

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

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

Auswirkung klinischer Parameter und
einer positiven Familienanamnese
auf das progressfreie Überleben 10 Jahre
nach radikaler Prostatektomie

Johannes Döttling

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 02.02.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 22.09.2010 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung	5
1.1 Fragestellung	11
2 Material und Methodik	13
2.1 Studiendesign	13
2.2 Projekt Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland	13
2.2.1 Patientenrekrutierung	14
2.2.2 Einteilung der Indexpatienten	14
2.3 Studienkollektiv	15
2.4 Klinische Daten	16
2.4.1 Diagnosestellung	16
2.4.2 Klassifizierung des prostataspezifischen Antigens	16
2.4.3 TNM-Klassifikation	17
2.4.4 Einteilung des Grading	19
2.4.5 Gleason-Score	19
2.4.6 Follow-Up (Nachsorge)	20
2.5 Untersuchte Parameter	21
2.6 Datenerfassung	22
2.7 Datenschutzerklärung	22
2.8 Statistik	22
3 Ergebnisse	24
3.1 Deskriptive Analyse des untersuchten Kollektivs	24
3.2 Analyse des progressfreien Überlebens	27
3.2.1 Prognostische Bedeutung des Alters bei Diagnosestellung	27
3.2.2 Prognostische Bedeutung des PSA-Werts	29
3.2.3 Prognostische Bedeutung der Familienanamnese	31
3.2.4 Prognostische Bedeutung des Tumorstadiums	33
3.2.5 Prognostische Bedeutung des Lymphknotenstatus	35
3.2.6 Prognostische Bedeutung von organbegrenztem Tumorwachstum	37

3.2.7 Prognostische Bedeutung des Grading	39
3.2.8 Prognostische Bedeutung des Gleason-Scores	41
3.3 Proportional Hazard Regression	43
4 Diskussion	45
5 Zusammenfassung	73
6 Literaturverzeichnis	75
7 Danksagung	81

Abkürzungsverzeichnis

BPH	benigne Prostatahyperplasie
DRU	Digito-rektale Untersuchung
G	Grading
GS	Gleason-Score
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
M-Stadium	Vorliegen von Fernmetastasen
NED	No Evidence of Disease
PC	Prostatakarzinom
pN-Stadium	Lymphknotenstatus nach histopathologischer Untersuchung
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
pT-Stadium	Tumorstadium nach histopathologischer Untersuchung
RP	Radikale Prostatektomie
RR	Relatives Risiko
SB	Stanzbiopsie
TNM	T (Tumor), N (Nodulus), M (Metastase)
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata

1 Einleitung

In Deutschland ist das Prostatakarzinom (PC) mit 25,4% aller Fälle derzeit die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Durch die demographische Entwicklung unserer Gesellschaft hin zu einem immer größer werdenden Anteil älterer Männer in der Bevölkerung stieg die Inzidenz des Prostatakarzinoms in den letzten Jahren deutlich an. In der aktuellen Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts aus dem Jahr 2008 wird eine Neuerkrankungsrate im Jahr 2004 von mehr als 58.000 Männern angegeben [7]. Das ist im Vergleich zu 1997 mit circa 39.000 Personen eine Zunahme der Inzidenz um etwa 30% innerhalb von 7 Jahren.

Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren und ist damit um etwa 2 Jahre höher als bei den anderen Krebserkrankungen insgesamt. Vor dem 50. Lebensjahr tritt nur in circa 0,01% der Fälle ein Prostatakarzinom auf.

Im europäischen Vergleich liegt Deutschland bei den ermittelten Neuerkrankungsraten nach Schweden, Finnland, Belgien und Österreich auf Platz 5. Die niedrigsten Neuerkrankungsraten haben Griechenland, Polen und Lettland. Die Mortalitätsrate des Prostatakarzinoms in Deutschland hat seit 1994 kontinuierlich von 29,8 auf 24,0 pro 100.000 Einwohner abgenommen. Trotzdem ist das Prostatakarzinom mit 10,1% nach Bronchialkarzinom und Darmkarzinom immer noch an 3. Stelle was die Mortalität durch Tumoren angeht [7].

Die Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms sind im Wesentlichen ungeklärt. Relativ sichere Risikofaktoren sind das Alter, die ethnische Zugehörigkeit und eine genetische Prädisposition.

Das Risiko für das Auftreten eines Prostatakarzinoms nimmt mit der Anzahl der Lebensjahre zu. Die altersspezifische Inzidenz in Deutschland betrug im Jahr 2004 beispielsweise für 65 bis 69-jährige Patienten 587 pro 100.000 Einwohner. Ihr Maximum erreicht die altersspezifische Inzidenz bei den 75- bis unter 80-jährigen. Hier betrug die Inzidenz im Jahr 2004 758 pro 100.000 Einwohner [7]. Der Zusammenhang mit ethnischen Faktoren wurde in Studien an Afroamerikanern untersucht, die in den USA aufgewachsen sind und deren Lebensweise sich nicht von der weißen Bevölkerung unterscheidet. Diese haben ein erhöhtes Risiko im Vergleich zur weißen Bevölkerung an Prostatakrebs zu erkranken [53, 54]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Studie in England. Hier

hat die schwarze Bevölkerung ebenfalls eine höhere Inzidenz im Vergleich zur weißen Bevölkerung [36].

Diese Untersuchungen sprechen klar für ein unterschiedliches Risikoprofil je nach Herkunft und damit für einen ethnischen Einfluss bei der Entwicklung des Tumors. Morganti et al. entdeckten schon 1956 eine familiäre Häufung von PC-Patienten [49]. Durch Fall-Kontroll-Studien wurde gezeigt, dass eine familiäre Disposition einen der stärksten Risikofaktoren darstellt. Dies wird von Übersichtsarbeiten über die bekannte Literatur zu diesem Thema bestätigt [12, 13].

Laut einer norwegischen Zwillingsstudie gibt es keinen anderen Tumor, bei dem genetische Faktoren in der Ätiologie eine so wichtige Rolle spielen wie beim Prostatakarzinom [45].

Das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, steigt mit der Anzahl der betroffenen Angehörigen. Bei einem gesunden Mann liegt bei einem betroffenen Angehörigen das Relative Risiko (RR) bei 2,2 (95% KI 1,4 - 3,5), bei drei betroffenen Angehörigen bereits bei 10,9 (95% KI 2,7 - 43,1) [69]. Neben der Anzahl der Betroffenen in der Familie ist auch der Verwandtschaftsgrad wichtig. Bei erkrankten Angehörigen ersten Grades (Vater, Bruder) ist das Risiko höher als bei denen zweiten Grades (Großvater, Onkel). Das Relative Risiko beträgt hier 2,2 (95% KI 1,2 - 3,3) bzw. 1,7 (95% KI 1,0 - 2,9). Sind sowohl erstgradige als auch zweitgradige Verwandte betroffen, steigt das Risiko auf 8,8 (95% KI 2,8 - 28,1) an [69].

Eine neuere Arbeit hat in einer Metaanalyse über dreißig epidemiologische Studien eingeschlossen mit dem Ziel, für das Erkrankungsrisiko der Angehörigen von Patienten mit Prostatakarzinom zusammenfassend systematisierte Zahlen vorzulegen. Dabei betrug das mittlere Relative Risiko (RR) aller Studien für Angehörige ersten Grades 2,53 (95% KI 2,24 - 2,85). Das Relative Risiko war größer für Angehörige, deren Bruder an einem Prostatakarzinom erkrankt ist als für Angehörige, deren Vater ein Prostatakarzinom hatte. Bei erkrankten Angehörigen zweiten Grades ist das Relative Risiko nur leicht erhöht (1,68; 95% KI 1,07 - 2,64) [72].

In diversen Studien wird ein Zusammenhang zwischen genetischer Disposition und einem frühen Erkrankungsalter beschrieben [5, 16, 26, 38, 39, 65, 66, 69]. Männer mit genetischer Disposition haben ein niedrigeres Diagnosealter als „sporadisch“ betroffene Patienten.

Außerdem zeigten Carter et al. (1993) [16], dass Männer ein umso höheres Erkrankungsrisiko haben, je früher ein Angehöriger erkrankt. Das Risiko für einen Mann ist somit 1,9-fach erhöht, dessen Bruder mit 50 Jahren diagnostiziert wird, im Vergleich zu dem Mann, dessen Bruder erst mit 70 diagnostiziert wird. Sind zwei Brüder bereits mit 50 Jahren erkrankt, steigt das Risiko sogar auf das 7,1-fache an. [15]

Vor diesem Hintergrund wird deutlich, welche große Bedeutung eine positive Familienanamnese für die Wahrscheinlichkeit hat, an einem Prostatakarzinom zu erkranken.

Die nächstliegende Frage ist, ob ein hereditäres bzw. familiäres Prostatakarzinom einen aggressiveren Verlauf nimmt als ein sporadisches Prostatakarzinom. Falls dies so wäre, müsste sich dies in Unterschieden der progressfreien Überlebensraten von sporadischen und familiären bzw. hereditären Prostatakarzinompatienten zeigen.

Es existieren etliche Studien, die untersuchten, ob sich Patienten mit einer familiären Disposition von sporadisch betroffenen Patienten hinsichtlich des Follow-up nach radikaler Prostatovesikulektomie unterscheiden und ob eine positive Familienanamnese als Prädiktor für progressfreies Überleben angesehen werden kann. In den meisten Arbeiten ergaben sich keine Unterschiede zwischen hereditär, familiär und sporadisch erkrankten Patienten bezüglich der Überlebensraten bzw. der Zeit bis zu einem biochemischen Progress [4, 8, 11, 14, 30, 33, 51]. Auch in aktuelleren Arbeiten zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im progressfreien Überleben [33, 57, 58, 63]. Bei Paiss et al. [52] haben Patienten mit positiver Familienanamnese eine progressfreie 10-Jahres Überlebensrate von 56,5%, bei sporadischen Patienten beträgt diese 55,5%. Herkommer et al. [33] berichten etwas höhere progressfreie 5-Jahres Überlebensraten bei hereditären Patienten als bei sporadischen Patienten. Lee et al. beschreiben eine höhere progressfreie Überlebensrate bei Patienten mit positiver Familienanamnese [44].

Im Gegensatz dazu folgerten Kupelian et al. in zwei Untersuchungen aus dem Jahr 1997 [41, 42], dass die Wahrscheinlichkeit eines PSA-Rezidivs bei familiärer Disposition höher und eine positive Familienanamnese ein Prädiktor eines biochemischen Progresses ist. Für die klinischen und histopathologischen Parameter zeigten sich in den Auswertungen keine Unterschiede im progress-

freien Überleben. Aus beiden Studien schlussfolgerten die Autoren, dass das familiäre Prostatakarzinom einen aggressiveren Verlauf zu haben scheint als ein sporadisches Prostatakarzinom. Die gleichen Autoren relativieren ihre Aussage inzwischen allerdings in einer neuen Untersuchung, in der sie den Einfluss des familiären Prostatakarzinoms auf die Prognose dank früherer Erkennung und besserer Therapien nur noch als minimal einschätzen [43]. Karakiewicz beschreibt eine leicht niedrigere progressfreie 7-Jahres Überlebensrate bei familiären Patienten im Vergleich zu sporadischen Patienten [37]. Zusätzlich zu den progressfreien Überlebensraten können auch die tumorspezifischen Mortalitätsraten bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese im Vergleich zu sporadischen Patienten untersucht werden. Rodriguez [55] berichtete in einer prospektiven Studie eine höhere Mortalitätsrate nach 9 Jahren bei Patienten mit positiver Familienanamnese und Bratt et al. untermauerten diese Ergebnisse. So betrug die Sterberate am Prostatakarzinom bei hereditären Patienten 75% im Vergleich zu 55% bei sporadischen Patienten in der allgemeinen schwedischen Population. Die Autoren erklären diese Ergebnisse mit dem früheren Diagnosealter bei familiären Prostatakarzinom-Patienten [14].

Nachdem das Risiko, an einem Prostatakarzinom (PC) zu erkranken, bei Männern steigt, bei deren Angehörigen in relativ jungem Alter ein PC diagnostiziert wird [16], stellt sich die Frage, ob auch die Prognose des PC unterschiedlich ist, je nachdem in welchem Alter das Prostatakarzinom auftritt. Hierzu ergaben sich in zwei Studien von Malaeb und Roehl et al. [46, 56] keine signifikanten Unterschiede im progressfreien Überleben in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose. Bei Malaeb et al. wurden die Patienten dazu in drei Gruppen unterteilt. Patienten <50 Jahre, Patienten zwischen 50 und 70 Jahren und solche, die älter als 70 Jahre zum Zeitpunkt der Operation waren. In klinischen Parametern unterschieden sich die Gruppen nicht, das progressfreie 5-Jahres Überleben betrug für die Patienten jünger als 50 Jahre 82%, für die Patienten zwischen 50 und 70 Jahren ebenfalls 82% und für die Patienten über 70 Jahre 65% ($p=0,349$). In den Mortalitätsraten unterschieden sich die Subgruppen nicht [46].

In vielen Arbeiten wurde der Wert des prostataspezifischen Antigens (PSA-Wert) bei Diagnose als Prädiktor bezüglich eines biochemischen Progresses

beschrieben [17, 21, 25, 35].

Kupelian et al. (1996) [40] identifizierten dabei den PSA-Wert bei Diagnosestellung als den wichtigsten klinischen Parameter nach radikaler Prostatektomie. So hatten Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von $< 10\text{ng/ml}$ und keinem Residualtumor ein progressfreies 5-Jahres Überleben von 73%, Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von $> 10\text{ng/ml}$ und vorhandenem Residualtumor nur ein progressfreies Überleben von 22% nach 5 Jahren [40]. Auch bei Chun et al. ergibt sich in einer Untersuchung an einem großen Kollektiv von 2708 Patienten nach RP ein Zusammenhang zwischen dem PSA-Wert und dem progressfreien Überleben nach 5 und 8 Jahren. Je höher der präoperative PSA-Wert, desto niedriger das progressfreie Überleben [18].

Zwei unabhängig voneinander durchgeführte Studien zum Einfluss der PSA-Bestimmung im Rahmen der Prostatakarzinom- Vorsorgeuntersuchung in Europa und den USA haben im Frühjahr 2009 für Aufsehen gesorgt. Dabei wurde in den beiden groß angelegten prospektiven Studien der Frage nachgegangen, welchen Einfluss die Durchführung einer PSA-Wert-Bestimmung als Screeningmethode auf die Senkung der tumorbedingten Mortalitätsrate hat.

Zusammenfassend folgerten die Autoren Andriole et al (2009) [3] aus ihrer Untersuchung in den USA, dass sich nach 7-10 Jahren Follow up kein signifikanter Unterschied in der tumorbedingten Mortalitätsrate zwischen der Gruppe mit empfohlenem PSA-Screening und der Kontrollgruppe ohne empfohlenem PSA-Screening ergab.

Im Gegensatz dazu fanden sich in der europäischen Studie von Schröder et al (2009) [60] deutliche Unterschiede in der tumorbedingten Mortalitätsrate zwischen den beiden Gruppen. Die Gruppe mit empfohlener Krebsfrüherkennung mithilfe des PSA-Wert Screenings hatte ein um 20 Prozent niedrigeres tumorbedingtes Mortalitätsrisiko als die Gruppe, der ein PSA-Wert nicht empfohlen wurde. Die beiden Studien haben in der Fachwelt aber auch in der Tagespresse zu teils kontroversen Diskussionen über die Interpretation der widersprüchlichen Ergebnisse geführt.

In der Literatur kommt den histopathologischen Parametern als Prädiktoren nach radikaler Prostatovesikulektomie eine große Bedeutung zu. Zu den

histopathologischen Parametern zählen u.a. das Stadium des Primärtumors, das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen, der Gleason-Score, das Grading und das Vorhandensein eines Residualtumors [10, 17, 21, 35, 40].

Die Klassifikation mittels des Gleason-Score wird als der Gold-Standard für die Beurteilung der Aggressivität des Tumors und der Kategorisierung des Adenokarzinoms der Prostata angesehen. Damit liefert er Aussagen über das progressfreie Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie [24]. Bei einer Untersuchung der progressfreien 10-Jahres Überlebensraten von Bianco et al. ist der Gleason-Score der einzige signifikante Prädiktor für progressfreies Überleben bei organbegrenzten Tumoren [9]. Auch Chun und Roehl et al. zeigen in ihren Arbeiten, dass das progressfreie Überleben nach RP mit der Zunahme des Gleason-Score abnimmt [18, 56].

Muentener et al. (2007) [50] zeigten in ihrer Arbeit, dass es signifikante Unterschiede im progressfreien 10-Jahres Überleben bei den Patienten nach radikaler Prostatektomie gab, die unterschiedliche Ergebnisse im Gleason-Score nach Stanzbiopsie (SB) und dem Gleason-Score aus dem histopathologischen Präparat nach radikaler Prostatektomie hatten. Fasst man ihre Ergebnisse in drei Risiko-Subgruppen zusammen, so liegt das progressfreie 10-Jahres Überleben bei dem Patientenkollektiv mit einem Gleason-Score von 2-6 zwischen 92,1% und 87,3%, bei einem Gleason-Score von 7 zwischen 60,5% und 38% und bei einem Gleason-Score von 8-10 bei 18,4%.

Das Tumorstadium ist u.a. von prognostischer Relevanz, weil je nach Tumorstadium eine unterschiedliche Therapie sinnvoll ist. In einer aktuellen Arbeit folgerten die Autoren allerdings aus ihren Ergebnissen, dass eine Subspezialisierung in die Tumorstadien T2a, T2b und T2c (siehe Material und Methodik 2.4.3) in Anbetracht der geringen Unterschiede in histopathologischen Parametern und im progressionsfreien Überleben klinisch kaum Relevanz hat [70]. In einer anderen Studie wird gezeigt, dass das progressfreie 5-Jahres Überleben bei Patienten mit Tumorstadium T1c signifikant besser ist als bei Patienten mit T2a (94.4% versus 83.5%, $P < 0.001$) [71]. Allgemein gilt, dass je höher das Tumorstadium ist, desto niedriger ist das progressfreie Überleben der Patienten nach RP [18, 23, 70].

Entscheidend für die Klinik bzw. die Operabilität des Tumors und damit auch das progressfreie Überleben ist die Frage nach organüberschreitendem oder

organbegrenztem Tumorwachstum. Chun et al. haben in ihrer Studie aus dem Jahr 2006 an 2708 Patienten nach radikaler Prostatektomie folgende progressionsfreien Überlebensraten berichtet. Bei organbegrenztem Tumorwachstum findet sich eine progressfreie 10-Jahres Überlebensrate von 80% und bei organüberschreitendem Tumorwachstum nur noch eine progressfreie Überlebensrate von 30% [18]. In einer anderen Studie betragen die progressfreien 5-Jahres Überlebensraten bei Patienten mit organbegrenztem Tumor 77% (KI 55-89%) [59].

Einige Autoren sehen das Tumolvolumen oder -gewicht als eigenständigen Prädiktor für einen biochemischen Progress an [61], Merrill et al. interpretieren ihre Ergebnisse dahin gehend, dass das Tumolvolumen bei Patienten mit einem Gleason-Score von 7 oder mehr als Prädiktor für einen biochemischen Progress angesehen werden kann, bei einem Gleason-Score darunter allerdings nicht [48]. Bereits erwähnt wurde, dass ein Befall der Lymphknoten sich negativ auf die Prognose nach radikaler Prostatektomie auswirkt. In einer Studie von Zwergel et al. wurden 147 Patienten nach RP mit positiven Lymphknoten u.a. auf das progressfreie Überleben hin untersucht. Zusätzlich wurden die meisten von ihnen postoperativ adjuvant mit einer Androgenblockade behandelt. Die biochemischen progressfreien Überlebensraten betragen nach 5 Jahren 77.4%, nach 10 Jahren 53.0% und nach 15 Jahren 33.7% [73]. In einer anderen Studie wurden 235 Patienten mit positivem Lymphknotenbefall untersucht. Etwa 30% der Patienten erhielten auch eine adjuvante Therapie. Die progressionsfreien Überlebensraten betragen nach 5, 10 und 15 Jahre 80%, 65% und 58% [22].

1.1 Fragestellung

In der Literatur, die sich mit progressfreien Überlebensraten befasst, werden meist klinische Daten von urologischen Zentren für die Behandlung des Prostatakarzinoms berichtet. Gerade bei Arbeiten aus den USA wird deutlich, wie hoch die progressfreien Überlebensraten in urologischen Zentren dort sind. Im Gegensatz dazu lag der Schwerpunkt in der hier vorliegenden Arbeit auf dem Ziel, das progressfreie Überleben von Patienten nach radikaler Prostatektomie in einem großen nationalen Patientenkollektiv zu bestimmen, um möglichst aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Es sollten progressfreie Überlebensraten

für Patienten nach radikaler Prostatektomie bestimmt werden, die für Deutschland repräsentativ sind.

Es existieren viele Studien, die sich mit der Frage beschäftigt haben, ob Prostatakarzinome bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese einen aggressiveren Verlauf nehmen als bei Patienten ohne betroffenen Angehörigen. Obwohl die meisten zu dem Ergebnis kamen, dass eine positive Familienanamnese keinen Einfluss auf die progressfreien Überlebensraten hat, wurde diese Frage in der Literatur kontrovers diskutiert. Einige Untersuchungen haben sogar etwas höhere progressfreie Überlebensraten bei hereditären Prostatakarzinompatienten berichtet.

In vorliegender Arbeit sollten die progressfreien Überlebensraten in Abhängigkeit von der Familienanamnese bestimmt werden um so in einem großen Patientenkollektiv zu überprüfen, ob sich ein Trend zu höheren oder niedrigeren progressfreien Überlebensraten bei familiären oder hereditären Patienten zeigt. Außerdem sollten weitere klinische und histopathologische Parameter auf ihre Prognosefähigkeit für das progressfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie hin untersucht werden.

