

# **TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

**Urologische Klinik und Poliklinik des  
Klinikums rechts der Isar**

(Direktor: Univ.- Prof. Dr. J. E. Gschwend)

## **Progressfreies Überleben, Gesamtüberleben und karzinomspezifisches Überleben von sporadisch, familiär und hereditär erkrankten Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatovesikulektomie in Deutschland**

**Christoph Winkler**

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. Priv.- Doz. Dr. K. Herkommer
2. Univ.- Prof. Dr. J. E. Gschwend

Die Dissertation wurde am 15.04.2011 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.09.2011  
angenommen.

**Für Lina und Anne**

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	4
1. Einleitung .....	5
1.1 Fragestellung .....	11
2. Material und Methoden .....	14
2.1 Nationales Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“.....	14
2.1.1 Patientenrekrutierung und Follow-Up.....	14
2.1.2 Familiärer Status der Indexpatienten .....	15
2.1.3 Sterbezeitpunkt und Todesursachen .....	16
2.1.4 Datenerfassung.....	16
2.2 Studienkollektiv .....	17
2.2.1 Einschlusskriterien.....	17
2.2.2 Alter bei Diagnose.....	17
2.3 Progressfreies Überleben.....	17
2.4 Gesamtüberleben.....	17
2.5 Karzinomspezifisches Überleben .....	18
2.6 Statistik.....	18
2.6.1 Überlebenszeiten und Überlebensraten.....	18
2.6.2 Überlebenskurven.....	19
2.7 Datenschutz .....	19
3. Ergebnisse.....	20
3.1 Progressfreies Überleben.....	21
3.2 Gesamtüberleben.....	22
3.3 Karzinomspezifisches Überleben .....	24
4. Diskussion .....	26
4.1 Progressfreies Überleben.....	26
4.2 Gesamtüberleben.....	32
4.3 Karzinomspezifisches Überleben .....	35
4.4 Resümee.....	39
5. Zusammenfassung .....	42
6. Literaturverzeichnis.....	45
7. Danksagung.....	52

## **Abkürzungsverzeichnis**

KI	Konfidenzintervall
PC	Prostatakarzinom
PSA	Prostata spezifisches Antigen
SAS	Statistical Analysis Systems
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results

## 1. Einleitung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Karzinomerkrankung des Mannes in Deutschland [7]. Aktuelle Schätzungen des Robert-Koch-Instituts beziffern die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2006 auf über 60.000 Männer [7]. 26% aller bösartigen Neubildungen sind in Deutschland in der Prostata lokalisiert [7]. Die Inzidenz des Prostatakarzinoms nahm in Deutschland seit Ende der achtziger Jahre kontinuierlich zu und hat sich seit 1980 verdoppelt [7]. Die zunehmende Inzidenz des Prostatakarzinoms lässt sich zum größten Teil auf die seit Anfang der neunziger Jahre vermehrt durchgeführte Früherkennung mittels Nachweis von Prostata spezifischem Antigen (PSA) im Serum zurückführen [7, 15, 54, 63], das seit 1987 als Biomarker für das Prostatakarzinom gilt [72]. Dafür spricht auch der Rückgang des Prozentsatzes an lokal fortgeschrittenen Tumoren in Deutschland zwischen 1997 und 2005 [29]. Im internationalen Vergleich liegt die Inzidenz in Deutschland im mittleren Drittel. Die aktuellen Daten des Robert-Koch-Instituts zeigen Deutschland im Jahr 2006 nach Frankreich, Australien, Schweden, USA, Belgien, Finnland, Norwegen, der Schweiz und Österreich an zehnter Stelle, während die geringsten Neuerkrankungsraten in Teilen Nordafrikas und Asiens zu beobachten sind [7, 21].

Die altersstandardisierte Sterberate für das Prostatakarzinom ist in Deutschland seit Jahren rückläufig [7, 60]. Nach einem Höhepunkt im Jahr 1994 von etwas über 30 Prostatakrebstoten pro 100.000 Einwohner ist die Sterberate bis zum Jahr 2006 auf unter 25 pro 100.000 Einwohner gefallen. Die Entwicklung der prostatakarzinomspezifischen Mortalitätsraten ist weltweit unterschiedlich. Während beispielsweise in Deutschland, Österreich, dem Vereinigten Königreich oder auch in Kanada und den USA die prostatakrebspezifische Mortalität zurückgeht, steigt sie in vielen asiatischen Ländern und Australien rapide an [21, 60].

Die Entwicklung eines Prostatakarzinoms ist ein multifaktorielles Geschehen. Es werden verschiedene Ursachen diskutiert, die möglicherweise an der Entstehung eines Prostatakarzinoms beteiligt sind. Als gesicherte

Risikofaktoren gelten ein hohes Alter, sowie die ethnische Abstammung und eine genetische Disposition.

Das Prostatakarzinom ist eine Erkrankung des älteren Mannes. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 69 Jahren [7]. 2006 lag der Altersgipfel zwischen dem 71. und 80. Lebensjahr, während Prostatakarzinome vor dem 50. Lebensjahr kaum diagnostiziert wurden [7]. Die Schätzungen des Robert-Koch-Instituts aus dem Jahr 2006 zeigten einen rapiden Anstieg der Inzidenz des Prostatakarzinoms mit steigendem Alter, etwa 90% der Patienten sind bei Diagnose älter als 60 Jahre [7]. Es existieren zahlreiche Autopsie-Studien, die das Vorkommen von malignen Prostatatumoren in Abhängigkeit vom Alter untersucht haben. So haben etwa 15%-30% der Männer, die über 50 Jahre alt sind ein histologisch nachweisbares Prostatakarzinom, während dieser Anteil bei 80-jährigen Männern auf 70% ansteigen kann [10, 20, 27, 33, 48].

Daten des SEER-Programms (Surveillance Epidemiology and End Results) des „National-Cancer-Institute“ der USA zufolge sind die Erkrankungsraten für afroamerikanische Männer, verglichen mit weißen Prostatakrebspatienten um das zweifache erhöht [25, 79]. 2007 konnte an einem Kollektiv von Prostatakarzinompatienten aus Südostengland bestätigt werden, dass schwarze Männer häufiger am Prostatakarzinom erkranken als weiße [34].

Die Gründe für die unterschiedlichen Prostatakarzinom-Inzidenzen von schwarzen und weißen Männern bei vergleichbaren Lebens- und Ernährungsbedingungen sind ungeklärt. Ein genetischer Hintergrund wird diskutiert.

Nicht nur die höheren Erkrankungsraten unter Männern mit schwarzer Hautfarbe sprechen für eine erbliche Komponente bei der Entstehung des Prostatakarzinoms.

Schon 1956 wurde eine familiäre Häufung des Prostatakarzinoms beschrieben [55]. Seither ist der familiäre Hintergrund bei malignen Tumoren der Prostata Gegenstand intensiver Forschung. 1990 zeigten Steinberg et al., dass das Erkrankungsrisiko für ein Prostatakarzinom mit der Anzahl betroffener

Verwandter ersten Grades stark ansteigt [73]. Carter et al. lieferten 1992 Hinweise auf eine autosomal dominante Vererbung des Prostatakarzinoms und zeigten ein Jahr später einen positiven Zusammenhang zwischen einem jungen Erkrankungsalter eines erstgradig Verwandten und dem Risiko, ein Prostatakarzinom zu entwickeln [12, 13]. Zahlreiche weitere Studien haben eine familiäre Häufung von Prostatakarzinomerkrankungen und ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Männer mit betroffenen Angehörigen bestätigt [2, 43, 56, 68, 75, 81]. Auch die Autoren einer großen Meta-Analyse aus dem Jahr 2003 bestätigten die positive Familienanamnese als einen der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines Prostatakarzinoms [85].

Andere Untersuchungen kommen zu dem Ergebnis, dass familiär betroffene Patienten bei Diagnose jünger sind [9, 13, 30, 42, 56, 57, 74]. Allerdings ist bei Männern mit erkrankten Angehörigen die Bereitschaft, schon in jüngeren Jahren regelmäßig zu Vorsorgeuntersuchungen zu gehen, größer als bei Männern ohne Prostatakarzinompatienten in der Familie [4, 35, 51, 57, 61]. Dadurch wird der Tumor früher erkannt.

Es existieren viele Untersuchungen, die Suszeptibilitätsgene für familiäre Formen des Prostatakarzinoms beschreiben. Allerdings ist der Anteil der Patienten, bei denen die jeweils untersuchte genetische Veränderung vorliegt, in allen Veröffentlichungen relativ gering [6, 22, 41, 49, 50, 82-84]. Bisher wurde in keiner Publikation eine genetische Veränderung gefunden, die für einen großen Teil der Prostatakarzinomerkrankungen mit familiärem Hintergrund charakteristisch ist.

Männer asiatischer Abstammung haben weltweit das geringste Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken [7, 10, 21]. So ist zum Beispiel das Erkrankungsrisiko auf den karibischen Inseln nahezu fünfzehn Mal höher als in China [21]. Die Autoren einer Studie aus dem Jahr 1995 führten dies auf die Ernährung zurück. Whittemore et al. zeigten, dass das Erkrankungsrisiko für asiatische Einwanderer in den Vereinigten Staaten von Amerika nach 25 Jahren nahezu dem der einheimischen Bevölkerung entspricht. Sie publizierten einen statistisch signifikanten, positiven Zusammenhang zwischen fettreicher Ernährung und Prostatakarzinomrisiko [80].

Das Prostatakarzinom entwickelt sich fast ausschließlich im peripheren Anteil der Drüse und wächst in einer Vielzahl der Fälle multifokal [10, 19, 20]. Das Wachstum des Tumors erfolgt primär nach zentral, im fortgeschrittenen Stadium auch nach peripher. Die Organüberschreitung erfolgt meist im Bereich des Apex und der Basis der Prostata entlang von Gefäßen und Nerven. Von den umliegenden Organen werden am häufigsten zuerst Samenblasen und Harnblase infiltriert, seltener und erst in weiter fortgeschrittenen Stadien das Rektum. Die Infiltration der Organkapsel durch den Tumor stellt einen prognostisch relevanten Befund dar. Bei einer Kapselüberschreitung treten vermehrt Lymphknotenmetastasen auf, primär in den obturatorischen und iliakalen Lymphknotenstationen, später auch retroperitoneal in den paraaortalen Lymphknoten. Hämatogene Metastasen treten bevorzugt im Skelettsystem auf, dabei zumeist in der Lendenwirbelsäule, im Femur, im Becken, in der Brustwirbelsäule und in den Rippen. Viszerale Metastasen sind selten, können aber in allen Organen vorkommen.

Das Prostatakarzinom ist im frühen Stadium in der Regel symptomlos. Erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung treten klinische Beschwerden auf, die durch den lokalen Tumorprogress (Miktionsstörungen, seltener Erektionsstörungen und Hämaturie bzw. Hämatospermie) oder eine Metastasierung (z. B. Knochenschmerzen oder pathologische Frakturen) bedingt sind.

In der Früherkennung des Prostatakarzinoms ist die digitale rektale Untersuchung (DRU) unerlässlich. Sie ist einfach und ohne Hilfsmittel durchführbar und hat dennoch eine hohe Spezifität [52].

Als zweite wirkungsvolle Untersuchung zur Früherkennung hat sich die Konzentration von prostataspezifischem Antigen (PSA) im Serum herausgestellt [72, 76]. PSA, 1979 von Wang et al. erstmals isoliert, ist eine Serinprotease. Sie wird im Drüsenepithel der Prostata produziert und dem Ejakulat zum Zwecke der Verflüssigung beigemischt [77]. Messbare PSA-Serumkonzentrationen finden sich jedoch nicht nur beim Prostatakarzinom, sondern beispielsweise auch bei Prostatitis, benigner Prostatahyperplasie

oder mechanischer Manipulation [11]. Diese fehlende Spezifität des PSA-Werts für das Prostatakarzinom erschwert die Festlegung eines Grenzwerts bei dessen Überschreitung weitere diagnosesichernde Maßnahmen indiziert sind. Die aktuelle Studienlage lässt keinen endgültigen Schluss darüber zu, ob Untersuchungen der PSA-Werte gesunder Männer tatsächlich dazu führen, dass weniger Männer an einem Prostatakarzinom versterben [44]. Zwei große aktuelle Arbeiten liefern hierzu ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse [1, 70]. Die Arbeitsgruppe um Andriole [1] beobachtete insgesamt 76.693 Männer – rekrutiert in zehn amerikanischen Studienzentren – über ca. 8 Jahre. 38.343 zufällig ausgewählten Männern aus diesem Kollektiv wurde ein jährliches Screening mit PSA-Wert-Bestimmung und DRU angeboten. Schröder et al. [69] beobachteten Anfang der 90er Jahre insgesamt 163.837 Männer zwischen 55 und 69 Jahren aus sieben europäischen Studienzentren. 72.890 dieser Männer wurden mindestens alle vier Jahre Screeninguntersuchungen angeboten. Den Männern der Kontrollgruppen beider Studien wurden keine regelmäßigen Screeninguntersuchungen angeboten. Beide Arbeitsgruppen verglichen prostatakarzinombedingte Sterberaten der Screeninggruppen mit denen der Kontrollgruppen. Während Andriole et al. keine Reduktion der prostatakarzinombedingten Todesfälle in der Screeninggruppe beobachten konnten, starben im deutlich größeren Kollektiv von Schröder et al. 20% weniger an einem Prostatakarzinom, wenn sie sich regelmäßigen Screeninguntersuchungen unterzogen.

