

# Technische Universität München

Urologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

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

## **Assoziation von fatal family history und Vererbungsmodus mit dem Langzeitüberleben bei Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatovesikulektomie**

Elsa Donel

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzende(r):

Univ.-Prof. Dr. Ernst Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. K. Herkommer

2. Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend

Die Dissertation wurde am 29.07.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 15.04.2015 angenommen.

meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	1
1. Einleitung.....	2
1.1 Fragestellung.....	15
2. Material und Methoden.....	16
2.1 Studiendesign.....	16
2.2 Projekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“.....	16
2.2.1 Patientenrekrutierung.....	17
2.2.2 Einteilung der Indexpatienten.....	17
2.2.3 Erstellen eines Familienstammbaumes.....	19
2.3 Klinische Parameter.....	21
2.3.1 Erhebung der klinischen Parameter.....	21
2.3.2 Diagnose-Parameter.....	21
2.3.3 Klinisch-pathologische Parameter.....	22
2.3.4 Follow-up.....	26
2.3.5 Erhebung der Todesursache.....	27
2.4 Studienkollektiv.....	27
2.5 Untersuchte Parameter.....	28
2.6 Datenschutzerklärung.....	30
2.7 Statistik.....	30
3. Ergebnisse.....	31
3.1 Deskriptive Analyse des untersuchten Kollektivs.....	31
3.2 Assoziation einer fatal family history und Vererbungsmodus mit klinischen Parametern und familienanamnestischen Charakteristika.....	34
3.2.1 Assoziation einer fatal family history mit klinischen Parametern und familienanamnestischen Charakteristika.....	34
3.2.2 Assoziation des Vererbungsmodus mit klinischen Parametern und familienanamnestischen Charakteristika.....	37

3.2.3 Assoziation der Kombination fatal family history und Vererbungsmodus mit klinischen Parametern und familienanamnestischen Charakteristika.....	39
3.3 Analyse des progressfreien, karzinomspezifischen und Gesamtüberlebens.....	41
3.3.1 Prognostische Bedeutung einer fatal family history.....	41
3.3.2 Prognostische Bedeutung des Vererbungsmodus.....	44
3.3.3 Prognostische Bedeutung der Kombination fatal family history und Vererbungsmodus ...	47
3.4 Ergebnisse der multiplen Proportional Hazard Regression mit Backward Elimination für das Überleben.....	50
4. Diskussion.....	53
4.1 Patientenkollektiv.....	53
4.2 Assoziation von fatal family history mit klinischen Parametern und Überleben.....	61
4.3 Assoziation von Vererbungsmodus mit klinischen Parametern und Überleben.....	67
4.4 Resümee und Ausblick.....	72
5. Zusammenfassung.....	75
6. Literaturverzeichnis.....	77
7. Danksagung.....	88

## Abkürzungsverzeichnis

FFH	fatal family history
G	Grading
GS	Gleason-Score
HR	Hazard Ratio
NFFH	nonfatal family history
nm	no male-to-male
mtm	male-to-male
PC	Prostatakarzinom
PSA	prostataspezifisches Antigen
RPE	radikale Prostatektomie
RR	relatives Risiko
SMR	standardisierte Mortalitäts-Ratio

## 1. Einleitung

Das Prostatakarzinom (PC) ist 2012 in Deutschland die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Laut der aktuellen Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts erkrankten im Jahr 2008 etwa 63.400 Männer an einem PC, während für das Jahr 2012 mehr als 67.000 Neuerkrankungen prognostiziert werden (41). Seit den frühen 1980er Jahren steigt die Inzidenz des PC kontinuierlich an, wobei die Zahl der diagnostizierten PC zwischen dem Jahr 1999 und 2012 sogar um rund 50% angestiegen ist. Größtenteils verantwortlich für die steigende Inzidenz ist die demographische Entwicklung hin zu einem immer größer werdenden Anteil älterer Männer und die Einführung des prostataspezifischen Antigen (PSA)-Testes in den 1980er Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter des PC liegt bei 70 Jahren. Seit der Einführung des PSA-Tests wird die Diagnose PC nicht nur häufiger, sondern auch früher und in niedrigeren Tumorstadien gestellt. Das spiegelt sich wider im deutlich sichtbaren Anstieg der Erkrankungsrate zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr und der Tatsache, dass sich 76% der PC bei Diagnose in einem organbegrenzten cT1 oder cT2 Stadium befinden (41).

Im Gegensatz zur steigenden Inzidenz ist die Mortalität des PC seit dem Jahr 2003 leicht rückläufig. Das PC ist nach dem Bronchial- und Darmkarzinom die dritthäufigste Krebstodesursache beim Mann. Das Lebenszeitrisiko in Deutschland an einem PC zu versterben betrug im Jahr 2008 3,3%. Im europäischen Vergleich der Neuerkrankungsraten nimmt Deutschland nach Frankreich, Schweden, Belgien, Finnland und Dänemark den 6. Platz ein (41).

Die Ätiologie des PC ist derzeit größtenteils ungeklärt und als multifaktoriell anzusehen. Als sichere Risikofaktoren konnten bisher das Alter (41), die ethnische Zugehörigkeit (56) und eine positive Familienanamnese nachgewiesen werden (70). Das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken nimmt mit der Anzahl der Lebensjahre zu. Während vor dem 50. Lebensjahr kaum ein Mann an einem PC erkrankt und in Zahlen dargelegt im Jahr 2008 von 100.000 Männern zwischen 45 und 49 Jahren nur 15,3 erkrankten, treten zwischen dem 75. und 79. Lebensjahr rund 771 Neuerkrankungen pro 100.000 Männern auf (41).

Weltweit ist die schwarze Bevölkerung einem höheren Risiko ausgesetzt an einem PC zu erkranken, als die weiße Bevölkerung. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2011 konnte zeigen, dass Afroamerikaner im Vergleich zu Kaukasiern sowohl einem 1,4fach erhöhten Risiko für die Diagnose eines PC, als auch einem 3fach erhöhten Risiko an einem PC zu versterben, ausgesetzt sind (22). Damit weist das PC in seinem Vorkommen bemerkenswerte ethnologische Unterschiede auf. Die Ätiologie dieser Unterschiede ist komplex und wahrscheinlich sowohl auf eine Vielzahl genetischer Mutationen, als auch sozio-ökonomische und sozio-kulturelle Faktoren zurückzuführen (22).

Ein weiterer bedeutender Risikofaktor an einem PC zu erkranken ist die positive Familienanamnese. In den meisten Studien wird gefordert, dass mindestens ein erstgradiger Angehöriger an einem PC erkrankt sein muss, um die Kriterien eines familiären PC zu erfüllen. Das Phänomen der familiären Häufung von PC wurde als erstes von Morganti et al im Jahr 1956 beschrieben (49). Zahlreiche weitere epidemiologische Studien bestätigten, dass Angehörige von PC Patienten ein erhöhtes Risiko haben ebenfalls an einem PC zu erkranken. Sie sind u.a. in einer Metaanalyse von 24 Studien unterschiedlicher Herkunftsländer zusammengefasst. Aus dieser Metaanalyse aus dem Jahr 2003 lässt sich schließen, dass entscheidend ist, ob ein Verwandter 1. Grades (Bruder, Sohn oder Vater) oder ein Verwandter 2. Grades (Großvater, Onkel, Neffe) erkrankt ist. Ist ein Verwandter 1. Grades erkrankt, so ist die Wahrscheinlichkeit an einem PC zu erkranken mit einem Relativen Risiko (RR) von 2.22 höher, als wenn nur ein Verwandter 2. Grades erkrankt ist (RR=1.88). Zudem haben Männer mit einem betroffenen Bruder ein höheres Risiko (RR=2.87), als Söhne deren Vater erkrankt ist (RR=2.21) (18).

Nicht nur der Verwandtschaftsgrad, sondern auch die Anzahl der betroffenen Angehörigen und das Alter der Angehörigen bei Diagnose ist entscheidend (40). Brandt et al (14) zeigten in einer schwedenweiten Untersuchung, dass mit der Anzahl der erkrankten Angehörigen auch das Risiko eines Mannes an einem PC zu erkranken ansteigt. Die Hazard Ratio (HR) für die Diagnose eines PC steigt in der Studie von Brandt et al mit der Anzahl der Angehörigen an und ist am größten (HR=23.0) für Männer <65 Jahre mit 3 erkrankten Brüdern und am geringsten (HR=1.8) für Männer zwischen 65 und 74 Jahren und einem erkrankten Vater. Je

niedriger das brüderliche oder väterliche Diagnosealter, desto höher ist das Risiko an einem PC zu erkranken (14).