Bei der Untersuchung der Parameter als Prädiktor für progressfreies Überleben ging es sowohl um die quantitative als auch um die qualitative Aussagekraft. Die Ergebnisse unserer Untersuchung sollen dazu beitragen, dass Patienten mit einem familiären und sporadischen Prostatakarzinom besser beraten werden können.

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign

In der vorliegenden Arbeit werden histopathologische und klinische Charakteristika des Prostatakarzinoms in der deutschen Population beschrieben und hinsichtlich ihres Einflusses auf das progressfreie Überleben geprüft.

Dabei wurde das progressfreie Überleben anhand folgender Parameter untersucht: Alter bei Histologie, PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose, familienanamnestischer Status, sowie die histopathologischen Befunde Tumorstadium, Lymphknotenstatus, Tumorstadium, Tumorwachstum organbegrenzt/nicht organbegrenzt sowie Grading und Gleason-Score.

Alle Daten dieser Auswertung entstammen aus dem Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“.

2.2 Projekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“

Seit dem Jahr 1994 bis 2005 wurden an der Urologischen Universitätsklinik Ulm über die Forschungsgruppe „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ Prostatakarzinompatienten mit dem primären Ziel rekrutiert, Familien mit mindestens zwei erkrankten Männern zu identifizieren und den Anteil des familiären Prostatakarzinoms in der Gesamtbevölkerung zu erfassen. Dieses Projekt wird seit dem Jahre 2005 an der Urologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München fortgeführt und hat inzwischen deutschlandweit über 30000 Patienten erfasst.

Das ursprüngliche Projekt wurde auf viele weitere Fragestellungen ausgeweitet. Beispielsweise werden Studien zur Lebensqualität von Patienten nach entsprechender Therapie, zum Wissensstand der Bevölkerung über das Prostatakarzinom und zur Erhebung klinischer Daten von Vor- und Nachsorgeuntersuchungen in Form standardisierter Fragebögen gemacht.

2.2.1 Patientenrekrutierung

Um eine Aufnahme von möglichst vielen Patienten in das Projekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ zu gewährleisten, wird deutschlandweit mit urologischen Kliniken, Rehabilitationskliniken und niedergelassenen Urologen bzw. Allgemeinmedizinerinnen zusammen gearbeitet. Prostatakarzinompatienten werden von den behandelnden Ärzten über das Projekt informiert und erhalten einen so genannten Ersterhebungsbogen. Anhand dieses Bogens werden Vor- und Nachname, Geburtsdatum, Adresse, die behandelnde Klinik und das Datum der Erstdiagnose erhoben.

Des Weiteren wird die Therapie des Prostatakarzinoms erfasst. Folgende Antwortmöglichkeiten werden hierbei angeboten, wobei Mehrfachnennungen zulässig sind: Prostataentfernung (Nerv erhaltend oder nicht erhaltend), Hobelegung, Strahlentherapie, Hormonentzug, Chemotherapie und Sonstiges.

Durch den Ersterhebungsbogen werden anamnestisch weitere mögliche Prostatakarzinompatienten in der Familie erfragt, ebenso das Vorkommen anderer Malignome bei erstgradigen Verwandten. Es wurden ausschließlich Daten von freiwillig teilnehmenden Prostatakarzinompatienten erfasst. Die Patienten willigen durch ankreuzen einer weiteren Befragung durch unsere Forschungsgruppe und einer Erfassung in der Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ ein. Die über diesen Ersterhebungsbogen erfassten Patienten werden als „Indexpatienten“ bezeichnet.

2.2.2 Einteilung der Indexpatienten

Mithilfe der Angaben der ersten orientierenden Familienanamnese auf dem Ersterhebungsbogen lässt sich eine Unterteilung der Indexpatienten in zwei Gruppen vornehmen. Einmal gibt es „sporadisch“ betroffene Patienten, die keinen zusätzlich betroffenen Familienangehörigen haben und auf der anderen Seite familiäre Prostatakarzinompatienten mit mindestens einem zusätzlich an Prostatakrebs erkrankten Familienangehörigen. Gehäuft vorkommende Fälle von Prostatakrebs innerhalb einer Familie können zufällig aber auch genetisch bedingt sein. Eine Unterscheidung ist bis jetzt jedoch weder klinisch noch histologisch möglich. Ein „hereditäres“ (vererbtes) Prostatakarzinom wurde angenommen,

wenn eines der folgenden von Carter aufgestellten Kriterien erfüllt ist [Carter 1993]:

- mindestens drei Betroffene in drei aufeinander folgenden Generationen (z.B. Großvater/Vater/Sohn)
- mindestens drei erkrankte Verwandte 1.Grades (z.B. drei Brüder)
- zwei Verwandte 1. Grades (z.B. zwei Brüder) mit einem Erkrankungsalter ≤ 55 Jahren

In der vorliegenden Arbeit werden die Patienten entsprechend ihrer Familienanamnese folgendermaßen eingeteilt:

- sporadisch
- familiär
- hereditär

2.3 Studienkollektiv

Für die Studie wurden Patienten aus der gesamten Datenbank „Projekt Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ rekrutiert. Dabei wurden nur solche Patienten aufgenommen, bei denen Daten zu sämtlichen untersuchten Parametern vorhanden waren (siehe 2.5 untersuchte Parameter).

Die erforderlichen Parameter wurden mit Hilfe der Patienten bzw. der jeweiligen Klinik oder dem niedergelassenen Urologen erhoben.

Ein weiteres Aufnahmekriterium war die Beurteilbarkeit des postoperativen Verlaufs. Voraussetzung für die Aufnahme war mindestens eine Nachsorge drei Monate nach Operation. Ansonsten war das Ziel, alle sechs Monate kontinuierliche Nachsorgedaten zu erheben.

Insgesamt konnten so 4709 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Diese wurden für die erste Untersuchung nach dem Alter bei Histologie des Prostatakarzinoms in drei Untergruppen eingeteilt:

- ≤ 55 Jahre
- > 55 Jahre und ≤ 65 Jahre
- > 65 Jahre

2.4 Klinische Daten

2.4.1 Diagnosstellung

Die Indexpatienten haben von uns einen so genannten Klinischen Datenbogen erhalten. Die Patienten wurden aufgefordert, sich bei ihrem niedergelassenen Urologen einer Nachsorgeuntersuchung zu unterziehen und sich von diesem den zweiten Teil des Fragebogens ausfüllen zu lassen.

Es wurden die Ergebnisse der digitorektalen Untersuchung (DGU), des transrektalen Ultraschalls (TRUS) und des prostataspezifischen Antigens (PSA) in ng/ml bei Diagnosstellung vom behandelnden Urologen erfragt. Es wurden weitere Befunde nach Stanzbiopsie, transurethraler Resektion der Prostata (TURP), erfolgter Lymphadenektomie und/oder radikalen Prostatovesikulektomie erfasst, um das klinische bzw. pathologische Tumorstadium, die Organbegrenzung des Tumors, eine Lymphknotenbeteiligung, eine Samenblaseninfiltration, Fernmetastasierung, Grading und den Gleason-Score zu dokumentieren. Außerdem wurden die Befunde der eventuell durchgeführten Staginguntersuchungen (Computertomographie, Röntgen-Thorax, Leber-Sonographie, Knochenszintigraphie) erfragt.

2.4.2 Klassifizierung des prostataspezifischen Antigens

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein Glykoprotein, das ausschließlich im Prostatagewebe gebildet wird. Es dient der Verflüssigung des Samens, der ohne PSA koagulieren würde und gelangt in geringen Mengen ins Blut, wo es laborchemisch gemessen wird. Es kann bei benigner Prostatahyperplasie (BPH) wie auch bei Vorliegen eines Karzinoms erhöht sein. Letzteres erhöht den PSA-Wert um den Faktor zehn mehr als eine entsprechende Gewebsmenge einer BPH. Derzeit wird ein PSA-Wert von ≤ 4 ng/ml als Normalwert angegeben.

Der PSA-Wert ist zu einem außerordentlich wichtigen Suchtest zur Früherkennung des Prostatakarzinoms geworden und hat außerdem eine hohe Bedeutung in der Nachsorge von Patienten mit radikaler Prostatovesikulektomie. In vorliegender Arbeit wurden die Prostatakarzinompatienten in zwei Gruppen in Abhängigkeit von ihrem PSA-Wert in ng/ml eingeteilt:

- PSA-Wert \leq 10 ng/ml
- PSA-Wert $>$ 10 ng/ml

2.4.3 TNM-Klassifikation (Tumor, Nodulus, Metastase)

Die Einteilung des Tumorstadiums erfolgt nach der TNM-Klassifikation von 2002. Es werden Größe und Ausdehnung des Prostata Tumors (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasen (M) berücksichtigt. Das pT-/pN/M-Stadium beschreibt eine postoperative histopathologische oder autoptische Klassifikation. Kann ein Primärtumor nicht beurteilt werden, spricht man von einem TX Stadium. Bei einem T0 Stadium gibt es keinen Hinweis auf einen Primärtumor. Ein klinisch unauffälliges Prostatakarzinom, welches weder mit bildgebenden Verfahren zu erkennen noch klinisch zu tasten ist, wird als T1 Stadium klassifiziert und wie folgt unterteilt:

- T1a Tumor als zufälliger histologischer Befund in 5% oder weniger des resizierten Gewebes
- T1b Tumor als zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des resizierten Gewebes
- T1c Tumor durch Nadelbiopsie in einem oder beiden Lappen detektiert, jedoch nicht tastbar (aber z.B. PSA-Erhöhung)

Ein organbegrenzttes Prostatakarzinom wird als T2 Stadium bezeichnet:

- T2a Tumor befällt \leq 50% eines Lappens
- T2b Tumor befällt $>$ mehr als 50% eines Lappens aber nicht beide Lappen
- T2c Tumor befällt beide Lappen

Bei einem T3 Stadium breitet sich der Tumor durch die Prostata kapsel in extrakapsuläres Gewebe aus:

- T3a einseitige oder beidseitige extrakapsuläre Ausbreitung
- T3b Tumor infiltriert die Samenblase

Ist der Tumor fixiert oder infiltriert andere umgebende Strukturen, so handelt es sich um ein T4 Stadium:

- T4 Tumor ist fixiert oder infiltriert umgebende Strukturen wie den Blasen Hals, den Sphincter externus, das Rektum, den Levatormuskel und/oder die Beckenwand

In vorliegender Arbeit wurden nach dem Tumorstadium zwei Subgruppen von Prostatakarzinompatienten gebildet:

- \leq pT2
- \geq pT3

Metastasen in regionären Lymphknoten (regionäre Lymphknoten sind Lymphknoten des kleinen Beckens unterhalb der Bifurkation der Arteriae iliacae communes) können nur nach einer regionären Lymphadenektomie beurteilt werden:

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastasen in regionären Lymphknoten nachweisbar

In vorliegender Arbeit wurden je nach Lymphknotenbefall die Prostatakarzinompatienten in zwei Subgruppen eingeteilt:

- pN0
- pN1

Das M Stadium beschreibt das Vorliegen von Fernmetastasen:

- MX Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen vorhanden
 - M1a Metastasen in nicht regionären Lymphknoten
 - M1b Knochen
 - M1c Andere Lokalisation

Die pTNM-Klassifikation wird durch die Angabe des Fehlens oder Vorhandenseins eines Residualtumors (Resttumors) nach der Behandlung ergänzt. Es gibt folgende postoperative Situationen:

- R0 Kein Residualtumor
- R1 mikroskopisch sichtbarer Residualtumor
- R2 makroskopisch sichtbarer Residualtumor

Eine Unterscheidung zwischen organbegrenzt und organüberschreitend wachsendem Tumor wurde in vorliegender Arbeit folgendermaßen getroffen:

- organbegrenzt : $\leq pT2$ und $pN0$ und $M0$
- organüberschreitend : $\geq pT3a$ oder $pN+$ oder $M+$

2.4.4 Einteilung des Grading

Unter Grading versteht man die Beschreibung des Malignitätsgrads eines Tumors bezüglich seiner Aggressivität und seiner Entwicklungsgeschwindigkeit. Die Einteilung erfolgt unter Berücksichtigung der Differenzierung und der Kernanplasie und wird folgendermaßen vorgenommen:

- GX nicht zu beurteilen
- GI gut differenziert, geringe Anaplasie
- GII mäßig differenziert, mittelgradige Anaplasie
- GIII schwach-/undifferenziert, starke Anaplasie

In vorliegender Arbeit wird die Einteilung nach dem Grading folgendermaßen vorgenommen:

- GI = GI
- GII = GI-II, GII
- GIII = GII-III, GIII

2.4.5 Gleason-Score

Der in den 1970er Jahren von dem amerikanischen Pathologen Donald F. Gleason entwickelte und nach ihm benannte Gleason-Score dient der

histologischen (feingeweblichen) Beurteilung des Prostatakrebses. Dabei wird der sogenannte Entdifferenzierungsgrad (d.h. die Abweichung von normalem Gewebe) der häufigsten und der zweithäufigsten Zellpopulation des Tumors bewertet. Es werden jeweils Werte von 1 bis 5 vergeben, die man aufaddiert. Es können Werte zwischen 2 und 10 erreicht werden. Je höher der Wert, desto höher ist der Grad der Entdifferenzierung. In der vorliegenden Arbeit werden folgende Subgruppen gebildet:

- Gleason-Score 2-6
- Gleason-Score 7
- Gleason-Score 8-10

2.4.6 Follow-up (Nachsorge)

Bei den Indexpatienten wurde mit Hilfe eines verschickten klinischen Datenbogens im Abstand von höchstens sechs Monaten ein Follow-up erhoben. Dabei wurden adjuvante Therapien nach radikaler Prostatovesikulektomie abgefragt, z.B. postoperativer Hormonentzug oder Bestrahlung oder beides in Kombination sowie deren Zeitraum.

Der PSA-Wert wurde als Verlaufsparemeter zur Therapiekontrolle vom behandelnden Urologen eingetragen. Bei unauffälligen PSA-Werten im Verlauf (immer $< 0,2$ ng/ml) wurde das Ergebnis der Nachsorgeuntersuchung als NED (No evidence of Disease) gewertet. Stieg der PSA-Wert über $0,2$ ng/ml an, so wurde dies als auffälliger Befund gewertet und als PSA-Progress bezeichnet. Bei dem Nachweis eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastase wurde das Ergebnis der Nachsorgeuntersuchung als klinischer Progress bewertet. Die Zeit zwischen der Diagnose des Prostatakarzinoms und dem Nachweis eines PSA-Progresses oder klinischen Progresses wird im Folgenden als Progressfreies Überleben bezeichnet. Die später berechneten progressfreien Überlebensraten für die verschiedenen Parameter gehen alle von dieser Definition von Progress (Fortschreiten des Tumors) aus.

2.5 Untersuchte Parameter

Aus allen vorhandenen Daten wurden für die Fragestellung der vorliegenden Studie folgende qualitative und quantitative Merkmale verwendet:

- Alter bei Histologie
 - ≤ 55 Jahre
 - > 55 Jahre und ≤ 65 Jahre
 - > 65 Jahre
- PSA-Wert bei Diagnosestellung
 - ≤ 10 ng/ml
 - > 10 ng/ml
- Familienanamnestischer Status der Patienten
 - sporadisch,
 - familiär
 - hereditär
- Histopathologische Befunde der radikalen Prostatovesikulektomie:
 - Tumorstadium
 - \leq pT2
 - \geq pT3
 - Lymphknotenstatus
 - pN0
 - pN1
 - Wachstum des Tumors
 - organbegrenzt
 - organüberschreitend
 - Grading
 - GI
 - GII
 - GIII
 - Gleason-Score
 - 2-6
 - 7
 - 8-10

2.6 Datenerfassung

Die gesammelten Daten der Patienten wurden alle in einer relationalen 4.0 Access-Datenbank, die speziell für das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ entworfen wurde, aufgenommen. Bei unvollständiger Datenlage, d.h. nicht vollständig ausgefüllten Fragebögen, wurde dies vermerkt. Diese Ergebnisse sind nicht für unsere Auswertung verwendet worden.

2.7 Datenschutzerklärung

Die Studienteilnehmer wurden über die ärztliche Schweigepflicht aufgeklärt und waren mit der EDV-technischen Erfassung ihrer Daten einverstanden. Die Vorgaben der Ethikkommission und Richtlinien des Datenschutzes der Universität Ulm und der Technischen Universität München wurden in allen Punkten erfüllt.

2.8 Statistik

Die deskriptiv statistische Auswertung umfasste das Berechnen von absoluten und relativen Häufigkeiten für qualitative Merkmale. Quantitative Merkmale kamen nicht vor.

Die progressfreie Überlebenszeit wurde definiert als Zeit zwischen Datum der Diagnose und Auftreten eines Lokalrezidivs, einer Fernmetastase oder eines tumorbedingten Todes. Bei Patienten ohne Progress wurde die Zeit zwischen Diagnosestellung und letzter Follow-up-Untersuchung berechnet.

Die rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden nach Kaplan-Meier berechnet und die erhaltenen Überlebenskurven von den verschiedenen Gruppen mit dem Wilcoxon-Test und dem Log Rank-Test analysiert, um sowohl Unterschiede im früheren als auch im späteren Verlauf gut zu erfassen. Es wurden progressfreie Überlebensraten für 5, 7, 8 und 10 Jahre berechnet.

Die Proportional-Hazard-Regression wurde angewandt, um simultan die Bedeutung mehrerer prognostischer Faktoren in Bezug auf die Zielgröße progressfreie Überlebenszeit zu ermitteln. Prognostisch relevante Faktoren wurden innerhalb der Proportional-Hazards-Regression mit Backward Elimination

selektiert. Um das Risikoverhältnis zwischen zwei Faktoren anzugeben, wurde die Hazard Ratio mit 95% Konfidenzintervall und zugehörigem p-Wert angegeben. Die statistische Auswertung wurde mit der statistischen Auswertungssoftware SAS Version 8.2 (SAS, Cary, USA) durchgeführt.

3 Ergebnisse

Für die Fragestellung wurden insgesamt 4709 Patienten berücksichtigt, die sich alle einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten. Das Durchschnittsalter betrug 63,9 Jahre, das mediane Alter 64,4 Jahre. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit der Patienten betrug 37 Monate, die mediane Nachbeobachtungszeit 27 Monate.

Aus den vorhandenen Daten wurden für die Fragestellung der vorliegenden Studie folgende qualitative und quantitative Merkmale für die Analyse der progressfreien Überlebensraten verwendet (Definition für progressfreie Überlebensrate siehe Material und Methodik unter Follow-up 2.4.6):

- Alter bei Histologie
- PSA-Wert bei Diagnosestellung
- Familienanamnestischer Status der Patienten (sporadisch, familiär oder hereditär)
- Histopathologischer Befund der radikalen Prostatovesikulektomie:
 - Tumorstadium
 - Lymphknotenstatus
 - Wachstum des Tumors
 - Grading
 - Gleason-Score

3.1 Deskriptive Analyse des untersuchten Kollektivs

Das Alter, bei dem Prostatakrebs diagnostiziert wurde, betrug bei 9% des Kollektivs weniger als 55 Jahre. Die restlichen Patienten teilen sich zu etwa gleichen Teilen in die Altersgruppe zwischen 56 Jahren und 65 Jahren sowie in die Gruppe älter als 65 Jahre auf. 37,3 % der Patienten hatten bei Diagnosestellung einen PSA-Wert > 10 ng/ml (PSA-Wert siehe Material und Methodik 2.4.2). Damit verteilen sich die Patienten ungefähr zu zwei Dritteln auf die PSA-Wert-Gruppe ≤ 10 ng/ml und ungefähr zu einem Drittel auf die PSA-Wert-Gruppe > 10 ng/ml. 30,5% der Patienten hatten eine positive Familienanamnese.

Davon wurden 5% als hereditär eingestuft (Annahme von sporadisch, familiär und hereditär siehe Material und Methodik 2.2.2) [Tabelle 1].

Tabelle 1: Einteilung des Patientenkollektivs in die Parameter Alter bei Histologie, PSA bei Diagnose und Status, die später auf Relevanz für das progressfreie Überleben geprüft werden.

Parameter		n	%
Alter bei Histologie	≤ 55 Jahre	428	(9,09%)
	> 55 und ≤ 65 Jahre	2156	(45,78%)
	> 65 Jahre	2125	(45,13%)
PSA* bei Diagnose in ng/ml	≤ 10 ng/ml	2952	(62,69%)
	> 10 ng/ml	1757	(37,31%)
Status	Sporadisch	3270	(69,44%)
	Familiär	1196	(25,40%)
	Hereditär	243	(5,16%)

*Prostata-spezifisches Antigen

Beim Tumorstadium hatten 65,6% der Patienten einen Tumor, der laut der histopathologischen TNM-Klassifikation (siehe Material und Methodik 2.4.3) maximal einem Tumorstadium T2c entspricht.

Bei 8% der Patienten nach radikaler Prostatektomie wurde ein Lymphknotenbefall festgestellt. Dies entsprach 375 von insgesamt 4709 Patienten. Betrachtet man das T- N- und M-Stadium kombiniert, so hatten 64,4% der Patienten einen organbegrenzten Tumor [Tabelle 2]. Beim Grading verteilen sich die Patienten nach radikaler Prostatektomie hauptsächlich auf die Gruppen GII (67%) und GIII (29%). Nur knapp 4% der Patienten gehörten zur GI-Gruppe im

histopathologischen Grading. Bei der histopathologischen Beurteilung des Tumors mit Hilfe des Gleason-Scores hatten etwa 50% aller Patienten einen eher gut differenzierten Tumor, was einem Gleason-Score von 2-6 entspricht. Ein hochgradig entdifferenzierter Tumor mit einem Gleason-Score von 8-10 fand sich nur bei etwa 14% der Patienten [Tabelle 2].