Es wurden klinische Hilfsmittel in der PSA-Wert gestützten Diagnostik des Prostatakarzinoms entwickelt. So stehen dem klinisch tätigen Arzt altersspezifische PSA-Referenzwerte zur Verfügung, wie sie beispielsweise Oesterling 1993 publiziert hat [58]. Weitere Instrumente, die Sensitivität und Spezifität der PSA-Messung erhöhen können, sind die PSA-Density (Verhältnis von Serum-PSA-Wert in ng/ml zur Größe der Prostata in ml) [5, 87], das Verhältnis von freiem zu gesamtem PSA (Gesamt-PSA=freies + gebundenes PSA) [16, 47, 59] und die Anstiegsgeschwindigkeit des Serum-PSA-Werts (PSA-Velocity) [14].

Die endgültige Diagnose des Prostatakarzinoms ist lediglich durch die histologische Untersuchung von Tumormaterial aus der Prostata möglich. Bei dem begründeten Verdacht auf einen malignen Tumor der Prostata wird Gewebe mittels einer sonographisch gesteuerten, systematischen Stanzbiopsie entnommen und histologisch untersucht [31, 32]. Laut der aktuellen S3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie [17] sollte eine Stanzbiopsie erfolgen, falls mindestens eines der folgenden Kriterien vorliegt: Ein PSA-Wert von  $\geq 4$  ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation, ein karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digitalen-rektalen Untersuchung oder ein auffälliger PSA-Anstieg.

Die Stadieneinteilung (Staging) des Prostatakarzinoms erfolgt in der international üblichen Form nach der TNM-Klassifikation der International Union Against Cancer. Der Differenzierungsgrad der Tumorzellen (Grading) wird mithilfe des Gleason Scores angegeben [23, 24].

Prinzipiell stehen für das lokal begrenzte Adenokarzinom der Prostata zwei Therapieoptionen mit kurativem Potential zur Verfügung: Die radikale Prostatektomie (= radikale Prostatovesikulektomie) und die Strahlentherapie. Die Wahl der Behandlungsart wird durch viele unterschiedliche Faktoren, wie z. B. Alter, Komorbidität, Grading, Staging oder Therapiezentrum beeinflusst [53, 78].

Eine häufig zitierte Arbeit aus dem Jahr 1997 beschäftigt sich ausführlich mit dem Thema der Therapiewahl beim Prostatakarzinom. Lu-Yao und Yao nutzten in ihrer großen Studie die Datenbank des SEER-Programms des „National Cancer Institute“ in den USA, um die Daten von 59.876 Prostatakarzinompatienten differenziert auszuwerten [46]. Die prostatektomierten Patienten waren im Durchschnitt 5 Jahre jünger als die nicht operierten. Die karzinomspezifische 10-Jahres-Überlebensrate der prostatektomierten Patienten war laut Autoren mit der der bestrahlten Patienten vergleichbar (94% vs. 90%).

Die kurative Strahlentherapie des Prostatakarzinoms wird entweder als perkutane Mehrfelderbestrahlung oder als Brachytherapie durchgeführt.

Das „kontrollierte Zuwarten“ („watch and wait“ oder „active surveillance“) stellt ein besonderes Konzept im Therapiemanagement des Prostatakarzinoms dar, bei dem der Wachstumsprozess des Tumors in regelmäßigen Abständen kontrolliert wird. Es ist vor allem bei Patienten mit hohem Erkrankungsalter und Beschwerdefreiheit eine mögliche Behandlungsoption. Die abwartende Therapie kann mit einer antiandrogenen Hormontherapie kombiniert werden. Die antiandrogene Therapie des Prostatakarzinoms ist eine hoch wirksame, jedoch nicht kurative Möglichkeit der Behandlung. Ihr liegt die stimulierende Wirkung der Androgene auf die Zellproliferation der prostatistischen Drüsenzellen zugrunde. Die antiandrogene Wirkung der Hormontherapie wird erreicht durch Androgenentzug (Orchiektomie) oder durch Blockade von Androgenrezeptoren (z. B. durch Bicalutamid oder Flutamid). Sie kann ein Fortschreiten des Tumorwachstums verhindern und kommt auch bei der palliativen Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms zur Anwendung. Die Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms hat in der Regel einen palliativen Ansatz. Die Bestrahlung von Metastasen ist eine palliative Therapieoption, die zur Vermeidung von Komplikationen wie z. B. pathologischen Frakturen oder zur Schmerztherapie eingesetzt wird. Die Anwendung von systemischer Chemotherapie spielt bei der Therapie des Prostatakarzinoms eine untergeordnete Rolle. Sie kommt vorwiegend als alternative Schmerztherapie zum Einsatz.

### **1.1 Fragestellung**

Einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms ist eine positive Familienanamnese. Zahlreiche Studien bestätigten eine familiäre Häufung der Erkrankung oder ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei einer positiven Familienanamnese [2, 12, 13, 55, 56, 68, 73, 75, 81]. Bisher konnte keine genetische Veränderung, die bei einem großen Teil der Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese vorkommt, identifiziert werden [6, 22, 41, 49, 50, 82-84]. Somit ist das Erheben der Familienanamnese bisher die einzige Möglichkeit, zwischen erblich und nicht erblich bedingten Prostatakarzinomen zu unterscheiden. In der Literatur

gilt eine Prostatakarzinomerkrankung als hereditär und damit als erblich bedingt, wenn entweder Männer aus mindestens drei aufeinanderfolgenden Generationen erkrankt sind, mindestens drei erstgradig Verwandte erkrankt sind oder wenn mindestens zwei erstgradig Verwandte am Prostatakarzinom erkrankt sind, die beide bei Diagnose höchstens 55 Jahre alt sind. Patienten gelten als familiär betroffen, wenn mindestens ein Verwandter ersten Grades am Prostatakarzinom erkrankt ist, die Definition für hereditär jedoch nicht zutrifft. Alle anderen Patienten gelten als sporadisch erkrankt [13].

Die klinisch-pathologischen Parameter wie Tumorstadium oder Differenzierungsgrad unterscheiden sich zum Zeitpunkt der Diagnose nicht zwischen sporadisch oder familiär bzw. hereditär aufgetretenen Prostatakarzinomen [9, 30, 66].

Untersuchungen zum Langzeitüberleben bei malignen Erkrankungen – vor allem mit dem Tod als Endpunkt – sind wichtig, um Verlauf und Prognose abzuschätzen und Diagnose und Therapie adäquat planen zu können. Das Prostatakarzinom entsteht vorwiegend im fortgeschrittenen Lebensalter und schreitet nur langsam fort. Deshalb erfordern Untersuchungen zum Langzeitüberleben bei Prostatakarzinomerkrankungen große Patientenkollektive und lange Nachbeobachtungszeiträume.

Es gibt insgesamt nur wenig Literatur, die sich mit der Frage beschäftigt, ob sich die Überlebenszeiten von Patienten mit erblich bedingtem Prostatakarzinom von denen sporadischer Formen unterscheiden. Untersucht wurden neben dem progressfreien Überleben nach radikaler Prostatektomie [30, 38-40, 42, 61, 65, 67, 68, 71] auch Gesamt- und karzinomspezifisches Überleben nach radikaler Prostatektomie [9, 26, 38, 39, 68]. Kupelian et al. publizierten 1997 ein geringeres progressfreies Überleben nach radikaler Prostatektomie für Prostatakarzinompatienten mit einer positiven Familienanamnese [38, 39]. Alle anderen bisherigen Publikationen kamen zu dem Schluss, dass erblich bedingte und sporadisch auftretende Prostatakarzinomerkrankungen keine prognostischen Unterschiede aufweisen. Überlebensraten wurden nur von sehr wenigen Autoren veröffentlicht [38, 39, 65, 71].

In der hier vorliegenden Arbeit werden die progressfreie Überlebenszeit, das Gesamt- und das karzinomspezifische Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie von 10.349 Prostatakarzinompatienten in Deutschland, abhängig von der Familienanamnese, untersucht und miteinander verglichen. Mit dieser bisher größten nationalen Untersuchung zum familiären Prostatakarzinom in Deutschland soll erforscht werden, ob prognostische Unterschiede zwischen sporadischen, familiären und hereditären Prostatakarzinomerkrankungen bestehen.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Nationales Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“**

Das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ wurde 1993 an der Urologischen Universitätsklinik Ulm ins Leben gerufen. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik an der Universitätsklinik Ulm wurden Daten und Stammbäume von Prostatakrebspatienten aufgezeichnet und archiviert, in deren Familien mindestens ein zusätzlicher Angehöriger am Prostatakarzinom erkrankt war. 1999 wurde die Datensammlung auf Anregung von Frau PD Dr. K. Herkommer mittels einer Access-Datenbank digitalisiert und auf Prostatakrebspatienten ohne positive Familienanamnese aus ganz Deutschland erweitert. Im Oktober 2006 wurde das Projekt unter der Leitung von Frau PD Dr. K. Herkommer nach München verlagert. An der Urologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München wird das Forschungsprojekt nun weitergeführt. Zwischen 1993 und 2009 konnten die Daten von über 30 000 Prostatakrebspatienten und deren Familien erhoben und archiviert werden. Durch die große Zahl der teilnehmenden Patienten und die konsequente Erhebung deren Familienanamnesen ist es in Deutschland erstmals möglich, den Anteil an familiären Prostatakrebserkrankungen mit dem Anteil sporadisch auftretender Erkrankungen zu vergleichen. Darüber hinaus lässt sich untersuchen, ob die Familienanamnese einen Einfluss auf Charakteristik oder Verlauf der Prostatakrebserkrankung hat.

#### **2.1.1 Patientenrekrutierung und Follow-Up**

Die Rekrutierung der Prostatakrebspatienten erfolgt deutschlandweit. Dies wird ermöglicht durch die Zusammenarbeit mit urologischen Kliniken, Reha-Kliniken und niedergelassenen Urologen aus dem gesamten Bundesgebiet. Die behandelnden Ärzte informieren die Patienten und lassen Ihnen ausführliches Informationsmaterial über das Forschungsprojekt zukommen. Bei Interesse an einer Teilnahme von Seiten der Patienten wird Ihnen ein

Ersterhebungsbogen ausgehändigt. Dieser dient der Erfassung von Name, Vorname, Geburtsdatum, Adresse, behandelnder Klinik bzw. behandelndem Urologen und Datum der Erstdiagnose. Ferner werden mittels des Ersterhebungsbogens Zeitpunkt und Art der Therapie der Patienten erfragt, wobei hierfür ein freies Antwortfeld und eine Mehrfachauswahl zur Verfügung stehen (radikale Prostataentfernung (nerverhaltend/ nicht nerverhaltend/ da Vinci®\*), transurethrale Resektion, Strahlentherapie, Hormonentzug, Chemotherapie). Hierbei sind Mehrfachnennungen zulässig.

Ein weiterer Baustein der Ersterhebung ist die Familienanamnese. Die Patienten werden bezüglich weiterer Prostatakreberkrankungen bzw. sonstiger maligner Tumorerkrankungen in ihrer Familie befragt.

Die Patienten bestätigen Ihre Angaben auf dem Ersterhebungsbogen mit einer Unterschrift. Jeder Patient, dessen Daten auf diese Weise erfasst werden, wird in der Datenbank des Forschungsprojektes als Indexpatient geführt.

Den Patienten steht es frei, ob sie einer weiteren Kontaktaufnahme durch die Arbeitsgruppe des Forschungsprojektes zustimmen oder diese ablehnen. Im Falle einer Zustimmung erhalten die Indexpatienten in Abständen von höchstens zwölf Monaten Nachsorgefragebögen. Diese erfassen, ob und in welchem Zeitraum zusätzliche Therapien durchgeführt wurden (Bestrahlung, Hormonentzug und/oder sonstige), den letzten gemessenen Serum-PSA Wert und neu am Prostatakarzinom erkrankte Familienangehörige. So werden eventuelle Veränderungen in der Familienanamnese erfasst und ein regelmäßiges Follow-Up der Indexpatienten dokumentiert.

### ***2.1.2 Familiärer Status der Indexpatienten***

Die Indexpatienten werden anhand folgender Kriterien in eine der folgenden drei Gruppen eingeteilt:

#### ***sporadisch betroffen:***

Außer dem Indexpatienten ist oder war kein weiterer Familienangehöriger am Prostatakarzinom erkrankt.

---

\* da Vinci®-Prostatektomie: Roboter assistierte, minimalinvasive Operationsmethode

### **familiär betroffen:**

Zusätzlich zum Indexpatienten ist mindestens ein weiterer Familienangehöriger ersten Grades (Vater, Bruder oder Sohn des Indexpatienten) am Prostatakarzinom erkrankt. Die Definition für „hereditär betroffen“ (s. u.) trifft hier jedoch nicht zu.

### **hereditär betroffen:**

Eine Prostatakarzinomerkrankung wird als hereditär bezeichnet, wenn mindestens eine der folgenden drei, von Carter et al. 1993 [13] veröffentlichten Johns-Hopkins-Kriterien zutrifft:

- Es sind Männer aus mindestens drei aufeinander folgenden Generationen an einem Prostatakarzinom erkrankt (z. B. Sohn, Vater, Großvater).
- Es sind mindestens drei Verwandte ersten Grades am Prostatakarzinom erkrankt (z. B. Vater und zwei Söhne oder drei Brüder).
- Es sind mindestens zwei Verwandte ersten Grades am Prostatakarzinom erkrankt, die beide zum Zeitpunkt der Diagnose 55 Jahre alt oder jünger sind.

## **2.1.3 Sterbezeitpunkt und Todesursachen**

Bei Versterben eines Patienten werden dessen Sterbezeitpunkt und die Todesursache in die Datenbank aufgenommen.

