicht alle mittels radikaler Prostatektomie behandelt wurden. Auch die Definition der familiären Patienten weicht von vorliegender Studie ab, da auch zweitgradige Verwandte berücksichtigt wurden. Die hereditären Patienten wurden nicht gesondert analysiert, sondern sind in den familiären enthalten. Auch bestand das Patientenkollektiv von Kotsis et al. zu 14,8% aus Afroamerikanern. Diese entscheidenden Unterschiede mindern die Vergleichbarkeit mit vorliegender Studie erheblich.

Keetch et al. führten eine Studie an 50 hereditären und 50 bezüglich Alter und OP-Datum gematchten sporadischen radikal prostatektomierten PC-Patienten durch

[60]. Die sporadischen Patienten wiesen einen signifikant höheren Gleason Score auf als die hereditären (durchschnittlicher Gleason Score 6,2 vs. 5,6). Die Vergleichbarkeit mit vorliegender Studie ist durch die kleinen Patientenzahlen (50 pro Gruppe) und den unterschiedlichen Studienaufbau eingeschränkt. Auch wurden im Gegensatz zu vorliegender Studie keine familiären nichthereditären Patienten untersucht.

Dazu gegensätzliche Ergebnisse beschrieben Kupelian et al. in ihrer Studie an 529 radikal prostatektomierten Patienten [67]. 12% der Patienten hatten mindestens einen erstgradigen Verwandten mit PC; diese wurden als Patientengruppe mit positiver Familiengeschichte definiert. Die restlichen 88% bildeten die Gruppe der Patienten mit negativer Familiengeschichte. Hinsichtlich des Gleason Scores aus dem Prostatektomiepräparat wurde eingeteilt in  $\leq 6$  und  $\geq 7$ . Hier zeigten die sporadischen Patienten einen geringgradig höheren Anteil an gut differenzierten Tumoren (Gleason Score  $\leq 6$ ) als die familiären (46% vs. 42%), ohne dass der Unterschied Signifikanz erreicht hätte. Es bleibt zu bedenken, dass die Studie zwischen 1987 und 1996 operierte Patienten untersucht, und in den letzten 22 Jahren große Veränderungen bezüglich des PC-Screenings eingeführt wurden. Auch werden bei Kupelian et al. wie in vielen anderen Studien hereditäre Patienten nicht gesondert analysiert.

Bei der Interpretation vorliegender Daten muss berücksichtigt werden, dass lediglich radikal prostatektomierte Patienten untersucht wurden, und somit das Patientenkollektiv nicht uneingeschränkt mit PC-Patienten in der deutschen Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist. So wurden Patienten mit Fernmetastasen in vorliegender Studie gar nicht erfasst. Auch Patienten mit kardiopulmonalen Kontraindikationen gegen eine Operation wurden nicht erfasst. Aufgrund der deutschlandweiten Rekrutierung wurden die PSA-Werte von vielen unterschiedlichen Laboren bestimmt, und die histopathologischen Parameter von vielen unterschiedlichen Pathologen ausgewertet. Dies bedingt eine größere Streuung der Werte als wenn nur ein Labor und ein Pathologe an der Studie beteiligt gewesen wären. Die Diagnose PC wurde von vielen unterschiedlichen niedergelassenen Urologen gestellt, wodurch die Sensitivität von DRU und TRUS

stark entsprechend der Erfahrung des jeweiligen Urologen variiert; dies beeinflusst direkt das klinische Tumorstadium, welches auch Gegenstand vorliegender Studie war. Auch die Operationen wurden von vielen unterschiedlichen Operateuren durchgeführt, weshalb es Unterschiede, z.B. bezüglich des bevorzugten Zugangsweges, der Anzahl entnommener Lymphknoten, etc. gegeben haben dürfte. Allerdings bietet nur eine nationale Datenbank die Möglichkeit, Untersuchungen an einem derart großen Patientenkollektiv durchzuführen.

Vorliegende Studie beschreibt ein jüngeres Alter zum Zeitpunkt der Diagnose bei hereditären und familiären als bei sporadischen Patienten, was sich mit der gegenwärtigen Studienlage deckt. Hinsichtlich der klinischen und pathologischen Parameter konnte vorliegende Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, sondern lediglich Tendenzen zu einem niedrigeren Differenzierungsgrad und einem niedrigeren Tumorstadium bei den hereditären und familiären im Vergleich zu den sporadische Patienten aufzeigen. Auch in der gegenwärtigen Literatur finden sich bezüglich dieser Parameter kaum signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der Familienanamnese. Die Tendenzen in der gegenwärtigen Literatur zeigen zwar nicht immer in die gleiche Richtung wie die in vorliegender Studie, jedoch muss bedacht werden, dass die meisten anderen Studien mit deutlich kleineren Fallzahlen arbeiteten, und oft auch die Patientenkollektive und die Einschlusskriterien für familiäre und/oder hereditäre Gruppe nicht ohne weiteres mit denen vorliegender Studie vergleichbar sind.