Tabelle 2: Einteilung des Patientenkollektivs für die Parameter, die aus der histopathologischen Untersuchung des resezierten Tumors gewonnen werden konnten und auf Relevanz für das progressfreie Überleben geprüft werden.

Parameter		n	%
pT-Stadium	≤ pT2	3089	(65,60%)
	≥ pT3	1620	(34,40%)
Lymphknotenstatus	pN0	4334	(92,04%)
	pN1	375	(7,96%)
Organbegrenzt	Ja	3033	(64,41%)
	Nein	1676	(35,59%)
Grading	G* I	179	(3,80%)
	G* II	3166	(67,23%)
	G* III	1364	(28,97%)
Gleason-Score	2 - 6	2325	(49,37%)
	7	1712	(36,36%)
	8 - 10	672	(14,27%)

*Grading

3.2 Analyse des progressfreien Überlebens

3.2.1 Prognostische Bedeutung des Alters bei Histologie

Die progressfreie Überlebensrate nach 5 Jahren war in den drei Altersgruppen mit ungefähr 65% identisch (≤ 55 Jahre 64,2%; > 55 Jahre und ≤ 65 Jahre 67,7%; > 65 Jahre 67,0%). Auch nach 10 Jahren haben sich keine Unterschiede im progressfreien Überleben gezeigt, was der p-Wert, der bei 0,68 liegt, bestätigt. Das progressfreie Überleben lag in allen drei Altersgruppen bei circa 39% (39,4%; 38,8%; 39,7%). [Abbildung 1; Tabelle 3]

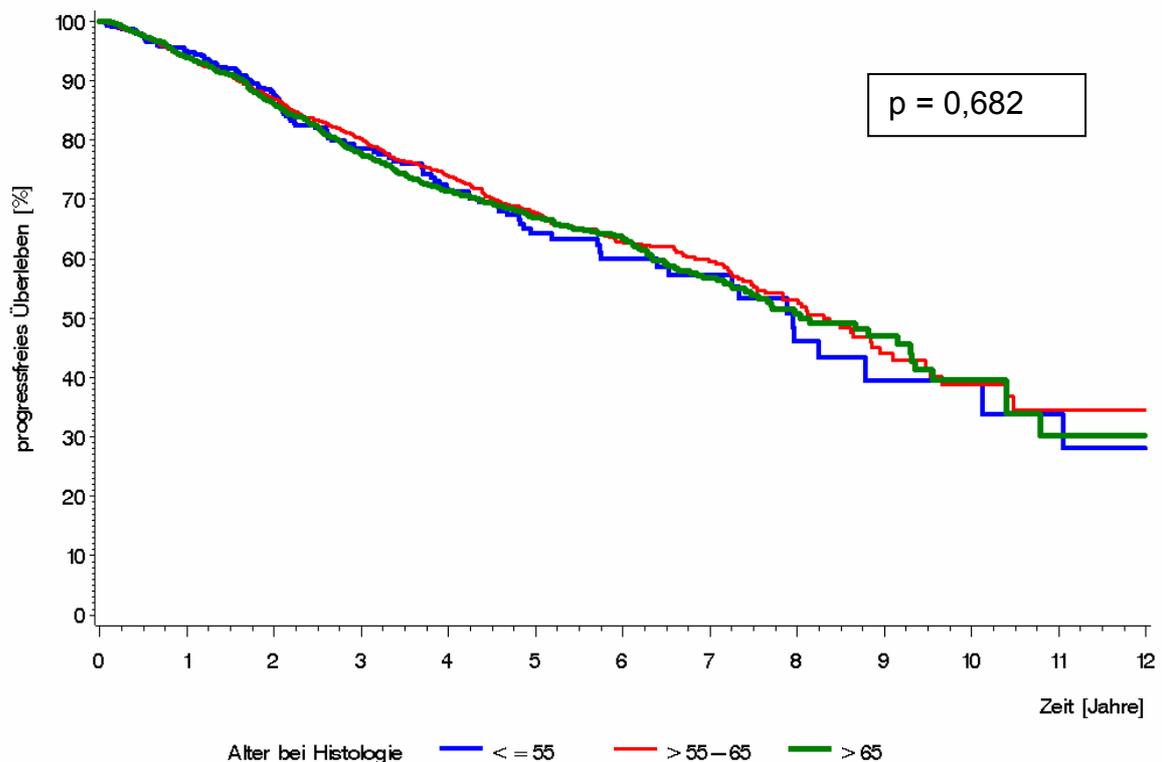


Abbildung 1: Progressfreie Überlebensrate nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit vom Alter bei Histologie aufgeteilt in drei Untergruppen (≤ 55 Jahre; > 55 Jahre und ≤ 65 Jahre; > 65 Jahre)

Tabelle 3: Prognostische Bedeutung des Alters bei Histologie für progressfreies Überleben

Alter bei Histologie	Progressfreie Überlebensrate			
	5 Jahre	7 Jahre	8 Jahre	10 Jahre
≤ 55 Jahre	64,2%	57,1%	46,0%	39,4%
[95% KI]	[57,2 - 70,4]	[48,7 - 64,7]	[34,8 - 56,6]	[26,7 - 51,8]
> 55 und ≤ 65 Jahre	67,7%	59,6%	53,1%	38,8%
[95% KI]	[64,8 - 70,3]	[56,0 - 62,9]	[48,6 - 57,4]	[31,6 - 45,9]
> 65 Jahre	67,0%	56,8%	50,8%	39,7%
[95% KI]	[64,1 - 69,8]	[52,7 - 60,7]	[45,7 - 55,6]	[31,9 - 47,3]

3.2.2 Prognostische Bedeutung des PSA-Werts

Die progressfreie Überlebensrate in Abhängigkeit vom PSA-Wert bei Diagnosestellung zeigt nach 5 Jahren einen deutlichen Unterschied. Bei einem PSA-Wert ≤ 10 liegt das progressfreie Überleben bei 74,2%, bei einem PSA-Wert > 10 bei 57,2% [Abbildung 2; Tabelle 4].

Auch nach 10 Jahren ist die progressfreie Überlebensrate bei den Patienten mit einem PSA-Wert ≤ 10 höher als bei Patienten mit PSA-Werten > 10 (45,6% vs 31,5%).

Der p-Wert liegt weit unter dem Signifikanzniveau ($p < 0,0001$) und untermauert den signifikanten Unterschied im progressfreien Überleben bei PSA-Werten > 10 ng/ml und ≤ 10 ng/ml.

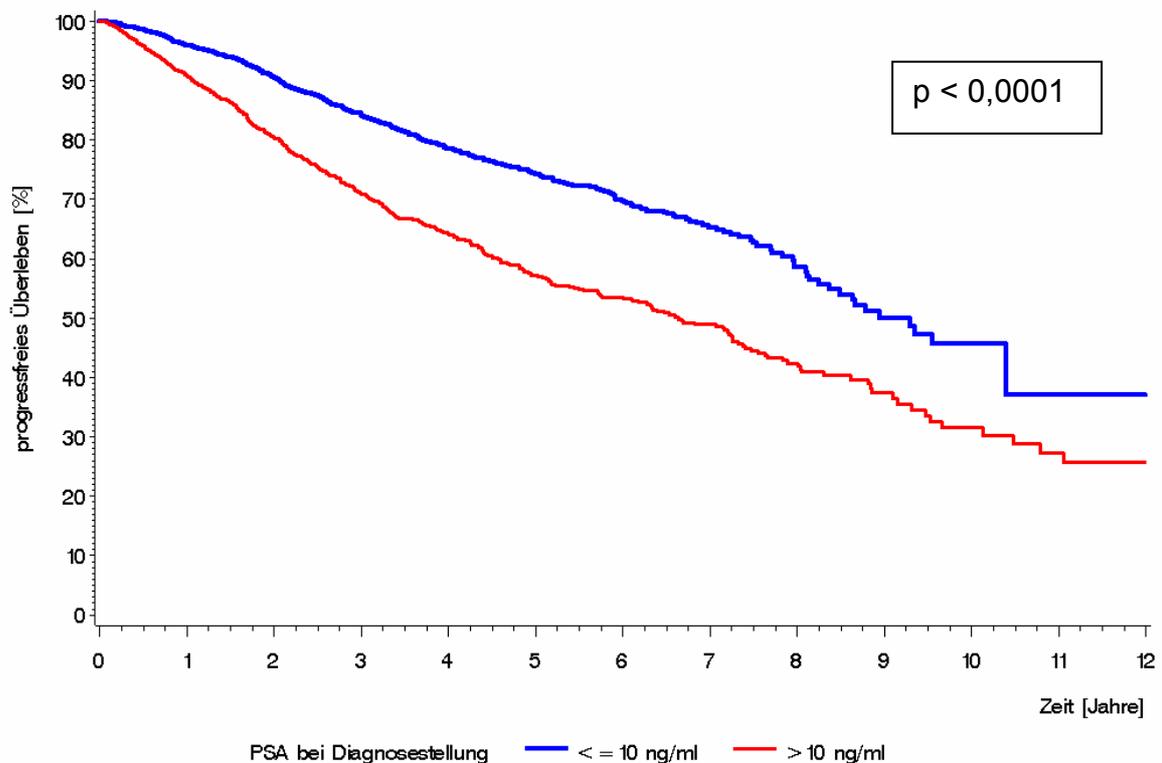


Abbildung 2: Progressfreie Überlebensrate nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit vom PSA*-Wert bei Diagnose aufgeteilt in zwei Untergruppen (≤ 10 ng/ml oder > 10 ng/ml).

*Prostata-spezifisches Antigen

Tabelle 4: Prognostische Bedeutung des PSA-Werts für progressfreies Überleben.

PSA-Wert in ng/ml	Progressfreie Überlebensrate			
	5 Jahre	7 Jahre	8 Jahre	10 Jahre
≤ 10	74,2%	65,2%	58,5%	45,6%
[95% KI]	[71,7 - 76,5]	[61,7 - 68,5]	[53,6 - 63,0]	[38,0 - 52,9]
> 10	57,2%	48,9%	42,4%	31,5%
[95% KI]	[54,1 - 60,2]	[45,3 - 52,5]	[38,2 - 46,6]	[25,6 - 37,6]

3.2.3 Prognostische Bedeutung der Familienanamnese

Es zeigt sich, dass die progressfreie Überlebensrate der Patienten mit positiver Familienanamnese (familiäre und hereditäre Patienten zusammen) über all die Jahre nicht geringer ist als bei sporadischen Patienten (Erläuterung zu sporadisch, familiär und hereditär siehe Material und Methodik 2.2.2) [Abbildung 3]. Beim Vergleich nach 10 Jahren ergeben sich bei sporadischen Patienten 36,1%, bei familiären Patienten 40,0% und bei hereditären Patienten 46,0% progressfreie Überlebensrate [Tabelle 5]. Der p-Wert liegt bei 0,842. Auch das lässt darauf schließen, dass kein signifikanter Unterschied im progressfreien Überleben zwischen sporadischen, familiären und hereditären Patienten besteht.

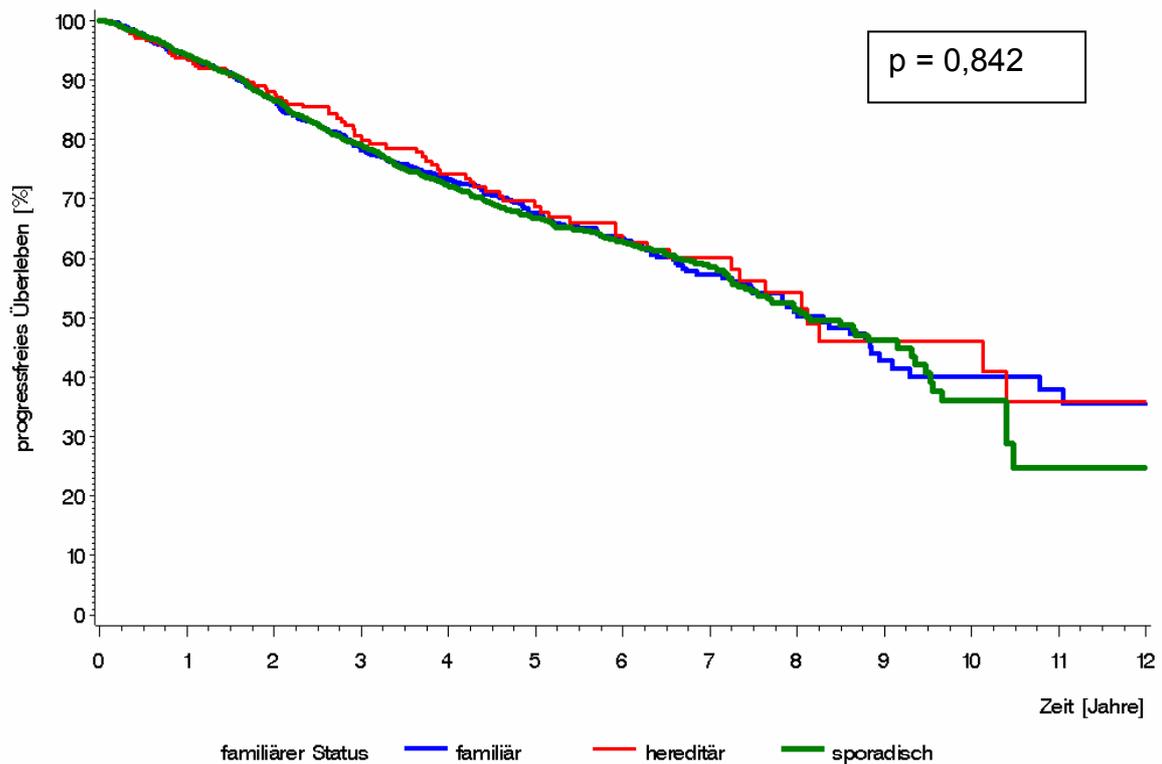


Abbildung 3: Progressfreie Überlebensrate nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit vom Familienstatus bzw. der Familienanamnese aufgeteilt in drei Gruppen (sporadisch, familiär und hereditär).

Tabelle 5: Prognostische Bedeutung der Familienanamnese für progressfreies Überleben.

Familiärer Status	Progressfreie Überlebensrate			
	5 Jahre	7 Jahre	8 Jahre	10 Jahre
Sporadisch	66,7%	58,6%	51,3%	36,1%
[95% KI]	[64,3 - 69,0]	[55,4 - 61,6]	[47,1 - 55,4]	[28,3 - 43,9]
Familiär	67,5%	57,3%	50,9%	40,0%
[95% KI]	[63,7 - 71,0]	[52,4 - 61,8]	[45,0 - 56,5]	[32,3 - 47,5]
Hereditär	68,7%	60,2%	54,2%	46,0%
[95% KI]	[60,9 - 75,3]	[51,2 - 68,0]	[43,8 - 63,5]	[33,7 - 57,4]

3.2.4 Prognostische Bedeutung des Tumorstadiums

Beim Vergleich des Tumorstadiums zeigt sich ein deutlicher Unterschied im gesamten Verlauf der Nachbeobachtungszeit mit einem klar niedrigeren progressfreien Überleben bei den fortgeschrittenen Tumorstadien. Der p-Wert beträgt hier $p < 0,0001$, das Ergebnis ist signifikant, das progressfreie Überleben unterscheidet sich je nach Tumorstadium deutlich.

Das progressfreie Überleben beträgt beispielsweise nach 5 Jahren bei Tumorstadien bis einschließlich pT2c 75,9%, ab Tumorstadium pT3 nur noch 52,5% (siehe Material und Methoden TNM-Klassifikation 2.4.3). Nach 10 Jahren beträgt das progressfreie Überleben bei den fortgeschrittenen Tumorstadien (\geq pT3) 26,8%, beim Tumorstadium \leq pT2 noch 48,4%. [Abbildung 4; Tabelle 6].

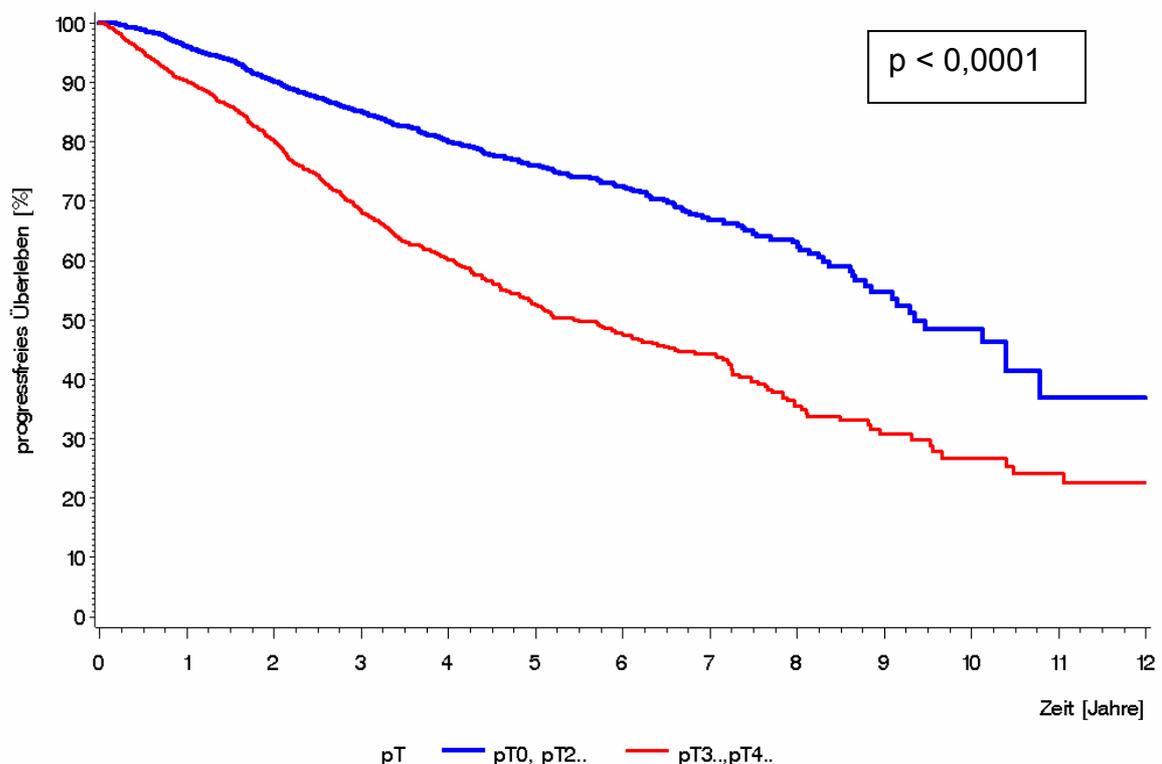


Abbildung 4: Progressfreie Überlebensrate nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit vom Tumorstadium aufgeteilt in zwei Gruppen (\leq pT2c und \geq pT3 (siehe Material und Methodik 2.4.3).

Tabelle 6: Prognostische Bedeutung des Tumorstadiums für progressfreies Überleben.

pT- Stadium	Progressfreie Überlebensrate			
	5 Jahre	7 Jahre	8 Jahre	10 Jahre
≤ pT2	75,9%	66,9%	63,0%	48,4 %
[95% KI]	[73,6 - 78,0]	[63,5 - 70,0]	[58,9 - 66,8]	[41,0 - 55,5]
≥ pT3	52,5%	44,3%	35,4%	26,8%
[95% KI]	[49,2 - 55,7]	[40,5 - 48,0]	[30,9 - 39,9]	[21,2 - 32,7]

3.2.5 Prognostische Bedeutung des Lymphknotenstatus

Ein stattgefundener Lymphknotenbefall wirkt sich negativ auf das progressfreie Überleben aus. So haben Patienten ohne Lymphknotenbefall (pN0) nach 5 Jahren ein progressfreies Überleben von 70,0%, Patienten mit Lymphknotenbefall (pN1) nur 39,0%. Nach 8 Jahren beträgt das progressfreie Überleben für pN0 55,2%, für pN1 22,7%.

Nach 10 Jahren beträgt das progressfreie Überleben bei Patienten ohne Lymphknotenbefall 40,9%, bei Patienten mit Lymphknotenbefall 20,6% (pN0,pN1 siehe Material und Methoden unter TNM-Klassifikation 2.4.3). Der p-Wert ($p < 0,0001$) zeigt, dass der gefundene Unterschied zwischen Patienten mit Lymphknotenbefall im Vergleich zu Patienten ohne Lymphknotenbefall statistisch signifikant ist. [Abbildung 5; Tabelle 7]

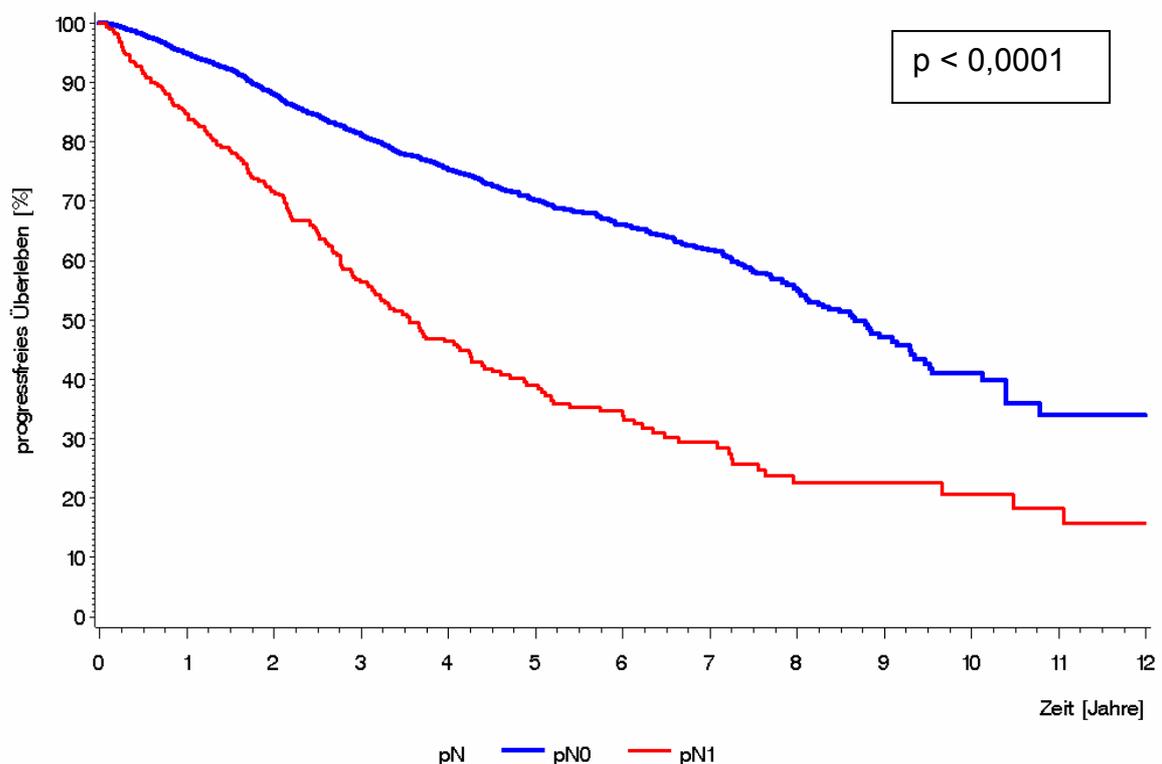


Abbildung 5: Progressfreie Überlebensrate nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall aufgeteilt in zwei Untergruppen (pN0 und pN1).