## **2.1.4 Datenerfassung**

Die erhobenen Daten werden in einer eigens für das Forschungsprojekt erstellten, relationalen 4.0 Access-Datenbank archiviert und regelmäßig auf Validität geprüft.

## **2.2 Studienkollektiv**

### **2.2.1 Einschlusskriterien**

In vorliegende Studie wurden Indexpatienten aus der Datenbank des nationalen Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ eingeschlossen, die sich im Rahmen der Primärtherapie einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben. Des Weiteren musste bei den Studienteilnehmern zum Zeitpunkt der statistischen Auswertung im Februar 2009 eine Nachbeobachtungszeit von mindestens drei Monaten dokumentiert sein.

### **2.2.2 Alter bei Diagnose**

Das Alter bei Diagnose wird in Jahren angegeben und aus dem Datum der Erstdiagnose und dem Geburtsdatum des Patienten berechnet.

## **2.3 Progressfreies Überleben**

Mittels der Nachsorgefragebögen wurde bei den Indexpatienten in regelmäßigen Abständen der zuletzt gemessene PSA-Wert erfasst. In vorliegender Arbeit wurde ein Serum PSA-Wert von 0,2 ng/ml oder darüber als Progress der Karzinomerkkrankung gewertet. Die Zeit zwischen dem Datum der radikalen Prostatektomie und dem ersten Progress wird als progressfreies Überleben bezeichnet.

## **2.4 Gesamtüberleben**

In vorliegender Arbeit wird die Zeit zwischen radikaler Prostatektomie und dem Sterbezeitpunkt eines Patienten, unabhängig von der Todesursache, als Gesamtüberleben bezeichnet.

## **2.5 Karzinomspezifisches Überleben**

In der vorliegenden Arbeit wird die Zeit zwischen radikaler Prostatektomie und dem Sterbezeitpunkt als karzinomspezifisches Überleben bezeichnet, wenn die Todesursache eine Folge des Prostatakarzinoms war.

## **2.6 Statistik**

Alle statistischen Auswertungen wurden mit SAS 8.2 (SAS, Cary, USA) am Institut für Biometrie der Universität Ulm durchgeführt.

### ***2.6.1 Überlebenszeiten und Überlebensraten***

Die progressfreie Überlebenszeit wurde berechnet aus dem Datum der radikalen Prostatektomie und dem ersten Progress. Bei fehlendem Progress ging die Zeit zwischen dem Datum der Prostatektomie bis zum letzten Follow-Up als zensierte progressfreie Überlebenszeit in die Berechnung mit ein.

Die Gesamtüberlebenszeit wurde definiert als Zeit zwischen radikaler Prostatektomie und Tod. Bei Patienten, die zum Auswertungszeitpunkt noch am Leben waren, wurde die Zeit zwischen dem Datum der Prostatektomie bis zum letzten Follow-Up als zensierte Gesamtüberlebenszeit berücksichtigt.

Die Zeit zwischen radikaler Prostatektomie und dem Tod als Folge des Prostatakarzinoms wurde als karzinomspezifische Überlebenszeit bezeichnet. Bei ihrer Berechnung wurde die Zeit zwischen Datum der Prostatektomie und Tod durch andere Ursachen bzw. bei noch lebenden Patienten dem letzten dokumentierten Follow-Up als zensierte karzinomspezifische Überlebenszeit in der Auswertung berücksichtigt.

Die Überlebensraten wurden nach der Methode von Kaplan und Meier berechnet und nach einer Zeit von 5 und 10 Jahren inklusive 95%-Konfidenzintervall angegeben.

### **2.6.2 Überlebenskurven**

Die Überlebenskurven nach Kaplan und Meier wurden für progressfreies Überleben, Gesamt- und karzinomspezifisches Überleben für alle drei Patientengruppen (sporadisch, familiär und hereditär) erstellt. Die Kurven der Patientengruppen wurden mit dem Log-Rank Test untereinander verglichen.

### **2.7 Datenschutz**

Alle teilnehmenden Patienten bestätigten durch Ihre Unterschrift eine Datenschutzerklärung und erklärten sich schriftlich mit der elektronischen Speicherung Ihrer personenbezogenen Daten einverstanden. Die Patientendaten wurden ausschließlich anonymisiert zur statistischen Auswertung weitergegeben.

### 3. Ergebnisse

In der Datenbank des nationalen Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ konnten während eines Zeitraums von über zehn Jahren die Daten von mehr als 30.000 Prostatakrebspatienten gesammelt werden. Für die vorliegende Arbeit lagen zum Auswertungszeitpunkt im Februar 2009 verwertbare Nachsorgedaten von insgesamt 10.349 Patienten vor, die alle im Rahmen der initialen Therapie radikal prostatektomiert wurden. 99% der Patienten aus diesem Kollektiv wurden zwischen Juni 1993 und November 2008 operiert. Wie in 2.1.2 *Material und Methoden, Familiärer Status der Indexpatienten* beschrieben, wurden die Patienten anhand ihrer Familienanamnese in eine der drei Gruppen sporadisch, familiär oder hereditär eingeteilt. Unter den 10.349 Patienten fanden sich 6.968 (67,3%) sporadische, 2.509 (24,2%) familiäre und 872 (8,4%) hereditäre Fälle. Die sporadischen Patienten waren bei Diagnose im Durchschnitt 63,7 Jahre alt (Median: 64 Jahre), die familiären 62,8 (Median: 63 Jahre) und die hereditären 63,4 Jahre (Median: 64 Jahre). Die Nachbeobachtungszeit reichte von 3 Monaten bis zu 15,7 Jahren (vereinzelt darüber) und betrug im Median 5,04 Jahre (Durchschnitt: 5,36 Jahre). Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über das untersuchte Kollektiv und die Anzahl der Sterbefälle in den drei Patientengruppen.

**Tabelle 2: Sterblichkeit von 10.349 radikal prostatektomierten Prostatakarzinompatienten in Abhängigkeit von der Familienanamnese innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraumes von im Median 5,04 Jahren**

Status	n	n verstorben	n verstorben am PC
sporadisch	6.968	427 (7,1%)	220 (3,2%)
familiär	2.509	207 (8,3%)	118 (4,7%)
hereditär	872	132 (15,1%)	80 (9,2%)
<b>Gesamt</b>	<b>10.349</b>	<b>766 (7,4%)</b>	<b>418 (4,0%)</b>

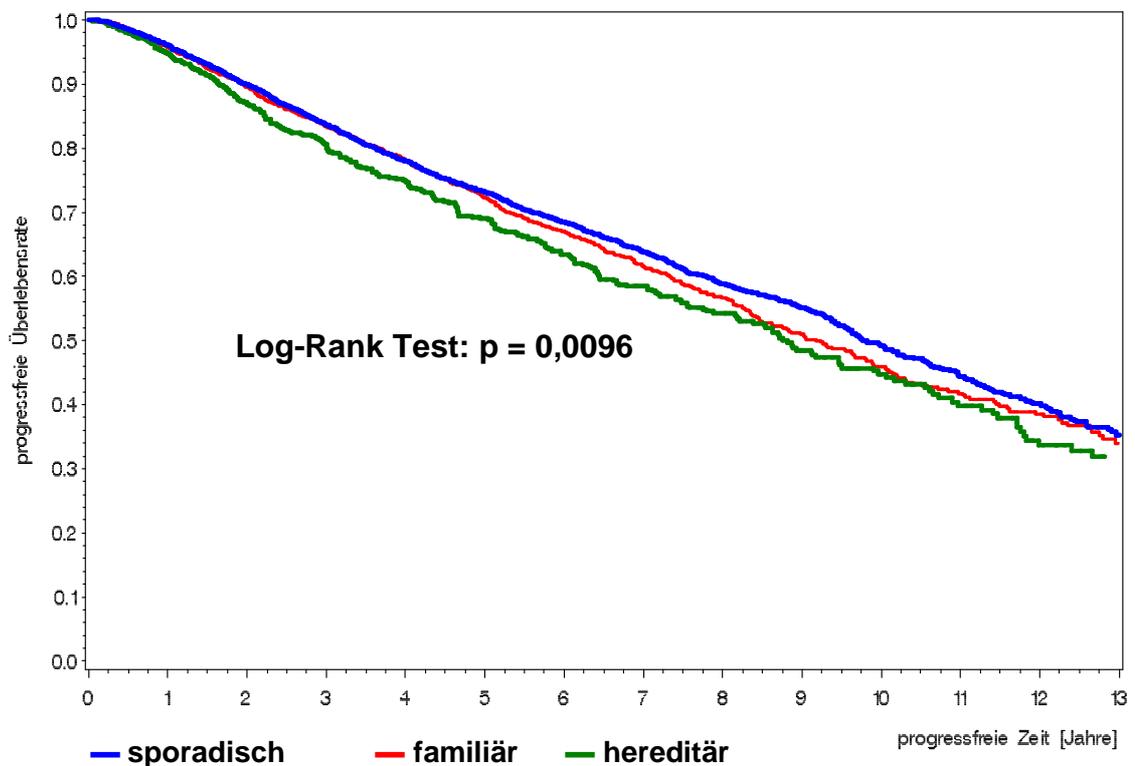
### 3.1 Progressfreies Überleben

In Tabelle 3 sind die progressfreien Überlebensraten nach radikaler Prostatektomie dargestellt. Nach fünf Jahren konnte bei 26,9% der sporadischen Patienten ein Progress der Prostatakreberkrankung nachgewiesen werden (Gesamt-PSA im Serum  $\geq 0,2$  ng/ml), bei den hereditären Patienten waren es 31,0%. Nach einem Beobachtungszeitraum von zehn Jahren konnte bereits bei 50,8% der sporadischen Patienten ein Progress festgestellt werden. Unter den hereditären waren zu diesem Zeitpunkt 55,3% der Patienten von einer Progression ihrer Kreberkrankung betroffen, also 4,5% mehr als unter den sporadischen Patienten. Die familiären Patienten befanden sich mit ihren progressfreien 5- und 10-Jahres-Überlebensraten zwischen den eben genannten Gruppen.

**Tabelle 3: Progressfreies Überleben von 10.349 Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit von der Familienanamnese**

Status	progressfreie Überlebensraten		95% - KI
sporadisch	5 Jahre	0,731	0,719 – 0,744
	10 Jahre	0,492	0,471 – 0,514
familiär	5 Jahre	0,723	0,702 – 0,743
	10 Jahre	0,460	0,425 – 0,493
hereditär	5 Jahre	0,690	0,655 – 0,722
	10 Jahre	0,447	0,399 – 0,494

Abbildung 2 zeigt die progressfreien Überlebenskurven. Die Kurve für das progressfreie Überleben der hereditären Patienten verläuft ab dem ersten Jahr nach Prostatektomie deutlich unter der Kurve der sporadisch Erkrankten (Log-Rank Test:  $p=0,0096$ ). Die Überlebenskurve der familiären Patienten pendelt in ihrem Verlauf zwischen den Kurven der hereditären und sporadischen Patienten.



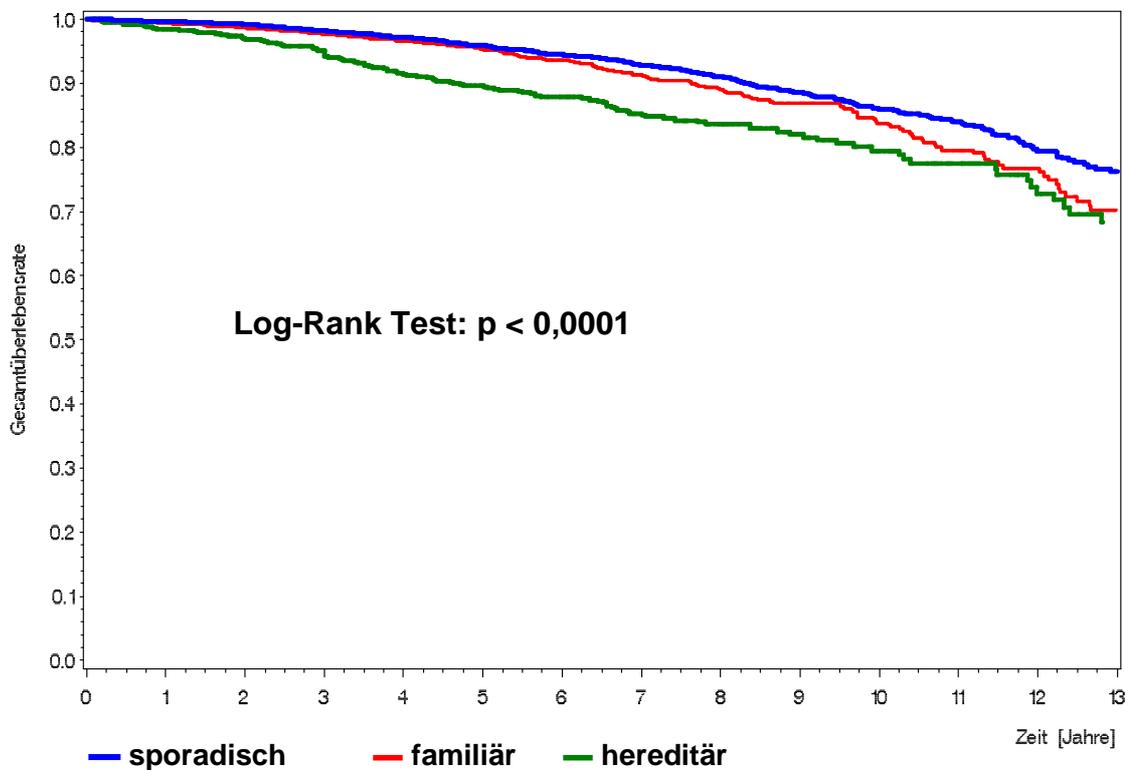
**Abbildung 2:** Das progressfreie Überleben von Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie zeigt deutliche Unterschiede zwischen sporadisch, familiär und hereditär Erkrankten

### 3.2 Gesamtüberleben

Bei den Raten für das Gesamtüberleben (Tabelle 4) waren die Unterschiede zwischen den Gruppen noch deutlicher als beim progressfreien Überleben. Nach fünf Jahren waren noch 96,0% der sporadischen Patienten am Leben, während die Gesamtüberlebensrate der hereditären Patienten zu diesem Zeitpunkt bei 89,7% lag. Zehn Jahre nach radikaler Prostatektomie betrug die Differenz der Gesamtüberlebensraten zwischen sporadisch (86,0%) und hereditär (79,5%) erkrankten Männern 6,5%. Die Gruppe der familiären Patienten nimmt auch beim Gesamtüberleben eine Stellung zwischen den sporadischen und hereditären Patienten ein.