## 5. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom (PC) ist mit derzeit 58.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland das häufigste Karzinom des Mannes. Es betrifft vor allen Dingen ältere Männer und kommt vor dem 50. Lebensjahr kaum vor. Kurativ therapiert wird das PC mittels Operation (radikale Prostatektomie) oder Strahlentherapie (extern oder Brachytherapie); zu seinen Risikofaktoren zählen fortgeschrittenes Alter und ethnische Zugehörigkeit. So haben Studien in den USA deutlich höhere Inzidenzen bei der afroamerikanischen als bei der weißen Bevölkerung gezeigt. Die geringsten Neuerkrankungsraten findet man in asiatischen Ländern wie China oder Japan, wobei hier jedoch die protektiven Einflüsse einer Sojaprodukt- und Meeresfrüchte-reichen Diät einen wichtigen Einfluß zu haben scheinen. Einen weiteren wichtigen Risikofaktor stellt eine positive Familienanamnese bezüglich eines PCs dar, wobei das Risiko, an einem PC zu erkranken mit der Anzahl betroffener Angehöriger steigt.

Ziel der vorliegenden Studie war es, in einem sehr großen nationalen Patientenkollektiv die klinischen und histopathologischen Parameter der Patienten in Abhängigkeit von der Familienanamnese zu vergleichen. In der Datenbank „familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ wurden seit 1999 die Daten von insgesamt 32477 Patienten gesammelt, wobei ein besonderes Augenmerk auf die Familienanamnese gelegt wurde. In die Studie flossen alle Patienten, die mittels radikaler Prostatektomie behandelt wurden und deren klinische und histopathologische Daten verfügbar waren, mit ein. Das Patientenkollektiv vorliegender Studie bestand aus 9426 Patienten, welche in Abhängigkeit von ihrer Familienanamnese als sporadisch, familiär oder hereditär definiert wurden. Vorliegende Studie verglich die 3 Gruppen hinsichtlich der klinischen Parameter Alter bei Diagnose, PSA-Wert bei Diagnose und klinisches Tumorstadium miteinander. Auch wurden das histopathologische Tumorstadium und die Tumordifferenzierung untersucht.

Von den 9426 Patienten waren 6633 sporadisch, 2151 familiär und 642 hereditär. Es zeigte sich eine Tendenz zu einem höheren Erkrankungsalter in der sporadischen verglichen mit der familiären und der hereditären Gruppe (Median 65 Jahre vs. 63 Jahre und 64 Jahre). Bezüglich des klinischen Tumorstadiums

zeigte sich eine Tendenz zu mehr  $\leq$ T1c-Tumoren in der sporadischen als in der familiären und vor allem hereditären Gruppe (31,4% vs. 30,7% und 26,7%). Der mediane PSA-Wert bei Diagnose bewegte sich in allen 3 Gruppen um 8 ng/ml. Die Analyse der histopathologischen Parameter ergab hinsichtlich des Tumorstadiums eine Tendenz zu einem niedrigeren Anteil organbegrenzter Tumoren in der hereditären verglichen mit der familiären und sporadischen Gruppe (61,5% vs. 65,5% und 64,6%). Die Tumordifferenzierung nach WHO-Grading zeigte eine bessere Tumordifferenzierung bei den hereditären als bei den familiären und sporadischen Patienten; hinsichtlich des Gleason Scores unterschieden sich die Gruppen nicht voneinander.

Das jüngere Erkrankungsalter bei familiärer Vorbelastung wurde vielfach in der Literatur beschrieben, wobei die Unterschiede oft noch ausgeprägter waren als in vorliegender Studie. Es bleibt hierbei jedoch zu beachten, dass auch ein früher einsetzendes bzw. intensiveres Screeningverhalten bei familiärer Vorbelastung dazu beitragen könnte. Um zwischen tatsächlich früherer Erkrankung und früherer Diagnose zu unterscheiden wären weitergehende Studien vonnöten, die insbesondere das Screeningverhalten miteinbeziehen.

Es existieren zahlreiche Studien, die einen niedrigeren PSA-Wert bei Diagnose bei familiärer Vorbelastung beschreiben; dies konnte durch vorliegende Studie nicht bestätigt werden, wobei man sich auch hier fragen muss, ob die niedrigeren PSA-Werte in diesen Studien nicht auf einem enghemmaschigeren Screening bei familiärer Vorbelastung, und damit weniger fortgeschrittenen Tumoren beruhen.

Bezüglich der histopathologischen Parameter ist die Datenlage in der Literatur uneinheitlich. Zwar existieren Studien, die bei sporadischen Patienten fortgeschrittenere Tumorstadien als bei familiären/ hereditären Patienten beschreiben, der Großteil der gegenwärtigen Literatur sieht jedoch keinen Zusammenhang zwischen histopathologischem Tumorstadium und positiver Familienanamnese.

Einige Studien zeigten eine bessere Tumordifferenzierung bei Patienten mit familiärer Vorbelastung, vorliegende Studie konnte allenfalls eine leichte Tendenz in diese Richtung aufzeigen. Interessanterweise zeigte sich ein Trend zu besserer Tumordifferenzierung bei familiärer Vorbelastung in vorliegender Studie nur beim WHO-Grading, nicht jedoch beim Gleason Score; dies könnte zum einen damit zusammenhängen, dass die beiden Gradingssysteme sich an unterschiedlichen

histologischen und zytologischen Parametern orientieren. Andererseits bietet der Gleason Score eine deutlich differenziertere Einteilung als das WHO-Grading, in dem lediglich 3 Grade existieren. Auch wurde die Tumordifferenzierung von vielen unterschiedlichen Pathologen ermittelt, und nicht zu jedem Patienten waren Gleason Score und WHO-Grading verfügbar.