Tabelle 7: Prognostische Bedeutung von Lymphknotenbefall für das progressfreie Überleben.

Lymphknoten- status	Progressfreie Überlebensrate			
	5 Jahre	7 Jahre	8 Jahre	10 Jahre
pN0	70,0%	61,6%	55,2%	40,9 %
[95% KI]	[68,0 - 71,9]	[58,9 - 64,2]	[51,7 - 58,5]	[35,3 - 46,5]
pN1	39,0%	29,4%	22,7%	20,6%
[95% KI]	[32,8 - 45,1]	[23,1 - 35,9]	[16,4 - 29,6]	[14,0 - 28,1]

3.2.6 Prognostische Bedeutung von organbegrenztem Tumorwachstum

Bei Vorliegen eines organbegrenzten Tumors (bis pT2 pN0 M0) beträgt die progressfreie Überlebenszeit nach 5 Jahren 76,8% und nach 10 Jahren 49,2% (Einteilung von organbegrenzt/ organüberschreitend siehe Material und Methodik 2.4.3).

Wenn ein organüberschreitendes Tumorwachstum (\geq pT3 und/ oder pN+, M+) stattgefunden hat, sinkt das progressfreie Überleben nach 5 Jahren auf 51,9% und nach 10 Jahren auf 26,4% [Abbildung 6; Tabelle 8]. Der p-Wert ($p < 0,0001$) liegt unter 0,05, der Unterschied im progressfreien Überleben bei organüberschreitendem Tumor im Vergleich zu nicht organüberschreitendem Tumor ist statistisch signifikant.

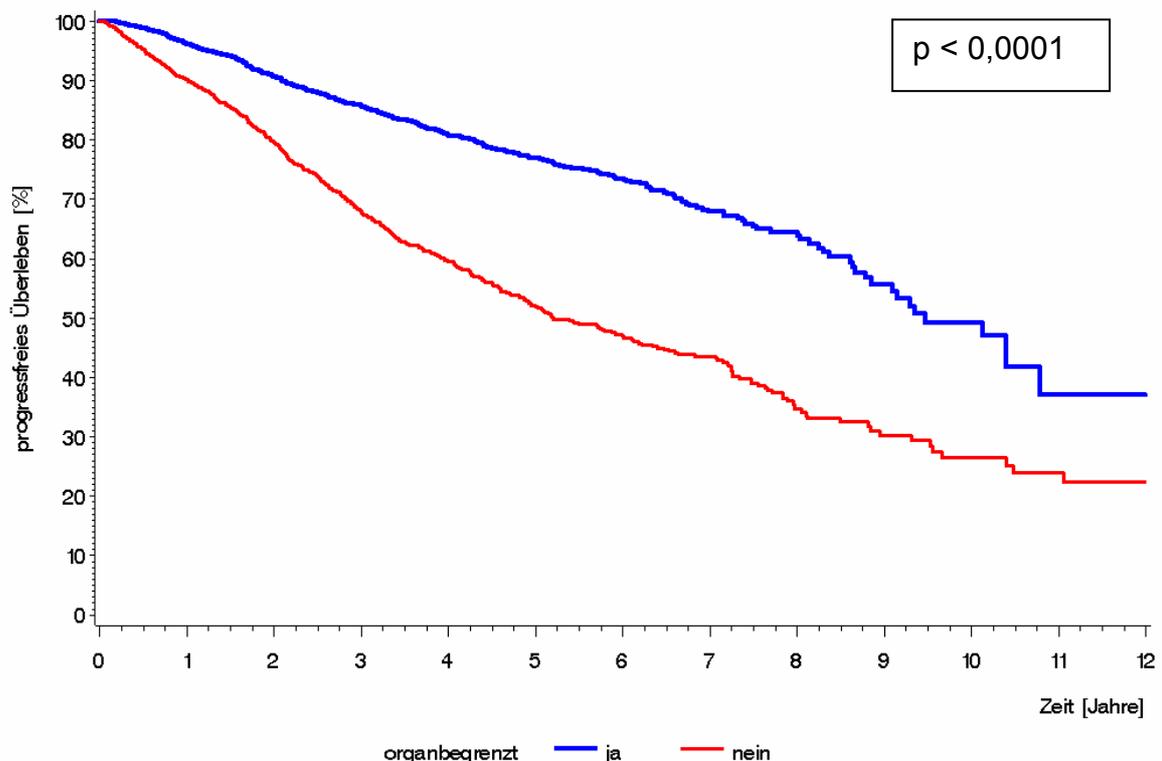


Abbildung 6: Progressfreie Überlebensrate nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit vom Tumorwachstum aufgeteilt in zwei Gruppen (organbegrenzt \leq pT2 pN0 M0 versus organüberschreitend (\geq pT3 und/oder pN+, M+).

Tabelle 8: Prognostische Bedeutung des organbegrenzten bzw. organüberschreitenden Wachstums des Prostatakarzinoms.

Organbegrenzt	Progressfreie Überlebensrate			
	5 Jahre	7 Jahre	8 Jahre	10 Jahre
Ja	76,8%	67,9%	64,4%	49,2%
[95% KI]	[74,6 - 78,9]	[64,5 - 71,0]	[60,4 - 68,2]	[41,5 - 56,5]
Nein	51,9%	43,5%	34,6%	26,4%
[95% KI]	[48,6 - 55,0]	[39,9 - 47,2]	[30,3 - 39,1]	[21,0 - 32,1]

3.2.7 Prognostische Bedeutung des Grading

Das progressfreie Überleben zeigt eine deutliche Abhängigkeit vom Grad des Grading (siehe Material und Methodik zu Grading 2.4.4). Auch der p-Wert ($p < 0,0001$) unterstreicht die Bedeutung des Grading für das progressfreie Überleben.

Nach 8 Jahren liegt die progressfreie Überlebensrate bei einem G* I -Tumor im histopathologischen Grading bei 80,6%, bei einem Tumor mit G* II im Grading bei 58,6% und bei einem G* III -Tumor bei 30,5% im histopathologischen Grading [Abbildung 7; Tabelle 9].

*Grading

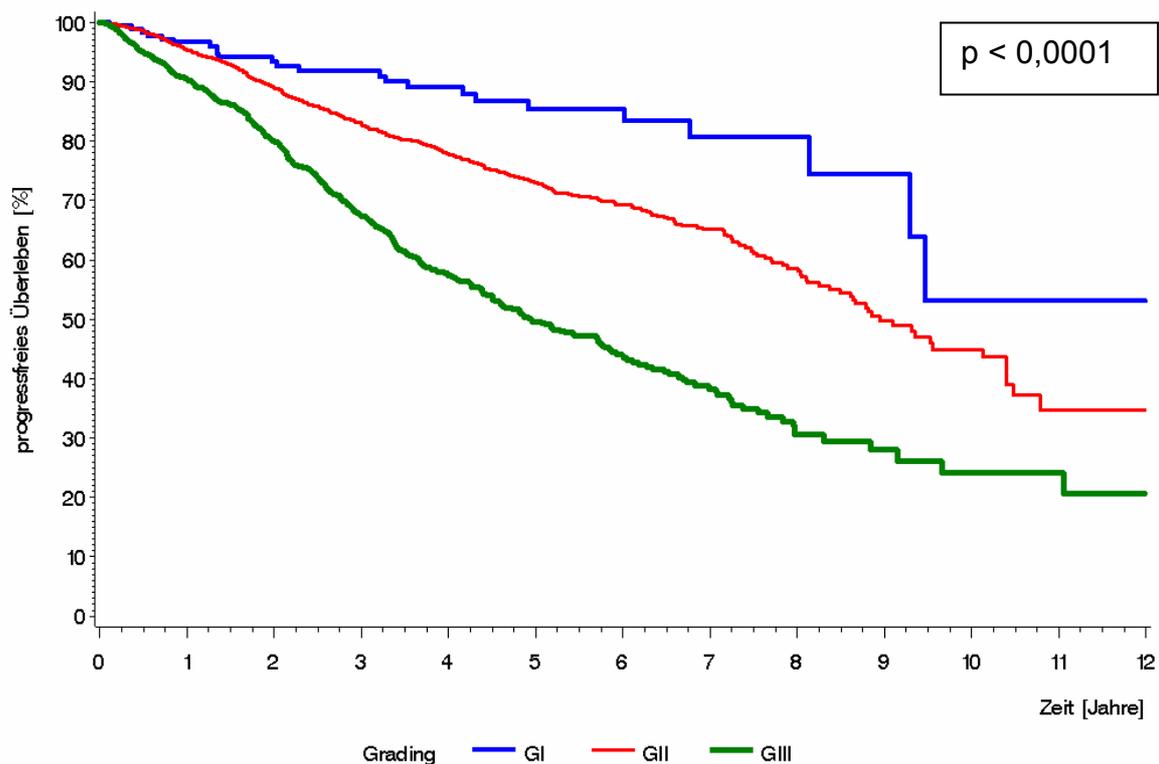


Abbildung 7: Progressfreie Überlebensrate nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit vom histopathologischen Grading aufgeteilt in drei Gruppen (G* I, G* II und G* III).

*Grading

Tabelle 9: Prognostische Bedeutung des Grading für progressfreies Überleben.

Grading	Progressfreie Überlebensrate			
	5 Jahre	7 Jahre	8 Jahre	10 Jahre
G* I	92,6%	80,6%	80,6%	53,1%
[95% KI]	[87,3 - 95,7]	[69,7 - 87,9]	[69,7 - 87,9]	[24,5 - 75,3]
G* II	73,0%	65,2%	58,6%	44,9%
[95% KI]	[70,7 - 75,1]	[62,2 - 68,0]	[54,6 - 62,4]	[38,6 - 51,1]
G* III	49,7%	38,3%	30,5%	24,1%
[95% KI]	[45,7 - 53,5]	[33,6 - 43,0]	[25,2 - 36,1]	[17,3 - 31,6]

*Grading

3.2.8 Prognostische Bedeutung des Gleason-Score

Bei der Einteilung der Tumorpatienten nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit vom Gleason-Score ergeben sich klare Unterschiede im progressfreien Überleben (siehe Material und Methodik Gleason-Score 2.4.5). Der p-Wert ($p < 0.0001$) zeigt, dass die Unterschiede in den progressfreien Überlebensraten in Abhängigkeit vom Gleason-Score statistisch signifikant sind. Nach 5 Jahren ergibt sich bei einem Gleason-Score von 2 - 6 ein progressfreies Überleben von 77,3%, bei einem GS von 7 ein progressfreies Überleben von 61,2% und bei einem GS von 8 - 10 nur ein progressfreies Überleben von 45,8%. Nach 10 Jahren ist das progressfreie Überleben bei Patienten mit GS 2 - 6 und 7 praktisch identisch (44,7%; 43,3%), hingegen hat ein Gleason-Score von 8 - 10 ein geringes progressfreies Überleben von nur 15,2%.

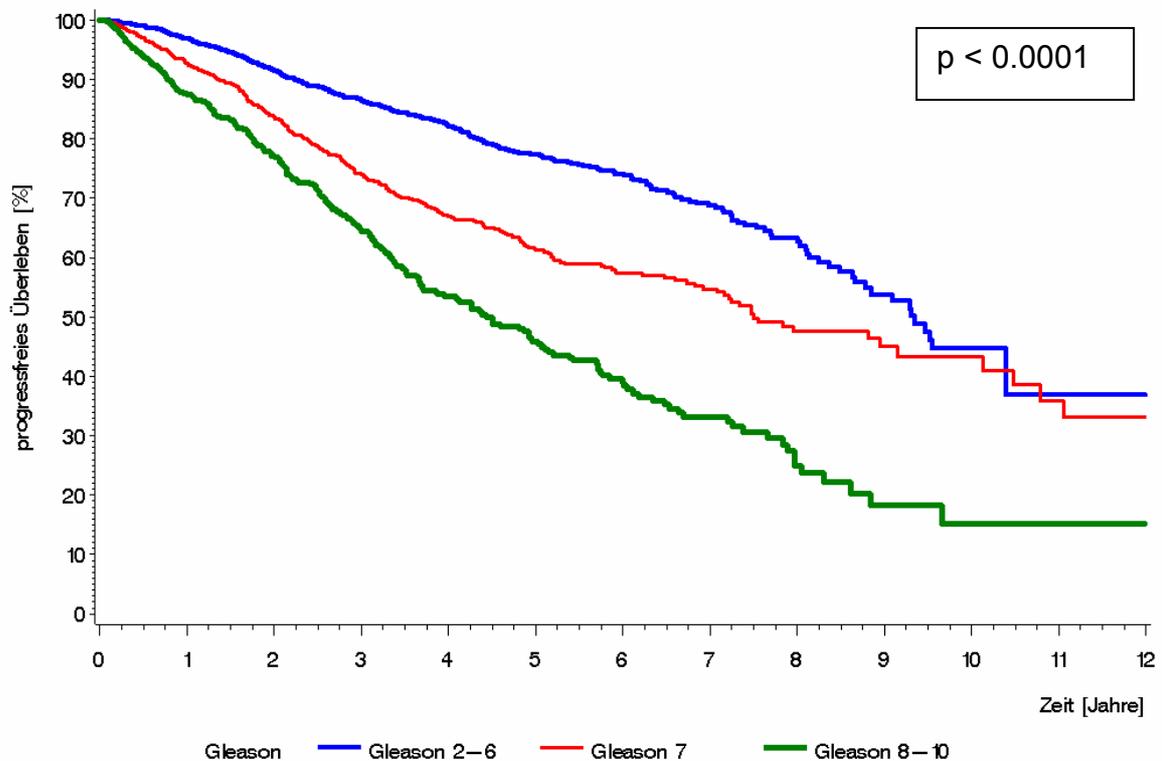


Abbildung 8: Progressfreie Überlebensrate nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit vom Gleason Score aufgeteilt in drei Subgruppen (Gleason-Score 2 - 6, 7, 8 - 10).

Tabelle 10: Prognostische Bedeutung des Gleason Scores für progressfreies Überleben.

Gleason-Score	Progressfreie Überlebensrate			
	5 Jahre	7 Jahre	8 Jahre	10 Jahre
2 - 6	77,3%	68,7%	63,3%	44,7%
[95% KI]	[74,8 - 79,5]	[65,1 - 71,9]	[58,8 - 67,4]	[36,5 - 52,5]
7	61,2%	54,7%	47,6%	43,3%
[95% KI]	[57,6 - 64,6]	[50,5 - 58,8]	[42,1 - 52,9]	[36,5 - 50,0]
8 - 10	45,8%	33,1%	25,0%	15,2%
[95% KI]	[40,6 - 50,9]	[27,3 - 39,0]	[18,7 - 31,9]	[8,1 - 24,5]

3.3 Proportional Hazard Regression

Zusätzlich zu der separaten Betrachtung der verschiedenen Prognosefaktoren für das progressfreie Überleben wurde noch eine multiple Proportional Hazards Regression mit Variablenselektion (backward elimination, Selektionsniveau 5%) gerechnet. Um den simultanen Einfluss der verschiedenen Faktoren zu bewerten und wichtige Prognosefaktoren zu identifizieren, wurden schrittweise alle Variablen mit p-Werten > 0.05 aus dem Modell eliminiert. Dabei wurde die Variable Alter bei Diagnosestellung aus dem Modell entfernt. Die Ergebnisse bei einem p-Wert von $p = 0,714$ für den anamnestischen Status legen nahe, dass die Familienanamnese kein wichtiger Prognosefaktor für das progressfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie ist [Tabelle 11]. Als wichtige Parameter für das progressfreie Überleben verblieben der PSA-Wert (> 10 vs. ≤ 10) ($P < 0,0001$), das Tumorstadium pT ($\geq pT3$ vs. $\leq pT2$) ($p = 0,042$), der Lymphknotenstatus ($pN1$ vs. $pN0$) ($p = 0,01$), das Vorliegen eines organbegrenzten oder organüberschreitenden Tumors ($p < 0,0001$), das Grading (II vs. I) und (III vs. I) ($p = 0,008$) sowie der Gleason-Score (7 vs. 2-6) und (8-10 vs. 2-6) ($p < 0,0001$).

Patienten mit einem PSA-Wert > 10 hatten ein 1,45-fach höheres Risiko, einen PSA-Progress (Definition siehe Material und Methoden: Follow up 2.4.6) zu erleiden als Patienten mit einem PSA-Wert ≤ 10 . Bei Patienten mit einem Organ begrenzten Tumor lag die Wahrscheinlichkeit für einen PSA-Progress um 57% niedriger als bei Patienten mit Organ überschreitendem Karzinom. Ein 1,85-fach erhöhtes Risiko für einen PSA-Progress hatten Patienten mit einem Grading von III im Vergleich zu solchen mit einem Grading von I. Bei der Untersuchung des Gleason-Scores ergab sich für die Patienten mit einem Gleason-Score von 8-10 ein 1,6-fach höheres Risiko für einen PSA-Progress im Vergleich zu den Patienten mit einem Gleason-Score von 2-6 [Tabelle 11].

Tabelle 11: Ergebnis der multiplen Proportionalen Hazard Regressions-analyse mit Variablenselektion.

Prognostischer Faktor	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Status (hereditär vs. familiär)	0,90	[0,70 ; 1,16]	0,714
Status (sporadisch vs. familiär)	0,99	[0,86 ; 1,13]	
PSA* (> 10 vs. ≤ 10)	1,45	[1,28 ; 1,64]	<0,0001
pT (pT3a vs. ≤pT2c)	0,67	[0,45 ; 0,99]	0,042
pN (pN1 vs. pN0)	1,28	[1,06 ; 1,54]	0,010
Stadium (organbegrenzt vs. Organüberschreitend)	0,43	[0,28 ; 0,64]	<0,0001
Grading (G II vs. G I)	1,52	[1,01 ; 2,30]	0,008
Grading (G III vs. G I)	1,85	[1,19 ; 2,88]	
Gleason-Score (7 vs. 2-6)	1,32	[1,13 ; 1,55]	<0,0001
Gleason-Score (8-10 vs. 2-6)	1,60	[1,28 ; 1,98]	

*Prostata-spezifisches Antigen

4 Diskussion

Eine wichtiger Punkt in der Forschung auf dem Gebiet des Prostatakarzinoms ist die Frage, welche Faktoren bzw. Parameter für das progressfreie Überleben (Definition für Progressfreies Überleben siehe unter Material und Methodik 2.4.6 Follow-up) und damit auch für die Prognose von Patienten nach radikaler Prostatektomie eine entscheidende Rolle spielen. Um die Frage des Einflusses auf die Prognose zu beantworten, können die Auswirkungen von möglichen Parametern auf das progressfreie Überleben von Patienten untersucht werden. Es wird z.B. untersucht, ob Patienten mit Prostatakarzinom ein niedrigeres progressfreies Überleben haben, wenn sie einen PSA-Wert > 10 ng/ml bei Diagnose hatten im Vergleich zu solchen Patienten, die bei Diagnose einen PSA-Wert < 10 ng/ml hatten [40].

Es ist auch möglich, statt der progressfreien Überlebensraten tumorbedingte Mortalitätsraten bei Prostatakarzinompatienten zu untersuchen. Hier liegt die Schwierigkeit darin, dass Prostatakarzinompatienten wegen der tendenziell langsamen Progredienz des Prostatakarzinoms meist noch viele Jahre leben und damit die tumorspezifische Mortalitätsrate nur mit sehr lang angelegten Studien zu erfassen ist. In der Forschung des Prostatakarzinoms und damit auch in der Literatur werden meist die progressfreien Überlebensraten berichtet. Dementsprechend ist die Datenlage zu den progressfreien Überlebensraten umfangreicher und vollständiger.

Auch in der vorliegenden Arbeit wurden die progressfreien Überlebensraten in Abhängigkeit von unterschiedlichen Parametern untersucht.