In einer Vielzahl von Studien konnte festgestellt werden, dass Männer mit genetischer Prädisposition ein niedrigeres Erkrankungsalter haben (20, 17, 75, 16). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine positive Familienanamnese ein erhöhtes Erkrankungsrisiko und einen früheren Erkrankungsbeginn birgt. Die Höhe des Erkrankungsrisikos ist hierbei abhängig von der Anzahl der erkrankten Angehörigen, dem Verwandtschaftsgrad und dem Alter bei Diagnose der Angehörigen.

Die Anzahl der betroffenen Angehörigen und ihr Alter bei Diagnose nehmen einen wichtigen Stellenwert in der klinischen Beratung und den PSA-Screening Empfehlungen ein. Beispielsweise empfiehlt die American Cancer Society Männer mit durchschnittlichem Risiko ab dem 50. Lebensjahr über PSA-Screening zu informieren, während Männer mit positiver Familienanamnese oder aus der schwarzen Bevölkerung schon ab dem 45. Lebensjahr und Männer mit mehreren betroffenen Angehörigen schon ab dem 40 Lebensjahr über PSA-Screening informiert werden sollten (77).

Der Nutzen von PSA-Screening in der Gesamtbevölkerung ist fraglich und wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In diesem Sinne sorgten eine amerikanische und eine europäische randomisierte Multicenter Studie, die beide im Frühjahr 2009 veröffentlicht wurden, für großes Aufsehen. Beide Studien gingen der Fragestellung nach, inwieweit eine Reduktion der Prostatakarzinom-spezifischen Mortalität durch PSA-Screening erreicht werden kann. Schröder et al (63) konnten mit der in 7 europäischen Ländern durchgeführten Studie nach einem 9-Jahres-follow-up eine 20% PC-spezifische Mortalitätsreduktion zwischen der Gruppe mit regelmäßigem PSA-Screening und der Kontrollgruppe ohne PSA-Screening nachweisen. 1410 Männer müssten laut dieser Studie gescreened werden und 48 Männer mit PC behandelt werden, um einen Tod am PC zu verhindern (63). Im aktuell veröffentlichten 11 Jahres Follow-up von Schröder et al verstärkt sich dieser Trend: Die PC-spezifische Mortalitätsreduktion durch PSA-Screening steigt nach 11 Jahren auf 21% an. Die Number needed to screen, um einen Tod am PC zu verhindern, liegt bei 1055 anstatt 1410 im Jahr 2009 und die Number needed to treat, um einen Tod am PC zu verhindern, bei 37 anstatt 48 im Jahr 2009 (64). Damit ist die Number

needed to screen beim PSA-Screening vergleichbar hoch wie die Number needed to screen beim Brustkrebs-Screening durch Mammographie in einer schwedischen, randomisierten Studie von Tabar et al (73) mit einem Follow-up von 29 Jahren. Laut Tabar et al muss bei 1334 Frauen ein Mammographie-Screening durchgeführt werden, um einen Tod an Brustkrebs zu verhindern (73). In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2010 wurden die Ergebnisse aus der schwedischen Studie von Tabar et al mit den Resultaten eines UK Brustkrebs-Screening-Programms in England verglichen: 1000 Frauen müssten ab ihrem 50. Lebensjahr 20 Jahre lang gescreent werden um 8.8 (schwedische Two-County-Studie) bzw. 5.7 (UK Brustkrebs-Screening-Programm in England) Tode an Brustkrebs zu verhindern (26).

Die amerikanische Studie konnte im Gegensatz zur europäischen Untersuchung keinen Unterschied in der PC-spezifischen Mortalitätsrate zwischen Kontroll- und Screening Gruppe feststellen (4). Daraufhin änderte die U.S. Preventive Services Task Force im Jahr 2012 ihre Behandlungsempfehlung von Grad C zu Grad D. Sie rät somit vom aktiven PSA-Screening ab, mit der Begründung, dass Nachteile des PSA-Screenings, wie Überdiagnose und die daraus resultierende Überbehandlung gegenüber der bestenfalls nur sehr geringen PC-spezifischen Mortalitätsreduktion, überwiegen würden (50).

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie hat im Jahr 2011 zusammen mit der Deutschen Krebshilfe die aktuelle S3-Leitlinie zur Verbesserung der Früherkennung, Diagnose und Therapie des PC herausgegeben. Laut der aktuellen S3-Leitlinie fehlt in Deutschland die eindeutige Evidenz für ein populationsbezogenes Screening. Deswegen soll nur Männern, die nach ausführlicher Aufklärung über Vor- und Nachteile der PSA-Bestimmung durch den Arzt den Wunsch nach Früherkennung haben, die PSA-Bestimmung empfohlen werden (Evidenzgrad A nach S3-Leitlinie). Zusätzlich zur PSA-Bestimmung soll eine digital-rektale Untersuchung durchgeführt werden. Bisher wurde die Früherkennung durch PSA-Bestimmung ab dem 50. Lebensjahr und bei familiärer Belastung ab dem 45. Lebensjahr angeboten. Hauptproblem ist, dass bereits ein Fünftel der über 50 jährigen Patienten, die im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung ihren PSA-Wert bestimmen lassen, einen PSA-Wert  $\geq 4$  ng/ml hat und laut S3-Leitlinien eine Biopsie durchgeführt werden soll. Eine Absenkung des Alters auf 40 Jahre für die erste Früherkennungsmaßnahme (Evidenzgrad B nach S3-Leitlinie) führt wahrscheinlich dazu, dass sich ein homogenerer PSA-Bereich  $< 3$  ng/ml aller Patienten ergibt. Ein homogener PSA-Wert

zu Beginn der Früherkennung verbessert die Nutzbarkeit der PSA-Kinetik. Eine längere Betrachtung des PSA-Verlaufs und das Hinzuziehen der PSA-Kinetik könnten laut S3-Leitlinien helfen, besser zwischen bestehender und fehlender Therapiebedürftigkeit zu unterscheiden. Liegt der PSA-Wert unter 2 ng/ml sollte in einem Intervall von 2 Jahren oder individuell in einem längeren Untersuchungsintervall der PSA-Wert kontrolliert werden. Bei PSA-Werten über 2mg/ml sollte jährlich eine PSA-Bestimmung durchgeführt werden (Evidenzgrad B nach S3-Leitlinie). Eine Prostatabiopsie im Rahmen der Früherkennung soll bei einem PSA-Wert  $\geq 4$  ng/ml, bei einer karzinomverdächtigen digital-rektalen Untersuchung oder einem auffälligen PSA-Verlauf empfohlen werden (Evidenzgrad A nach S3-Leitlinie).

Das PSA-Screening ermöglicht die Diagnose von PC in frühen Tumorstadien, wobei weiterhin offen bleibt, inwieweit Screening die PC-spezifische Mortalität senkt und ob die Vorteile über Nachteile wie Überdiagnose und Überbehandlung, überwiegen (50). In der europäischen Studie von Schröder et al sind die 75% falsch positiven Testergebnisse als Beispiel für einen solchen Nachteil des PSA-Screenings anzuführen. Das heißt in 75% war der PSA-Test bei Screening auffällig, es wurde eine Biopsie durchgeführt und kein histologisch nachweisbares PC gefunden. Der positiv prädiktive Wert des PSA-Wertes bei Screening würde sich durch eine höhere Prävalenz des PC in der Zielgruppe erhöhen. In einer Studie von Aprikian et al wurde bei 2968 Männern zur Vorsorgeuntersuchung ein transrektaler Ultraschall mit oder ohne Biopsie durchgeführt. 133 von 329 Studienteilnehmer (40%) mit einem erkrankten Angehörigen hatten eine positive Biopsie verglichen mit 769 von 2639 Studienteilnehmern (29%) ohne positive Familienanamnese (5). Vielleicht könnten die Vorteile und die negativen Begleiterscheinungen des PSA-Screenings sich die Waage halten, wenn Screening bevorzugt Risikopatienten, wie Männern mit positiver Familienanamnese, angeboten würde.