Die klinische Präsentation des in einem kurativen Stadium diagnostizierten PCs hängt nach den Ergebnissen vorliegender Studie nicht von der Familienanamnese ab. Interessant wäre die Evaluation des Follow-up in Abhängigkeit von der Familienanamnese. Um die familiäre/ genetische Komponente des Prostatakarzinoms besser zu verstehen, bietet es sich an, die Genetik des Prostatakarzinoms weiter zu erforschen, um weitere Suszeptibilitätsloci zu erfassen. Eventuell sollte in zukünftigen Studien bei den Hereditätskriterien die X-chromosomale Vererbung berücksichtigt werden, wie bereits von einigen Autoren propagiert. Auch die detailliertere Analyse nach Anzahl, Alter und Verwandtschaftsgrad betroffener Verwandter könnte wichtige Erkenntnisse liefern, um Hochrisikogruppen zu identifizieren. Des Weiteren könnte eine genauere Miteinbeziehung des Screeningverhaltens in zukünftige Studien hilfreich sein, um zwischen früherem Auftreten und lediglich früherer Diagnose unterscheiden zu können. Eine weitere Erforschung des familiären/ hereditären PCs ist in jedem Falle sowohl medizinisch als auch sozioökonomisch von größter Bedeutung, da es sich um eine überaus häufige, zugleich aber erst in den Grundzügen verstandene Erkrankung handelt.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] Methastasen beim Skythen-Fürst. Bild der Wissenschaft. 3/2008 (2008)
- [2] Adami, H.O., Bergstrom, R., Engholm, G., Nyren, O., Wolk, A., Ekblom, A., Englund, A., Baron, J. A prospective study of smoking and risk of prostate cancer. *Int J Cancer*. 67 (1996) 764-768.
- [3] Adams, J. The case of scirrhus of the prostate gland with corresponding affliction of the lymphatic glands in the lumbar region and the pelvis. . *The Lancet*. (1853)
- [4] Altenhofen, L. Hochrechnung zur Akzeptanz von Gesundheitsuntersuchungen und Krebsfrüherkennungsuntersuchungen bei gesetzlich Versicherten ([www.zi-berlin.de](http://www.zi-berlin.de)) Stand: 27.12.2007
- [5] Andersson, S.O., Wolk, A., Bergstrom, R., Adami, H.O., Engholm, G., Englund, A., Nyren, O. Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst*. 89 (1997) 385-389.
- [6] Aprikian, A.G., Bazinet, M., Plante, M., Meshref, A., Trudel, C., Aronson, S., Nachabe, M., Peloquin, F., Dessureault, J., Narod, S., et al. Family history and the risk of prostatic carcinoma in a high risk group of urological patients. *J Urol*. 154 (1995) 404-406.
- [7] Augustsson, K., Michaud, D.S., Rimm, E.B., Leitzmann, M.F., Stampfer, M.J., Willett, W.C., Giovannucci, E. A prospective study of intake of fish and marine fatty acids and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 12 (2003) 64-67.
- [8] Azzouzi, A.R., Valeri, A., Cormier, L., Fournier, G., Mangin, P., Cussenot, O. Familial prostate cancer cases before and after radical prostatectomy do not show any aggressiveness compared with sporadic cases. *Urology*. 61 (2003) 1193-1197.
- [9] Bastacky, S.I., Wojno, K.J., Walsh, P.C., Carmichael, M.J., Epstein, J.I. Pathological features of hereditary prostate cancer. *The Journal of urology*. 153 (1995) 987-992.
- [10] Bauer, J.J., Srivastava, S., Connelly, R.R., Sesterhenn, I.A., Preston, D.M., McLeod, D.G., Moul, J.W. Significance of familial history of prostate cancer to traditional prognostic variables, genetic biomarkers, and recurrence after radical prostatectomy. *Urology*. 51 (1998) 970-976.
- [11] Benson, M.C., Whang, I.S., Pantuck, A., Ring, K., Kaplan, S.A., Olsson, C.A., Cooner, W.H. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *The Journal of urology*. 147 (1992) 815-816.
- [12] Berry, R., Schroeder, J.J., French, A.J., McDonnell, S.K., Peterson, B.J., Cunningham, J.M., Thibodeau, S.N., Schaid, D.J. Evidence for a prostate cancer-susceptibility locus on chromosome 20. *Am J Hum Genet*. 67 (2000) 82-91.
- [13] Berthon, P., Valeri, A., Cohen-Akenine, A., Drelon, E., Paiss, T., Woehr, G., Latil, A., Millasseau, P., Mellah, I., Cohen, N., Blanche, H., Bellane-Chantelot, C., Demenais, F., Teillac, P., Le Duc, A., de Petriconi, R., Hautmann, R., Chumakov, I., Bachner, L., Maitland, N.J., Lidereau, R., Vogel, W., Fournier, G., Mangin, P., Cussenot, O., et al. Predisposing gene