Malaeb et al. (2007) [46] haben den Verlauf von Prostatakarzinompatienten mit organbegrenztem Tumor nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit vom Alter bei Histologie untersucht. Dafür wurden die progressfreien Überlebensraten von Patienten hergenommen, die sich von 1994 bis 2002 einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Es wurden 689 Patienten mit organbegrenztem Tumor ($\leq pT2, N0, M0$) nach radikaler Prostatektomie in drei Gruppen unterteilt. Patienten < 50 Jahre, Patienten zwischen 50 und 70 Jahren und solche, die älter als 70 Jahre zum Zeitpunkt der Operation waren. In klinischen Parametern (cT-Stadium, PSA-Wert, Gleason-Score) unterschieden sich die Gruppen nicht, allerdings nahm die Häufigkeit zusätzlich befallener Samenblasen und das Tumolvolumen bei der

Gruppe mit Patienten > 70 Jahre zu. In der Multivariationsanalyse war der Samenblasenbefall jedoch nicht mit dem Alter bei Histologie assoziiert. Das progressfreie 5-Jahres Überleben betrug für die Patienten < 50 Jahre 82% (95% KI 69%; 96%), für die Patienten ≥ 50 bis ≤ 70 Jahren ebenfalls 82% (95% KI 78%; 86%) und für die Patienten > 70 Jahre 65% (95% KI 43%; 86%) ($p = 0,349$). In den Mortalitätsraten unterschieden sich die Subgruppen nicht.

Roehl et al. (2004) [56] untersuchten ebenfalls progressfreie Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter bei Histologie. 3478 Patienten nach radikaler Prostatektomie wurden in die Studie aufgenommen. Das durchschnittliche Follow-up betrug 65 Monate. Die progressfreien 10-Jahres Überlebensraten bei Patienten nach radikaler Prostatektomie betrugen in Abhängigkeit vom Alter bei Histologie 76% (95% KI 63%; 85%) für Patienten im Alter von 41 bis 50 Jahren, 71% (95% KI 66%; 76%) für Patienten im Alter von 51 bis 60 Jahren, 66% (95% KI 63%; 70%) für Patienten im Alter von 61 bis 70 Jahren und 63% (95% KI 57%; 69%) für Patienten im Alter > 70 Jahren ($p = 0,0001$). In dieser Studie fand anders als in der Untersuchung von Malaeb et al. [46], bei denen nur Patienten mit organbegrenztem Tumor untersucht wurden, keine Selektion der Patienten nach radikaler Prostatektomie statt. Hier waren die Ergebnisse statistisch signifikant. Bei der multiplen Proportional Hazard Regressionsanalyse ergab sich für den Parameter Alter allerdings kein signifikanter Zusammenhang zum progressfreien Überleben (Hazard Ratio 0,96; $p = 0,58$).

In den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit ergeben sich nach 5 Jahren progressfreie Überlebensraten, die in den ersten zwei Altersgruppen etwa 10-15% unter denen von Malaeb et al. liegen, bei der Subgruppe mit den ältesten Patienten sind die progressfreien Überlebensraten mit 67% und 65% fast identisch.

Im Vergleich mit den progressfreien 10 Jahres Überlebensraten von Roehl et al. fällt auf, dass in der hier vorliegenden Arbeit insgesamt niedrigere progressfreie Überlebensraten in allen Altersgruppen vorliegen. In den zu vergleichenden Gruppeneinteilungen nach dem Alter bei Histologie unterscheiden sich die drei Studien alle geringfügig, was direkte Zahlenvergleiche erschwert.

Das Alter bei Histologie ist ein objektiver Parameter, der nicht von der Beurteilung Dritter, wie beispielsweise der Gleason Score, abhängt. Deshalb muss das in der hier vorliegenden Arbeit um mehr als 20% niedrigere progressfreie Überleben nach 10 Jahren im Vergleich zu den Zahlen von Roehl et al. an Unterschieden im Patientenkollektiv selber oder an deren Behandlung liegen. In der vorliegenden Arbeit hatten mit 34,4% mehr als ein Drittel aller Patienten ein Tumorstadium \geq pT3. Bei diesen Patienten ist die Prognose und damit auch die progressfreie Überlebensrate schlechter als bei Patienten mit niedrigeren Tumorstadien. Bei Roehl et al. haben 31% der Patienten nach radikaler Prostatektomie ein Tumorstadium \geq pT3. Insofern kann das den Unterschied nicht erklären. 80% hatten bei Roehl einen PSA-Wert von \leq 10 ng/ml, in der vorliegenden Arbeit nur 63%. Da der PSA-Wert bei Diagnose ein Prädiktor für das progressfreie Überleben darstellt [40], liegt hier ein Unterschied in den Kollektiven der zwei Arbeiten vor, der die divergierenden progressfreien Überlebensraten in den beiden Studien erklären könnte.

Weiter handelt es sich bei dem Patientenkollektiv der hier vorliegenden Studie um Patienten aus ganz Deutschland, die in unterschiedlichen Zentren und Krankenhäusern behandelt wurden, in denen die Behandlung sicher nicht überall gleich durchgeführt wurde.

Bei Roehl et al. wurden alle Patienten von einem Urologen operiert. Die Ergebnisse der radikalen Prostatektomie hängen in erheblichem Maß von der Erfahrung und dem Können des Operateurs ab. Die Patienten bei Roehl et al. wurden alle von WJ Catalona operiert, der in den USA als einer der herausragenden Forscher und Operateure des Prostatakarzinoms gilt. Daher ist das ein weiterer Faktor, der zu den Unterschieden in den progressfreien 10-Jahres Überlebensraten zwischen beiden Studien beigetragen hat. Alle drei Studien kommen zu dem Ergebnis, dass das Alter zum Zeitpunkt der Histologie kein Prädiktor für das progressfreie Überleben darstellt.

Auch bei einer Untersuchung an einem deutschen Kollektiv mit Patienten nach radikaler Prostatektomie aus dem Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf erwies sich das Alter bei Histologie als nicht relevant für das progressfreie Überleben [18].

In dieser von Chun et al. durchgeführten Studie wurde auch der PSA-Wert bei Diagnose hinsichtlich seines prognostischen Wertes auf das progressfreie Überleben hin untersucht. Es wurden die Daten von 2708 Patienten nach radikaler Prostatektomie bei einem medianen Follow-up von 31 Monaten für die Analyse der progressfreien Überlebensraten verwendet. Ein PSA-Progress wurde bei einem erstmalig aufgetretenen PSA-Wert nach RP von $> 0,1$ ng/ml festgelegt. Es ergaben sich folgende PSA-progressfreie 5- und 8-Jahres Überlebensraten abhängig vom PSA-Wert bei Diagnose. Bei einem PSA-Wert $< 2,5$ ng/ml betragen die progressfreien Überlebensraten 74% und 69%, bei einem PSA-Wert von 2,5-4 ng/ml betragen sie jeweils 81% und 61%, bei einem PSA-Wert von 4,1-10 ng/ml betragen sie 79% und 70%, bei einem PSA-Wert von 10-20 ng/ml 59% und 54% und bei einem PSA-Wert von > 20 ng/ml betragen die progressfreien Überlebensraten 37% und 24% [18].

Kupelian et al. (1996) [40] beschrieben den PSA-Wert bei Diagnose als den wichtigsten klinischen Parameter bei Diagnosestellung bezüglich eines biochemischen Progresses. In die Studie wurden 337 Patienten nach radikaler Prostatektomie eingeschlossen. Es wurden nur Patienten mit einem klinischen T1/T2-Stadium aufgenommen. Ein Ausschlusskriterium war eine neoadjuvante bzw. adjuvante Therapie (Hormonentzugsbehandlung bzw. Bestrahlungstherapie). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 36 Monate. In der multiplen Variationsanalyse konnte der PSA-Wert bei Diagnosestellung als wichtiger Prognosefaktor für einen biochemischen Progress identifiziert werden ($p = 0,006$). Patienten mit einem Diagnose-PSA-Wert von > 10 ng/ml und lokoregionärem Residualtumor wiesen eine progressionsfreie 5-Jahres Überlebensrate von 22% auf. Lag der PSA-Wert bei Diagnosestellung bei < 10 ng/ml und war kein Residualtumor vorhanden, so betrug das entsprechende progressfreie Überleben 73% ($p < 0,001$).

Catalona et al. [17] (1998) führten ebenfalls eine Studie zu dieser Fragestellung durch. Insgesamt wurden dort 1778 Patienten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten untersucht. Das Vorliegen eines PSA-Progresses wurde mit einem erstmalig aufgetretenen PSA-Wert nach RP von $> 0,3$ ng/ml definiert. 71 Patienten (4%) erhielten eine adjuvante Radiotherapie.

Berechnet wurden rezidivfreie 7-Jahres-Überlebensraten nach Kaplan-Meier, die in Abhängigkeit vom PSA-Wert bei Diagnose berechnet wurden. Die progresssfreie Überlebenswahrscheinlichkeit lag mit einem PSA-Wert bei Diagnose von 0-2,5 ng/ml bei 93%, bei 49% mit einem PSA-Wert bei Diagnose > 10 ng/ml. Eine Multivariationsanalyse identifizierte den PSA-Wert bei Diagnose als einen wichtigen Prädiktor ($p < 0,0001$) für progresssfreies Überleben.

Die progresssfreien Überlebensraten der hier vorliegenden Arbeit nach 5 Jahren sind vergleichbar mit den entsprechenden Daten der Studie aus Hamburg. Im Gegensatz zu vorliegender Arbeit haben Chun et al. eine andere PSA-Wert-Unterteilung vorgenommen (<2,5 ng/ml, 2,5-4 ng/ml, 4,1-10 ng/ml, 10-20 ng/ml und > 20 ng/ml) und einen biochemischen Progress mit einem niedrigeren PSA-Wert bei Histologie definiert (Progress ab einem PSA-Wert > 0,1 ng/ml). Vergleicht man die Gruppe ≤ 10 ng/ml aus vorliegender Studie mit der Gruppe 4,1-10 ng/ml aus der Studie von Chun et al., ergibt sich ein Unterschied von 5% in der progresssfreien 5-Jahres Überlebensrate, die progresssfreien 5-Jahres Überlebensraten der Patientengruppe mit einem PSA-Wert > 10 ng/ml in vorliegender Studie und der Gruppe 10-20 ng/ml aus der Studie von Chun sind vergleichbar (57% versus 59%).

Die Ergebnisse für die progresssfreien 5-Jahres Überlebensraten in Abhängigkeit vom PSA-Wert liegen in vorliegender Arbeit auf einer Stufe mit den Ergebnissen aus Hamburg.

Die progresssfreien Überlebensraten nach 8 Jahren waren in den einzelnen Gruppen der vorliegenden Studie etwa 10% niedriger als die Werte der Hamburger Studie. Interessant ist hierbei, dass bei der Studie von Chun bei den PSA-Wert-Gruppen 0-2,5 ng/ml und 2,5-4 ng/ml mit 69% und 61% niedrigere Werte als die 70% für die PSA-Wert-Gruppe 4,1-10 ng/ml als progresssfreie Überlebensraten vorlagen. Wären diese Gruppen wie in unserer Studie zu der Subgruppe PSA-Wert ≤ 10 zusammengefasst worden, so hätte sich der Wert für diese Gruppe in beiden Studien angenähert. Catalona et al. gaben in ihrer Studie für Patienten mit einem PSA-Wert > 10 ng/ml ein progresssfreies 7-Jahres Überleben von 49% an. In der hier vorliegenden Arbeit liegt das progresssfreie 7-Jahres Überleben für die identische PSA-Wert-Gruppe bei 48,9%, ist also gleich

hoch. Chun et al. haben keine 7-Jahres-Daten angegeben aber die progresssfreie 8-Jahres Überlebensrate in der PSA-Wert-Gruppe 10-20 ng/ml liegt mit 54% ebenfalls in diesem Bereich. Die drei Studien liegen mit ihren 7 bzw. 8-Jahres progresssfreien Überlebensraten relativ nah beieinander.

Zu Beginn des Jahres 2009 sind zwei unabhängig voneinander durchgeführte Studien in Europa und USA zum Nutzen des PSA-Werts als Screeningmethode veröffentlicht worden. Betrachtet wurde in beiden Studien das Risiko, an Prostatakrebs zu versterben.

Dabei wurden in beiden Studien jeweils zwei randomisierte Gruppen gebildet. Den einen Probanden wurde ein PSA-Screening zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms empfohlen, den anderen nicht. An der Studie von Andriole et al (2009) [3] nahmen insgesamt 76.343 Männer in den USA teil. Zusammenfassend folgerten die Autoren aus ihrer Untersuchung, dass nach 7-10 Jahren Follow up insgesamt sehr wenig Männer an einem Prostatakarzinom verstorben waren und sich vor allem kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit empfohlenem PSA-Screening und der Gruppe ohne empfohlenem PSA-Screening ergab.

Im Gegensatz dazu fanden sich in der europäischen Studie von Schröder et al (2009) [60] deutliche Unterschiede in der tumorbedingten Mortalitätsrate zwischen den Probanden, denen eine PSA-Bestimmung empfohlen wurde im Vergleich zu den Probanden, denen keine PSA-Bestimmung empfohlen wurde. Hier wurden 162.243 Männer untersucht. Es zeigte sich, dass die Gruppe mit empfohlener Krebsfrüherkennung mithilfe des PSA-Wert-Screenings ein 20 Prozent niedrigeres tumorbedingtes Mortalitätsrisiko hatte als die Gruppe, der eine PSA-Wert Bestimmung nicht empfohlen wurde.

Eine der Hauptschwächen der Studie aus den USA ist die Tatsache, dass sich über 50 Prozent der Probanden, denen eine PSA-Wert-Untersuchung nicht empfohlen wurde, trotzdem untersuchen liessen. Diese Probanden blieben trotzdem der Kontrollgruppe zugeordnet. Daher zeigt diese Studie vor allem, dass es in einem Umfeld wie den USA, wo PSA-Wert-Bestimmungen schon seit langem in der täglichen Routine fest etabliert sind, fast unmöglich ist, den wirklichen Effekt des PSA-Wert-Screenings auf das Sterberisiko an einem Prostatakarzinom zu ermitteln. In der europäischen Studie sind keine genauen Angaben zum

Prozentsatz der Probanden gemacht, die sich in der Kontrollgruppe befanden und trotzdem testen liessen. Es werden etwa 20 Prozent angenommen, sodass die Trennschärfe sicher besser ist als bei der amerikanischen Studie. Die Ergebnisse der Studien wurden zum Teil kontrovers diskutiert. Sowohl die nationalen als auch internationalen Fachgesellschaften sind sich allerdings einig, dass die Studien grundsätzlich den Nutzen der PSA-Wert Bestimmung bestätigen. Es wird sich zeigen, ob die weitere Beobachtung der in den Studien untersuchten Männer in einigen Jahren diese Einschätzung bekräftigt, indem eine erneute Auswertung vielleicht noch größere Unterschiede in der tumorbedingten Mortalitätsrate nach längerem Follow up zeigen wird, als dies gegenwärtig der Fall war.

Mit der Frage, ob eine positive Familienanamnese ein Prädiktor für progressfreies Überleben ist, haben sich viele Autoren befasst und in diesem Zusammenhang auch die progressfreien Überlebensraten in Abhängigkeit vom familiären Status evaluiert.

Kupelian et al. [42] untersuchten 1038 Patienten, davon 110 familiär und 928 sporadisch an einem Prostatakarzinom erkrankte Patienten. Die Einteilung in „familiär“ erfolgte, wenn mindestens ein erstgradig Verwandter ebenfalls an einem Prostatakarzinom erkrankt war.

Von diesen 1038 Patienten unterzogen sich 583 Patienten einer Bestrahlungstherapie und 455 Patienten einer radikalen Prostatektomie. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 26 Monaten. Untersucht wurden die progressfreien 3-Jahres und 5-Jahres Überlebensraten. Die progressfreien 5-Jahres Überlebensraten lagen bei 52% bei negativer Familienanamnese versus 29% bei positiver Familienanamnese ($p < 0,001$). Dabei spielte das Behandlungsregime (radikale Prostatektomie versus Strahlentherapie) keine entscheidende Rolle ($p = 0,21$).

In einer zweiten Studie aus dem Jahr 1997 von Kupelian et al. [41] wurden 529 Patienten mit einem Prostatakarzinom untersucht, die sich alle einer radikalen Prostatektomie unterzogen. 464 Patienten wiesen keine positive Familienanamnese auf, die Kriterien einer positiven Familienanamnese erfüllten 65 Patienten. Kriterium dafür war, dass mindestens ein erstgradig Verwandter (Vater und/oder Bruder) ebenfalls an einem Prostatakarzinom erkrankt war. Die mediane

Nachbeobachtungszeit lag ähnlich wie in der ersten Arbeit bei 30 Monaten. Insgesamt lag die progressfreie 5-Jahres Überlebensrate bei 64%. Bei den Patienten ohne positiver Familienanamnese betrug sie 66%, bei denen mit positiver Familienanamnese 46% ($p = 0,001$). Dieses Ergebnis war unabhängig von histopathologischen Parametern und vom PSA-Wert bei Diagnosestellung. Aus beiden Studien zogen die Autoren die Konsequenz, dass das familiäre Prostatakarzinom einen aggressiveren Verlauf zu haben scheint als ein sporadisches Prostatakarzinom.

Dieselben Autoren relativierten ihre Aussage inzwischen in einer aktuelleren Untersuchung, in der sie den Einfluss des familiären Prostatakarzinoms auf die Prognose dank früherer Erkennung und besserer Therapien nur noch als minimal einschätzen [43]. 4112 Patienten mit einem Tumorstadium T1-3 wurden in die Studie eingeschlossen. Es wurden die biochemischen progressfreien 10-Jahres Überlebensraten für zwei Zeiträume (1986-1992 und 1993-2002) untersucht um die frühe und späte Ära der PSA-Wert-Bestimmung zu erfassen. 16% der Patienten hatten eine positive Familienanamnese. Die progressfreie 10-Jahres Überlebensrate bei Patienten mit negativer Familienanamnese betrug insgesamt 59% im Vergleich zu 63% bei Patienten mit positiver Familienanamnese ($p = 0,9$). In dem Zeitraum vor 1992 waren es nur 45% versus 34% ($p = 0,015$) progressfreies 10-Jahres Überleben. Im Zeitraum ab 1993 betrug die progressfreie 10-Jahres Überlebensrate 61% und 67% ($p = 0,54$) für sporadische und familiäre Patienten. In Multivariationsanalysen konnte eine positive Familienanamnese nicht als unabhängiger Prädiktor eines Progresses bestätigt werden ($P = 0,42$). In der Ära vor 1992 allerdings war die Familienanamnese noch ein prognostischer Faktor für einen Progress ($P = 0,038$). Laut den Autoren nehmen familiär betroffene Prostatakarzinompatienten eher an Vorsorgeuntersuchungen bzw. PSA-Wert-Bestimmungen teil und werden dadurch früher erkannt. Deshalb und aufgrund verbesserter Therapien ist laut den Autoren in den letzten Jahren der Einfluss einer positiven Familienanamnese auf die Prognose nur noch als minimal einzustufen. Trotzdem könnten genetische Faktoren in einzelnen Prostatakarzinomfamilien nach wie vor eine wichtige Rolle im Hinblick auf die individuelle Prognose spielen.

Mit dieser Untersuchung haben Kupelian et al. ihre Schlussfolgerung aus früheren Arbeiten, dass das familiäre Prostatakarzinom einen aggressiveren Verlauf nimmt, selbst relativiert [43]. Viele andere Studien kommen von Anfang an zu dem Ergebnis, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen hereditär, familiär und sporadisch erkrankten Patienten bezüglich der progressfreien Überlebensraten gibt [4, 8, 11, 14, 30, 33, 51, 52, 57, 58, 63]. Roehl et al. [57] (2006) untersuchte in einem großen Patientenkollektiv mit 3478 Patienten nach radikaler Prostatektomie die progressfreien Überlebensraten in Abhängigkeit vom familiären Status. 1186 Patienten hatten eine positive Familienanamnese. Das Kollektiv wurde in sporadische, hereditäre, betroffene Zwillingspaare und in Betroffene aus Hochrisikofamilien eingeteilt. Das progressfreie 7-Jahres Überleben betrug 81% für die sporadischen, 72% für die hereditären Patienten, 71% für betroffene Zwillinge und 81% für Angehörige von Hochrisikofamilien ($p = 0,3$). Es zeigte sich ein Trend zu niedrigeren progressfreien Überlebensraten bei betroffenen Zwillingspaaren und hereditären Patienten jedoch waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant.

Siddiqui et al. [63] untersuchten 3560 Patienten nach radikaler Prostatektomie. 865 der Patienten wurden als familiär eingestuft, 133 als hereditär und 2562 als sporadisch betroffene Patienten. Die progressfreien 10-Jahres Überlebensraten betrugen für sporadische Patienten 60,3%, für familiäre Patienten 60,9% und für hereditäre Patienten 63,5% ($p = 0,9$). Präoperativ war der PSA-Wert bei hereditären Patienten höher als bei den zwei anderen Gruppen ($p = 0,04$). Die progressfreien 10-Jahres Überlebensraten waren in den drei Gruppen vergleichbar.

In der Studie von Paiss et al. [52] (2003) konnten ebenfalls keine Unterschiede in der progressfreien Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten nach RP in Abhängigkeit vom familiären Status gefunden werden. Hier wurde zwischen sporadischen und familiären Patienten unterschieden, ohne nach Heredität aufzuteilen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug in beiden Gruppen 3,3 Jahre. Dabei ergab sich unter Berücksichtigung eines biochemischen oder klinischen Rezidivs eine progressfreie 5-Jahres Überlebensrate von 76,2% in der familiären (464 Patienten) und 70,8% in der sporadischen Gruppe (492 Patienten).

Die progressfreien 10-Jahres Überlebensraten lagen bei 56,5% in der familiären Gruppe und bei 55,5% in der sporadischen Gruppe.

Roupret et al. [58] (2006) untersuchten 110 Patienten im Alter von ≤ 50 Jahren. Die Patienten teilten sich in 15 hereditäre, 37 familiäre und 58 sporadische Patienten auf, von denen 85 Patienten radikal prostatektomiert wurden. Die progressfreien 5-Jahres Überlebensraten betragen für hereditäre, familiäre und sporadische Patienten 93%, 85% und 80% ($p = 0,52$). Etwa die Hälfte aller Tumorfälle waren Formen von familiären Tumoren in dieser jungen Altersgruppe, was nicht der normalen Verteilung in einem Kollektiv mit allen Altersgruppen entspricht. Erbliche Tumoren manifestieren sich im Vergleich zu sporadisch auftretenden Prostatakarzinomen deutlich früher [5, 16, 26, 38, 39, 65, 66, 69], daher erklären sich die überproportional hohen Zahlen an familiären und hereditären Patienten.