Das größte Dilemma jedoch ist, dass die Unterscheidung zwischen insignifikantem und letal verlaufendem PC derzeit nicht zuverlässig möglich ist, was hohe Überdiagnose- und Überbehandlungsraten zur Folge hat. Die hohe Überdiagnoserate von insignifikanten PC, die in der europäischen Studie von Schröder et al bei 50% lag, ist ein weiterer Nachteil des PSA-Screenings (63).

Insignifikante PC sind low-grade Tumoren mit kleinem Volumen und günstigem Risikoprofil, die gar nicht oder so langsam wachsen, dass sie zu Lebzeiten klinisch nicht auffällig geworden wären (43). Das günstige Risikoprofil der insignifikanten PC ist durch einen Gleason-Score (GS)  $\leq 6$ , einen PSA-Wert von  $\leq 10$  ng/ml und einen lokal wachsenden Tumor mit Tumorstadium T1c-T2a gekennzeichnet (25). Auch wenn ein PC bei Diagnose ein günstiges Risikoprofil aufweist, kann sich im Laufe der Zeit ein PC mit aggressiverem Phänotyp entwickeln. Das Prinzip der Active Surveillance beruht darauf, bei Patienten mit einem insignifikanten PC eine engmaschige Nachsorge mit Kontrolle des PSA-Wertes und Biopsien in regelmäßigen Abständen, durchzuführen. So kann der Patient bei Fortschreiten des insignifikanten PC in einen aggressiveren Phänotyp rechtzeitig und adäquat mit z.B. einer radikalen Prostatektomie (RPE) oder einer Bestrahlung behandelt werden, und gleichzeitig die hohen Überbehandlungsraten verringert werden. Active Surveillance ist eine aktive, kurative Behandlungsstrategie, von der das Therapiekonzept des Watchful Waitings abgegrenzt werden muss. Watchful Waiting beinhaltet das konservative, abwartende Vorgehen, bei Patienten mit einer Lebenserwartung von unter 10 Jahren, bis zum Auftreten von klinischen Symptomen wie z.B. Schmerzen durch Skelettmetastasen. Erst dann kommt eine palliative Therapie wie Hormon- oder Chemotherapie zum Einsatz (43).

Es wird also nicht nur die Bedeutung des PSA-Wertes im Rahmen der Früherkennung des PC in den öffentlichen Medien in Zweifel gezogen, sondern auch nachfolgende diagnostische und therapeutische Maßnahmen im Sinne einer Überbehandlung bei Feststellung eines krankhaft erhöhten PSA-Wertes. Anlass hierzu sind neben den Empfehlungen der U.S. Preventive Services Task Force vom Oktober 2011, die aktuell im New England Journal of Medicine veröffentlichten Daten der Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) (76). In einem Zeitraum von 1994 bis 2002 wurden 731 Männer mit lokalisiertem PC zwischen Radikaloperation und Watchful Waiting randomisiert. Ein lokalisiertes PC war gemäß der TNM Klassifikation des American Joint Committee on Cancer definiert und entsprach einem Stadium T1-T2 Nx M0 (siehe Material und Methoden 2.3.3.1). Nach einem medianem Follow-up von 10 Jahren verstarben 5,8% der Männer, die mit einer RPE behandelt wurden und 8,4% aus der Watchful Waiting-Gruppe. Die Radikaloperation konnte bei Männern mit low-risk Tumoren weder die

Gesamtmortalität, noch die PC-spezifische Mortalität signifikant senken. Diese Ergebnisse befürworten das Watchful Waiting als konservative Behandlungsmethode bei Patienten mit lokalisierten PC (76).

Vor diesem Hintergrund stellt sich die naheliegende Frage, ob familienanamnestische Charakteristika existieren, die einen aggressiven Verlauf eines PC voraussagen können.

Die Familienanamnese im Bezug auf den familiären Status (sporadisch vs. familiär) könnte ein solches familienanamnestisches Charakteristikum darstellen und somit zur Unterscheidung von insignifikant und aggressiv verlaufenden Tumoren dienen. Falls familiäre PC tatsächlich einen aggressiveren Verlauf nehmen, müsste sich dies in einer höheren Mortalität bei familiären im Vergleich zu sporadischen Prostatakarzinompatienten zeigen.

Rodriguez et al (58) wiesen als Erste im Jahr 1997 in einer prospektiven Kohortenstudie mit 481.000 Studienteilnehmern den Zusammenhang zwischen erhöhter Mortalität und positiver Familienanamnese nach. Nach einem Follow-up von 9 Jahren, waren 1922 der Studienteilnehmer an ihrem PC verstorben. Liegt eine positive Familienanamnese vor, ist das Risiko für den Patient an einem PC zu versterben 1.6-fach höher als für sporadisch betroffene Patienten. Sind 2 oder mehr Verwandte betroffen steigt das RR auf 3.2 an. Auch das Diagnosealter der erkrankten Verwandten könnte laut dieser Studie einen Einfluss auf die PC-spezifische Mortalität des Patienten haben. Erkrankte Männer, deren Angehörige vor dem 65. Lebensjahr diagnostiziert wurden, hatten ein RR von 2.0. Wurde die Diagnose der Angehörigen nach dem 65. Lebensjahr gestellt, sank das RR auf 1.5 ab (58). Diese Ergebnisse konnten mit einer schwedischen Fall-Kontroll-Studie bestätigt werden. Während das PC bei Patienten mit hereditärem PC in 75% der Fälle als Todesursache identifiziert werden konnte, verstarben nur 55% der sporadisch erkrankten Männer aus der allgemeinen schwedischen Bevölkerung an einem PC (16). Die Definition eines hereditären PC erfolgte nach den von Carter et al im Jahr 1993 aufgestellten Johns-Hopkins-Kriterien (siehe Material und Methodik 2.2.2) (20). Diesen Unterschied erklärten Bratt et al (16) jedoch mit dem früheren Erkrankungsbeginn bei Patienten mit familiärem PC. Auch in einer aktuellen schwedischen Veröffentlichung zu diesem Thema wurde ein signifikanter

Zusammenhang zwischen PC-spezifischen Mortalität und der Anzahl und Art der betroffenen Familienmitglieder nachgewiesen. Die PC-spezifische Mortalität war in dieser Studie am geringsten für sporadisch betroffene Patienten und höher für Männer mit einem erkrankten Bruder als für Männer mit einem betroffenen Vater. Das höchste Risiko an einem PC zu versterben erreichten in dieser Studie Patienten mit 2 betroffenen Brüdern (13). Im Gegensatz zu Rodriguez et al (58) konnten die Autoren hier keine Mortalitätserhöhung in Abhängigkeit des Diagnosealters des Angehörigen feststellen.

Um zu beurteilen, ob ein familiäres PC einen aggressiveren Verlauf nimmt, als ein sporadisches PC, können außer Unterschiede hinsichtlich Mortalität auch Unterschiede der Überlebensraten betrachtet werden. In den meisten Arbeiten konnten nach RPE oder Radiatio zwischen familiär bzw. hereditär und sporadisch betroffenen Männern weder ein Unterschied in der PC-spezifischen Überlebensrate (32, 16, 66, 54), noch im progressfreien Überleben gefunden werden (8, 12, 51, 37, 61, 66). Diese Ergebnisse mögen teilweise durch die „lead time bias“ zu erklären sein: Männer mit positiver Familienanamnese könnten eine erhöhte Achtsamkeit mit sich bringen und somit auch eine erhöhte Teilnahmebereitschaft und Compliance in Bezug auf PSA-Screening haben. Dies würde zu einer Vorverlagerung der Diagnose und somit zu einem längeren Überleben führen.

Die aktuelle kontroverse Studienlage veranschaulicht, dass weiterhin ungeklärt bleibt, ob der familiäre Status eines Prostatakarzinompatienten Auswirkungen auf Mortalität und Überleben hat.