- for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. *Am J Hum Genet.* 62 (1998) 1416-1424.
- [14] Bertz, W., Giersiepen, K., Hentschel, S., Husmann, G., Kaatsch, P., Katalinic, A., Kieschke, J., Kraywinkel, K., Meyer, M., Stabenow, R., Stegmaier, C. Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. Überarbeitete Auflage. Robert Koch Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2008
- [15] Billroth, T. Carcinoma der Prostata. Chir Erfahrungen, Zürich, 1860-1867. *Archiv für Klinische Chirurgie.* X (1869) 548.
- [16] Bova, G.S., Partin, A.W., Isaacs, S.D., Carter, B.S., Beaty, T.L., Isaacs, W.B., Walsh, P.C. Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. *J Urol.* 160 (1998) 660-663.
- [17] Bratt, O., Damber, J.E., Emanuelsson, M., Gronberg, H. Hereditary prostate cancer: clinical characteristics and survival. *J Urol.* 167 (2002) 2423-2426.
- [18] Bratt, O., Kristoffersson, U., Olsson, H., Lundgren, R. Clinical course of early onset prostate cancer with special reference to family history as a prognostic factor. *Eur Urol.* 34 (1998) 19-24.
- [19] Bravo, M.P., Castellanos, E., del Rey Calero, J. Dietary factors and prostatic cancer. *Urol Int.* 46 (1991) 163-166.
- [20] Burch, P.A., Croghan, G.A., Gastineau, D.A., Jones, L.A., Kaur, J.S., Kylstra, J.W., Richardson, R.L., Valone, F.H., Vuk-Pavlovic, S. Immunotherapy (APC8015, Provenge) targeting prostatic acid phosphatase can induce durable remission of metastatic androgen-independent prostate cancer: a Phase 2 trial. *Prostate.* 60 (2004) 197-204.
- [21] Carter, B.S., Beaty, T.H., Steinberg, G.D., Childs, B., Walsh, P.C. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 89 (1992) 3367-3371.
- [22] Carter, B.S., Bova, G.S., Beaty, T.H., Steinberg, G.D., Childs, B., Isaacs, W.B., Walsh, P.C. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *The Journal of urology.* 150 (1993) 797-802.
- [23] Carter, H.B., Pearson, J.D., Metter, E.J., Brant, L.J., Chan, D.W., Andres, R., Fozard, J.L., Walsh, P.C. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama.* 267 (1992) 2215-2220.
- [24] Catalona, W.J., Smith, D.S., Wolfert, R.L., Wang, T.J., Rittenhouse, H.G., Ratliff, T.L., Nadler, R.B. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *Jama.* 274 (1995) 1214-1220.
- [25] Chan, J.M., Giovannucci, E.L. Dairy products, calcium, and vitamin D and risk of prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 23 (2001) 87-92.
- [26] Cohen, J.H., Kristal, A.R., Stanford, J.L. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 92 (2000) 61-68.
- [27] Colli, J.L., Colli, A. International comparisons of prostate cancer mortality rates with dietary practices and sunlight levels. *Urol Oncol.* 24 (2006) 184-194.
- [28] Curie, P. Sur une nouvelle substance. *Comp Rend.* 12 (1898)
- [29] Cussenot, O., Cancel-Tassin, G. Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate. *MS. Médecine sciences.* 20 (2004) 562-568.

- [30] Cussenot, O., Valeri, A. Heterogeneity in genetic susceptibility to prostate cancer. *Eur J Intern Med.* 12 (2001) 11-16.
- [31] Darlington, G.A., Kreiger, N., Lightfoot, N., Purdham, J., Sass-Kortsak, A. Prostate cancer risk and diet, recreational physical activity and cigarette smoking. *Chronic Dis Can.* 27 (2007) 145-153.
- [32] Deneo-Pellegrini, H., De Stefani, E., Ronco, A., Mendilaharsu, M. Foods, nutrients and prostate cancer: a case-control study in Uruguay. *Br J Cancer.* 80 (1999) 591-597.
- [33] Denmeade, S.R., Isaacs, J.T. A history of prostate cancer treatment. *Nat Rev Cancer.* 2 (2002) 389-396.
- [34] Gann, P.H., Hennekens, C.H., Sacks, F.M., Grodstein, F., Giovannucci, E.L., Stampfer, M.J. Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 86 (1994) 281-286.
- [35] Gann, P.H., Ma, J., Giovannucci, E., Willett, W., Sacks, F.M., Hennekens, C.H., Stampfer, M.J. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective analysis. *Cancer Res.* 59 (1999) 1225-1230.
- [36] Ghadirian, P., Cadotte, M., Lacroix, A., Perret, C. Family aggregation of cancer of the prostate in Quebec: the tip of the iceberg. *Prostate.* 19 (1991) 43-52.
- [37] Gibbs, M., Stanford, J.L., McIndoe, R.A., Jarvik, G.P., Kolb, S., Goode, E.L., Chakrabarti, L., Schuster, E.F., Buckley, V.A., Miller, E.L., Brandzel, S., Li, S., Hood, L., Ostrander, E.A. Evidence for a rare prostate cancer-susceptibility locus at chromosome 1p36. *Am J Hum Genet.* 64 (1999) 776-787.
- [38] Giovannucci, E., Ascherio, A., Rimm, E.B., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Willett, W.C. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 87 (1995) 1767-1776.
- [39] Giovannucci, E., Liu, Y., Platz, E.A., Stampfer, M.J., Willett, W.C. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer.* 121 (2007) 1571-1578.
- [40] Giovannucci, E., Rimm, E.B., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Ascherio, A., Chute, C.C., Willett, W.C. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 85 (1993) 1571-1579.
- [41] Giovannucci, E., Rimm, E.B., Liu, Y., Stampfer, M.J., Willett, W.C. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 94 (2002) 391-398.
- [42] Giovannucci, E., Rimm, E.B., Liu, Y., Stampfer, M.J., Willett, W.C. A prospective study of cruciferous vegetables and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 12 (2003) 1403-1409.
- [43] Giovannucci, E., Rimm, E.B., Wolk, A., Ascherio, A., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Willett, W.C. Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res.* 58 (1998) 442-447.
- [44] Gleason, D.F. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 50 (1966) 125-128.
- [45] Goodman, G.E., Schaffer, S., Omenn, G.S., Chen, C., King, I. The association between lung and prostate cancer risk, and serum micronutrients: results and lessons learned from beta-carotene and retinol efficacy trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 12 (2003) 518-526.
- [46] Grant, W.B. A multicountry ecologic study of risk and risk reduction factors for prostate cancer mortality. *Eur Urol.* 45 (2004) 271-279.