Herkommer et al. [33] befassten sich in ihrer Arbeit ebenfalls mit einer möglichen Assoziation von familiärem Status mit Histologie und klinischem Verlauf beim frühen Prostatakarzinom. Die Patientendaten stammten wie auch die Daten aus der hier vorliegenden Arbeit aus dem Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“. Insgesamt wurden 685 Patienten nach RP in die Studie aufgenommen. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war ein Alter bei Diagnose ≤ 55 Jahre. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag insgesamt bei 31,5 Monaten. Die progressfreie 5-Jahres-Überlebensrate lag bei den sporadischen Patienten bei 64%, bei den familiären Patienten bei 67% und bei den hereditären Patienten bei 73%. Das progressfreie Überleben war für hereditäre, familiäre und sporadische Patienten nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,368$).

Lee et al. [44] (2005) untersuchten 557 Männer mit lokal begrenztem Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie. Sie unterteilten in familiär betroffene und nicht familiär betroffene Patienten. Die Patienten mit positiver Familienanamnese waren jünger zum Zeitpunkt der Operation, (Median 62 Jahre im Gegensatz zu 64 Jahren, $p = 0,01$) hatten einen niedrigeren präoperativen PSA-Wert (Median 7,2 ng/ml versus 7,8 ng/ml, $p = 0,05$) und eine höhere Rate an

niedrig differenzierten Tumoren (Gleason-Score 2-6) im histopathologischen Präparat (26.2% versus 17.8%, $p = 0.05$) als die Patienten ohne positiver Familienanamnese.

Die progressfreien 5- und 10-Jahres Überlebensraten betragen bei Patienten mit positiver Familienanamnese 86% und 80%, bei den sporadischen Patienten 73% und 66% ($p = 0,01$). In der Multivariationsanalyse konnte eine positive Familienanamnese allerdings nicht als unabhängiger Faktor für progressfreies Überleben bestätigt werden. Der leichte Trend zu höheren progressfreien Überlebensraten in der Gruppe der familiär betroffenen Patienten im Vergleich zu den sporadisch betroffenen Patienten zeigt sich auch bei anderen Autoren [33, 58, 63]. Lee et al. führen diesen Trend darauf zurück, dass familiäre Patienten im Schnitt früher diagnostiziert werden und damit noch günstigere histopathologische Parameter haben als sporadische Patienten und die progressfreien Überlebensraten deshalb bei den familiären Patienten tendenziell etwas höher liegen.

Eine prospektive Studie aus dem Jahr 1997 untersuchte die Mortalitätsraten in Abhängigkeit vom familiären Status. In dieser von Rodriguez et al. [55] publizierten Arbeit scheint eine positive Familienanamnese ein Risikofaktor für erhöhte Mortalitätsraten im Vergleich zu sporadischen Patienten zu sein. An der prospektiven Studie nahmen 481.000 Männern teil. Nach 9 Jahren Follow-up waren 1922 Männer an Prostatakrebs verstorben. Die mit Hilfe von Cox Proportionalitätsanalysen gewonnene Hazard Ratio zeigt eindeutig ein höheres Risiko an Prostatakrebs zu versterben, wenn die Familienanamnese positiv war (Relatives Risiko (RR) = 1,60; 95% KI 1,31 - 1,97). Männer mit zwei oder mehr betroffenen Angehörigen hatten ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko am Prostatakarzinom zu versterben als Männer ohne betroffenen Anghörigen (RR = 3,19; 95% KI = 1,51 - 6,71). Männer, bei deren Angehörigen im Alter von ≤ 65 Jahren Prostatakrebs diagnostiziert wurde, waren in ihrem Mortalitätsrisiko mehr abhängig von der Familienanamnese (RR = 2,03; 95% KI = 1,33 - 3,09) als Männer, deren Angehörige in späterem Alter diagnostiziert wurden (RR = 1,50; 95% KI = 1,17 - 1,91). Um die Ergebnisse dieser Untersuchung zu überprüfen sind weitere Studien mit großen Patientenkollektiven zu fordern, die die Mortalitätsraten von Prostatakrebspatienten in Abhängigkeit vom familiären Status untersuchen.

In der hier vorliegenden Arbeit liegen die progresssfreien 5-Jahres-Überlebensraten im mittleren Bereich im Vergleich mit den anderen Studien. Die Studien von Kupelian aus dem Jahr 1997 [41, 42] berichteten niedrigere progresssfreie 5-Jahres-Überlebensraten. Etwa vergleichbar sind die 5-Jahres-Daten von Herkommer et al., Paiss et al. und den Ergebnissen aus der hier vorliegenden Studie. Die progresssfreien 5-Jahres-Überlebensraten von Lee et al. und Roupret et al. sind höher, was bei Lee unter anderem daran liegt, dass nur Patienten mit lokal begrenztem Tumor untersucht wurden. Außerdem waren in der Studie nur 557 Patienten eingeschlossen.

Bei Roupret et al. wurden nur die Daten von Patienten ≤ 50 Jahren erfasst, von denen fast die Hälfte eine positive Familienanamnese hatte. Es ist bekannt, dass Patienten mit familiärer Vorgeschichte eher zur Krebsvorsorge gehen und damit ihr Tumor auch in früheren Stadien diagnostiziert wird. Bei Roupret et al. hatten etwa 77% der Patienten ein organbegrenztetes Tumorwachstum, während in der hier vorliegenden Arbeit nur 64% der Patienten ein organbegrenztetes Tumorwachstum aufwiesen. Da ein organbegrenzter bzw. organüberschreitender Tumor für das progresssfreie Überleben prognostisch relevant ist [18, 35, 56], haben diese Unterschiede in der prozentualen Häufigkeit von Patienten mit organbegrenztetem Tumorwachstum die progresssfreien Überlebensraten beeinflusst.

Bei den progresssfreien 10-Jahres-Überlebensraten liegen die Werte der hier vorliegenden Arbeit am unteren Rand im Vergleich zu den anderen besprochenen Studien. Das liegt zum einen daran, dass die Studien von Kupelian et al. mit den niedrigen 5-Jahres progresssfreien Überlebensraten keine Zahlen für das progresssfreie Überleben nach 10 Jahren berichten. Zum anderen sieht man beispielsweise bei Siddiqui et al. [63], dass Unterschiede im Kollektiv zwischen ihrer und der hier vorliegenden Arbeit bestehen. Bei Siddiqui haben etwa 6 % der untersuchten Patienten einen Gleason Score von > 8 , in unserer Arbeit 14%. Der Gleason-Score wird als der Gold Standard für die Beurteilung der Aggressivität des Tumors und der Kategorisierung des Adenokarzinoms der Prostata angesehen. Damit liefert er auch prognostische Aussagen über das progresssfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie [24]. Daher sind leicht höhere progresssfreie 10-Jahres-Überlebensraten bei Siddiqui et al. zu erwarten.

Ein weiterer Grund für die etwas niedrigeren progressfreien 10-Jahres Überlebensraten in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu denen von Siddiqui et al. liegt in der Rekrutierung der Patientendaten der vorliegenden Arbeit. Es wurden Patienten aus ganz Deutschland und damit aus verschiedenen Kliniken in die Studie aufgenommen während bei Siddiqui et al. nur Patienten aus einem Zentrum für Urologie in den USA, der Mayo Klinik in Rochester, Minnesota, in die Studie aufgenommen wurden. Die zwei weiteren Studien, die höhere progressfreie 10-Jahres Überlebensraten als vorliegende Arbeit berichten, hatten beide ein viel geringeres Patientenkollektiv (n = 557 bzw. n = 956) [44, 52] als in vorliegender Arbeit, wo 4709 Patienten nach radikaler Prostatektomie untersucht wurden. Lee et al. untersuchten zudem wie bereits erwähnt nur Patienten mit lokal begrenzten Tumoren.

Bis auf die beiden Studien von Kupelian aus dem Jahr 1997 berichten alle der genannten Studien, dass der familiäre Status kein Prädiktor für progressfreies Überleben ist. Rodriguez et al. stellten in einer prospektiven Studie allerdings Unterschiede in der tumorspezifischen Mortalitätsrate in Abhängigkeit vom familiären Status fest [55].

Die progressfreien Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumorstadium wurden ebenfalls in vielen Studien untersucht. Dabei stehen in der Literatur Fragen im Mittelpunkt, ob beispielsweise ein Unterschied im Tumorstadium eine Änderung der Therapie rechtfertigt, welche Tumorstadien wie am besten behandelt werden und ob die Unterscheidung gewisser Tumorstadien wie z.B. die Stadien T2a, T2b und T2c überhaupt klinisch relevant ist, was sich in einem Unterschied der progressfreien Überlebensraten zeigen würde.

Die optimale Therapie von lokal fortgeschrittenen Tumoren (cT3) ist nach wie vor umstritten [34]. Um hier progressfreie 10-Jahres-Überlebensraten von Patienten nach radikaler Prostatektomie zu präsentieren, haben Hsu et al. [34] in einer Untersuchung aus dem Jahr 2007 aus ihrem Gesamtkollektiv 235 Patienten mit klinisch anhand der DRU diagnostizierten cT3-Tumoren selektiert. Von diesen wurden 35 weitere Patienten wegen neoadjuvanter Therapien von der Studie ausgeschlossen.

Das mediane Follow-up betrug 70 Monate. 56% der Patienten erhielten eine adjuvante Therapie. Die progressfreien 5- und 10-Jahres Überlebensraten betragen für Patienten mit cT3a-Tumoren 59,5% und 51,1%. Ein Nebenbefund der Studie war, dass im klinischen Staging das Tumorstadium häufig zu hoch eingeschätzt wird. So wurden 23,5% der Patienten fälschlicherweise als T3 eingestuft obwohl sie ein Tumorstadium pT2 hatten.

Die Autoren Wu et al. [71] gingen in einer aktuellen Arbeit (2008) der Frage nach, ob sich Patienten mit klinisch diagnostiziertem T2a-Tumorstadium im progressfreien Überleben von T1c-Tumoren unterscheiden, die ebenfalls einseitig eine positive Biopsie vorweisen. Dazu wurden 1157 Patienten mit Tumorstadium T1c und 410 Patienten mit cT2a identifiziert, die sich von 1995 bis 2007 am Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten.

Das progressfreie 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit Tumorstadium T1c betrug 94,4%, bei Patienten mit Tumorstadium cT2a betrug es 83,5% ($P < 0.001$).

Van Oort et al. [70] befassten sich mit der prognostischen Aussagekraft der pathologischen T2-Subklassifikation für das progressfreie Überleben. Das Patientenkollektiv bestand aus 360 Patienten mit pT2-Tumor, die am Medical Center der Radboud Universität Nijmegen, Niederlande radikal prostatektomiert wurden. Das mediane Follow-up betrug 39,5 Monate. Die Definition eines biochemischen Progresses wurde bei zwei hintereinander gemessenen PSA-Werten $> 0,10$ ng/ml festgelegt. 79 Patienten mit einem pT2a-Tumor hatten eine progressfreie 5-Jahres Überlebensrate von 87%, während 281 Patienten mit beidseitigem Befall der Prostata (pT2c) eine progressfreie 5-Jahres Überlebensrate von 77% hatten (Log Rank Test, $p = 0,056$). Einen pT2b-Tumor hatte niemand in diesem Kollektiv. Da sich die zwei Gruppen in weiteren Parametern wie dem Gleason-Score ($p = 0,807$) und dem präoperativen PSA-Wert ($p = 0,167$) nicht signifikant unterschieden, folgerten die Autoren aus ihren Ergebnissen, dass eine Subspezialisierung in die Tumorstadien T2a, T2b und T2c in Anbetracht der geringen Unterschiede in histopathologischen Parametern und im progressionsfreien Überleben klinisch kaum relevant ist.

Serni et al. [62] (2005) wollten in ihrer Untersuchung die Prognose von Patienten mit klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom und einem hohen Gleason-Score von 8 - 10 evaluieren. Für diese Studie aus Florenz, Italien, identifizierten die Autoren 116 Patienten nach RP und zusätzlicher Hormontherapie bei Lymphknotenbefall. Das mediane Follow-up betrug 48 Monate. Die progresssfreien 5-Jahres-Überlebensraten betragen für die Tumorstadien pT2 (13 Patienten), pT3a (39 Patienten) und pT3b (19 Patienten) 100%, 65% und 10,5%.

In der bereits erwähnten Studie von Chun et al. aus Hamburg ergibt sich ein progresssfreies 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium von 93% bei einem pT2a-Tumor, 88% bei einem pT2b/c-Tumor, 59% bei einem pT3aTumor, 24% bei einem pT3b-Tumor und 11% bei einem pT4-Tumor ($p < 0,004$).

Desireddi et al. [23] (2007) untersuchten 3456 Patienten nach radikaler Prostatektomie im Hinblick auf Unterschiede im progresssfreien Überleben zwischen Patienten, die in der Prä-PSA-Ära (vor 1992) behandelt wurden und solchen Patienten, die in der Ära seit Einführung des PSA-Wert-Screenings behandelt wurden. Die progresssfreie Gesamt-10-Jahres Überlebensrate aller Patienten betrug in der PSA-Ära 75% und in der Prä-PSA-Ära 59%. Die progresssfreien 10-Jahres-Überlebensraten betragen für Patienten in der PSA-Ära 87% (95% KI 83%; 90%), 63% (95% KI 51%; 75%), 58% (95% KI 50%; 67%) und 31% (95% KI 20%; 42%) für die Stadien pT2R0, pT3R0, pT2-T3R1 und pT3c/N1. In der Prä-PSA-Wert-Ära betragen die progresssfreien 10-Jahres Überlebensraten hingegen 71% (95% KI 67%; 76%), 63% (95% KI 36%; 89%), 47% (95% KI 39%; 56%) und 19% (95% KI 10%; 27%) für die Stadien pT2R0, pT3R0, pT2-T3R1 und pT3c/N1. Es wurde das Fehlen oder Vorhandensein eines Residualtumors R0/R1 mit in die Einteilung der Tumorstadien aufgenommen, bei der Gruppe pT3c auch noch ein positiver Lymphknotenstatus. Insofern sind diese progresssfreien Überlebensraten nicht allein abhängig vom Tumorstadium und damit im Hinblick allein auf das Tumorstadium nicht aussagekräftig. In dieser Arbeit wird aber besonders deutlich, dass es Unterschiede im progresssfreien Überleben bei Patienten mit radikaler Prostatektomie vor 1992 im Vergleich zu

solchen Patienten nach 1992 gibt.

In der hier vorliegenden Arbeit ergaben sich progressfreie Überlebensraten nach 5 Jahren bei Tumorstadien \leq pT2 von 75,9%, ab Tumorstadium pT3 von 52,5% ($p < 0.0001$). Hsu et al. berichten für ein klinisches T3 Stadium progressfreie 5-Jahres-Überlebensraten von 59%. In der Studie kam allerdings heraus, dass über 20% der klinisch diagnostizierten T3-Tumoren nach dem pathologischen Staging T2-Tumoren waren. Diese 20% der Patienten haben ein besseres progressfreies Überleben und heben die progressfreie Überlebensrate für alle T3-Tumoren in dieser Untersuchung fälschlicherweise an. Mit diesem Wissen sind die Werte mit vorliegender Studie vergleichbar.

Bei Wu et al. wurden nur frühe Tumorstadien untersucht (\leq T2), mehr als zwei Drittel hatten ein Tumorstadium T1c. Der Wert für die T2a-Tumoren liegt mit 83,5% progressfreiem 5-Jahres-Überleben nicht viel höher als die 75,9% bei der hier vorliegenden Arbeit für alle Tumoren \leq pT2.

Die Daten aus Holland von van Oort et al. mit 77% progressfreien 5-Jahres Überlebensraten für pT2c-Tumoren sind höher als in vorliegender Arbeit, da nach der Einteilung der hier vorliegenden Arbeit auch niedrigere Tumorstadien mit eingeschlossen waren und das progressfreie 5-Jahres-Überleben trotzdem niedriger als bei der genannten Studie liegt. Mit einem Patientenkollektiv von 281 Patienten mit pT2c-Tumoren hat die Untersuchung von van Oort et al. im Vergleich zu den 3089 Patienten mit einem Tumorstadium \leq pT2c in vorliegender Arbeit nur eine geringe Fallzahl.

Die Studie von Serni enthält zu wenig Patienten, mit diesem Wissen kann man die 100% progressfreies 5-Jahres-Überleben von insgesamt 13 Patienten mit einem Tumorstadium \leq T2 richtig einschätzen, ebenso die 10,5% bei einem Tumorstadium von T3b (19 Patienten). Weiter wurden hier nur Patienten mit einem Gleason Score von 8 -10 in die Studie aufgenommen und damit ein zusätzlicher histopathologischer Parameter als Grundlage für die Auswahl des Kollektivs gewählt. Die Selektivität der progressfreien Überlebensraten in alleiniger Abhängigkeit vom Tumorstadium ist dadurch nicht mehr gegeben.

Bei Chun et al. ergibt sich eine starke Abhängigkeit des progressfreien Überlebens vom Tumorstadium. Die progressfreien 5-Jahres Überlebensraten für T2a und

T2b/c sind mit 93% und 88 % progressfreiem Überleben sehr hoch, die Werte für T3b und T4 mit 24% bzw. 11% sehr niedrig ($p < 0,001$) [18]. Ein direkter Vergleich mit den Zahlen aus der hier vorliegenden Arbeit ist nicht möglich, da die Unterteilung nach den Tumorstadien anders war. Außerdem wählten Chun et al. als Grenzwert für einen biochemischen Progress den PSA-Wert von 0,1 ng/ml, während er bei vorliegender Arbeit 0,2 ng/ml betrug.

Für den Vergleich der progressfreien 10-Jahres Überlebensraten hat Hsu et al. Zahlen für klinische T3-Tumoren. Die progressfreien 10-Jahres Überlebensraten liegen bei ihnen um etwa 15% unter den progressfreien 5-Jahres Überlebensraten. In der hier vorliegenden Arbeit ist die Abnahme größer. Bei den \leq pT2-Tumoren von 75% auf 48%, bei den \geq pT3-Tumoren halbiert sich die progressfreie Überlebensrate von 52,5 auf 26,1%. Bei Hsu et al. liegt nur ein kleines Patientenkollektiv vor (235 Patienten). Die progressfreien 10-Jahres Überlebensraten der unterteilten Patientengruppen von Desireddi et al. sind nicht direkt mit der hier vorliegenden Arbeit zu vergleichen, da für seine Einteilung der Patientengruppen nicht nur das Tumorstadium ausschlaggebend war sondern auch das Vorhandensein eines Residualtumors und der Lymphknotenstatus. Es wurden allerdings auch die progressfreien Gesamt-10-Jahres Überlebensraten aller Patienten in der Studie aufgeführt. Diese betrugen bei Desireddi et al. in der PSA-Ära 75% und in der Prä-PSA-Ära 59%. An diese progressfreien Überlebensraten, vor allem der Patientengruppe, die nach 1992 operiert wurde, kamen die Patienten aus der hier vorliegenden Arbeit nicht heran. Die Daten von Desireddi et al. stammen von vier Zentren in den USA, die zu den führenden Zentren in der Erforschung und Behandlung des Prostatakarzinoms zählen. Auch hier wurden alle Patienten von einem Chirurgen operiert. Es besteht ein klarer Unterschied zu den Patienten aus der hier vorliegenden Arbeit, die in ganz Deutschland an verschiedenen Krankenhäusern und von unterschiedlichen Operateuren behandelt wurden, was eine mögliche Erklärung für die niedrigeren progressfreien Überlebensraten nach 10 Jahren ist.

Ein Befall der Lymphknoten wirkt sich negativ auf die Prognose nach radikaler Prostatektomie aus [10, 17, 21, 22, 35, 40]. In einer Studie von Zwergel et al. [73]

wurden 147 Patienten mit positiven Lymphknoten nach radikaler Prostatektomie u.a. auf das progressfreie Überleben hin untersucht. Die meisten von ihnen unterzogen sich zusätzlich postoperativ einer Androgenblockade. Das mediane Follow-up betrug 41 Monate, einen PSA-Progress definierten die Autoren ab einem PSA-Wert $> 0,2$ ng/ml. Die biochemischen progressfreien Überlebensraten betragen nach 5 Jahren 77.4%, nach 10 Jahren 53.0% und nach 15 Jahren 33.7%. Zählt man die Patienten mit klinischem Progress noch dazu so betragen die progressfreien Überlebensraten nach 5 Jahren 72,7%, nach 10 Jahren 49,8% und nach 15 Jahren 31,6%.

Boorjian et al. [10] untersuchten 507 Patienten nach RP mit positiven Lymphknoten. 455 Patienten (89,7%) wurden mit adjuvanter Hormontherapie behandelt. Das mediane Follow-up betrug 10,3 Jahre. Das tumorspezifische Überleben nach 10 Jahren betrug bei diesen Patienten 85,8%, das progressfreie Überleben 56%. Die Autoren klassifizierten ihre Patienten auch nach der Anzahl der befallenen Lymphknoten. Je mehr Lymphknoten befallen waren, desto niedriger war das progressfreie Überleben. Die adjuvante Hormontherapie reduzierte das Auftreten eines biochemischen Progresses ($p < 0,001$) und/ oder Lokalrezidivs ($p = 0,004$), war allerdings nicht mit tumorspezifischen Überlebensraten assoziiert ($p = 0,4$).