Allerdings ist die Einteilung der Patienten in hereditär, familiär und sporadisch oft nicht eindeutig möglich, was zu der aktuellen Kontroversität der Studienlage beitragen könnte. Welche Schwierigkeiten bei der Festlegung des familiären Status entstehen und dass in allen drei Bereichen (sporadisch, familiär und hereditär) fehlerhafte Einteilungen möglich sind, berichtete Valeri et al (75) bereits im Jahr 2000. Aufgrund einer geringen Zahl erstgradiger Angehöriger könnte einem Großteil der Patienten fälschlicherweise der Status sporadisch zugeteilt werden. Dieses Problem könnte nach Valeri et al durch eine stringenter Definition von sporadischen Fällen behoben werden. Hierzu müssten laut Valeri et al Patienten ausgeschlossen werden, die nicht mindestens zwei Brüder ohne PC in einem bestimmten Alter, vorweisen können. Herkommer et al zeigten anhand der Datenbank „familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“, dass für die Identifikation von 100 sporadischen

Patienten mit mindestens 2 erstgradigen männlichen Angehörigen, bei welchen anamnestisch ein PC ausgeschlossen wurde, fast 1250 Patienten nötig waren. Nur 10% der als sporadisch klassifizierten Patienten aus der Datenbank hatten zum Diagnosezeitpunkt mindestens zwei nicht erkrankte Brüder im Alter von mindestens 60 Jahren und konnten somit vergleichsweise sicher der Gruppe sporadisch zugeteilt werden (38). Folglich sollten Aussagen über den familiären Status nicht getroffen werden, wenn kein männlicher Angehöriger I. Grades vorhanden ist, der ein bestimmtes Alter erreicht hat. Auch die Festlegung auf einen familiären Status ist zweifelhaft: Laut Valeri et al könnten bei familiären Fällen aufgrund der geringen Zahl an männlichen Angehörigen oder bisher nicht entdeckter PC-Fälle die John-Hopkins-Kriterien nicht zutreffen (zu Beurteilung des hereditären Status siehe John-Hopkins-Kriterien Material und Methoden 2.2.2). Das hätte zur Folge, dass hereditäre Patienten fälschlicherweise als familiär bezeichnet werden. Zusätzlich könnte der Anteil an familiär und hereditär betroffenen Patienten durch die hohe Prävalenz des PC und die dadurch bedingte zufällige Häufung innerhalb einer Familie, zu hoch eingeschätzt werden (75).

Wenige aktuelle Studien beschäftigen sich mit der Frage, ob eine „fatal family history“ („FFH“) nicht ein besserer Prädiktor als der familiäre Status für die Aggressivität eines PC sein könnte. Wäre dies der Fall würden Patienten mit einem an PC verstorbenen Angehörigen (=„FFH“) ein schlechteres Überleben bzw. eine höhere Mortalität vorweisen.

Im Rahmen dieser Fragestellung wurden in einer schwedenweiten Studie Männer mit an PC verstorbenen Angehörigen und demnach einer letalen Familienanamnese (=fatal) von Männern ohne an PC verstorbenen Angehörigen (=nonfatal) unterschieden und somit in zwei Gruppen eingeteilt (36). Eine letale Familienanamnese wurde durch den Tod des Vaters an einem PC definiert und lag bei 56,6% der Studienteilnehmer vor. Die HR war sowohl für die Inzidenz des PC unter Nachkommen mit letaler Familienanamnese (HR=1.25 fatal v 1.00 nonfatal; p-Wert<0.001), als auch für die Mortalität unter Nachkommen mit letaler Familienanamnese (HR=1.28 fatal v 1.00 nonfatal; p-Wert=0.02) im Vergleich zu Nachkommen ohne verstorbene Angehörige signifikant höher (36).

Auch zwei weitere Studien aus dem Jahr 2010 (14) und 2012 (15) kamen zu einem ähnlichen Ergebnis wie Hemminki et al (36) und konnten eine erhöhte Mortalität für Patienten mit einer „FFH“ nachweisen. Bei Brandt et al (2010) (14) war die HR für das Risiko an einem PC zu versterben für Prostatakarzinompatienten mit „FFH“ deutlich erhöht. War der Vater (HR=2.08) oder der Bruder (HR=2.30) an einem PC verstorben lagen die HRs in ähnlichen Bereichen. War das PC beim Vater und bei einem Bruder die Todesursache lag die HR bei 6.86 (14). In der Studie aus dem Jahr 2012 verwendeten Brandt et al (15) standardisierte Mortalitäts-Ratios (SMR) um die PC-spezifische Mortalität von Patienten mit „FFH“ mit der Gesamtbevölkerung zu vergleichen. Das Risiko an einem PC zu versterben, war sowohl für Söhne (SMR=2.04) von an PC verstorbenen Vätern (n=280), als auch für Brüder (SMR=2.75) von an PC verstorbenen Patienten (n=36) erhöht (15).

In einer älteren schwedischen Studie wurde das Überleben erkrankter Söhne mit dem Überleben erkrankter Väter verglichen. Das Ergebnis zeigte, dass sowohl hohe als auch niedrige Überlebensraten in betroffenen Familien akkumulieren (34).

Wenn es familienanamnestische Charakteristika wie eine „FFH“ gibt, die mit einem schlechteren Outcome hinsichtlich Mortalität und Überleben assoziiert sind, könnte sich dies auch in histopathologischen Prädiktoren, wie dem Stadium des Primärtumors nach TNM-Klassifikation und dem Gleason-Score (GS) widerspiegeln. Diese zwei Klassifizierungen (T-Stadium, GS) scheinen derzeit unabhängig von der Familienanamnese eines Patienten die besten Prädiktoren für die Langzeitprognose eines PC und die PC-spezifische Mortalität zu sein und können folglich auch bei Patienten ohne positive Familienanamnese als Prädiktoren angewandt werden (72, 21).

Die Klassifizierung des PCs mittels GS, die auf histologischen Eigenschaften von PC Zellen beruht, wird heutzutage als Goldstandard zur Beurteilung der Langzeitprognose eines Prostatakarzinompatienten angesehen. Die Höhe des GS korreliert mit dem klinischen Verhalten eines Adenokarzinoms der Prostata und lässt eine Aussage über die Aggressivität des Tumors zu (siehe Material und Methoden 2.3.3.3). Ein hoher GS impliziert eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein organüberschreitendes PC und ein schlechteres Outcome nach Behandlung (29, 11). In einer aktuellen Studie erstellten Eggerer et al (27) ein Nomogramm, das die 15-

Jahres PC-spezifische Mortalität nach RPE im Bezug auf den GS analysierte. So liegt die 15-Jahres PC-spezifische Mortalität bei einem GS von  $\leq 6$  zwischen 0.2 und 1.2%, bei einem GS von 7 zwischen 6.6 und 11.0% und bei einem GS von 8 bis 10 zwischen 26.0 und 37.0% (27). Allerdings ist die Aussagekraft des GS sowohl durch mangelnde Übereinstimmung von Biopsie- und Prostatektomie-GS, als auch durch die hohe Interbeurteilervariabilität limitiert. Eine internationale Metaanalyse aus dem Jahr 2008 zeigte, dass 53% der Patienten mit einem durch Biopsie diagnostizierten low-grade PC (GS 2-6), nach der Bestimmung des GS anhand des RPE-Präparats auf ein moderates- (GS 7) oder high-grade PC (GS 8-10), hochgestuft wurden (23). Das Upgrading und Downgrading des PC durch das histologische Präparat nach RPE im Vergleich zum GS bei Nadelbiopsie ist in der Literatur ein seit langem bekanntes Phänomen (24, 69, 31, 68). In einer deutschen Studie aus dem Jahr 2008 zeigten Burchhardt et al (19) , dass vor allem zwischen erfahrenen und unerfahrenen Pathologen eine erhebliche Interbeurteilervariabilität besteht. Die Beurteilung von 278 Präparaten durch 29 Pathologen wurde mit der Beurteilung eines Experten auf dem Gebiet der Pathologie des PC verglichen. Nur in 68% der Fälle stimmte die Klassifizierung des Präparates (GS  $<7,7$  oder  $>7$ ) mit der Beurteilung des Experten überein (19).