- [47] Gronberg, H., Damber, L., Tavelin, B., Damber, J.E. No difference in survival between sporadic, familial and hereditary prostate cancer. *Br J Urol.* 82 (1998) 564-567.
- [48] Hayes, R.B., Ziegler, R.G., Gridley, G., Swanson, C., Greenberg, R.S., Swanson, G.M., Schoenberg, J.B., Silverman, D.T., Brown, L.M., Pottner, L.M., Liff, J., Schwartz, A.G., Fraumeni, J.F., Jr., Hoover, R.N. Dietary factors and risks for prostate cancer among blacks and whites in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 8 (1999) 25-34.
- [49] Heinonen, O.P., Albanes, D., Virtamo, J., Taylor, P.R., Huttunen, J.K., Hartman, A.M., Haapakoski, J., Malila, N., Rautalahti, M., Ripatti, S., Maenpaa, H., Teerenhovi, L., Koss, L., Virolainen, M., Edwards, B.K. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 90 (1998) 440-446.
- [50] Helpap, B. Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms. *Pathologe.* 19 (1) (1998) 42-52.
- [51] Helpap, B., Bocking, A., Dhom, G., Faul, P., Kastendieck, H., Leistenschneider, W., Muller, H. Klassifikation, histologisches and zytologisches Grading sowie Regressionsgrading des Prostatakarzinoms. *Urologe A.* 24 (3) (1985) 156-159.
- [52] Helzlsouer, K.J., Huang, H.Y., Alberg, A.J., Hoffman, S., Burke, A., Norkus, E.P., Morris, J.S., Comstock, G.W. Association between alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, selenium, and subsequent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 92 (2000) 2018-2023.
- [53] Hemminki, K., Czene, K. Age specific and attributable risks of familial prostate carcinoma from the family-cancer database. *Cancer.* 95 (2002) 1346-1353.
- [54] Hickey, K., Do, K.A., Green, A. Smoking and prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 23 (2001) 115-125.
- [55] Huggins, C.B., Hodges, C.V. Studies on prostate cancer: 1. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* (1941)
- [56] Irani, J., Lefebvre, O., Murat, F., Dahmani, L., Dore, B. Obesity in relation to prostate cancer risk: comparison with a population having benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 91 (2003) 482-484.
- [57] Jack, R.H., Davies, E.A., Moller, H. Testis and prostate cancer incidence in ethnic groups in South East England. *Int J Androl.* 30 (2007) 215-220; discussion 220-211.
- [58] Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., Murray, T., Thun, M.J. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 58 (2008) 71-96.
- [59] Kavanaugh, C.J., Trumbo, P.R., Ellwood, K.C. The U.S. Food and Drug Administration's evidence-based review for qualified health claims: tomatoes, lycopene, and cancer. *J Natl Cancer Inst.* 99 (2007) 1074-1085.
- [60] Keetch, D.W., Humphrey, P.A., Smith, D.S., Stahl, D., Catalona, W.J. Clinical and pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol.* 155 (1996) 1841-1843.
- [61] Keetch, D.W., Rice, J.P., Suarez, B.K., Catalona, W.J. Familial aspects of prostate cancer: a case control study. *The Journal of urology.* 154 (1995) 2100-2102.
- [62] Key, T.J., Silcocks, P.B., Davey, G.K., Appleby, P.N., Bishop, D.T. A case-control study of diet and prostate cancer. *Br J Cancer.* 76 (1997) 678-687.