**Tabelle 4: Gesamtüberleben von 10 349 Prostatakarzinompatienten nach Prostatektomie in Abhängigkeit von der Familienanamnese**

Status	Gesamtüberlebensraten		95% - KI
sporadisch	5 Jahre	0,960	0,953 – 0,965
	10 Jahre	0,860	0,843 – 0,876
familiär	5 Jahre	0,953	0,943 – 0,962
	10 Jahre	0,839	0,809 – 0,864
hereditär	5 Jahre	0,897	0,872 – 0,917
	10 Jahre	0,795	0,752 – 0,831



**Abbildung 3: Das Gesamtüberleben von Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie zeigt deutliche Unterschiede zwischen sporadisch, familiär und hereditär Erkrankten**

Diese Ergebnisse stellen sich auch bei den Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben dar (Abbildung 3). Die Überlebenskurve der hereditären Patienten trennt sich bereits ab dem dritten Monat nach Prostatektomie von der Kurve der sporadisch Erkrankten und verläuft dann konsequent deutlich darunter (Log-Rank Test:  $p < 0,0001$ ). Die Kurve der familiären Patienten nimmt auch hier einen Verlauf, der zwischen denen der anderen beiden Patientengruppen liegt.

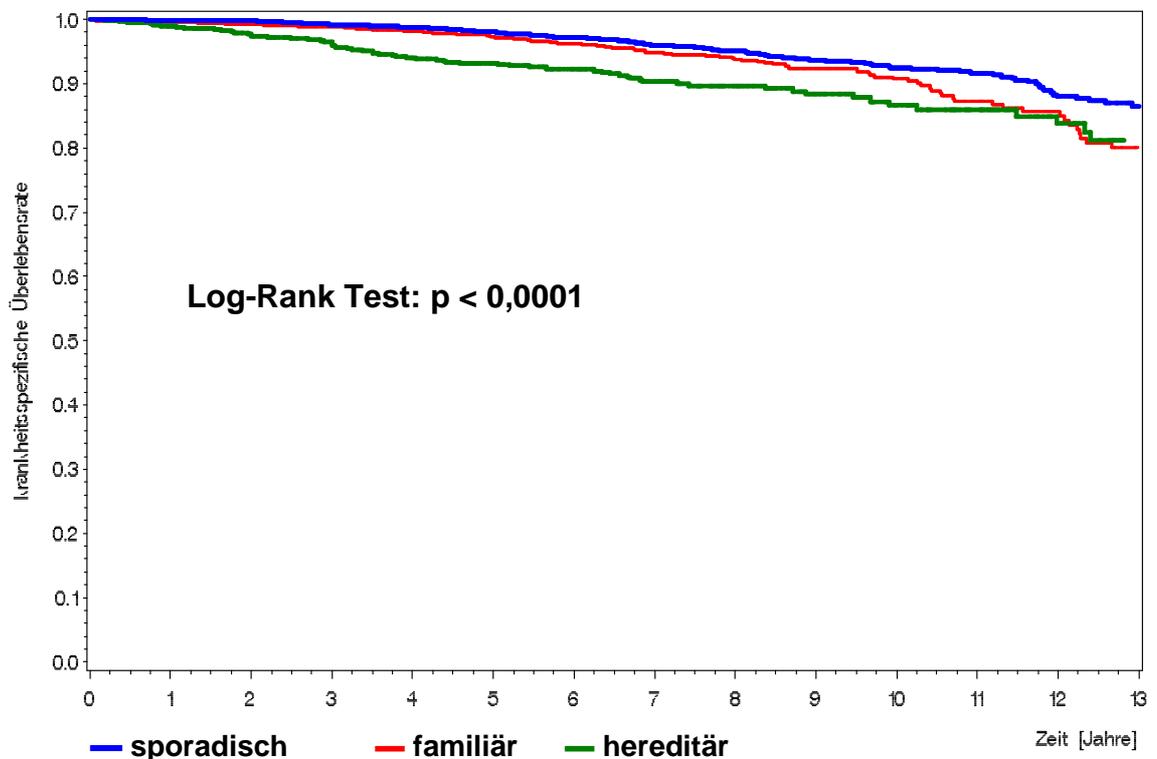
### **3.3 Karzinomspezifisches Überleben**

Die Analyse der Mortalitätsdaten des Patientenkollektivs bezüglich des karzinomspezifischen Überlebens (Tabelle 5) lieferte entsprechende Ergebnisse. Bereits nach fünf Jahren Follow-Up unterschieden sich die karzinomspezifischen Überlebensraten zwischen sporadisch (98%) und hereditär (93,2%) deutlich voneinander. Nach zehn Jahren Nachbeobachtung waren in der hereditären Gruppe 5,9% mehr Patienten an ihrer Krebserkrankung verstorben als in der Gruppe der sporadisch Erkrankten (karzinomspezifische 10-Jahres-Überlebensraten: 86,6% vs. 92,5%).

Die karzinomspezifischen Überlebenskurven für die sporadischen, familiären und hereditären Patienten im untersuchten Kollektiv sind in Abbildung 4 dargestellt. Die hereditären Patienten hatten über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum ein geringeres karzinomspezifisches Überleben als die sporadisch Erkrankten, auch hier verläuft die Kurve der hereditären Patienten weitestgehend unter denen der sporadischen und familiären Patienten (Log-Rank Test:  $p < 0,0001$ ).

**Tabelle 5: Karzinomspezifisches Überleben von 10.349 Prostatakarzinompatienten nach Prostatektomie in Abhängigkeit von der Familienanamnese**

Status	Überlebensraten		95% - KI
sporadisch	5 Jahre	0,980	0,976 – 0,984
	10 Jahre	0,925	0,911 – 0,937
familiär	5 Jahre	0,974	0,965 – 0,980
	10 Jahre	0,908	0,883 – 0,927
hereditär	5 Jahre	0,932	0,911 – 0,948
	10 Jahre	0,866	0,827 – 0,897



**Abbildung 4: Das karzinomspezifische Überleben von Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie zeigt deutliche Unterschiede zwischen sporadisch, familiär und hereditär Erkrankten**

## **4. Diskussion**

Die hier vorliegende Arbeit ist mit einem Patientenkollektiv von 10.349 Prostatakarzinompatienten die bisher größte deutsche Untersuchung zum Langzeitüberleben nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit von der Familienanamnese. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum für alle Patienten betrug 5,04 Jahre. Untersucht wurden progressfreies Überleben, Gesamt- und karzinomspezifisches Überleben von 6.968 sporadisch, 2.509 familiär und 872 hereditär erkrankten Prostatakarzinompatienten, wobei die hereditär betroffenen Patienten jeweils die geringsten 5- und 10-Jahres-Raten erreichten.

### ***4.1 Progressfreies Überleben***

In der hier vorliegenden Arbeit wurden über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 5,04 Jahren für alle drei untersuchten Patientengruppen (Männer mit sporadischem, familiärem und hereditärem Prostatakarzinom) Kaplan-Meier-Kurven für das progressfreie Überleben erstellt. Die Kurvenverläufe unterscheiden sich deutlich voneinander (Log-Rank Test:  $p=0,0096$ ). Den ungünstigsten Verlauf nimmt dabei die Kurve für das progressfreie Überleben der hereditär am Prostatakarzinom erkrankten Patienten.

Es wurden einige Studien veröffentlicht, die sich mit der Frage auseinandersetzten, ob die Familienanamnese einen Einfluss auf das progressfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie hat.

1997 veröffentlichten Kupelian et al. [38] eine Studie, in der die Daten von 529 Prostatakarzinompatienten untersucht wurden, die sich alle einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten. Die Patienten wurden in familiär ( $n=65$ , mindestens ein erstgradig Verwandter mit Prostatakarzinom) und nicht familiär betroffen ( $n=464$ ) eingeteilt und im Median 30 Monate lang nachbeobachtet. Als Progress der Karzinomerkrankung galt ein Serum-PSA-Wert von  $\geq 0,2$  ng/ml. In vorliegender Arbeit wurde ein Progress ebenso definiert. Die

Arbeitsgruppe um Kupelian [38] berechnete progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensraten von 46% für die familiär betroffenen und 66% für die nicht familiär betroffenen Patienten. Sie erstellten Kaplan-Meier-Kurven für das progressfreie Überleben und bestätigten den Unterschied mit dem Log-Rank Test ( $p=0,001$ ). Dieser Einfluss der Familienanamnese auf das progressfreie Überleben war unabhängig von histopathologischen Faktoren des Prostatakarzinoms.

Einige Monate zuvor publizierte die Arbeitsgruppe um Kupelian [39] eine ähnliche Untersuchung. Sie rekrutierten 1.038 Prostatakrebspatienten, die entweder mit Bestrahlung oder radikaler Prostatektomie behandelt wurden. Es wurden progressfreie Überlebensraten nach 3 und 5 Jahren berechnet, wobei wieder ein Serum-PSA-Wert von  $\geq 0,2$  ng/ml als Progress gewertet wurde. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 26 Monate nach Therapie. Die progressfreien 3-Jahres-Überlebensraten betragen 72% für Patienten mit negativer Familienanamnese ( $n=928$ ) und 52% für Patienten mit positiver Familienanamnese ( $n=110$ , mindestens ein erstgradig Verwandter mit Prostatakarzinom). Nach 5 Jahren waren von den Patienten mit negativer Familienanamnese noch 52% und von den Patienten mit positiver Familienanamnese noch 29% progressfrei (Log-Rank Test  $p<0,001$ ). Der Unterschied erwies sich als unabhängig von Therapieregime (Radiatio vs. Prostatektomie) oder histopathologischen Faktoren.

Vorliegende Arbeit liefert vergleichbare Ergebnisse. Auch hier ließen sich für die hereditären und familiären Patienten geringere 5-Jahres-Überlebensraten beobachten als für die sporadisch erkrankten Patienten. Sie betragen 73,1% für die sporadischen, 72,3% für die familiären und 69,0% für die hereditären Patienten. Diese Zahlen liegen etwas über denen der beschriebenen Studien [38, 39]. Kupelian et al. schlossen jeweils Patienten ein, die zwischen 1987 und 1996 therapiert wurden, während in der hier vorliegenden Arbeit lediglich Daten von Patienten untersucht wurden, von denen 99% zwischen 1993 und 2008 operiert wurden. Die Prognose des Prostatakarzinoms hat sich durch bessere Therapien und diagnostische Möglichkeiten in den letzten Jahren ständig verbessert [7, 21].

In einer weiteren, aktuelleren Veröffentlichung konnten Kupelian et al. [40] die Ergebnisse aus ihren früheren Arbeiten nicht ohne weiteres bestätigen. Die

Arbeitsgruppe publizierte 2006 eine Untersuchung von 4.112 Prostatakarzinompatienten, die sich zwischen 1986 und 2002 entweder einer Bestrahlungstherapie oder einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten. 659 Patienten (16%) hatten eine positive Familienanamnese (mindestens ein erstgradig Verwandter mit Prostatakarzinom), bei 3.453 Patienten (84%) war die Familienanamnese negativ. Es wurden die progressfreien Überlebensraten nach 10 Jahren für zwei Behandlungszeiträume untersucht (1986 bis 1992 und 1993 bis 2002). Dadurch wollten die Autoren erkennen, ob das ab Anfang der 90er Jahre vermehrt in Anspruch genommene PSA-Screening [18] einen Effekt auf das progressfreie Überleben hat. Vor 1993 betragen die progressfreien 10-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit positiver Familienanamnese 34%, für Patienten mit negativer Familienanamnese 45% ( $p=0,015$ ). Im Behandlungszeitraum bis 2002 betragen sie für Patienten mit positiver Familienanamnese 67%, für Patienten mit negativer Familienanamnese 61%. ( $p=0,54$ ). Die Autoren konnten die Familienanamnese für die Zeit vor 1993 als einen negativen prognostischen Faktor identifizieren (Hazard Ratio: 1,43,  $p=0,038$ ). Für den Behandlungszeitraum ab 1993 konnte eine Multivariationsanalyse keinen Zusammenhang zwischen Familienanamnese und progressfreiem Überleben bestätigen ( $p=0,89$ ). Die Bereitschaft, an PSA-Screening- und Vorsorgeuntersuchungen teilzunehmen, ist laut Autoren für Männer mit positiver Familienanamnese höher einzuschätzen als für Männer mit negativer Familienanamnese. Aufgrund dessen und als Folge von besseren Therapien schätzen die Autoren den Einfluss der Familienanamnese auf das progressfreie Überleben nur noch als minimal ein. Mit dieser Studie [40] relativierten Kupelian et al. ihre Aussagen aus den Veröffentlichungen von 1997 [38, 39].