Das Staging System der American Joint Committee on Cancer/Union Internationale Contre le Cancer, gilt als Standard für die Einteilung von neu diagnostizierten PC. Dieses System berücksichtigt die anatomische Ausdehnung des Tumors, einschließlich des Primärtumors (T), regionalen Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M) (siehe Material und Methoden 2.3.3.1). Nach dem aktuellen Staging System aus dem Jahr 2010 werden der präoperative PSA-Wert und der GS zusätzlich zur TNM Klassifikation hinzugezogen, um die Patienten zur Risikostratifizierung in die prognostisch relevanten Untergruppen low-risk, intermediate-risk und high-risk einzuteilen. Die Einteilung der Patienten in diese Kategorien ist von prognostischer Relevanz, da je nach Risikogruppe eine unterschiedliche Therapie sinnvoll ist (42). PC Nomogramme sind derzeit die geläufigsten und weit verbreitetsten Hilfsmittel um die Prognose eines PC vorherzusagen. In diesem Sinne evaluierten Stephanson et al (71) das Risiko der PC-spezifischen Mortalität nach RPE und erstellten ein solch prädiktives Nomogramm, das das Risiko an einem PC zu versterben nach 10 Jahren und 15 Jahren anhand der Standardparameter GS, präoperativer PSA-Wert und TNM

Klassifikation voraussagt. Die PC-spezifische Mortalität nach 15 Jahren lag in der Risikogruppe mit PSA <10 ng/ml, GS 6, T1c-T2a bei 2%, in der Risikogruppe mit PSA 10-20 ng/ml, GS 7, T2b bei 10% und in der Risikogruppe PSA >20 ng/ml, GS 8-10, T2c-T3 bei 19%. In dem erstellten Normogramm ist ersichtlich, dass je höher das Tumorstadium, der präoperative PSA-Wert und der GS ist, desto höher ist die PC-spezifischen Mortalität (71). Yossepowitsch et al (79) zeigten, dass für Patienten mit einem PSA >20 ng/ml die PC-spezifische Mortalität bei 9% lag im Vergleich zu 3% für Patienten mit einem PSA ≤20 ng/ml. Diese Daten deuten darauf hin, dass ein präoperativer PSA-Wert >20 ng/ml durchaus als Risikofaktor für eine erhöhte PC-spezifische Mortalität gesehen werden sollte.

Vergleicht man klinisch-pathologische Parameter wie GS, Grading und TNM-Stadium nach RPE und Diagnose-Parameter wie Alter und PSA-Wert bei Diagnose, zwischen hereditären, familiären und sporadischen Prostatakarzinom-Patienten, konnte bis auf Unterschiede im Alter bei Diagnose in den meisten Studien nur ein geringer oder gar kein Unterschied festgestellt werden (20, 8, 75, 16, 37, 60). In einer aktuellen finnischen Kohortenstudie aus dem Jahr 2012 verglichen Pakkanen et al (54) klinische Parameter zwischen 617 Patienten mit positiver Familienanamnese und einer Kontrollgruppe, bestehend aus 3011 sporadisch betroffenen Patienten. Wie in den meisten Studien, konnte bei familiären Prostatakarzinompatienten ein niedrigeres medianes Alter bei Diagnose (66 Jahre), als in der Kontrollgruppe (68 Jahre) beobachtet werden. In einer Subgruppe mit Patienten nach RPE, unterschieden sich Patienten mit positiver Familienanamnese nicht von der Kontrollgruppe hinsichtlich des T-Stadiums. Im Gegensatz zu vielen anderen Studien, in denen kein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich PSA-Wert bei Diagnose festgestellt wurde (8, 75, 60), lag der mediane PSA-Wert in der Studie von Pakkanen et al bei Diagnose mit 12.0 ng/ml bei familiär betroffenen Patienten signifikant höher, als bei sporadisch betroffenen Patienten mit 9.5 ng/ml. Der GS bei Biopsie war in der Patientengruppe mit positiver Familienanamnese mit einem p-Wert von 0.04 signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, was mit einem früheren Beginn und der regelmäßigeren Teilnahme an PSA-Screening unter familiär betroffenen Patienten, und der damit verbundenen lead-time bias, erklärbar sein könnte (54).

Der Vergleich klinischer Parameter erfolgt, wie bei Pakkanen et al (54) , in der Mehrzahl der Studien zwischen Gruppen, deren Einteilung durch die Familienanamnese in familiär, hereditär und sporadisch, vorgenommen wurde. Es existieren wenige Studien zu Untergruppen, die durch andere familienanamnestische Charakteristika, wie Vererbungsmodus und FFH eingeteilt wurden. In einer deutschen Studie von Paiss et al (53) wurden 463 Patienten mit positiver Familienanamnese nach dem Vererbungsmodus innerhalb einer Familie unterteilt. Die Einteilung der 463 Patienten in zwei Gruppen mit der Bezeichnung male-to-male (mtm) und no male-to-male (nm), erfolgte nach den Kriterien von Xu et al (78) (siehe Material und Methoden 2.2.2). Der einzige Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand in einem niedrigeren Alter bei Diagnose der Patienten mit einem mtm-Vererbungsmodus ( $p=0.02$ ). Bezüglich des PSA-Wertes bei Diagnose und TNM Stadium konnte zwischen der Gruppe mtm und nm keine Diskrepanz festgestellt werden (53).

Hemminki et al (36) untersuchten die Assoziation von TNM-Stadium und einer „FFH“. Da das Follow-up der schwedischen Studie im Jahr 2006 endete und Patientendaten bezüglich TNM-Klassifikation erst seit dem Jahr 2002 verfügbar waren, war das TNM-Stadium nur für einen sehr geringen Anteil der Studienteilnehmer verfügbar. Die Autoren geben leider keine Auskunft darüber, warum die Daten bezüglich des TNM-Stadiums erst seit dem Jahr 2002 verfügbar waren. In dieser Studie wurde das T-, N- und M-Stadium von Prostatakarzinompatienten mit „FFH“ mit Patienten ohne „FFH“, verglichen. Weder für das T-, noch für das N- oder M-Stadium ergab sich eine signifikante Odds Ratio (36).

## 1.1 Fragestellung

Der Einfluss des familiären Status auf Überlebensraten und Mortalität ist in der Literatur mehrfach untersucht worden und wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Neben genetischen Merkmalen wird weiterhin nach epidemiologischen Charakteristika gesucht, die als Prädiktoren hinsichtlich des Überlebens von Prostatakarzinompatienten, gesehen werden können. Eine „fatal family history“ („FFH“) könnte im Vergleich zum familiären Status ein besserer Prädiktor für das Überleben sein. Eine FFH wurde in dieser Studie durch mindestens einen erstgradigen und/oder einen zweitgradigen an PC verstorbenen Angehörigen, definiert. Der Schwerpunkt der hier vorliegenden Arbeit liegt auf der Bestimmung von Überlebensraten von Prostatakarzinompatienten mit einer FFH an einem großen, deutschlandweiten Patientenkollektiv. Es soll in Abhängigkeit von der FFH der Frage nachgegangen werden, ob sich ein Trend zu einem höheren oder niedrigeren Überleben bei diesen Patienten zeigt. Zu dieser Fragestellung wurden bisher nur wenige und ausschließlich schwedische Untersuchungen veröffentlicht.

Zudem wird der Einfluss des Vererbungsmodus auf das Überleben überprüft. Zwischen zwei Vererbungsmodi wurde in vorliegender Arbeit unterschieden: Male-to-male bedeutet, dass eine Vererbung des Prostatakarzinoms auf väterlicher Linie angenommen wird. Ist dies nicht der Fall und sind ausschließlich Angehörige mütterlicherseits erkrankt liegt ein no male-to-male-Vererbungsmodus vor.