- [63] Kirsh, V.A., Mayne, S.T., Peters, U., Chatterjee, N., Leitzmann, M.F., Dixon, L.B., Urban, D.A., Crawford, E.D., Hayes, R.B. A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 15 (2006) 92-98.
- [64] Kirsh, V.A., Peters, U., Mayne, S.T., Subar, A.F., Chatterjee, N., Johnson, C.C., Hayes, R.B. Prospective study of fruit and vegetable intake and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 99 (2007) 1200-1209.
- [65] Kolonel, L.N., Hankin, J.H., Whittemore, A.S., Wu, A.H., Gallagher, R.P., Wilkens, L.R., John, E.M., Howe, G.R., Dreon, D.M., West, D.W., Paffenbarger, R.S., Jr. Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 9 (2000) 795-804.
- [66] Kotsis, S.V., Spencer, S.L., Peyser, P.A., Montie, J.E., Cooney, K.A. Early onset prostate cancer: predictors of clinical grade. *J Urol.* 167 (2002) 1659-1663.
- [67] Kupelian, P.A., Klein, E.A., Witte, J.S., Kupelian, V.A., Suh, J.H. Familial prostate cancer: a different disease? *J Urol.* 158 (1997) 2197-2201.
- [68] Kupelian, P.A., Kupelian, V.A., Witte, J.S., Macklis, R., Klein, E.A. Family history of prostate cancer in patients with localized prostate cancer: an independent predictor of treatment outcome. *J Clin Oncol.* 15 (1997) 1478-1480.
- [69] Lange, E.M., Chen, H., Brierley, K., Perrone, E.E., Bock, C.H., Gillanders, E., Ray, M.E., Cooney, K.A. Linkage analysis of 153 prostate cancer families over a 30-cM region containing the putative susceptibility locus HPCX. *Clin Cancer Res.* 5 (1999) 4013-4020.
- [70] Langstaff Cases of fungus. *Med Chir Trans.* (1817) 279.
- [71] Li, H., Stampfer, M.J., Giovannucci, E.L., Morris, J.S., Willett, W.C., Gaziano, J.M., Ma, J. A prospective study of plasma selenium levels and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 96 (2004) 696-703.
- [72] Lightfoot, N., Conlon, M., Kreiger, N., Sass-Kortsak, A., Purdham, J., Darlington, G. Medical history, sexual, and maturational factors and prostate cancer risk. *Ann Epidemiol.* 14 (2004) 655-662.
- [73] Littman, A.J., White, E., Kristal, A.R. Anthropometrics and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol.* 165 (2007) 1271-1279.
- [74] Lu, Q.Y., Hung, J.C., Heber, D., Go, V.L., Reuter, V.E., Cordon-Cardo, C., Scher, H.I., Marshall, J.R., Zhang, Z.F. Inverse associations between plasma lycopene and other carotenoids and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 10 (2001) 749-756.
- [75] Marotte, J.B., Ferrari, M.K., McNeal, J.E., Brooks, J.D., Presti, J.C., Jr. Time trends in pathologic features of radical prostatectomy--impact of family history. *Urol Oncol.* 22 (2004) 169-173.
- [76] Minet Application du radium aux tumeur vesicales. *Assoc. Franc. Urol.* 13 (1909)
- [77] Moller, T., Anderson, H., Aareleid, T., Hakulinen, T., Storm, H., Tryggvadottir, L., Corazzari, I., Mugno, E. Cancer prevalence in Northern Europe: the EUROPREVAL study. *Ann Oncol.* 14 (2003) 946-957.
- [78] Morganti, G., Gianferrari, L., Cresseri, A., Arrigoni, G., Lovati, G. [Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate.]. *Acta Genet Stat Med.* 6 (1956) 304-305.
- [79] Mostofi, F.K. Grading of prostatic carcinoma. *Cancer Chemother Rep.* 59 (1975) 111-117.



- [80] Mostofi, F.K. Problems of grading carcinoma of prostate. *Semin Oncol.* 3 (1976) 161-169.
- [81] Norrish, A.E., Ferguson, L.R., Knize, M.G., Felton, J.S., Sharpe, S.J., Jackson, R.T. Heterocyclic amine content of cooked meat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 91 (1999) 2038-2044.
- [82] Norrish, A.E., McRae, C.U., Cohen, R.J., Jackson, R.T. A population-based study of clinical and pathological prognostic characteristics of men with familial and sporadic prostate cancer. *BJU Int.* 84 (1999) 311-315.
- [83] Norrish, A.E., Skeaff, C.M., Arribas, G.L., Sharpe, S.J., Jackson, R.T. Prostate cancer risk and consumption of fish oils: a dietary biomarker-based case-control study. *Br J Cancer.* 81 (1999) 1238-1242.
- [84] Oesterling, J.E., Jacobsen, S.J., Chute, C.G., Guess, H.A., Girman, C.J., Panser, L.A., Lieber, M.M. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama.* 270 (1993) 860-864.
- [85] Okihara, K., Cheli, C.D., Partin, A.W., Fritche, H.A., Chan, D.W., Sokoll, L.J., Brawer, M.K., Schwartz, M.K., Vessella, R.L., Loughlin, K.R., Johnston, D.A., Babaian, R.J. Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. *The Journal of urology.* 167 (2002) 2017-2023; discussion 2023-2014.
- [86] Park, S.Y., Murphy, S.P., Wilkens, L.R., Henderson, B.E., Kolonel, L.N. Fat and meat intake and prostate cancer risk: the multiethnic cohort study. *Int J Cancer.* 121 (2007) 1339-1345.
- [87] Pienta, K.J., Esper, P.S. Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med.* 118 (1993) 793-803.
- [88] Platz, E.A., Leitzmann, M.F., Michaud, D.S., Willett, W.C., Giovannucci, E. Interrelation of energy intake, body size, and physical activity with prostate cancer in a large prospective cohort study. *Cancer Res.* 63 (2003) 8542-8548.
- [89] Porter, M.P., Stanford, J.L. Obesity and the risk of prostate cancer. *Prostate.* 62 (2005) 316-321.
- [90] Qin, L.Q., Xu, J.Y., Wang, P.Y., Kaneko, T., Hoshi, K., Sato, A. Milk consumption is a risk factor for prostate cancer: meta-analysis of case-control studies. *Nutr Cancer.* 48 (2004) 22-27.
- [91] Ramon, J.M., Bou, R., Romea, S., Alkiza, M.E., Jacas, M., Ribes, J., Oromi, J. Dietary fat intake and prostate cancer risk: a case-control study in Spain. *Cancer Causes Control.* 11 (2000) 679-685.
- [92] Rodriguez, C., Freedland, S.J., Deka, A., Jacobs, E.J., McCullough, M.L., Patel, A.V., Thun, M.J., Calle, E.E. Body mass index, weight change, and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 16 (2007) 63-69.
- [93] Rodriguez, C., McCullough, M.L., Mondul, A.M., Jacobs, E.J., Fakhrabadi-Shokoohi, D., Giovannucci, E.L., Thun, M.J., Calle, E.E. Calcium, dairy products, and risk of prostate cancer in a prospective cohort of United States men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 12 (2003) 597-603.
- [94] Rohrmann, S., Genkinger, J.M., Burke, A., Helzlsouer, K.J., Comstock, G.W., Alberg, A.J., Platz, E.A. Smoking and risk of fatal prostate cancer in a prospective U.S. study. *Urology.* 69 (2007) 721-725.
- [95] Rohrmann, S., Platz, E.A., Kavanaugh, C.J., Thuita, L., Hoffman, S.C., Helzlsouer, K.J. Meat and dairy consumption and subsequent risk of