Daneshmand et al [22] untersuchten Patienten, die klinisch einen organbegrenzten Tumor hatten. 235 Patienten (12,1% der Kohorte) hatten gleichzeitig positive Lymphknoten und wurden eingehender betrachtet. 69% dieser Patienten erhielt keine adjuvante Therapie. Das mediane Follow up betrug 11,4 Jahre. Das progressfreie Gesamtüberleben nach 5, 10 und 15 Jahren betrug 80%, 65% und 58%. Patienten mit einem oder zwei befallenen Lymphknoten hatten ein progressfreies 10-Jahres Überleben von 70% bzw. 73%, hingegen hatten Patienten mit mehr als 5 befallenen Lymphknoten progressfreie 10-Jahres Überlebensraten von 49% ($p = 0,0031$). Auch die Dichte des Lymphknotenbefalls war prognostisch relevant. Patienten, bei denen mehr als 20% eines Lymphknotens befallen war, hatten ein schlechteres progressfreies Überleben als Patienten, bei denen $< 20\%$ eines LK befallen war (Relatives Risiko = 2,32; $p < 0,0001$).

Das biochemische progressfreie Überleben betrug für 5, 10 und 15 Jahre 54%, 39% und 21%. Dabei wurde hier ein PSA-Wert Anstieg von 0,05 ng/ml als biochemischer Progress definiert.

Allaf et al. [2] stellten sich die Frage, ob es Unterschiede im progressfreien Überleben bei Patienten mit positivem Lymphknotenbefall in Abhängigkeit davon gibt, ob eine ausgedehnte Beckenlymphknotendisektion oder eine lokal begrenzte Lymphknotendisektion vorgenommen wurde. Dazu wurden zwei Patientengruppen gebildet, die sich zwischen 1992 und 2003 einer RP mit Lymphknotendisektion unterzogen. 2135 Patienten erhielten eine ausgedehnte Beckenlymphknotendisektion, 1865 Patienten eine lokal begrenzte pelvine Lymphadenektomie. Es wurden nur Patienten mit klinisch lokalisiertem Tumor betrachtet. Ein biochemischer Progress wurde bei einem postoperativen PSA-Wert-Anstieg $> 0,2$ ng/ml angesehen, ebenso wie auch in der hier vorliegenden Arbeit. Die progressfreie 5-Jahres-Überlebensrate betrug für die Patienten nach ausgedehnter Lymphknotendisektion 34,4% (95% KI, 23,2% - 45,8%), nach lokal begrenzter Lymphknotendisektion 16,5% (95% KI, 4,1% - 36,1%). Es zeigte sich ein Trend zu höherem progressfreiem Überleben bei den Patienten mit ausgedehnt durchgeführter Lymphknotendisektion, allerdings war das Ergebnis knapp nicht signifikant ($p = 0,07$).

Die Werte für das progressfreie Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus haben eine relativ starke Schwankungsbreite in den genannten Studien. Das liegt auch daran, dass Unterschiede im Patientenkollektiv bestanden.

Allaf et al. berichten relativ niedrige progressfreie Überlebensraten, schon nach 5 Jahren liegen sie im Bereich von 20-30%. Die progressfreien 5-Jahres-Überlebensraten liegen in der hier vorliegenden Arbeit für Patienten mit Lymphknotenbefall mit 39% etwas höher. Hinzu kommt, dass bei Allaf et al. nur Patienten mit klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom in die Studie aufgenommen wurden, was eine Selektion zu Patienten mit potentiell besserem progressfreiem Überleben bedeutet. Insofern ist der tatsächliche Unterschied zwischen den progressfreien Überlebensraten als noch höher einzuschätzen. Daneshmand et al. berichten ein progressfreies Überleben von 54% nach 5 und

39% nach 10 Jahren bei Patienten mit positivem Lymphknotenbefall. Hier wurden nur Patienten mit organbegrenztem Tumorwachstum untersucht, was sich sicher positiv auf die progressfreien Überlebensraten in dieser Studie ausgewirkt hat. In der Untersuchung aus dem Saarland von Zwergel et al. ergaben sich noch höhere progressfreie Überlebensraten nach 5 und 10 Jahren (72% und 49%). Von der Therapie her unterschieden sich die Patienten dort von den Patienten anderer Studien, da fast alle Patienten eine Androgenblockade zusätzlich zur RP erhielten. Bei einem Kollektiv von < 150 Patienten ist die Aussagekraft eingeschränkt.

Die höchsten progressfreien Überlebensraten berichten Boorjian et al. Nach 10 Jahren liegt hier die progressfreie Überlebensrate bei 56%. Die Studie zeichnet sich durch ein langes Follow up von mehr als 10 Jahren aus. Die Autoren definierten einen biochemischen Progress bei einem postoperativen PSA-Wert von 0,4 ng/ml. Das hat möglicherweise dazu beigetragen, dass die progressfreien Überlebensraten nach 10 Jahren so hoch waren.

Entscheidend für die Klinik bzw. die Operabilität des Tumors und damit auch für das progressfreie Überleben ist auch die Frage nach organüberschreitendem oder organbegrenztem Tumorwachstum. Chun et al. haben in ihrer Studie aus Hamburg die progressfreien Überlebensraten in Abhängigkeit davon untersucht, ob ein organbegrenztes oder organüberschreitendes Tumorwachstum vorlag. Bei der Subgruppe der Patienten mit organbegrenztem Tumorwachstum ergab sich ein PSA-progressfreies Überleben nach 5, 10 und 15 Jahren von 87%, 80% und 80%, bei Patienten mit organüberschreitendem Tumor nur noch ein progressfreies Überleben von 44%, 35% und 30% [18].

Hull et al. [35] (2002) erhoben Daten von 1000 Patienten, die sich bei einem klinischen T1- oder T2-Stadium einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Das mediane Follow up betrug 46,9 Monate. Es bestand ein Zusammenhang zwischen klinischen Parametern und histopathologischen Befunden. Ein höherer PSA-Wert bei Diagnose, ein weniger günstiges klinisches Tumorstadium und ein höherer Gleason-Score bei Biopsie waren jeweils unabhängig mit einer höheren Inzidenz, einer extrakapsulären Ausbreitung und Lymphknotenmetastasen verbunden. Die progressfreien 10-Jahres-Überlebensraten betrugen bei organbegrenztem Tumorwachstum 92,2%, bei organüberschreitendem Tumorwachstum nur noch

52,8%. Patienten mit nur extrakapsulärer Beteiligung hatten ein progressfreies Überleben von 71,4%, waren die Samenblasen infiltriert aber nicht die Lymphknoten, sank die progressfreie 10-Jahres Überlebensrate auf 37,4%.

Bei der bereits im Zusammenhang mit dem Parameter „Alter bei Histologie“ erwähnten Studie von Roehl et al. [56] betragen die progressfreien 10-Jahres Überlebensraten bei Patienten nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit vom Tumorwachstum 79% (95% KI 76%; 82%) bei organbegrenztem Tumorwachstum, 62% bei extraprostatischer Invasion bei R0-Resektion, 53% bei extraprostatischer Invasion und R1-Resektion, 26% bei Befall der Samenblasen und 12% bei Lymphknotenbefall.

Scheepe et al. (2003) untersuchten ein Kollektiv (189 Patienten) mit organbegrenztem Prostatakarzinom, die radikal prostatektomiert wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem Tumorstadium größer als pT2 und mit postoperativem R1-Resektionsrand. Das mediane Follow up betrug 19 Monate. Die progressfreien Überlebensraten betragen nach 2 Jahren 91% (95% KI 86% - 96%) und nach 5 Jahren 77% (95% KI 55% - 89%) [59]. Die Autoren bemerkten, dass selbst bei einem organbegrenzten Tumor, der radikal operiert wurde und bei dem postoperativ eine R0-Situation vorlag, es nach 5 Jahren bei über einem Fünftel der Patienten zu einem biochemischen Progress kam.

Die progressfreien Überlebensraten nach 5 Jahren bei Scheepe et al. für die Patienten mit organbegrenztem Tumor sind mit denen der vorliegenden Studie fast identisch, allerdings ist die Streubreite in vorliegender Arbeit niedriger (95% KI 74,6% - 78,9%). Bei Roehl et al. liegen die Daten in demselben Bereich (95% KI 76%; 82%), nur dass es sich hierbei um die progressfreien 10-Jahres-Überlebensraten (95% KI 76%; 82%) nach RP handelt. Die Werte für organüberschreitendes Tumorwachstum sind nicht vergleichbar, da Roehl et al. hier andere Unterteilungen vorgenommen haben.

Auch Chun et al. berichten mit 80% vergleichbare 10-Jahres progressfreie Überlebensraten für organbegrenzte Tumoren wie Roehl et al. In diesen beiden Studien sind die progressfreien Überlebensraten für Patienten mit

organbegrenztem Tumor sehr hoch im Vergleich mit den progressfreien Überlebensraten aus vorliegender Arbeit, bei organüberschreitendem Tumorwachstum jedoch liegen die progressfreien Überlebensraten beider Studien nicht wesentlich höher als in vorliegender Arbeit. Die progressfreie Überlebensrate beträgt bei Chun et al. 35% für Patienten mit einem organüberschreitenden Tumor im Vergleich zu 26,4% progressfreier Überlebensrate für Patienten in der hier vorliegenden Arbeit. Alle Studien unterstreichen mit ihren Ergebnissen, wie wichtig die Frage nach organbegrenztem Tumorwachstum für das progressfreie Überleben ist.

Bereits seit den 80er Jahren hat sich zunehmend der Gleason-Score als Beurteilungsmaßstab für den Differenzierungsgrad des Prostatakarzinoms durchgesetzt, insbesondere international ist der Gleason-Score Standard.

Das Grading in Form der dreistufigen WHO-Klassifikation hat heute kaum noch Bedeutung in der histopathologischen Beurteilung des Prostatakarzinoms. Deshalb existieren praktisch keine aktuellen Studien, die den Einfluss des Grading auf das progressfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie untersuchen. In der hier vorliegenden Arbeit wurden die progressfreien Überlebensraten in Abhängigkeit vom Grading bestimmt. Die Ergebnisse waren statistisch signifikant und zeigten in den progressfreien Überlebensraten sogar eine etwas bessere Trennschärfe als in den drei mithilfe des Gleason-Score gebildeten Subgruppen. In der Hazard Regressionsanalyse erwies sich das Grading als unabhängiger und bedeutender Parameter für progressfreies Überleben (siehe Ergebnisteil 3.3).

Das Grading in Form der WHO-Klassifikation ist nach wie vor ein geeigneter Parameter zur Risikostratifizierung von Patienten nach radikaler Prostatektomie. In Anbetracht dessen, dass international praktisch nur noch der Gleason-Score verwendet wird, kann in zukünftigen Studien unserer Arbeitsgruppe trotzdem auf die Untersuchung des histopathologischen Grading verzichtet werden.

Die Klassifikation mittels des Gleason-Score wird als der Goldstandard für die Beurteilung der Aggressivität des Tumors und der Kategorisierung des Adenokarzinoms der Prostata angesehen. Damit liefert er auch verlässliche

prognostische Aussagen über das progressfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie [24].

Bastian et al. [6] (2006) untersuchten Patienten mit einem Gleason Score von 8 bis 10 nach RP im Hinblick auf progressfreies Überleben. Es wurden 2 Kohorten von unterschiedlichen Datenbanken gebildet, in der einen Kohorte waren 220 Patienten (Johns Hopkins Krankenhaus), in der anderen 149 Patienten mit einem Gleason Score von 8 bis 10 (Shared Equal Access Regional Cancer Hospital Datenbank). Die progressfreien 5- und 10-Jahres Überlebensraten betragen für die Johns Hopkins Kohorte 40% (95% KI, 33 - 48%) und 27% (95% KI, 18 - 36%), für die Kohorte aus der regionalen Tumor-Datenbank 32% (95% KI, 22 - 42%) und 28% (95% KI, 18 - 38%). Die Autoren halten diese progressfreien Überlebensraten für zu niedrig und sagen deshalb, dass Patienten mit einem Gleason Score von 8-10 gute Kandidaten für eine multimodale Therapie (RP plus neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie oder RP plus Radiatio) sind. Mit diesen neuen Therapieansätzen könnte in Zukunft eine Verbesserung der progressfreien Überlebensraten für diese Hochrisikopatienten erreicht werden.

Bei Chun et al. betragen die progressfreien 5-Jahres-Überlebensraten 91% bei einem Gleason-Score von 2-6, 56% bei einem Gleason-Score von 7 und 10% bei einem GS von 8-10 [18].

Auch Roehl et al. [56] publizierten progressfreie Überlebensraten in Abhängigkeit vom Gleason-Score. Die progressfreien 10-Jahres Überlebensraten bei Patienten nach radikaler Prostatektomie betragen in Abhängigkeit vom Gleason-Score 77% (95% KI 74%; 79%) bei einem Gleason-Score von 2 - 6, 64% (95% KI 56%; 71%) bei einem GS von 3 + 4 (50% bei GS von 4 + 3) und 32% (95% KI 25%; 40%) bei einem GS von 8 - 10 ($p < 0,0001$).

Der Gleason-Score ist für die Vorhersage der Prognose des Prostatakarzinoms und damit auch für therapeutische Entscheidungen sehr wichtig. Deshalb befassen sich viele Studien mit Fragen der richtigen Interpretation des Gleason-Score und auch möglichen Verbesserungsvorschlägen in der Klassifikation. Hattab et al. [31] plädierten aufgrund ihrer Untersuchungen zum Gleason-Score dafür, dass man nicht nur wie bisher beim Gleason-Score die zwei häufigsten Tumorzellpopulationen angeben sollte sondern zusätzlich noch die dritthäufigste

Tumorzellpopulation. Sie belegten das damit, dass sich bei gleich hohem nach den zwei häufigsten Tumorzellpopulationen bestimmten Gleason-Score je nach Höhe des dritten Wertes in ihren Untersuchungen das progressfreie 5-Jahres-Überleben deutlich unterschied. Wurde die dritthäufigste Tumorzellpopulation mit einer 5 klassifiziert, betrug das progressfreie 5-Jahres-Überleben nur 19%, falls der GS weniger als fünf betrug, lag die progressfreie 5-Jahres-Überlebensrate bei 70%.

Alle Untersuchungen bezogen sich auf Patienten mit einem Gleason-Score von 7, deren Prognoseeinschätzung auch heute noch häufig schwierig ist. Genau deshalb versucht man Werkzeuge zu entwickeln, die als genauere Prädiktoren für diese Patienten fungieren können. Bei Roehl et al. bestand ein signifikanter Unterschied im progressfreien Überleben zwischen Patienten mit einem Gleason-Score von 3+4 und einem GS von 4+3 [56].

Es existieren einige Studien, die einen Trend zu höheren Gleason-Scores in den letzten Jahren zeigten.

Cooperberg et al [20] beschrieben 2003 einen statistisch signifikanten Trend zu höheren Biopsie-Gleason-Scores. In ihrer Studie analysierten sie Daten der CaPSURE Datenbank von 6260 US-amerikanischen Patienten, bei denen in den Jahren 1989-2002 ein PC diagnostiziert wurde. Der Trend zu höheren Gleason-Scores ($p = 0,003$) innerhalb dieses Kollektivs kam hauptsächlich durch eine Abnahme des Anteils der Gleason-Scores 2-4 (von 33,3% auf 1,6%) und eine gleichzeitige Zunahme des Anteils der Scores 5-7 (von 57% auf 89,6%) zustande. Der Anteil der Gleason-Scores 8-10 schwankte im Verlauf des Untersuchungszeitraums, ein Trend lies sich hier nicht nachweisen. Adolfsson et al. [1] analysierten Biopsie-Daten von 72028 Patienten, bei denen im Zeitraum 1996-2005 in Schweden die Diagnose Prostatakarzinom gestellt wurde. Dies entspricht 97% aller in diesem Zeitraum diagnostizierten Prostatakarzinome. Dabei zeigte sich ebenfalls eine deutliche Abnahme der Gleason-Scores 2-4 von 10,4% auf 2,6% und gleichzeitig eine Zunahme der Scores von 5-6 von 58% auf 66,3%. Auch der Anteil des Gleason-Scores 7 nahm im Verlauf des Untersuchungszeitraums zu. Der Anteil der Scores von 8-10 blieb fast unverändert.

Adolfsson et al. und Cooperberg et al. schlagen als Erklärung für die Ergebnisse

ihrer Studien einen Wandel in der Beurteilungspraxis der Pathologen im Verlauf der letzten zwei Jahrzehnte vor.

Ghani et al. und Smith et al. untermauern mit ihren Studien diese Vermutung [27, 64].

Stav et al. [67] zeigten 2007, dass die histopathologische Beurteilung von Prostatektomiepräparaten häufig höhere Gleason-Scores ergab, als der histopathologische Befund des durch Biopsie gewonnenen Gewebes desselben Organs. In dieser Studie ergab sich eine Übereinstimmung des Biopsie-Gleason-Scores mit dem Gleason-Score des Prostatektomiepräparates von 51%, 41% der Biopsie-Gleason-Scores erwiesen sich nach Kenntnis des Prostatektomieergebnisses als zu niedrig.

Diskrepanzen zwischen dem Gleason-Score (GS) nach einer Stanzbiopsie und einem GS, der aus dem histopathologischen Präparat nach radikaler Prostatektomie bestimmt wird, finden sich häufiger in der Literatur [19, 29, 68]. Muentener et al. (2007) [50] zeigten nun in ihrer Arbeit aus Baltimore, dass es signifikante Unterschiede im progressfreien Überleben bei den Patienten nach radikaler Prostatektomie gab, die unterschiedliche Ergebnisse im Gleason-Score (GS) nach Stanzbiopsie (SB) und dem Gleason-Score aus dem histopathologischen Präparat nach radikaler Prostatektomie (RP) hatten. Der Gleason-Score, der aus dem histopathologischen Präparat nach radikaler Prostatektomie bestimmt wird, gilt in der Fachwelt als der wahre Wert und ist weithin akzeptiert. Trotzdem scheint der Gleason-Score aus der Stanzbiopsie zusätzliche prognostische Informationen über das progressfreie Überleben der Patienten geben zu können.

Muentener et al. untersuchten 6625 Patienten nach radikaler Prostatektomie, die sich in drei Subgruppen unterteilten (68,8% hatten SB=RP GS, 25,0% hatten SB<RP GS und 6,2% SB>RP GS). Patienten mit nicht übereinstimmendem GS hatten höhere präoperative PSA-Werte, eher ein tastbares Karzinom, mehr R1-Situationen, mehr organüberschreitende Tumoren und Lymphknotenmetastasen. Bei NB<RP GS war das progressfreie 10-Jahres-Überleben signifikant höher als bei NB=RP ($p=0,0003$). Genau umgekehrt war es bei NB>RP GS. Hier war das progressfreie 10-Jahres-Überleben signifikant niedriger als bei NB=RP ($p<0,0001$).

Die progressfreie 10-Jahres-Überlebensrate liegt in dieser Arbeit z.B. bei einem Gleason-Score von 7 (3+4) in beiden Untersuchungen bei 60,5%. Wurde allerdings bei der Untersuchung der Stanzbiopsie ein Gleason-Score von $\geq 4+3$ diagnostiziert, so liegt das progressfreie 10-Jahres-Überleben nur noch bei 42%, obwohl der herkömmliche Gleason-Score aus dem histopathologischen Präparat in beiden Subgruppen gleich hoch ist.

Diese Ausführungen haben gezeigt, dass es nicht einfach ist, progressfreie Überlebensraten in Abhängigkeit vom Gleason-Score zwischen unterschiedlichen Kollektiven zu vergleichen. Die mangelnde Übereinstimmung von Biopsie- und Prostatektomie-Gleason-Scores, Veränderungen in der Beurteilungspraxis sowie die Interbeurteilervariabilität müssen hier berücksichtigt werden. In allen Studien korrelieren allerdings die progressfreien Überlebensraten mit der Höhe des Gleason-Score und es zeigen sich signifikante Unterschiede bei niedrigen versus hohen Gleason-Scores.

Chun berichtet ein progressfreies 5-Jahres-Überleben von nur 10% bei einem GS von 8-10 und liegt damit am niedrigsten aller zitierten Studien. Bastian et al. liegt mit seinen Werten von 40% bzw. 32% in der US-amerikanischen Population klar über der Studie von Chun et al. Auch Roehl et al. berichten höhere progressfreie Überlebensraten, allerdings nur 10-Jahres-Daten. Noch etwas höhere progressfreie 5-Jahres-Überlebensraten ergaben sich in der vorliegenden Arbeit mit 46%. Nach 10 Jahren liegt der Wert der vorliegenden Arbeit mit 15% progressfreier Überlebensrate unter den Werten von Roehl und Bastian et al. Allerdings ist auch in diesen Studien die progressfreie Überlebensrate niedrig. Bei der Gruppe mit Gleason-Scores 7 liegen alle Studien, die ein progressfreies 10-Jahres-Überleben analysiert haben (Muentener et al., Roehl et al. und vorliegende Studie) in einem Bereich von 40% bis etwa 60% progressfreiem 10-Jahres-Überleben. Roehl et al. und Muentener et al. haben die Patienten mit einem Gleason-Score von 7 weiter unterteilt, deshalb kann man nur ungefähre Vergleiche anstellen. Für einen genaueren Vergleich müsste in zukünftigen Studien unserer Arbeitsgruppe die Einteilung neu überdacht und eventuell geändert werden.

Im Jahr 2005 wurde von der International Society of Urological Pathology ein

verändertes System zur Einstufung des Gleason-Score vorgeschlagen [32]. Es gibt Hinweise auf eine Verbesserung der Übereinstimmung von Biopsie- und Prostatektomie-GS, sowie eine Verringerung der Interbeurteilervariabilität bei Anwendung des veränderten Gleason-Systems [28, 47].