Zahlreiche andere Autoren [3, 8, 30, 42, 61, 66-68] kamen in ihren Veröffentlichungen ebenso zu dem Schluss, dass es bezüglich des progressfreien Überlebens keine Unterschiede zwischen sporadisch, familiär und hereditär erkrankten Prostatakarzinompatienten gibt.

Roehl et al. [66] publizierten 2006 eine Arbeit, in der sie die Nachsorgedaten von 1.186 Prostatakarzinompatienten analysierten, die sich alle einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten. Das Patientenkollektiv wurde unter anderem in sporadisch (n=135) und hereditär (n=104) erkrankte Patienten und Patienten aus Hochrisikofamilien (n=36, entweder drei Brüder betroffen, zwei Brüder und Vater betroffen, oder zwei Brüder und ein Sohn betroffen) eingeteilt. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 40 Monate. Die Arbeitsgruppe errechnete progressfreie 7-Jahres-Überlebensraten von 81% für die sporadischen und 72% für die hereditären Patienten. Für die Patienten aus Hochrisikofamilien betrug das progressfreie 7-Jahres-Überleben 81%. Die Unterschiede erwiesen sich als statistisch nicht signifikant ( $p=0,3$ ). Im Vergleich zu Roehl und Mitarbeitern [66] ist das Patientenkollektiv jedoch in vorliegender Studie in etwa dreimal so groß (n=10.349) und die unterschiedlichen Verläufe der Kurven für das progressfreie Überleben wurden hier mit dem Log-Rank Test bestätigt ( $p=0,0069$ ). Dieser ist aufgrund der Größe des Patientenkollektivs als sehr aussagekräftig einzuschätzen.

Siddiqui et al. [71] untersuchten 2006 ebenfalls das progressfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit von der Familienanamnese. Die Arbeitsgruppe teilte 3.560 Prostatakrebspatienten in hereditär (4%, n=133) [13], familiär (24%, n=865) und sporadisch (72,3%, n=2.562) betroffen ein. Die Patientendaten stammten aus dem Prostatektomieregister der Mayo Clinic in Rochester, Minnesota. Die Familienanamnesen wurden, analog zur vorliegenden Arbeit, mittels Fragebögen erhoben. Ein Progress wurde definiert als Serum-PSA Anstieg auf 0,4 ng/ml oder darüber. Die Unterschiede im progressfreien 10-Jahres-Überleben waren laut den Autoren mit 60,3%, 60,9% und 63,5% für die sporadischen, familiären und hereditären Patienten statistisch nicht signifikant ( $p=0,9$ ).

Lee et al. [42] (2005) unterteilten ein Kollektiv von 557 am Prostatakarzinom erkrankten Männern in Patienten mit positiver Familienanamnese (mindestens ein erstgradig Verwandter mit Prostatakarzinom) und Patienten mit negativer Familienanamnese. Die progressfreien Überlebensraten betrugen nach 5 Jahren 86% für die Patienten mit positiver Familienanamnese und 80% für die Patienten mit negativer Familienanamnese, nach 10 Jahren lagen sie bei 73%

für die Patienten mit positiver und bei 66% für die Patienten mit negativer Familienanamnese ( $p=0,01$ ).

Der Trend zu höheren progressfreien Überlebensraten für familiäre im Vergleich zu sporadischen Patienten zeigte sich in mehreren Arbeiten [42, 67, 71]. Die Autoren um Lee [42] begründen dies damit, dass Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese in einem früheren Krankheitsstadium diagnostiziert werden [4, 35, 51], was sich prognostisch günstig auf die progressfreien Überlebensraten auswirkt. Deshalb liegen die 10-Jahres-Raten in den beschriebenen Arbeiten [42, 71] auch etwas über denen in vorliegender Studie. Hier liegen die progressfreien 10-Jahres-Raten bei 49,2%, 46,0% und 44,7% für die sporadischen, familiären und hereditären Patienten. Bei der Arbeit von Siddiqui et al. [71] kommt hinzu, dass alle Probanden in einem Zentrum für Urologie operiert wurden, was eine konstante Operationsqualität gewährleistet. In die vorliegende Arbeit wurden Patienten aus dem gesamten deutschen Bundesgebiet eingeschlossen. Des Weiteren haben bei Siddiqui et al. [71] ca. 6% der Patienten einen Gleason Score von  $>8$ . Dieser Anteil ist im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit höher einzuschätzen [61]. Der Gleason Score gilt als ein maßgebliches Kriterium für die Aggressivität eines Prostatakarzinoms und hat somit auch Einfluss auf das progressfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie [37, 62]. Außerdem wurde in der vorliegenden Arbeit ein PSA-Anstieg  $\geq 0,2$  ng/ml als Krankheitsprogress gewertet, Siddiqui et al. definierten einen Progress erst ab einem Serum-PSA-Wert von 0,4 ng/ml.

Sacco et al. [68] publizierten 2005 eine Arbeit, die das progressfreie Überleben von 606 radikal prostatektomierten Patienten abhängig von ihrer Familienanamnese untersuchte. Die 530 sporadisch erkrankten und 76 nicht sporadisch erkrankten Patienten (mindestens ein zusätzlich am Prostatakarzinom erkrankter Familienangehöriger), wurden alle in der Universitätsklinik Padua operiert und im Durchschnitt 6,4 Jahre lang nachbeobachtet. Sacco et al. [68] konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied im progressfreien Überleben zwischen sporadisch und nicht sporadisch Erkrankten feststellen (Log-Rank Test  $p=0,22$ ). Wie die anderen bisher beschriebenen Studien untersuchten auch Sacco et al. [68] ein deutlich

kleineres Patientenkollektiv als vorliegende Arbeit, was die fehlende Signifikanz in statistischen Tests erklären kann. Hinzu kommt, dass Sacco et al. [68] bei der Untersuchung des progressfreien Überlebens nicht zwischen sporadisch, familiär und hereditär unterschieden und einen PSA-Wert  $\geq 0,4$  ng/ml als Krankheitsprogress werteten.

In zwei deutschen Arbeiten aus den Jahren 2003 [61] und 2006 [30] konnten ebenfalls keine Unterschiede im progressfreien Überleben zwischen sporadisch, familiär und hereditär am Prostatakarzinom erkrankten Männern gefunden werden. Paiss et al. [61] publizierten 2003 eine Studie, die Daten von insgesamt 463 Prostatakarzinompatienten untersuchte. Die 129 hereditären Patienten unterschieden sich im progressfreien Überleben nicht von den 334 sporadischen Patienten. Überlebensraten wurden nicht veröffentlicht. In der 2006 von Herkommer et al. [30] publizierten Arbeit wurden 685 Patienten mit einem Diagnosealter  $\leq 55$  Jahren in sporadisch ( $n=463$ ), familiär ( $n=174$ ) und hereditär ( $n=48$ ) eingeteilt. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 31,5 Monaten. Die 5-Jahres-Überlebensraten lagen für die sporadischen, familiären und hereditären Patienten bei 64%, 67% und 73%. Die Unterschiede zwischen den Gruppen erreichten keine Signifikanz ( $\chi^2$  – Test:  $p=0,368$ ).

Beiden Arbeitsgruppen stand die Datenbank des nationalen Forschungsprojekts „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ zur Verfügung. In der vorliegenden Arbeit konnten die Daten derselben Datenbank genutzt werden (*2.1 Material und Methoden, Nationales Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“*). Inzwischen wurde die Datenbank jedoch erheblich erweitert, sodass die Daten eines viel größeren Patientenkollektivs zur Auswertung vorlagen. Hinzu kommt, dass Herkommer et al. [30] nur Patienten mit einem Diagnosealter  $\leq 55$  Jahre einschlossen, was die Vergleichbarkeit mit vorliegender Arbeit stark einschränkt. Die progressfreien 5-Jahres-Überlebensraten der vorliegenden Untersuchung entsprechen denen der Arbeit von Herkommer et al. [30].

Eine weitere Arbeit, die sich mit dem progressfreien Überleben nach radikaler Prostatektomie von jungen Patienten beschäftigt, wurde 2006 von Rouprêt et al. [67] veröffentlicht. Das relativ kleine Kollektiv von 110 Patienten (Alter bei

Diagnose  $\leq$  50 Jahre) wurde in sporadisch (n=15), familiär (n=37) und hereditär (n=58) eingeteilt. Insgesamt 85 Patienten hatten sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Bei dieser Arbeit fällt ein sehr hoher Anteil an familiären und hereditären Karzinomen auf, knapp 50% der eingeschlossenen Patienten hatten eine positive Familienanamnese. Verglichen mit sporadisch auftretenden Prostatakarzinomen sind die Patienten mit familiären Tumoren deutlich jünger [9, 12, 57, 75], was den hohen Anteil an familiären und hereditären Patienten im sehr jungen Kollektiv von Rouprêt et al. [67] erklärt. Die progressfreien 5-Jahres-Überlebensraten betragen 80%, 85% und 93% für sporadische, familiäre und hereditäre Patienten. Die relativ hohen Raten erklären sich, wie schon bei den Arbeiten von Lee et al. und Siddiqui et al. beschrieben [42, 71], durch die prognostisch günstigeren, frühen Diagnosestadien der Prostatakarzinome bei familiär betroffenen Patienten. Die Arbeit von Roupret et al. [67] ist also nicht mit der vorliegenden vergleichbar. Das Kollektiv aus der vorliegenden Arbeit repräsentiert einen alle Altersklassen umspannenden Querschnitt der am Prostatakarzinom erkrankten, prostatektomierten Männer in Deutschland.

#### **4.2 Gesamtüberleben**

Jeldres et al. [36] publizierten im Februar 2009 eine Studie, in der das Gesamtüberleben von 9.687 radikal prostatektomierten Patienten unabhängig von der Familienanamnese untersucht wurde. Alle Männer lebten zur Zeit der Operation und während des Follow-Ups von im Median 7,2 Jahren in der Provinz Quebec in Kanada und wurden zwischen Januar 1989 und Dezember 2000 operiert. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten dieses Kollektivs betragen 90,7% und 75,3%. Diese Ergebnisse sind durchaus mit denen aus vorliegender Studie vergleichbar, in der die 5-Jahres-Überlebensraten bei den sporadischen Patienten 96,0% und bei den hereditären Patienten 89,7% betragen. Die 10-Jahres-Überlebensraten lagen in vorliegender Arbeit bei 86,0% für die sporadisch Erkrankten und bei 79,5% für die hereditär Betroffenen.

Eine etwas ältere, 1994 von Zincke et al. [86] veröffentlichte Arbeit beschäftigte sich ebenfalls mit dem Langzeitüberleben nach radikaler Prostatektomie. Auch

in dieser Studie wurde die Familienanamnese nicht berücksichtigt. Das Patientenkollektiv war mit 3.170 Patienten deutlich kleiner als in der vorliegenden Arbeit (10.349 Patienten). Das 10-Jahres-Gesamtüberleben nach radikaler Prostatektomie betrug in der Arbeit von Zincke und Kollegen 75% [86], d.h. es liegt 4,5 Prozentpunkte unter dem 10-Jahres-Überleben der hereditären Patienten in vorliegender Arbeit. Allerdings wurden in eben beschriebener Studie alle Patienten vor 1991 operiert, während in vorliegender Studie 99% der Prostatektomien zwischen 1993 und 2008 durchgeführt wurden. Die Prognose des Prostatakarzinoms hat sich in den letzten Jahren konsequent verbessert [7, 21]. Die Vergleichbarkeit wird außerdem durch das viel kleinere Patientenkollektiv eingeschränkt.

Zwei etwas ältere Studien der Arbeitsgruppen um Bratt [9] und Grönberg [26] verglichen das Gesamtüberleben von Prostatakarzinompatienten abhängig von der Familienanamnese, wählten ihr Patientenkollektiv allerdings unabhängig von der Therapie.

Bratt et al. [9] verglichen 2002 in ihrer Arbeit 201 Prostatakarzinompatienten, die alle die Hereditätskriterien nach Carter et al. [13] erfüllten, mit 402 zufällig aus dem nationalen schwedischen Krebsregister ausgewählten, ebenfalls am Prostatakarzinom erkrankten Kontrollpatienten. Die Familienanamnesen der Patienten aus der Kontrollgruppe waren nicht bekannt. Die Arbeitsgruppe um Bratt [9] konnte keinen Unterschied zwischen den Gesamtüberlebenskurven von hereditären und Kontrollpatienten feststellen. In vorliegender Studie unterschieden sich die Überlebenskurven der sporadischen, familiären und hereditären Patienten deutlich voneinander, wobei die Hereditären während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums das geringere Gesamtüberleben zeigten. Allerdings stand Bratt und Mitarbeitern [9] im Vergleich zu vorliegender Arbeit nur ein sehr kleines Kollektiv zur Verfügung (n= 603 vs. n=10.349), fast zwei Drittel der hereditären Patienten (126) wurden vor 1990 diagnostiziert und nur 12 dieser 126 Patienten wurden mit kurativem Ansatz therapiert. Dies kann eine Erklärung für den relativ großen Anteil der insgesamt während des Beobachtungszeitraums verstorbenen hereditären Patienten (102, also etwa 51%) sein. Darüber hinaus wurden in der Arbeit von Bratt et al. [9] die Überlebenszeiten von hereditär erkrankten Patienten mit

denen einer Kontrollgruppe verglichen, bei der die Familienanamnese nicht bekannt war. Diese Kontrollgruppe entspricht also eher einem am Prostatakarzinom erkrankten Querschnitt der schwedischen Bevölkerung. In vorliegender Arbeit wurden alle 10.349 Patienten mit einer radikalen Prostatektomie als primär kurativem Ansatz therapiert, 99% von ihnen nach 1993, was die drei Gruppen sporadisch, familiär und hereditär besser vergleichbar macht. Weitere Unterschiede zur vorliegenden Arbeit sind die bei Bratt et al. [9] relativ kurzen Nachbeobachtungszeiten von im Median 4,1 Jahren für die hereditären Patienten bzw. 4,4 Jahren für die Kontrollgruppe (Median >5 Jahre in vorliegender Arbeit).