- prostate cancer in a US cohort study. *Cancer Causes Control*. 18 (2007) 41-50.
- [96] Sacco, E., Prayer-Galetti, T., Pinto, F., Ciaccia, M., Fracalanza, S., Betto, G., Pagano, F. Familial and hereditary prostate cancer by definition in an Italian surgical series: clinical features and outcome. *Eur Urol*. 47 (2005) 761-768.
- [97] Schuurman, A.G., Zeegers, M.P., Goldbohm, R.A., van den Brandt, P.A. A case-cohort study on prostate cancer risk in relation to family history of prostate cancer. *Epidemiology*. 10 (1999) 192-195.
- [98] Smith, J.R., Freije, D., Carpten, J.D., Gronberg, H., Xu, J., Isaacs, S.D., Brownstein, M.J., Bova, G.S., Guo, H., Bujnovszky, P., Nusskern, D.R., Damber, J.E., Bergh, A., Emanuelsson, M., Kallioniemi, O.P., Walker-Daniels, J., Bailey-Wilson, J.E., Beaty, T.H., Meyers, D.A., Walsh, P.C., Collins, F.S., Trent, J.M., Isaacs, W.B. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science*. 274 (1996) 1371-1374.
- [99] Spitz, M.R., Currier, R.D., Fueger, J.J., Babaian, R.J., Newell, G.R. Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. *The Journal of urology*. 146 (1991) 1305-1307.
- [100] Stanford, J.L., Ostrander, E.A. Familial prostate cancer. *Epidemiol Rev*. 23 (2001) 19-23.
- [101] Steinberg, G.D., Carter, B.S., Beaty, T.H., Childs, B., Walsh, P.C. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*. 17 (1990) 337-347.
- [102] Tavtigian, S.V., Simard, J., Teng, D.H., Abtin, V., Baumgard, M., Beck, A., Camp, N.J., Carillo, A.R., Chen, Y., Dayananth, P., Desrochers, M., Dumont, M., Farnham, J.M., Frank, D., Frye, C., Ghaffari, S., Gupte, J.S., Hu, R., Iliev, D., Janecki, T., Kort, E.N., Laity, K.E., Leavitt, A., Leblanc, G., McArthur-Morrison, J., Pederson, A., Penn, B., Peterson, K.T., Reid, J.E., Richards, S., Schroeder, M., Smith, R., Snyder, S.C., Swedlund, B., Swensen, J., Thomas, A., Tranchant, M., Woodland, A.M., Labrie, F., Skolnick, M.H., Neuhausen, S., Rommens, J., Cannon-Albright, L.A. A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat Genet*. 27 (2001) 172-180.
- [103] Terry, P., Lichtenstein, P., Feychting, M., Ahlbom, A., Wolk, A. Fatty fish consumption and risk of prostate cancer. *Lancet*. 357 (2001) 1764-1766.
- [104] Terry, P.D., Rohan, T.E., Wolk, A. Intakes of fish and marine fatty acids and the risks of cancers of the breast and prostate and of other hormone-related cancers: a review of the epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr*. 77 (2003) 532-543.
- [105] Thompson, I.M., Goodman, P.J., Tangen, C.M., Lucia, M.S., Miller, G.J., Ford, L.G., Lieber, M.M., Cespedes, R.D., Atkins, J.N., Lippman, S.M., Carlin, S.M., Ryan, A., Szczepanek, C.M., Crowley, J.J., Coltman, C.A., Jr. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 349 (2003) 215-224.
- [106] Tornaiainen, S., Hedelin, M., Autio, V., Rasinpera, H., Balter, K.A., Klint, A., Bellocco, R., Wiklund, F., Stattin, P., Ikonen, T., Tammela, T.L., Schleutker, J., Gronberg, H., Jarvela, I. Lactase persistence, dietary intake of milk, and the risk for prostate cancer in Sweden and Finland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 16 (2007) 956-961.
- [107] Valeri, A., Azzouzi, R., Drelon, E., Delannoy, A., Mangin, P., Fournier, G., Berthon, P., Cussenot, O. Early-onset hereditary prostate cancer is not