Insgesamt war das progressfreie 10-Jahres-Überleben in der Subgruppe der Patienten mit einem GS von 8-10 in der vorliegenden Arbeit am niedrigsten von allen in vorliegender Arbeit gebildeten Subgruppen bei den untersuchten Parametern. Auch in der multiplen Proportionalen Hazards Regressionsanalyse mit Variablenselektion ergab sich für die Risikoerhöhung bei einem GS von 8-10 im Vergleich mit einem GS von 2-6 eine der höchsten in dieser Untersuchung bestimmten Hazard Ratios von 1,6.

Der Gleason-Score ist also geeignet, Patienten mit einer besonders hohen Wahrscheinlichkeit für einen Progress nach radikaler Prostatektomie zuverlässig herauszufiltern und sie so möglicherweise einer adjuvanten Therapie zugänglich zu machen.

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit ist nicht repräsentativ für die Gesamtheit aller PC-Patienten in Deutschland. Die Patientenrekrutierung stellte eine Form der Selektion dar. Es wurden nur Patienten nach radikaler Prostatektomie in die Studie aufgenommen. Zudem stellt die Entscheidung des Patienten zur freiwilligen Teilnahme an Studien eine Form der Selbstselektion dar. Dies könnte mit anderen Merkmalen, wie zum Beispiel der Bereitschaft an Vorsorgeuntersuchungen teilzunehmen, gekoppelt sein. Um diese Selektion zu vermeiden, ist die Durchführung einer epidemiologischen Studie zu fordern. Dies ist in Deutschland derzeit nicht möglich, da kein flächendeckendes nationales Krebsregister existiert. Um trotzdem zu vermeiden, nur ein eingeschränktes Kollektiv einer bestimmten Klinik zu evaluieren, wurden in vorliegender Studie Daten von etwa 4700 Patienten aus ganz Deutschland analysiert. Dies hat wiederum dazu geführt, dass bei der Bestimmung der histopathologischen Parameter mit einer hohen Interbeurteilervariabilität zu rechnen ist, da viele verschiedene Pathologen an verschiedenen Instituten die Beurteilung der Prostatektomiepräparate vornahmen. Vor allem wurden die Patienten von verschiedenen Operateuren an unterschiedlichen Kliniken operiert

und nachgesorgt. Hier bestand ein großer Unterschied zu den meisten anderen Studien, die in dieser Arbeit angeführt wurden.

Die mediane Nachbeobachtungszeit lag in der vorliegenden Arbeit bei 27 Monaten, was einem eher kurzen Zeitraum entspricht. Interessant für zukünftige Studien wären besonders beim familiären Prostatakarzinom die tumorspezifischen Mortalitätsraten. Hier ergaben sich in einer prospektiven Untersuchung Hinweise auf ein höheres Risiko von Patienten an ihrem Tumor zu versterben, wenn ein oder mehrere erstgradige Angehörige ebenfalls an einem Prostatakarzinom erkrankt waren [55]. In diesem Zusammenhang kann auch erwogen werden, in einer zukünftigen Untersuchung der progressfreien Überlebenszeit neue molekulare Marker mit einzubeziehen.

5 Zusammenfassung

In Deutschland ist das Prostatakarzinom derzeit die häufigste bösartige Krebserkrankung des Mannes. Es sind einige Parameter bekannt, die den Verlauf und die Prognose des Prostatakarzinoms beeinflussen und damit als mögliche Prädiktoren für das progressfreie Überleben von Patienten nach radikaler Prostatektomie infrage kommen. Ein wichtiger Punkt in der Forschung auf dem Gebiet des Prostatakarzinoms ist die Frage, welche Parameter dabei die entscheidende Rolle spielen. In der Literatur kommt den histopathologischen Parametern als Prädiktoren nach radikaler Prostatektomie eine große Bedeutung zu. Der familiäre Status der Patienten als Prädiktor für progressfreies Überleben wurde in der Literatur mehrfach untersucht und kontrovers diskutiert.

Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es, die Wertigkeit einer positiven Familienanamnese als Prädiktor für das progressfreie Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in einem großen Patientenkollektiv zu bestimmen. Außerdem sollten weitere klinische und histopathologische Parameter auf ihre Prognosefähigkeit für das progressfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie hin untersucht werden. Für die Fragestellung wurden insgesamt Daten von 4709 Patienten aus der nationalen Prostatakarzinom-Datenbank ausgewertet, die sich alle einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten. Das mediane Alter betrug 64,4 Jahre, die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten 27 Monate.

In vorliegender Studie wurden in Abhängigkeit von folgenden qualitativen und quantitativen Merkmalen die progressfreien Überlebensraten bestimmt: Alter bei Histologie, prostataspezifischer Antigen-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose, familienanamnestischer Status, sowie die histopathologischen Befunde Tumorstadium, Lymphknotenstatus, Tumorwachstum organbegrenzt versus nicht organbegrenzt, Grading und Gleason Score.

In vorliegender wie auch in anderen Studien ergab sich kein Zusammenhang zwischen progressfreien Überlebensraten und dem Alter der Patienten bei Diagnose. Der prostataspezifische-Antigen-Wert erwies sich hingegen in vorliegender Arbeit als Prädiktor für progressfreies Überleben ($p < 0,0001$; HR = 1,45). Die progressfreien Überlebensraten korrelierten mit den Ergebnissen aus der Literatur.

Alle aktuellen Studien wie auch die hier vorliegende Untersuchung zeigten, dass eine positive Familienanamnese in keiner Beziehung zu niedrigeren progressfreien Überlebensraten steht, einige Untersuchungen fanden sogar einen Trend zu leicht höheren progressfreien Überlebensraten bei familiär betroffenen Patienten. Eine prospektive Studie zeigte eine Abhängigkeit der tumorbedingten Mortalitätsrate vom familiären Status. Nach jetziger Studienlage ist demnach keine veränderte Aufklärung von Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese über die Prognose notwendig.

Für sämtliche histopathologischen Parameter ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit den progressfreien Überlebensraten. Beim Tumorstadium lag beispielsweise die progressfreie 10-Jahres Überlebensrate in vorliegender Arbeit für Tumoren \leq pT2 bei 48,4%, bei fortgeschrittenen Tumorstadien (\geq pT3) bei 26,8%.

Je nach Lymphknotenstatus betrug das progressfreie Überleben nach 10 Jahren bei Patienten ohne Lymphknotenbefall 40,9%, bei Patienten mit Lymphknotenbefall 20,6% ($p < 0,0001$). In der Literatur unterliegen die progressfreien Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus einer relativ großen Schwankungsbreite.

Das Grading erwies sich in vorliegender Arbeit als guter Prädiktor für progressfreies Überleben, hat aber international praktisch keine Bedeutung mehr. Der international übliche Parameter zur Erfassung des Differenzierungsgrades des Prostatakarzinoms ist der Gleason-Score. Dieser war in vorliegender Arbeit ein starker Prädiktor für progressfreies Überleben (Gleason-Score 8-10 vs. 2-6, HR = 1,6). Die mangelnde Übereinstimmung von Biopsie- und Prostatektomie-Gleason-Scores, Veränderungen in der Beurteilungspraxis sowie die Interbeurteiler-variabilität machen einen Vergleich der progressfreien Überlebensraten mit anderen Studien beim Gleason-Score schwierig. Der Trend zu niedrigen progressfreien Überlebensraten bei einem hohen Gleason-Score von 8-10 findet sich in allen Studien.

In zukünftigen Studien zu progressfreien Überlebensraten kann erwogen werden, weitere Parameter wie neue molekulare Marker in die Untersuchung mit einzubeziehen. Außerdem wäre es interessant die tumorspezifischen Mortalitätsraten von sporadischen und familiären Prostatakarzinompatienten zu vergleichen, da hier Unterschiede in der Literatur berichtet werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Adolfsson, J., Garmo, H., Varenhorst, E., Ahlgren, G., Ahlstrand, C., Andren, O., Bill-Axelsson, A., Bratt, O., Damber, J.E., Hellstrom, K., Hellstrom, M., Holmberg, E., Holmberg, L., Hugosson, J., Johansson, J.E., Pettersson, B., Tornblom, M., Widmark, A., Stattin, P.: Clinical characteristics and primary treatment of prostate cancer in Sweden between 1996 and 2005. *Scand J Urol Nephrol.* 41 (2007) 456-77.
2. Allaf, M.E., Palapattu, G.S., Trock, B.J., Carter, H.B., Walsh, P.C.: Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 172 (2004) 1840-4.
3. 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) 1310-9.
4. 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) 1193-7.
5. Bastacky, S.I., Wojno, K.J., Walsh, P.C., Carmichael, M.J., Epstein, J.I.: Pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol.* 153 (1995) 987-92.
6. Bastian, P.J., Gonzalgo, M.L., Aronson, W.J., Terris, M.K., Kane, C.J., Amling, C.L., Presti, J.C., Jr., Mangold, L.A., Humphreys, E., Epstein, J.I., Partin, A.W., Freedland, S.J.: Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10. *Cancer.* 107 (2006) 1265-72.
7. Batzler, W., Giersiepen, K., Hentschel, S., Husmann, G., Kaatsch, P., Katalinic, A., Kieschke, J., Kraywinkel, K., Meyer, M., Stabenow, R., Stegmaier, C.: Prostata. In: *Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends.* 6. Überarbeitete Auflage. Robert Koch Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2008. (2008).
8. Bauer, J.J., Srivastava, S., Connelly, R.R., Sesterhenn, I.A., Preston, D.M., McLeod, D.G., Moul, J.W.: Significance of familial history of prostate cancer to traditional prognostic variables, genetic biomarkers, and recurrence after radical prostatectomy. *Urology.* 51 (1998) 970-6.
9. Bianco, F.J., Jr., Wood, D.P., Jr., Cher, M.L., Powell, I.J., Souza, J.W., Pontes, J.E.: Ten-year survival after radical prostatectomy: specimen Gleason score is the predictor in organ-confined prostate cancer. *Clin Prostate Cancer.* 1 (2003) 242-7.
10. Boorjian, S.A., Thompson, R.H., Siddiqui, S., Bagniewski, S., Bergstralh, E.J., Karnes, R.J., Frank, I., Blute, M.L.: Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol.* 178 (2007) 864-70; discussion 870-1.

11. 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) 660-3.
12. Bratt, O.: Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol.* 168 (2002) 906-13.
13. Bratt, O.: What should a urologist know about hereditary predisposition to prostate cancer? *BJU Int.* 99 (2007) 743-7; discussion 747-8.
14. Bratt, O., Damber, J.E., Emanuelsson, M., Gronberg, H.: Hereditary prostate cancer: clinical characteristics and survival. *J Urol.* 167 (2002) 2423-6.
15. 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) 3367-71.
16. 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.
17. Catalona, W.J., Smith, D.S.: Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J Urol.* 160 (1998) 2428-34.
18. Chun, F.K., Graefen, M., Zacharias, M., Haese, A., Steuber, T., Schlomm, T., Walz, J., Karakiewicz, P.I., Huland, H.: Anatomic radical retropubic prostatectomy-long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World J Urol.* 24 (2006) 273-80.
19. Cookson, M.S., Fleshner, N.E., Soloway, S.M., Fair, W.R.: Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *J Urol.* 157 (1997) 559-62.
20. Cooperberg, M.R., Lubeck, D.P., Mehta, S.S., Carroll, P.R.: Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol.* 170 (2003) S21-5; discussion S26-7.
21. D'Amico, A.V., Whittington, R., Malkowicz, S.B., Fondurulia, J., Chen, M.H., Tomaszewski, J.E., Wein, A.: The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 160 (1998) 2096-101.
22. Daneshmand, S., Quek, M.L., Stein, J.P., Lieskovsky, G., Cai, J., Pinski, J., Skinner, E.C., Skinner, D.G.: Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *J Urol.* 172 (2004) 2252-5.
23. Desireddi, N.V., Roehl, K.A., Loeb, S., Yu, X., Griffin, C.R., Kundu, S.K., Han, M., Catalona, W.J.: Improved stage and grade-specific progression-free survival rates after radical prostatectomy in the PSA era. *Urology.* 70 (2007) 950-5.
24. Fournier, G., Valeri, A., Mangin, P., Cussenot, O.: [Prostate cancer. Epidemiology. Risk factors. Pathology]. *Ann Urol (Paris).* 38 (2004) 187-206.
25. Freedland, S.J., Humphreys, E.B., Mangold, L.A., Eisenberger, M., Partin, A.W.: Time to prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy and risk of prostate cancer specific mortality. *J Urol.* 176 (2006) 1404-8.

26. Ghadirian, P., Cadotte, M., Lacroix, A., Perret, C.: Family aggregation of cancer of the prostate in Quebec: the tip of the iceberg. *Prostate*. 19 (1991) 43-52.
27. Ghani, K.R., Grigor, K., Tulloch, D.N., Bollina, P.R., McNeill, S.A.: Trends in reporting Gleason score 1991 to 2001: changes in the pathologist's practice. *Eur Urol*. 47 (2005) 196-201.
28. Glaessgen, A., Hamberg, H., Pihl, C.G., Sundelin, B., Nilsson, B., Egevad, L.: Interobserver reproducibility of percent Gleason grade 4/5 in total prostatectomy specimens. *J Urol*. 168 (2002) 2006-10.
29. Gonzalzo, M.L., Bastian, P.J., Mangold, L.A., Trock, B.J., Epstein, J.I., Walsh, P.C., Partin, A.W.: Relationship between primary Gleason pattern on needle biopsy and clinicopathologic outcomes among men with Gleason score 7 adenocarcinoma of the prostate. *Urology*. 67 (2006) 115-9.
30. 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) 564-7.
31. Hattab, E.M., Koch, M.O., Eble, J.N., Lin, H., Cheng, L.: Tertiary Gleason pattern 5 is a powerful predictor of biochemical relapse in patients with Gleason score 7 prostatic adenocarcinoma. *J Urol*. 175 (2006) 1695-9; discussion 1699.
32. Helpap, B., Egevad, L.: [The value of the modified Gleason grading system of prostate adenocarcinoma in routine urological diagnostics]. *Urologe A*. 46 (2007) 59-62.
33. 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) 1532-9.
34. Hsu, C.Y., Joniau, S., Oyen, R., Roskams, T., Van Poppel, H.: Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol*. 51 (2007) 121-8; discussion 128-9.
35. Hull, G.W., Rabbani, F., Abbas, F., Wheeler, T.M., Kattan, M.W., Scardino, P.T.: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol*. 167 (2002) 528-34.
36. 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) 215-20; discussion 220-1.
37. Karakiewicz, P.I., Eastham, J.A., Graefen, M., Cagiannos, I., Stricker, P.D., Klein, E., Cangiano, T., Schroder, F.H., Scardino, P.T., Kattan, M.W.: Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5831 patients. *Urology*. 66 (2005) 1245-50.
38. Keetch, D.W., Humphrey, P.A., Smith, D.S., Stahl, D., Catalona, W.J.: Clinical and pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol*. 155 (1996) 1841-3.
39. Keetch, D.W., Rice, J.P., Suarez, B.K., Catalona, W.J.: Familial aspects of prostate cancer: a case control study. *J Urol*. 154 (1995) 2100-2.
40. Kupelian, P., Katcher, J., Levin, H., Zippe, C., Klein, E.: Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology*. 48 (1996) 249-60.
41. 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) 2197-201.

42. 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) 1478-80.
43. 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) 3445-50.
44. 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) 311-5.
45. Lichtenstein, P., Holm, N.V., Verkasalo, P.K., Iliadou, A., Kaprio, J., Koskenvuo, M., Pukkala, E., Skytthe, A., Hemminki, K.: Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 343 (2000) 78-85.
46. Malaeb, B.S., Rashid, H.H., Lotan, Y., Khoddami, S.M., Shariat, S.F., Sagalowsky, A.I., McConnell, J.D., Roehrborn, C.G., Koeneman, K.S.: Prostate cancer disease-free survival after radical retropubic prostatectomy in patients older than 70 years compared to younger cohorts. *Urol Oncol.* 25 (2007) 291-7.
47. Melia, J., Moseley, R., Ball, R.Y., Griffiths, D.F., Grigor, K., Harnden, P., Jarmulowicz, M., McWilliam, L.J., Montironi, R., Waller, M., Moss, S., Parkinson, M.C.: A UK-based investigation of inter- and intra-observer reproducibility of Gleason grading of prostatic biopsies. *Histopathology.* 48 (2006) 644-54.
48. Merrill, M.M., Lane, B.R., Reuther, A.M., Zhou, M., Magi-Galluzzi, C., Klein, E.A.: Tumor volume does not predict for biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with surgical Gleason score 6 or less prostate cancer. *Urology.* 70 (2007) 294-8.
49. 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) 304-5.
50. Muntener, M., Epstein, J.I., Hernandez, D.J., Gonzalgo, M.L., Mangold, L., Humphreys, E., Walsh, P.C., Partin, A.W., Nielsen, M.E.: Prognostic significance of gleason score discrepancies between needle biopsy and radical prostatectomy. *Eur Urol.* 53 (2008) 767-75; discussion 775-6.
51. Narain, V., Tiguert, R., Banerjee, M., Grignon, D., Wood, D.P., Powell, I.J.: Biochemical recurrence after radical prostatectomy in black and white American men with a positive or negative family history of prostate cancer. *J Urol.* 165 (2001) 474-7.
52. Paiss, T., Bock, B., Gschwend, J.E., Heinz, H., Vogel, W., Kron, M., Hautmann, R.E., Herkommer, K.: [Familial versus sporadic prostate cancer in the German population. Clinical and pathological characteristics in patients after radical prostatectomy]. *Urologe A.* 42 (2003) 946-53.
53. Pienta, K.J., Esper, P.S.: Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med.* 118 (1993) 793-803.
54. Platz, E.A., Rimm, E.B., Willett, W.C., Kantoff, P.W., Giovannucci, E.: Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst.* 92 (2000) 2009-17.

55. 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) 653-7.
56. 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) 910-4.
57. 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) 2438-42; discussion 2442.
58. 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) 1028-32.
59. Scheepe, J.R., Vis, A.N., Mickisch, G.H.: Recurrence after radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer. *Onkologie*. 26 (2003) 330-3.
60. 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) 1320-8.
61. Schroeck, F.R., Sun, L., Freedland, S.J., Jayachandran, J., Robertson, C.N., Moul, J.W.: Race and prostate weight as independent predictors for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* (2008).
62. Serni, S., Masieri, L., Minervini, A., Lapini, A., Nesi, G., Carini, M.: Cancer progression after anterograde radical prostatectomy for pathologic Gleason score 8 to 10 and influence of concomitant variables. *Urology*. 67 (2006) 373-8.
63. 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) 1118-21.
64. Smith, E.B., Frierson, H.F., Jr., Mills, S.E., Boyd, J.C., Theodorescu, D.: Gleason scores of prostate biopsy and radical prostatectomy specimens over the past 10 years: is there evidence for systematic upgrading? *Cancer*. 94 (2002) 2282-7.
65. Spitz, M.R., Currier, R.D., Fueger, J.J., Babaian, R.J., Newell, G.R.: Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. *J Urol*. 146 (1991) 1305-7.
66. Stanford, J.L., Ostrander, E.A.: Familial prostate cancer. *Epidemiol Rev*. 23 (2001) 19-23.
67. Stav, K., Judith, S., Merald, H., Leibovici, D., Lindner, A., Zisman, A.: Does prostate biopsy Gleason score accurately express the biologic features of prostate cancer? *Urol Oncol*. 25 (2007) 383-6.
68. Steinberg, D.M., Sauvageot, J., Piantadosi, S., Epstein, J.I.: Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol*. 21 (1997) 566-76.
69. 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) 337-47.

70. van Oort, I.M., Witjes, J.A., Kok, D.E., Kiemeny, L.A., Hulsbergen-Van De Kaa, C.A.: The prognostic role of the pathological T2 subclassification for prostate cancer in the 2002 Tumour-Nodes-Metastasis staging system. *BJU Int* (2008).
71. Wu, I., Nielsen, M.E., Han, M., Partin, A.W., Makarov, D.V.: Does Laterality of Positive Needle Biopsy in Clinical T2a Patients with Prostate Cancer Affect Biochemical Recurrence-Free Survival? *Urology* (2008).
72. 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) 1894-903.
73. Zwergel, U., Lehmann, J., Wullich, B., Schreier, U., Remberger, K., Zwergel, T., Stoeckle, M.: Lymph node positive prostate cancer: long-term survival data after radical prostatectomy. *J Urol*. 171 (2004) 1128-31.

7 Danksagung

Herrn Professor Gschwend, Ärztlicher Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, danke ich für die Möglichkeit, meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen.

Mein größter Dank geht an Frau PD Dr. Herkommer, meine Doktormutter, die als Leiterin des Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ meine Arbeit auch betreut hat. Besonders bedanken möchte ich mich für die Bereitstellung des interessanten Themas, ihre fachliche Beratung, konstruktive Kritik und Anregung zur Verbesserung dieser Arbeit. Frau PD Dr. Herkommer stand mir immer mit sehr viel Mühe, Geduld und fachlicher Kompetenz bei allen Fragen und Problemen zur Seite. Durch ihren überdurchschnittlichen Einsatz konnte ich diese Arbeit in dem angepeilten Zeitrahmen fertig stellen.

Ganz besonders bedanken möchte mich bei Frau PD Dr. Kron für ihr großes Engagement und für ihre stets schnelle Bearbeitung all meiner Fragen bezüglich der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

Herrn Lienau und Herrn Willbrandt danke ich für die Unterstützung bei Computerfragen, die sie immer freundlich und zuvorkommend beantworteten.

Besonders bedanken möchte ich mich bei allen Patienten und deren Angehörigen, die sich dazu bereit erklärt hatten, an dem Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ teilzunehmen.

Großer Dank gilt allen Kolleginnen und Kollegen urologischer Kliniken bzw. Arztpraxen, die uns klinische Daten über Vorsorge, Diagnose, Behandlung und Verlauf der teilnehmenden Patienten zukommen ließen. Ohne ihre Hilfe wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.