In einer 1998 veröffentlichten Arbeit untersuchten Grönberg und Mitarbeiter [26] familiär erkrankte Prostatakrebspatienten im Hinblick auf das Gesamtüberleben. Dazu unterteilten sie eine Kohorte von 5.402 erkrankten Vätern in eine familiäre Gruppe (n=249, Söhne ebenfalls am Prostatakarzinom erkrankt) und in eine sporadische Gruppe (n=2.667, Söhne nicht am Prostatakarzinom erkrankt). Väter ohne Söhne wurden ausgeschlossen. Die 302 erkrankten Söhne bildeten die zweite Kohorte und wurden anhand ihrer Familienanamnese entweder als hereditär oder als familiär betroffen bezeichnet. Grönberg et al. [26] orientierten sich im Unterschied zur vorliegenden Arbeit nicht an den 1993 von Carter et al. [13] beschriebenen Hereditätskriterien. Sie legten in zwei unterschiedlichen Analysen zu den Mortalitätsdaten der Söhne jeweils unterschiedliche Definitionen für hereditär und familiär zugrunde. Die Arbeitsgruppe bezeichnete die Söhne als hereditär erkrankt, wenn mindestens 3 Prostatakarzinomfälle in der Familie vorlagen (n=46) oder deren Väter bei Diagnose unter 70 Jahre alt waren (n=37). Als familiär betroffen wurden die Söhne bezeichnet, in deren Familien lediglich zwei Prostatakarzinomfälle bekannt waren (n=258) bzw. deren Väter bei Diagnose älter als 70 Jahre waren (n=277). Als Kontrollgruppe für die zweite Kohorte dienten 1.520 zufällig aus dem schwedischen Krebsregister ausgewählte Prostatakarzinompatienten. Grönberg et al. [26] verglichen nun die Überlebenskurven der familiär erkrankten Väter mit der Kurve der sporadisch erkrankten Väter und die Überlebenskurven der hereditär bzw. familiär erkrankten Söhne mit der Kurve der zufällig ausgewählten Kontrollpatienten. Statistisch signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben

konnten bei keiner der Analysen beobachtet werden. Vorliegende Studie verwendet die international anerkannten Hereditätskriterien nach Carter et al. [13], um zwischen sporadisch, familiär und hereditär zu unterscheiden. Danach ist ein Prostatakarzinom erst dann hereditären Ursprungs, wenn die drei Prostatakarzinomfälle in einer Familie bei erstgradig Verwandten vorliegen oder - wenn lediglich zwei Fälle in einer Familie vorliegen - das Erkrankungsalter unter 56 Jahren liegt. Außerdem war auch bei dieser schwedischen Arbeit das Patientenkollektiv deutlich kleiner als in der vorliegenden Studie (n=10.349) und die Therapie der Patienten nicht bekannt. Überlebensraten wurden von der Arbeitsgruppe um Grönberg [26] nicht veröffentlicht.

In vorliegender Arbeit konnte an einem sehr großen Patientenkollektiv beobachtet werden, dass der Erkrankungsstatus (sporadisch, familiär oder hereditär am Prostatakarzinom erkrankt) ein unterschiedliches Gesamtüberleben nach radikaler Prostatektomie zur Folge hat. So zeigte sich bei den Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben der deutlich günstigste Kurvenverlauf für die sporadische erkrankten Patienten (Log-Rank Test:  $p < 0,0001$ ).

Auch Sacco et al. [68] konnten in ihrer oben bereits beschriebenen Studie keinen signifikanten Unterschied im karzinomspezifischen Überleben zwischen den 530 sporadisch und 76 nicht sporadisch (mindestens ein zusätzlich am Prostatakarzinom erkrankter Familienangehöriger) erkrankten Patienten feststellen (Log-Rank Test  $p = 0,24$ ). Sacco et al. [68] untersuchten auch beim karzinomspezifischen Überleben lediglich familiär und nicht familiär erkrankte Patienten. Die fehlende statistische Signifikanz kann durchaus im relativ kleinen Patientenkollektiv begründet sein.

### ***4.3 Karzinomspezifisches Überleben***

Grönberg et al. [26] untersuchten 1998 ihr oben ausführlich beschriebenes Kollektiv mit 2.916 Prostatakrebspatienten auch im Hinblick auf das

karzinomspezifische Überleben. Laut den Autoren waren die Unterschiede in den Verläufen der karzinomspezifischen Überlebenskurven nicht signifikant. In der ebenfalls im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Arbeit aus dem Jahr 2002 verglichen Bratt und Mitarbeiter [9] auch das karzinomspezifische Überleben ihres hereditären Patientenkollektivs (n=201) mit dem der zufällig ausgewählten Kontrollgruppe (n=402). Auch hier ließ sich kein Unterschied feststellen. Der Grund für den großen Anteil an karzinomspezifischen Todesfällen während der Nachbeobachtungszeit in der Arbeit von Bratt et al. [9] (>37%) liegt wohl in der geringen Anzahl an primär mit kurativem Ansatz behandelten Patienten. Bei einer Subgruppenanalyse wurden von den hereditären Patienten nur diejenigen eingeschlossen, die bei Diagnose jünger als 65 Jahre alt waren. Beim Vergleich dieser 49 Patienten mit 98 wiederum zufällig aus dem schwedischen Krebsregister ausgewählten Kontrollpatienten ergab sich ein günstigerer Kurvenverlauf für das karzinomspezifische Überleben der Kontrollpatienten. Ein Unterschied, der jedoch als statistisch nicht signifikant beschrieben wurde. Allerdings war auch bei dieser Subgruppenanalyse von Bratt et al. [9] das Patientenkollektiv mit n=49 bzw. n=98 im Vergleich zu vorliegender Arbeit (n>10.000) sehr viel kleiner. Darüber hinaus verglichen Bratt und ihre Mitarbeiter [9] ihre Patienten, wie schon im vorangegangenen Kapitel angeführt, mit einer Kontrollgruppe aus der schwedischen Bevölkerung, bei der die Familienanamnese nicht bekannt war.

In vorliegender Arbeit konnte erstmals an einem Patientenkollektiv dieser Größe (n=10.349) das karzinomspezifische Überleben nach Prostatektomie, abhängig von der Familienanamnese untersucht werden. Die Unterschiede zwischen den sporadisch, familiär und hereditär betroffenen Patienten im Bezug auf ihr karzinomspezifisches Langzeitüberleben wurden mit dem Log-Rank Test bestätigt ( $p < 0,0001$ ).

Sacco et al. [68] verglichen in ihrer bereits oben beschriebenen Arbeit das karzinomspezifische Überleben der 530 sporadisch erkrankten Patienten mit dem der 76 nicht sporadisch erkrankten Prostatakarzinompatienten (mindestens ein erkrankter Familienangehöriger). Ein Unterschied zwischen den erstellten Überlebenskurven ließ sich nicht feststellen. Auch bei der Arbeit

von Sacco et al. [68] muss das sehr kleine Patientenkollektiv als limitierender Faktor genannt werden.

Hinsichtlich des karzinomspezifischen Überlebens am besten mit der vorliegenden Studie vergleichbar ist die 2006 von Siddiqui und Mitarbeitern [71] publizierte Arbeit. Es ergaben sich karzinomspezifische 10-Jahres-Überlebensraten von 97,3% (95%-KI: 96,7 – 98,0) für die 2.562 sporadischen, 97,9% (95%-KI: 96,9 – 98,9) für die 865 familiären und 95,6% (95%-KI: 92,3 – 99,5) für die 133 hereditären Patienten. Die Unterschiede zwischen den karzinomspezifischen Überlebenskurven der drei Patientengruppen wurden von den Autoren als statistisch nicht signifikant beschrieben. In vorliegender Studie waren die Patientenzahlen in den drei Gruppen sporadisch (n=6.968), familiär (n=2.509) und hereditär (n=872) deutlich größer, wodurch die Unterschiede zwischen den Gruppen statistisch besser dargestellt werden können. Die karzinomspezifischen 10-Jahres-Überlebensraten liegen in vorliegender Arbeit mit 92,5% für die sporadischen, 90,8% für die familiären und 86,6% für die hereditären Patienten etwas unter den Raten von Siddiqui et al [71]. Dies hat mehrere Gründe. Siddiqui et al. [71] standen lediglich die Patientendaten aus der Mayo Clinic in Rochester, Minnesota zur Verfügung. Die Mayo Clinic ist ein Zentrum für die Durchführung von radikalen Prostatektomien, was eine gleichbleibende OP-Qualität gewährleistet. Die Prostatektomien in vorliegender Studie indes wurden deutschlandweit von verschiedenen Ärzten durchgeführt. Ein weiterer Grund für die geringeren karzinomspezifischen Überlebensraten in vorliegender Arbeit liegt am größeren Anteil höhergradiger Tumoren. Der Gleason Score gilt als ein maßgebliches Kriterium für die Aggressivität eines Prostatakarzinoms und hat somit auch Einfluss auf die Prognose der Erkrankung. In der Arbeit von Siddiqui et al. [71] haben ca. 6% der Patienten einen Gleason Score von >8. Dieser Anteil ist im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit höher einzuschätzen [61].

Die Ergebnisse aus vorliegender Studie liefern deutliche Hinweise, dass die Wahrscheinlichkeit, früher an den Folgen eines Prostatakarzinoms zu sterben, für Patienten mit positiver Familienanamnese größer ist, als für sporadisch Erkrankte. Die im Folgenden beschriebenen Studien unterstützen die These,

dass die Familienanamnese einen Einfluss auf die karzinomspezifische Überlebenszeit hat.

2007 untersuchten Lindström et al. [45] die Daten von 1.304 Familien, in denen jeweils Vater und Sohn am Prostatakarzinom erkrankt waren. Sie erstellten jeweils 5-Jahres-Überlebenskurven für die Söhne, deren Väter binnen 10 Jahren nach Erstdiagnose an den Folgen des Prostatakarzinoms starben, und für die Söhne, deren Väter länger als 10 Jahre überlebten. Die Kurve der Söhne, deren Väter nach 10 Jahren noch am Leben waren, zeigt dabei einen deutlich günstigeren Verlauf (Log-Rank Test:  $p=0,05$ ).

Hemminki et al. [28] veröffentlichten 2008 eine Studie, die ebenfalls die Konkordanz des karzinomspezifischen Überlebens von am Prostatakrebs erkrankten Vater/Sohn-Paaren untersucht. Die Studie schloss 610 Söhne von 609 Vätern ein, die jeweils beide am Prostatakrebs erkrankt waren. Die Autoren zeigten mittels Hazard Ratios, dass das Risiko für die Söhne, an ihrer Erkrankung zu sterben, umso größer wird, je kürzer die karzinomspezifische Überlebensdauer der Väter ist.

Beide Studien [28, 45] unterscheiden sich sowohl in Fragestellung als auch im Aufbau von der vorliegenden Arbeit. So untersuchten sowohl Lindström et al. [45], als auch Hemminki et al. [28] lediglich am Prostatakarzinom erkrankte Vater/Sohn-Paare. Vorliegende Arbeit hingegen untersucht einen großen, am Prostatakarzinom erkrankten, prostatektomierten Bevölkerungsquerschnitt in Deutschland und vergleicht das karzinomspezifische Überleben von hereditär, familiär und sporadisch erkrankten Patienten. Die Untersuchungen der Arbeitsgruppen um Lindström und Hemminki [28, 45] geben jedoch Grund zur Annahme, dass der Tumoraggressivität und dem Krankheitsverlauf beim Prostatakarzinom eine erbliche Komponente zugrunde liegt. Das geringere karzinomspezifische Überleben der familiären und hereditären Patienten im Vergleich zu den sporadischen Patienten in vorliegender Studie unterstützt diese These.

Auch Rodriguez et al. [64] zeigten in einer 1997 publizierten Arbeit einen Zusammenhang zwischen positiver Familienanamnese und dem Risiko, an einem Prostatakarzinom zu versterben. In der prospektiven Studie wurden 481.011 Männer rekrutiert, alle ohne Krebsdiagnose in der Anamnese. Nach 9 Jahren Follow-Up waren 1.922 Männer aufgrund eines Prostatakarzinoms

verstorben. Es zeigte sich, dass eine positive Familienanamnese bezüglich des Prostatakarzinoms mit einem erhöhtem Risiko in Zusammenhang steht, an einem Prostatakarzinom zu versterben (Relatives Risiko RR=1,60, 95%-KI: 1,31 – 1,97). Das Risiko für einen prostatakarzinomspezifischen Tod war sogar um mehr als das Dreifache erhöht, wenn zwei oder mehr Familienmitglieder an einem Prostatakarzinom erkrankt waren (RR=3,19, 95%-KI: 1,51 – 6,71). Für Männer, bei deren Verwandten vor dem 65. Lebensjahr ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde, war das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu versterben größer (RR=2,03, 95% - KI: 1,33 – 3,09) als für Männer, deren Verwandte bei Diagnose älter waren (RR=1,50, 95%-KI: 1,17 – 1,91).