Somit ist es Ziel der vorliegenden Studie, die Wertigkeit einer FFH und des Vererbungsmodus als Prädiktor für das Überleben von Prostatakarzinompatienten in einem deutschlandweiten Patientenkollektiv zu bestimmen. Außerdem soll die Assoziation einer FFH und des Vererbungsmodus mit klinischen Parametern und familienanamnestischen Charakteristika untersucht werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollen dazu beitragen Prostatakarzinompatienten, hinsichtlich Therapieempfehlungen besser beraten zu können. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, neue familienanamnestische Charakteristika zu identifizieren, die mit einem unterschiedlichen Outcome hinsichtlich des Überlebens korrelieren, um diesen Patienten eine adäquate Therapieempfehlung zukommen zu lassen. Diese Patienten könnten von einer anderen klinischen Herangehensweise, wie einer mehr oder weniger aggressiveren Therapie und entsprechender Beratung, profitieren.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

In der vorliegenden Arbeit wird die Assoziation einer fatal family history (FFH) und des Vererbungsmodus mit klinischen Parametern und familienanamnestischen Charakteristika von Prostatakarzinompatienten in der deutschen Bevölkerung untersucht. Des Weiteren werden die FFH und der Vererbungsmodus hinsichtlich ihres Einflusses auf das progressfreie Überleben, das karzinomspezifische und das Gesamtüberleben geprüft. Alle Daten dieser Auswertung stammen aus dem Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“.

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

Das Projekt „Familiäres Prostatakarzinom“ wurde 1994 an der Urologischen Universitätsklinik Ulm ins Leben gerufen und wird seit 2006 an der Urologischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München weitergeführt. Dank einer Kooperation mit einer Vielzahl niedergelassener Urologen, urologischen Kliniken und Rehakliniken, konnten bis Mitte 2012 deutschlandweit mehr als 34.700 Patienten für das Projekt rekrutiert werden. Ziel des Projektes ist es, die Epidemiologie und Ätiologie des familiären Prostatakarzinoms (PC) durch klinische Studien und experimentelle genetische Analysen an einem deutschlandweiten Kollektiv zu untersuchen. Es wird beispielsweise der Frage nachgegangen, wie hoch in Deutschland der Anteil der familiären Fälle im Vergleich zu den sporadischen Fällen ist und ob sich klinische Parameter, progressfreies Überleben und Überlebensraten zwischen Patienten mit und ohne positive Familienanamnese unterscheiden. Herausgefunden werden soll auch, ob eine familiäre Disposition und bestimmte genetische und exogene Faktoren eine Aussage über das bestehende Risiko eines Mannes an einem PC zu erkranken, zulassen. Auch psychoonkologische Studien und Studien zur Lebensqualität von Patienten nach radikaler Prostatektomie (RPE) werden durchgeführt. So wurde das ursprüngliche Projekt im Laufe der Zeit um viele Fragestellungen erweitert. Die gesammelten Patientendaten werden in einer relationalen 4.0 Access-Datenbank, die speziell für das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ entworfen wurde, gespeichert.

### 2.2.1 Patientenrekrutierung

Prostatakarzinompatienten werden von ihrem behandelnden Arzt über das Projekt informiert und erhalten bei Interesse eine Patienteninformation und einen Ersterhebungsbogen. Der Name des Patienten, Geburtsdatum, Anschrift und die behandelnde Klinik werden anhand dieses Bogens erhoben. Zudem werden das Datum der Erstdiagnose und die darauffolgende Therapie abgefragt. Folgende Antwortmöglichkeiten stehen dem Patienten hier zur Auswahl: Prostataentfernung (nerverhaltend oder nicht nerverhaltend), Hobelung, Hormonentzug, Strahlentherapie und Sonstige. Außerdem ist bei der Ersterhebung von Interesse, ob ein Angehöriger an einem PC oder einem anderen Malignom erkrankt ist. Um die orientierende Familienanamnese zu vervollständigen wird das Geburtsjahr und das Sterbejahr (falls vorhanden) der erstgradigen Angehörigen und die Anzahl der Töchter und Söhne erfragt. Durch Ankreuzen einer Datenschutzerklärung stimmen die Patienten der Erfassung ihrer Angaben in der Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ zu. Die über diesen Ersterhebungsbogen rekrutierten Patienten erscheinen in der Datenbank unter der Bezeichnung „Indexpatient“. Insgesamt sind in der Datenbank bis Mitte 2012 mehr als 26.400 Indexpatienten gespeichert.

### 2.2.2 Einteilung der Indexpatienten

Die orientierende Familienanamnese im Ersterhebungsbogen ermöglicht die Unterteilung der Indexpatienten in zwei Subgruppen. Ist kein weiteres Familienmitglied an einem PC erkrankt, wird der betroffene Patient als „sporadisch“ bezeichnet. Ist die Familienanamnese positiv und somit mindestens ein weiterer Angehöriger erkrankt, wird der Indexpatient der Subgruppe „familiär“ zugeordnet. Das Auftreten mehrerer PC Fälle innerhalb einer Familie kann sowohl zufällig, als auch genetisch bedingt sein. Die von Carter et al (20) im Jahr 1993 aufgestellten John-Hopkins-Kriterien ermöglichen die Abgrenzung eines genetisch bedingten und vererbten „hereditären“ PC. Ein hereditäres PC liegt definitionsgemäß vor, wenn eines der folgenden Johns-Hopkins-Kriterien vorliegt:

- mindestens drei Betroffene in drei aufeinander folgenden Generationen
- mindestens drei erkrankte Verwandte 1. Grades
- zwei Verwandte ersten Grades mit einem Erkrankungsalter  $\leq 55$  Jahren

Da die Einteilung sporadisch betroffener Patienten in die für diese Arbeit später relevanten Subgruppen nicht möglich ist, wurden Patienten ohne einen weiteren an PC erkrankten Angehörigen (=sporadischer Status) aus dem in dieser Studie untersuchten Patientenkollektiv ausgeschlossen.

In vorliegender Arbeit wurden die Patienten nach familiären Status in zwei Subgruppen unterteilt:

- familiär
- hereditär

Eine weitere Einteilung der Indexpatienten erfolgt durch den Vererbungsmodus. Die vorliegenden Klassifikationskriterien gehen auf die Definition des Vererbungsmodus von Xu et al (78) aus dem Jahr 1998 zurück. Wird das PC mit hoher Wahrscheinlichkeit über die väterliche Linie vererbt, bezeichnet man diesen Vererbungsmodus als male-to-male (mtm). Eine **mtm-Vererbung** liegt vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist :

- In einer Familie ist die **Kombination von erkranktem Vater und erkranktem Sohn** vorhanden
- Ein PC tritt **auf der väterlichen Seite** innerhalb einer Familie auf (z.B. Indexpatient + väterlicher Onkel und/oder väterlicher Großvater). Auch wenn zusätzlich ein Angehöriger mütterlicherseits erkrankt ist (z.B. Indexpatient + Vater+ mütterlicher Onkel und/oder Großvater) ist ein mtm-Vererbungsmodus anzunehmen.

Sind ausschließlich Angehörige mütterlicherseits betroffen oder besteht die Kombination an PC erkrankter Indexpatient und Bruder, liegt ein no male-to-male (nm)-Vererbungsmodus vor. Patienten bei denen nicht bekannt war, ob der erkrankte Angehörige mütterlicherseits oder väterlicherseits einzuordnen war, wurde der Vererbungsmodus „unklar“ zugeteilt. Die Studienteilnehmer vorliegender Arbeit mit unklarem Vererbungsmodus (n=281), waren im Zusammenhang mit dem Vererbungsmodus durchgeführten statistischen Analysen nicht von Interesse und wurden als missings behandelt.