- associated with specific clinical and biological features. *Prostate*. 45 (2000) 66-71.
- [108] Veierod, M.B., Laake, P., Thelle, D.S. Dietary fat intake and risk of prostate cancer: a prospective study of 25,708 Norwegian men. *Int J Cancer*. 73 (1997) 634-638.
- [109] Villeneuve, P.J., Johnson, K.C., Kreiger, N., Mao, Y. Risk factors for prostate cancer: results from the Canadian National Enhanced Cancer Surveillance System. The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Cancer Causes Control*. 10 (1999) 355-367.
- [110] Vogt, T.M., Mayne, S.T., Graubard, B.I., Swanson, C.A., Sowell, A.L., Schoenberg, J.B., Swanson, G.M., Greenberg, R.S., Hoover, R.N., Hayes, R.B., Ziegler, R.G. Serum lycopene, other serum carotenoids, and risk of prostate cancer in US Blacks and Whites. *Am J Epidemiol*. 155 (2002) 1023-1032.
- [111] Wang, M.C., Papsidero, L.D., Kuriyama, M., Valenzuela, L.A., Murphy, G.P., Chu, T.M. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate*. 2 (1981) 89-96.
- [112] Wang, M.C., Valenzuela, L.A., Murphy, G.P., Chu, T.M. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. 17 (1979) 159-163.
- [113] Whittemore, A.S., Kolonel, L.N., Wu, A.H., John, E.M., Gallagher, R.P., Howe, G.R., Burch, J.D., Hankin, J., Dreon, D.M., West, D.W., et al. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst*. 87 (1995) 652-661.
- [114] Wright, M.E., Chang, S.C., Schatzkin, A., Albanes, D., Kipnis, V., Mouw, T., Hurwitz, P., Hollenbeck, A., Leitzmann, M.F. Prospective study of adiposity and weight change in relation to prostate cancer incidence and mortality. *Cancer*. 109 (2007) 675-684.
- [115] Wu, K., Erdman, J.W., Jr., Schwartz, S.J., Platz, E.A., Leitzmann, M., Clinton, S.K., DeGroot, V., Willett, W.C., Giovannucci, E. Plasma and dietary carotenoids, and the risk of prostate cancer: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 13 (2004) 260-269.
- [116] Xu, J., Meyers, D., Freije, D., Isaacs, S., Wiley, K., Nusskern, D., Ewing, C., Wilkens, E., Bujnovszky, P., Bova, G.S., Walsh, P., Isaacs, W., Schleutker, J., Matikainen, M., Tammela, T., Visakorpi, T., Kallioniemi, O.P., Berry, R., Schaid, D., French, A., McDonnell, S., Schroeder, J., Blute, M., Thibodeau, S., Gronberg, H., Emanuelsson, M., Damber, J.E., Bergh, A., Jonsson, B.A., Smith, J., Bailey-Wilson, J., Carpten, J., Stephan, D., Gillanders, E., Amundson, I., Kainu, T., Freas-Lutz, D., Baffoe-Bonnie, A., Van Aucken, A., Sood, R., Collins, F., Brownstein, M., Trent, J. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet*. 20 (1998) 175-179.
- [117] Yoshizawa, K., Willett, W.C., Morris, S.J., Stampfer, M.J., Spiegelman, D., Rimm, E.B., Giovannucci, E. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 90 (1998) 1219-1224.
- [118] Young, H.H. VIII. Conservative Perineal Prostatectomy: The Results of Two Year's Experience and Report of Seventy-Five Cases. *Ann Surg*. 41 (1905) 549-557.
- [119] Yuan, J.J., Coplen, D.E., Petros, J.A., Figenschau, R.S., Ratliff, T.L., Smith, D.S., Catalona, W.J. Effects of rectal examination, prostatic massage,

- ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 147 (1992) 810-814.
- [120] Zeegers, M.P., Jellema, A., Ostrer, H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer.* 97 (2003) 1894-1903.
- [121] Zlotta, A.R., Djavan, B., Marberger, M., Schulman, C.C. Prostate specific antigen density of the transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction. *The Journal of urology.* 157 (1997) 1315-1321.

## 7. Danksagung

Mein erster Dank gilt dem Direktor der urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar, meinem Doktorvater Herrn Prof. Jürgen Gschwend für die Bereitstellung des Themas und für die Möglichkeit, meine Dissertation zügig in seiner Klinik zu erstellen.

Mein allergrößter Dank gilt Frau Dr. Kathleen Herkommer, der Leiterin des EDV-, Studien- und Datenzentrums der urologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar für ihren unermüdlichen Einsatz und ihre weit über das gewöhnliche Maß hinausgehende intensive Betreuung. Auch möchte ich mich bei ihr für die stets zügige Korrektur der einzelnen Abschnitte meiner Dissertation bedanken, ohne die die Fertigstellung binnen so kurzer Zeit nie möglich gewesen wäre.

Auch gilt mein Dank Frau Prof. Martina Kron und Frau Silvia Sander aus der Abteilung für Biometrie der Universität Ulm für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Mein herzlicher Dank gilt auch den Mitarbeitern des EDV-, Studien- und Datenzentrums der urologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar, Herrn Hans-Jörg Rosengart und Frau Melanie Niedermeier, für ihre Hilfe und Unterstützung.

Auch möchte ich den Patienten für das Ausfüllen der Fragebögen danken, welches die Grundlage für die Erstellung meiner Dissertation darstellte.

Mein allerherzlichster Dank gilt meinen Eltern Frau Gisela Klepper und Herrn Dr. Rudolf Klepper für ihre beständige Unterstützung meines Lebensweges bis zum heutigen Tage.