#### **4.4 Resümee**

Die Ergebnisse aus der hier vorliegenden Arbeit geben Grund zur Annahme, dass sich das sporadische Prostatakarzinom im klinischen Verlauf und in prognostischer Hinsicht von den familiären und hereditären Formen der Erkrankung unterscheidet. Es wurden Nachsorgedaten eines großen Patientenkollektivs (n=10.349) ausgewertet, das im gesamten deutschen Bundesgebiet rekrutiert wurde. Die progressfreie 10-Jahres-Überlebensrate der hereditär betroffenen Patienten lag bei 44,7%, die der sporadischen Patienten bei 49,2% und die der familiären Patienten bei 46,0%. Die 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate der hereditären Patienten lag bei 79,5%, die der sporadischen Patienten bei 86,0% und die der familiären Patienten bei 83,9%. Die Analyse der karzinomspezifischen Überlebenszeiten lieferte entsprechende Ergebnisse. Die hereditären Patienten hatten eine karzinomspezifische 10-Jahres-Überlebensrate von 86,6%, die Rate der sporadischen Patienten lag bei 92,5% und die der familiären Patienten bei 90,8%. Die Unterschiede in den progressfreien, gesamten und karzinomspezifischen Überlebenszeiten zwischen sporadisch, familiär und hereditär erkrankten Patienten konnten jeweils mit dem Log-Rank Test bestätigt werden.

In vorliegende Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die radikal prostatektomiert wurden. Dadurch repräsentiert das Kollektiv nicht alle

Prostatakarzinompatienten in Deutschland, sondern beinhaltet eine Selektion von Patienten, deren Tumoren in einem lokal begrenzten Stadium diagnostiziert wurden. Es wurden somit Nachsorgedaten von Patienten untersucht, deren Prostatakarzinomerkrankungen sich zu Beginn des Nachbeobachtungszeitraums in vergleichbaren Stadien befanden. Die Ergebnisse sind aufgrund der großen Patientenzahlen in den drei Gruppen (sporadisch n=6.968, familiär n=2.509, hereditär n=872) und dem langen Nachbeobachtungszeitraum von im Median 5,04 Jahren sehr aussagekräftig. Es besteht natürlich die Möglichkeit, dass einige Patienten, die eigentlich der hereditären Gruppe angehören müssten, der familiären oder sporadischen Gruppe zugeordnet wurden. So ist es beispielsweise denkbar, dass ein Patient, der an einer hereditären Form des Prostatakarzinoms leidet, keine Brüder hat und somit den Status sporadisch bzw. familiär betroffen erhält. Lediglich Kupelian et al. publizierten in ihren Veröffentlichungen aus dem Jahr 1997 [38, 39] ein geringeres progressfreies Überleben für Patienten mit Prostatakarzinom in der Familienanamnese. Eine These, die sie 2006 [40] relativierten. Sie erklärten diese 2006 neu gewonnenen Erkenntnisse unter anderem mit intensiveren Screening- und Nachsorgeuntersuchungen bei Patienten mit positiver Familienanamnese seit Anfang der 90er Jahre. In vorliegende Studie wurden aber Patienten eingeschlossen, die zu 99% nach 1993 operiert und somit auch diagnostiziert wurden. Wurde der Tod als primärer Endpunkt gewählt und Gesamt- oder karzinomspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Familienanamnese untersucht, sind sich alle bisherigen Veröffentlichungen einig, dass sporadisches und hereditäres Prostatakarzinom im Bezug auf die Prognose dieselbe Erkrankung sind. Diese These muss nach den Untersuchungsergebnissen aus der hier vorliegenden Arbeit hinterfragt werden. In einigen Publikationen ergaben sich Unterschiede in den Überlebenszeiten zwischen familiär und nicht familiär betroffenen Patienten [66, 68, 71], die aber – wohl aufgrund zu kleiner Patientenkollektive – als statistisch nicht signifikant gewertet wurden. Es gibt in der Literatur durchaus Hinweise darauf, dass sich sporadische und familiäre Prostatakarzinomerkrankungen in klinischem Verlauf und Prognose voneinander unterscheiden [28, 45, 64]. Um diese Hinweise und die

Untersuchungsergebnisse aus der vorliegenden Studie zu bestätigen, sind weitere Studien mit großen Patientenkollektiven zu fordern, die Mortalitätsdaten von Prostatakarzinompatienten in Abhängigkeit von der Familienanamnese untersuchen. Das langsame Wachstum des Prostatakarzinoms erfordert zusätzlich lange Nachbeobachtungszeiten. Können die Ergebnisse aus vorliegender Arbeit in weiteren Untersuchungen bestätigt werden, hätte dies durchaus Folgen für Diagnostik und Wahl der Therapie bei erblich bedingten Prostatakarzinomerkrankungen.

## 5. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes in Deutschland. Die Zahl der Neuerkrankungen liegt derzeit bei über 60.000 pro Jahr. Über 20 Männer von 100.000 Einwohnern sterben in Deutschland jährlich an den Folgen eines Prostatakarzinoms.

Eine positive Familienanamnese stellt einen der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines malignen Tumors der Prostata dar. Schätzungsweise jeder fünfte Prostatakarzinompatient hat mindestens einen ebenfalls erkrankten Familienangehörigen. Das Risiko, einen malignen Tumor der Prostata zu entwickeln, steigt mit der Anzahl der erkrankten Verwandten ersten Grades.

Es konnte bisher keine genetische Veränderung identifiziert werden, die für einen großen Anteil der Prostatakarzinome mit familiärem Hintergrund charakteristisch ist. Die Erhebung der Familienanamnese ist damit die bislang einzige Methode, Prostatakarzinomerkrankungen, die vermutlich eine erbliche Komponente besitzen, als solche zu erkennen.

In der Fachliteratur wird dazu anhand der Familienanamnese zwischen sporadisch, familiär und hereditär erkrankten Prostatakarzinompatienten unterschieden. Ein Patient gilt als sporadisch erkrankt, wenn er keine weiteren am Prostatakarzinom erkrankten Familienangehörigen hat. Eine Prostatakarzinomerkrankung gilt den international anerkannten Kriterien nach Carter et al. [13] zufolge als hereditär und damit als erblich bedingt, wenn entweder Männer aus mindestens drei aufeinanderfolgenden Generationen erkrankt sind, mindestens drei Verwandte ersten Grades am Prostatakarzinom erkrankt sind, oder wenn mindestens zwei Verwandte ersten Grades am Prostatakarzinom erkrankt sind, die beide bei Diagnose 55 Jahre alt oder jünger sind. Den Status familiär erkrankt erhalten Patienten, bei denen mindestens ein erstgradig Verwandter am Prostatakarzinom erkrankt ist und auf die die Definition für hereditär nicht zutrifft.

Für Diagnose- und Therapiemanagement ist es wichtig zu wissen, ob sich erblich bedingte Prostatakarzinomerkrankungen im klinischen Verlauf von sporadischen Formen unterscheiden. Um Verlauf und Prognose von malignen Tumorerkrankungen abschätzen zu können, eignen sich besonders

Untersuchungen mit dem Tod als Endpunkt. Untersuchungen zum Langzeitüberleben bei Karzinomkrankungen können wertvolle Ergebnisse für behandelnde Ärzte und betroffene Patienten liefern.

In der vorliegenden Arbeit wurden hierzu die Nachsorgedaten von 10.349 radikal prostatektomierten Prostatakarzinompatienten aus der Datenbank des nationalen Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ ausgewertet. Über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 5,04 Jahren nach radikaler Prostatektomie wurden das progressfreie Überleben (Serum-PSA-Anstieg auf  $\geq 0,2$  ng/ml), das Gesamtüberleben (Endpunkt: Tod) und das karzinomspezifische Überleben (Endpunkt: Tod als Folge eines Prostatakarzinoms) von 6.968 sporadisch erkrankten, 2.509 familiär erkrankten und 872 hereditär erkrankten Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie untersucht. Die progressfreien 10-Jahres-Überlebensraten betragen für sporadische, familiäre und hereditäre Patienten 49,2%, 46,0% und 44,7%. Die 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten lagen für sporadische, familiäre und hereditäre Patienten bei 86,0%, 83,9% und 79,5%. Die karzinomspezifischen 10-Jahres-Überlebensraten betragen für sporadische, familiäre und hereditäre Patienten 92,5%, 90,8% und 86,6%. Das jeweils geringste Langzeitüberleben der hereditären Patienten konnte in Kaplan-Meier-Analysen bestätigt werden. Im Log-Rank Test ergaben sich folgende p-Werte:  $p=0,0069$  für das progressfreie Überleben und jeweils  $p<0,0001$  für das Gesamtüberleben und das karzinomspezifische Überleben. Vorliegende Untersuchung liefert somit deutliche Hinweise auf einen aggressiveren Verlauf des erblich bedingten Prostatakarzinoms im Vergleich zu sporadisch auftretenden Formen der Erkrankung.

Da ausschließlich Nachsorgedaten von Patienten ausgewertet wurden, die sich im Rahmen der initialen Therapie einer radikalen Prostatovesikulektomie unterzogen, besteht das Kollektiv in der vorliegenden Arbeit aus einer Selektion von Prostatakarzinompatienten mit lokal begrenztem Tumor. Für eine epidemiologische Untersuchung zum Langzeitüberleben von Patienten mit Prostatakarzinom wäre ein Kollektiv wünschenswert, das alle Prostatakarzinompatienten einer Bevölkerung repräsentiert. Die hierzu benötigte zentrale Archivierung aller dokumentierten Karzinomfälle, wie sie

beispielsweise in Schweden durchgeführt wird, befindet sich in Deutschland noch im Aufbau.

Alle 10.349 Patienten im untersuchten Kollektiv erhielten zu Beginn des Nachbeobachtungszeitraums dieselbe Therapie (radikale Prostatovesikulektomie). Obwohl die Tumoren sich also in vergleichbaren Stadien befanden, lag das Langzeitüberleben der Patienten mit hereditären Formen des Prostatakarzinoms deutlich unter dem der sporadisch betroffenen Patienten. Vorliegende Arbeit untersucht am bislang größten nationalen Kollektiv das Langzeitüberleben von sporadisch, familiär und hereditär erkrankten Prostatakarzinompatienten. Die Ergebnisse aus vorliegender Arbeit unterstreichen also die Forderung nach weiteren Studien, die große Patientenkollektive über lange Zeiträume beobachten und deren Mortalitätsdaten in Abhängigkeit von der Familienanamnese untersuchen. Eine Bestätigung dieser Ergebnisse hätte Folgen für Diagnosemanagement und Therapieplanung des Prostatakarzinoms.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] Andriole, G.L., Crawford, E.D., Grubb, R.L., 3rd, Buys, S.S., Chia, D., Church, T.R., Fouad, M.N., Gelmann, E.P., Kvale, P.A., Reding, D.J., Weissfeld, J.L., Yokochi, L.A., O'Brien, B., Clapp, J.D., Rathmell, J.M., Riley, T.L., Hayes, R.B., Kramer, B.S., Izmirlian, G., Miller, A.B., Pinsky, P.F., Prorok, P.C., Gohagan, J.K., Berg, C.D. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 360 (2009) 1310-1319.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Beebe-Dimmer, J.L., Wood, D.P., Jr., Gruber, S.B., Chilson, D.M., Zuhlke, K.A., Claeys, G.B., Cooney, K.A. Risk perception and concern among brothers of men with prostate carcinoma. *Cancer.* 100 (2004) 1537-1544.
- [5] 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. *J Urol.* 147 (1992) 815-816.
- [6] Berthon, P., Valeri, A., Cohen-Akenine, A., Drelon, E., Paiss, T., Wohr, 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.
- [7] Bertz, J., Haberland, J., Kraywinkel, K., Wolf, U., Husmann, G., Kaatsch, P., Katalinic, A. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends (2010).
- [8] 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.
- [9] Bratt, O., Damber, J.E., Emanuelsson, M., Gronberg, H. Hereditary prostate cancer: clinical characteristics and survival. *J Urol.* 167 (2002) 2423-2426.
- [10] Breslow, N., Chan, C.W., Dhom, G., Drury, R.A., Franks, L.M., Gellei, B., Lee, Y.S., Lundberg, S., Sparke, B., Sternby, N.H., Tulinius, H. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer.* 20 (1977) 680-688.
- [11] Bunting, P.S. A guide to the interpretation of serum prostate specific antigen levels. *Clin Biochem.* 28 (1995) 221-241.

- [12] 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.
- [13] Carter, B.S., Bova, G.S., Beaty, T.H., Steinberg, G.D., Childs, B., Isaacs, W.B., Walsh, P.C. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol.* 150 (1993) 797-802.
- [14] Carter, H.B., Pearson, J.D., Waclawiw, Z., Metter, E.J., Chan, D.W., Guess, H.A., Walsh, P.C. Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate-specific antigen velocity. *Urology.* 45 (1995) 591-596.
- [15] Catalona, W.J., Smith, D.S., Ratliff, T.L., Basler, J.W. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA.* 270 (1993) 948-954.
- [16] 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.
- [17] Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. September 2009.
- [18] Fowler, F.J., Jr., Bin, L., Collins, M.M., Roberts, R.G., Oesterling, J.E., Wasson, J.H., Barry, M.J. Prostate cancer screening and beliefs about treatment efficacy: a national survey of primary care physicians and urologists. *Am J Med.* 104 (1998) 526-532.
- [19] Franks, L.M. Latent carcinoma of the prostate. *J Pathol Bacteriol.* 68 (1954) 603-616.
- [20] Franks, L.M. Latency and progression in tumours; the natural history of prostatic cancer. *Lancet.* 268 (1956) 1037-1039.
- [21] Garcia, M., Jemal, A., Ward, E., Center, M., Hao, Y., Siegel, R., Thun, M. *Global Cancer Facts and Figures 2007.*
- [22] 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.
- [23] Gleason, D.F. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 50 (1966) 125-128.
- [24] Gleason, D.F., Mellinger, G.T. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 111 (1974) 58-64.
- [25] Gloeckler Ries, L.A., Reichman, M.E., Lewis, D.R., Hankey, B.F., Edwards, B.K. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist.* 8 (2003) 541-552.
- [26] 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.