Demnach wird in vorliegender Arbeit folgende Unterteilung der Patienten vorgenommen:

- **Mtm (male-to-male)**
- **Nm (no male-to-male)**

### 2.2.3 Erstellen eines Familienstammbaumes

Patienten mit mindestens einem weiteren erkrankten und noch lebenden Angehörigen erhalten einen Familienfragebogen. Ziel ist es, mit Hilfe dieses Fragebogens einen möglichst vollständigen Familienstammbaum erstellen zu können. In Folge wird anhand dieses Stammbaumes entschieden, welche Patienten für die Genetik interessant sind und von wem eine Blutprobe für molekulargenetische Untersuchungen benötigt wird. Von sämtlichen Angehörigen ersten und zweiten Grades werden der vollständige Name, das Geburtsdatum, falls vorhanden Todesdatum und Todesursache, und Krebserkrankungen abgefragt. Von besonderem Interesse ist hier, ob weitere Angehörige an einem PC erkrankt sind und wann das PC diagnostiziert wurde. Ist bei einem Angehörigen, wie z. B. dem Bruder, ein PC bekannt, wird erfragt, ob eine persönliche Kontaktaufnahme erlaubt ist. Bei Erlaubnis werden über eine telefonische Kontaktaufnahme die klinischen Daten des Angehörigen, wie z. B. des Bruders, gewonnen und in der Datenbank vermerkt. Auch gesunde Brüder werden, falls persönlicher Kontakt erlaubt ist, angeschrieben, über das Forschungsprojekt informiert und gebeten eine Vorsorgeuntersuchung bei einem niedergelassenen Urologen durchführen zu lassen. Die Verwandtschaftssituation und die Anzahl der betroffenen Angehörigen in einer Familie können so durch den Familienfragebogen ermittelt werden. In vorliegender Arbeit werden die Patienten nach der jeweiligen Anzahl der betroffenen Angehörigen in einer Familie wie folgt eingeteilt:

- 2 Angehörige an PC erkrankt
- >2 Angehörige an PC erkrankt

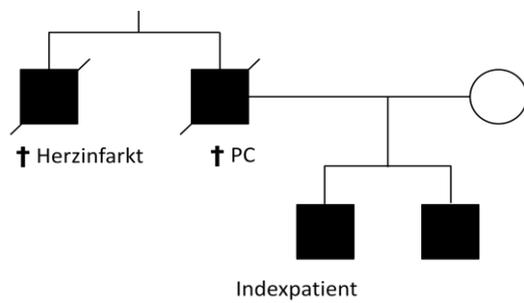
Anhand des angefertigten Stammbaumes wird die nach dem Ersterhebungsbogen vorgenommene Einteilung des Familienstatus in familiär oder hereditär nochmals überprüft und gegebenenfalls korrigiert.

Des Weiteren ist in vorliegender Arbeit von Interesse ob ein letales PC in der Familienanamnese vorliegt. Der Verwandtschaftsgrad (erst-, zweit- oder drittgradig), zwischen einem Patient zu jedem an einem PC verstorbenen Blutsverwandten in einer Familie, wird mit Hilfe des erstellten Familienstammbaumes in der Datenbank vermerkt. Die Information, ob entweder mindestens ein erstgradiger und/oder ein zweitgradiger Angehöriger an einem PC verstorben ist, lässt in vorliegender Arbeit eine Unterteilung der Patienten in zwei Gruppen zu:

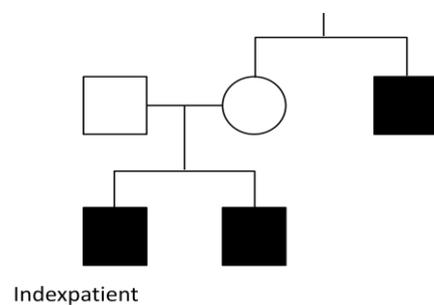
- fatal family history (**FFH**): Mindestens ein erstgradiger und/oder ein zweitgradiger Angehöriger ist an einem PC verstorben
- nonfatal family history (**NFFH**): kein Angehöriger ist an einem PC verstorben

Die Einteilung des Patientenkollektivs vorliegender Arbeit in Gruppen durch den Vererbungsmodus (mtm vs. nm) und die Familienanamnese (FFH vs. NFFH), soll mit den zwei folgenden Stammbäumen (siehe Abbildung 1 und 2) veranschaulicht und vereinfacht dargestellt werden:

**Abbildung 1: Beispiel für eine fatal family history (Vater des Indexpatienten ist an einem PC verstorben) und für einen male-to-male Vererbungsmodus (Vater→ Sohn)**



**Abbildung 2: Beispiel für eine nonfatal family history (keiner der erkrankten Familienangehörigen ist an seinem PC verstorben) und einen no male-to-male Vererbungsmodus (in diesem Stammbaum ist der mütterliche Onkel an einem PC erkrankt; die väterliche Linie ist nicht betroffen.)**



## 2.3 Klinische Parameter

### 2.3.1 Erhebung der klinischen Parameter

Nach dem Ausfüllen des Ersterhebungsbogens werden die Indexpatienten von unserer Forschungsgruppe dazu aufgefordert den Klinischen Datenbogen ausfüllen zu lassen. Hierzu ist eine Nachsorgeuntersuchung bei einem niedergelassenen Urologen erforderlich. Folgende Informationen werden von dem niedergelassenen Urologen auf der zweiten Seite des Klinischen Datenbogens vermerkt:

- Prostataspezifisches Antigen (PSA) -Wert bei Diagnose
- Digital-rektaler Befund bei Diagnose: unauffällig oder suspekt
- Transrektaler Sonographie-Befund bei Diagnose: unauffällig oder suspekt
- Diagnose durch Biopsie oder TURP (Anzahl der positiven Stanzzyylinder rechts und links und das zugehörige Grading mit Gleason-Score (GS))
- Histologisches Stadium der Prostataentfernung (TNM, Grading, Gleason, Resektionsrand)
- PSA-Werte mit Datum seit Therapiebeginn

Außerdem beurteilt der behandelnde Urologe, ob beim Indexpatienten ein klinischer Progress, PSA-Progress, stabile PSA-Erhöhung oder kein Rezidiv-Verdacht vorliegt. In Abschnitt 2.3.2 und 2.3.3 werden sowohl die in diesem klinischen Datenbogen vorkommenden klinischen Parameter erläutert, als auch die Einteilung des untersuchten Patientenkollektivs in Gruppen anhand Diagnose-Parameter und klinisch-pathologischen Parametern vorgenommen.

### 2.3.2 Diagnose-Parameter

#### 2.3.2.1 Alter bei OP

Das Alter bei OP wird berechnet, indem das Geburtsdatum des Patienten von dem OP-Datum abgezogen wird und wird in Jahren mit einer Nachkommastelle angegeben. Die Studienteilnehmer wurden in vorliegender Arbeit nach dem Alter bei OP des PC in drei unterschiedliche Gruppen eingeteilt:

- Alter  $\leq$  55 Jahre
- Alter  $>$  55 Jahre und  $\leq$  65 Jahre
- Alter  $>$  65 Jahre

### 2.3.2.2 PSA-Wert bei Diagnose

PSA ist ein Glykoprotein, das sowohl von gesundem als auch von neoplastischem Prostatagewebe gebildet wird und der Verflüssigung des Samens dient. In den sekretorischen Zellen der Prostata (Azini) wird Prostataspezifisches Antigen zunächst als Proenzym gebildet und in das Lumen der Azini sekretiert. Hier wird das Propeptid abgespalten und aktives PSA entsteht. Aus aktivem PSA kann dann durch Proteolyse inaktives PSA entstehen, das in geringen Mengen in das Blut gelangt (freies PSA). Alternativ kann aktives PSA direkt in den Blutstrom diffundieren, wo es sofort von Proteaseinhibitoren gebunden wird (komplexiertes PSA). Beide zusammen können als Gesamt-PSA laborchemisch durch konventionelle Assays im Blut gemessen werden. Mit dem ermittelten Serum PSA-Wert kann sowohl die Ausdehnung eines PC abgeschätzt, als auch das Ansprechen auf eine Therapie beurteilt werden. Aus diesem Grund spielt der PSA-Wert sowohl bei Diagnosestellung, als auch in der Nachsorge eine wichtige Rolle. Bei gesunden Männern spiegelt der PSA-Wert die Menge des Drüsenepithels und somit die Größe der Prostata wider. So ist der PSA-Wert zu einem wichtigen, aber auch kontrovers diskutierten Suchtest zur Früherkennung des PC geworden. Derzeit wird ein PSA-Wert von  $\leq 4$  ng/ml als Normalwert angegeben. Nicht nur das Vorliegen eines Karzinoms, sondern auch eine benigne Prostatahyperplasie, eine Infektion der Prostata oder ein perineales Trauma können Ursachen für eine Erhöhung des PSA-Wertes sein. In Abhängigkeit des PSA-Wertes bei Diagnose werden die Prostatakarzinompatienten in vorliegender Arbeit in fünf Subgruppen gegliedert:

- PSA-Wert  $\leq 4$  ng/ml
- PSA-Wert  $> 4$  ng/ml und  $\leq 10$  ng/ml
- PSA-Wert  $> 10$  ng/ml und  $\leq 20$  ng/ml
- PSA-Wert  $> 20$  ng/ml
- PSA-Wert  $> 10$  ng/ml