- [27] Halpert, B., Sheehan, E.E., Schmalhorst, W.R., Scott, R., Jr. Carcinoma of the prostate. A survey of 5,000 autopsies. *Cancer*. 16 (1963) 737-742.
- [28] Hemminki, K., Ji, J., Forsti, A., Sundquist, J., Lenner, P. Concordance of survival in family members with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 26 (2008) 1705-1709.
- [29] Herkommer, K., Meyer, G., Gschwend, J., Kron, M. Ist in Deutschland ein Tumorstadienshift bei Prostatakarzinompatienten zwischen 1997 und 2005 zu verzeichnen? *Der Urologe*. 47 (2008) S15.
- [30] Herkommer, K., Paiss, T., Merz, M., Gschwend, J.E., Kron, M. [Association of a positive family history with histopathology and clinical course in early-onset prostate cancer]. *Urologe A*. 45 (2006) 1532-1539.
- [31] Hodge, K.K., McNeal, J.E., Stamey, T.A. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol*. 142 (1989) 66-70.
- [32] Hodge, K.K., McNeal, J.E., Terris, M.K., Stamey, T.A. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*. 142 (1989) 71-74; discussion 74-75.
- [33] Holund, B. Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series. *Scand J Urol Nephrol*. 14 (1980) 29-35.
- [34] 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.
- [35] Jacobsen, P.B., Lamonde, L.A., Honour, M., Kash, K., Hudson, P.B., Pow-Sang, J. Relation of family history of prostate cancer to perceived vulnerability and screening behavior. *Psychooncology*. 13 (2004) 80-85.
- [36] Jeldres, C., Suardi, N., Perrotte, P., Capitanio, U., Walz, J., Hutterer, G.C., Saad, F., Valiquette, L., Graefen, M., Widmer, H., Karakiewicz, P.I. Survival after radical prostatectomy and radiotherapy for prostate cancer: a population-based study. *Can Urol Assoc J*. 3 (2009) 13-21.
- [37] Kattan, M.W., Eastham, J.A., Stapleton, A.M., Wheeler, T.M., Scardino, P.T. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 90 (1998) 766-771.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Kupelian, P.A., Reddy, C.A., Reuther, A.M., Mahadevan, A., Ciezki, J.P., Klein, E.A. Aggressiveness of familial prostate cancer. *J Clin Oncol*. 24 (2006) 3445-3450.
- [41] 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.

- [42] Lee, K.L., Marotte, J.B., Ferrari, M.K., McNeal, J.E., Brooks, J.D., Presti, J.C., Jr. Positive family history of prostate cancer not associated with worse outcomes after radical prostatectomy. *Urology*. 65 (2005) 311-315.
- [43] 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.
- [44] Lin, K., Lipsitz, R., Miller, T., Janakiraman, S. Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 149 (2008) 192-199.
- [45] Lindstrom, L.S., Hall, P., Hartman, M., Wiklund, F., Gronberg, H., Czene, K. Familial concordance in cancer survival: a Swedish population-based study. *Lancet Oncol*. 8 (2007) 1001-1006.
- [46] Lu-Yao, G.L., Yao, S.L. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet*. 349 (1997) 906-910.
- [47] Luboldt, H.J., Swoboda, A., Borgermann, C., Fornara, P., Rubben, H. Clinical usefulness of free PSA in early detection of prostate cancer. *Onkologie*. 24 (2001) 33-37.
- [48] Lundberg, S., Berge, T. Prostatic carcinoma. An autopsy study. *Scand J Urol Nephrol*. 4 (1970) 93-97.
- [49] Maier, C., Herkommer, K., Hoegel, J., Vogel, W., Paiss, T. A genomewide linkage analysis for prostate cancer susceptibility genes in families from Germany. *Eur J Hum Genet*. 13 (2005) 352-360.
- [50] Maier, C., Vesovic, Z., Bachmann, N., Herkommer, K., Braun, A.K., Surowy, H.M., Assum, G., Paiss, T., Vogel, W. Germline mutations of the MSR1 gene in prostate cancer families from Germany. *Hum Mutat*. 27 (2006) 98-102.
- [51] 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.
- [52] Mettlin, C., Murphy, G.P., Babaian, R.J., Chesley, A., Kane, R.A., Littrup, P.J., Mostofi, F.K., Ray, P.S., Shanberg, A.M., Toi, A. The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer*. 77 (1996) 150-159.
- [53] Middleton, R.G., Thompson, I.M., Austenfeld, M.S., Cooner, W.H., Correa, R.J., Gibbons, R.P., Miller, H.C., Oesterling, J.E., Resnick, M.I., Smalley, S.R., et al. Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel Summary report on the management of clinically localized prostate cancer. The American Urological Association. *J Urol*. 154 (1995) 2144-2148.
- [54] Moore, A.L., Dimitropoulou, P., Lane, A., Powell, P.H., Greenberg, D.C., Brown, C.H., Donovan, J.L., Hamdy, F.C., Martin, R.M., Neal, D.E. Population-based prostate-specific antigen testing in the UK leads to a stage migration of prostate cancer. *BJU Int*. (2009)
- [55] 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.

- [56] Narod, S.A., Dupont, A., Cusan, L., Diamond, P., Gomez, J.L., Suburu, R., Labrie, F. The impact of family history on early detection of prostate cancer. *Nat Med.* 1 (1995) 99-101.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 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. *J Urol.* 167 (2002) 2017-2023; discussion 2023-2014.
- [60] Oliver, S.E., May, M.T., Gunnell, D. International trends in prostate-cancer mortality in the "PSA ERA". *Int J Cancer.* 92 (2001) 893-898.
- [61] Paiss, T., Herkommer, K., Bock, B., Heinz, H., Vogel, W., Kron, M., Kuefer, R., Hautmann, R.E., Gschwend, J.E. Association between the clinical presentation and epidemiological features of familial prostate cancer in patients selected for radical prostatectomy. *Eur Urol.* 43 (2003) 615-621.
- [62] Partin, A.W., Yoo, J., Carter, H.B., Pearson, J.D., Chan, D.W., Epstein, J.I., Walsh, P.C. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol.* 150 (1993) 110-114.
- [63] Richie, J.P., Catalona, W.J., Ahmann, F.R., Hudson, M.A., Scardino, P.T., Flanigan, R.C., deKernion, J.B., Ratliff, T.L., Kavoussi, L.R., Dalkin, B.L., et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology.* 42 (1993) 365-374.
- [64] Rodriguez, C., Calle, E.E., Miracle-McMahill, H.L., Tatham, L.M., Wingo, P.A., Thun, M.J., Heath, C.W., Jr. Family history and risk of fatal prostate cancer. *Epidemiology.* 8 (1997) 653-657.
- [65] Roehl, K.A., Han, M., Ramos, C.G., Antenor, J.A., Catalona, W.J. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol.* 172 (2004) 910-914.
- [66] Roehl, K.A., Loeb, S., Antenor, J.A., Corbin, N., Catalona, W.J. Characteristics of patients with familial versus sporadic prostate cancer. *J Urol.* 176 (2006) 2438-2442.
- [67] Roupret, M., Fromont, G., Bitker, M.O., Gattegno, B., Vallancien, G., Cussenot, O. Outcome after radical prostatectomy in young men with or without a family history of prostate cancer. *Urology.* 67 (2006) 1028-1032.
- [68] 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.

- [69] Schroder, F.H., Hugosson, J., Roobol, M.J., Tammela, T.L., Ciatto, S., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Lilja, H., Zappa, M., Denis, L.J., Recker, F., Berenguer, A., Maattanen, L., Bangma, C.H., Aus, G., Villers, A., Rebillard, X., van der Kwast, T., Blijenberg, B.G., Moss, S.M., de Koning, H.J., Auvinen, A. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 360 (2009) 1320-1328.
- [70] Schroder, F.H., Roobol, M.J., Andriole, G.L., Fleshner, N. Defining increased future risk for prostate cancer: evidence from a population based screening cohort. *J Urol.* 181 (2009) 69-74.
- [71] Siddiqui, S.A., Sengupta, S., Slezak, J.M., Bergstralh, E.J., Zincke, H., Blute, M.L. Impact of familial and hereditary prostate cancer on cancer specific survival after radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 176 (2006) 1118-1121.
- [72] Stamey, T.A., Yang, N., Hay, A.R., McNeal, J.E., Freiha, F.S., Redwine, E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 317 (1987) 909-916.
- [73] 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.
- [74] 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.
- [75] Valeri, A., Cormier, L., Moineau, M.P., Cancel-Tassin, G., Azzouzi, R., Doucet, L., Baschet, F., Cussenot, I., L'Her, J., Berthon, P., Mangin, P., Cussenot, O., Morin, J.F., Fournier, G. Targeted screening for prostate cancer in high risk families: early onset is a significant risk factor for disease in first degree relatives. *J Urol.* 168 (2002) 483-487.
- [76] 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.
- [77] 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.
- [78] Wasson, J.H., Cushman, C.C., Bruskewitz, R.C., Littenberg, B., Mulley, A.G., Jr., Wennberg, J.E. A structured literature review of treatment for localized prostate cancer. Prostate Disease Patient Outcome Research Team. *Arch Fam Med.* 2 (1993) 487-493.
- [79] Weir, H.K., Thun, M.J., Hankey, B.F., Ries, L.A., Howe, H.L., Wingo, P.A., Jemal, A., Ward, E., Anderson, R.N., Edwards, B.K. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst.* 95 (2003) 1276-1299.
- [80] 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.
- [81] Whittemore, A.S., Wu, A.H., Kolonel, L.N., John, E.M., Gallagher, R.P., Howe, G.R., West, D.W., Teh, C.Z., Stamey, T. Family history and prostate cancer

- risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol.* 141 (1995) 732-740.
- [82] 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.
- [83] Xu, J., Zheng, S.L., Hawkins, G.A., Faith, D.A., Kelly, B., Isaacs, S.D., Wiley, K.E., Chang, B., Ewing, C.M., Bujnovszky, P., Carpten, J.D., Bleecker, E.R., Walsh, P.C., Trent, J.M., Meyers, D.A., Isaacs, W.B. Linkage and association studies of prostate cancer susceptibility: evidence for linkage at 8p22-23. *Am J Hum Genet.* 69 (2001) 341-350.
- [84] Xu, J., Zheng, S.L., Komiya, A., Mychaleckyj, J.C., Isaacs, S.D., Hu, J.J., Sterling, D., Lange, E.M., Hawkins, G.A., Turner, A., Ewing, C.M., Faith, D.A., Johnson, J.R., Suzuki, H., Bujnovszky, P., Wiley, K.E., DeMarzo, A.M., Bova, G.S., Chang, B., Hall, M.C., McCullough, D.L., Partin, A.W., Kassabian, V.S., Carpten, J.D., Bailey-Wilson, J.E., Trent, J.M., Ohar, J., Bleecker, E.R., Walsh, P.C., Isaacs, W.B., Meyers, D.A. Germline mutations and sequence variants of the macrophage scavenger receptor 1 gene are associated with prostate cancer risk. *Nat Genet.* 32 (2002) 321-325.
- [85] 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.
- [86] Zincke, H., Oesterling, J.E., Blute, M.L., Bergstralh, E.J., Myers, R.P., Barrett, D.M. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol.* 152 (1994) 1850-1857.
- [87] 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. *J Urol.* 157 (1997) 1315-1321.

## 7. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. J. E. Gschwend, dem Ärztlichen Direktor der urologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München bedanken, der es mir ermöglichte, meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen.

Der größte Dank geht an meine Doktormutter Frau PD Dr. K. Herkommer. Zum einen für die Überlassung des Themas, aber natürlich auch dafür, dass sie die Betreuung dieser Arbeit mit außergewöhnlichem Engagement wahrgenommen hat. Ihre Anleitung und die raschen Korrekturen machten das Erstellen und Fertigstellen dieser Arbeit überhaupt möglich. Das Erstellen einer Dissertation unter ihrer Betreuung muss als etwas Besonderes angesehen werden.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und die geduldige Beantwortung meiner Fragen bedanke ich mich ganz herzlich bei Frau Prof. Dr. Kron vom Institut für Biometrie an der Universität Ulm.

Mein Dank geht auch an Herrn Rosengart und Frau Niedermeier, die als Ansprechpartner bei Fragen zur EDV stets präsent waren.

Besonderer Dank gilt den Patienten, die ihre persönlichen Daten dem Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ zur Verfügung stellen. Ebenso danke ich allen kooperierenden Urologen, urologischen Kliniken und Reha-Kliniken.

Meinen Eltern danke ich, dass sie zu jeder Zeit an mich geglaubt und hinter mir gestanden haben.

Zu guter Letzt möchte ich mich ganz herzlich bei Andrea bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit ständig unterstützt und mir neue Motivation geschenkt hat. Solch eine Familie hinter sich zu wissen, ist ein großes Geschenk.