### 2.3.3 Klinisch-pathologische Parameter

#### 2.3.3.1 TNM-Klassifikation

Die Einteilung des Tumorstadiums erfolgt nach dem Staging System der American Joint Committee on Cancer/Union Internationale Contre le Cancer von 2002. In diesem System werden neben dem Gleason-Score und dem PSA-Wert bei Diagnose

die Größe und Ausdehnung des PC (T), der Lymphknotenbefall (N) und Metastasen (M) berücksichtigt. Das pT-/pN/M-Stadium dient zur histopathologischen oder bioptischen Klassifikation von PC. Ein Tx Stadium bedeutet, dass keine Aussage zur Ausdehnung des Primärtumors getroffen werden kann. Bei einem T0 Stadium kann kein Primärtumor nachgewiesen werden. Ein klinisch unauffälliges PC, das weder durch eine digital-rektale Untersuchung noch durch bildgebende Verfahren zu entdecken ist, wird als inzidentelles PC bezeichnet. Inzidentelle PC werden meist im Rahmen einer Prostataoperation aufgrund einer benignen Prostatahyperplasie oder durch erhöhte PSA-Werte diagnostiziert und fallen in die Kategorie T1 Stadium. Das T1 Stadium wird wie folgt unterteilt:

- **T1a** zufälliger histologischer Befund in  $\leq 5\%$  des resezierten Gewebes
- **T1b** zufälliger histologischer Befund in  $>5\%$  des resezierten Gewebes
- **T1c** Tumor durch Nadelbiopsie in einem oder beiden Lappen detektiert

Als T2 Stadium wird ein organbegrenzt, tastbares PC klassifiziert:

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

Bei einem T3 Stadium hat sich der Tumor über die Prostatakapsel hinaus ausgebreitet und ist nicht mehr organbegrenzt:

- **T3a** Extrakapsuläre Ausdehnung ohne Infiltration der Samenblasen
- **T3b** Tumor infiltriert mindestens eine Samenblase

Ist der Tumor fixiert oder infiltriert Nachbarstrukturen, spricht man von einem T4 Stadium:

- **T4** Tumor ist fixiert oder infiltriert Nachbarstrukturen wie das Rektum, den Levatormuskel und/oder die Beckenwand

Nach dem Tumorstadium werden die Prostatakarzinompatienten in vorliegender Arbeit in vier Subgruppen unterteilt:

- $\leq pT2c$
- pT3a
- pT3b
- pT4

Metastasen entstehen in der Regel zunächst lymphogen in den regionären Lymphknoten des kleinen Beckens in der fossa obturatoria unterhalb der Bifurkation der Arteriae iliacae communes. Ob Metastasen in regionären Lymphknoten vorliegen, kann nur nach einer regionären Lymphadenektomie beurteilt werden:

- **Nx** Keine Beurteilung der regionären Lymphknoten möglich
- **N0** Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- **N1** Metastasen in regionären Lymphknoten nachweisbar

Nach Lymphknotenbefall der Prostatakarzinompatienten werden in vorliegender Arbeit drei Subgruppen gebildet:

- Nx
- 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 regionäre Lymphknoten

**M1b** Knochen

**M1c** andere Lokalisation

Nach erfolgter Behandlung kann zusätzlich zur pTNM-Klassifikation angegeben werden, ob ein Residualtumor vorhanden ist:

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

Je nach postoperativer Situation wurde das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv wie folgt eingeteilt:

- R0
- R1
- (R2 war im Kollektiv nicht vorhanden)

In vorliegender Arbeit wird zwischen organbegrenztem und nicht-organbegrenztem Tumor unterschieden:

- $\leq$ pT2, pN0, M0 Tumor ist organbegrenzt
- $\geq$ pT3a und/oder pN1 und/oder M1 Tumor ist nicht-organbegrenzt

### 2.3.3.2 Grading

Das histopathologische Grading (G) beschreibt den Malignitätsgrad eines Tumors, indem es die Abweichung einer Tumorzelle hinsichtlich Differenzierung und Kernaplasie von einer gesunden Zelle beschreibt. Je höher das Grading, desto größer ist die Aggressivität und Wachstumsgeschwindigkeit eines Tumors einzustufen.

- GX nicht zu beurteilen
- G1 gute Differenzierung, geringe Kernanaplasie
- GII mäßige Differenzierung, mittelgradige Kernanaplasie
- GIII schlechte Differenzierung, starke Kernanaplasie

In vorliegender Studie wird die Einteilung nach dem Grading wie folgt vorgenommen:

- G1 = G1, G1a, G1b
- GII = G1-II, GII, GIIa, GIIb
- GIII = GII-III, GIII, GIIIa, GIIIb

### 2.3.3.3 Gleason-Score

Das Grading System des GS beruht auf architektonischen, feingeweblichen Merkmalen der Prostatakarzinomzellen und korreliert stark mit dem klinischen Verhalten eines PC. Die häufigste und die am zweithäufigsten vorkommende Zellpopulation in der gesamten Prostata werden entsprechend ihres Differenzierungsgrades mit Punktwerten zwischen 1 und 5 bewertet. Diese beiden Punktwerte werden zum GS addiert, sodass Werte zwischen 2 und 10 erreicht werden können. Der GS 7 wird zusätzlich unterteilt in 7a (3+4) und 7b (4+3). Bei Patienten mit einem GS 7b kommen Zellpopulationen mit dem Punktwert 4 häufiger vor, als mit dem Punktwert 3. Patienten mit einem GS 7b haben ein schlechteres Outcome als Patienten mit einem GS 7a, bei denen Grad 3 Tumoren überwiegen (44). Je schlechter der Differenzierungsgrad des Tumors, desto höher ist der GS. In vorliegender Arbeit werden die Patienten nach ihrem GS folgenden Gruppen zugeteilt:

- GS 2-6
- GS 7a
- GS 7b
- GS 8-10

### 2.3.4 Follow-up

In die Datenbank aufgenommene Patienten bekommen jährlich einen Nachsorgebogen zugeschickt und werden aufgefordert folgende Fragen zu beantworten:

- Sind in den letzten beiden Jahren Angehörige an einem PC erkrankt?
- Datum der letzten Nachsorge-Untersuchung mit zugehörigem PSA-Wert
- Wird/wurde eine Radiatio/Hormontherapie/sonstige Behandlung im Zusammenhang mit PC durchgeführt und wenn ja in welchem Zeitraum?
- Sind in ihrer Familie Angehörige oder sie selbst an einer anderen Krebsart erkrankt oder verstorben?

Die Angabe von adjuvanten Therapien wie z.B. adjuvanter Hormonentzug oder adjuvante Radiatio oder Therapie bei einem Tumorrezidiv und des PSA-Wertes als Verlaufsparemeter ermöglichen das Erstellen eines durchgehenden Follow-ups. Bei der Nachsorge wird der PSA-Wert beim behandelnden Urologen zur Therapiekontrolle gemessen und anschließend auf dem Nachsorgebogen eingetragen. Ist der PSA-Wert bei Patienten nach RPE im Verlauf unauffällig (<0,2 ng/ml) wird das Ergebnis der Nachsorgeuntersuchung in der Datenbank als No evidence of Disease gewertet. Steigt der PSA-Wert über den cut-off-Wert von 0,2 ng/ml an, liegt ein biochemisches Rezidiv vor, was in der Datenbank als PSA-Progress vermerkt wird. Ausgehend von dieser Definition von Progress werden in dieser Arbeit alle progressfreien Überlebensraten berechnet. Im Folgenden ist das Progressfreie Überleben definiert als die Zeitspanne zwischen der Diagnose des PC und eines PSA-Progresses.

- Progressfreies Überleben = biochemisch-progressfreies Überleben

### 2.3.5 Erhebung der Todesursache

Bei Tod eines Patienten werden Todesdatum und Todesursache in der Datenbank erfasst. Ist die Todesursache unbekannt, kann das Alter des Patienten, das Vorhandensein chronischer Erkrankungen und anderer Malignome, das Staging, vor allem aber der PSA-Wert und die Therapie vor und bei Sterbedatum die Beurteilung der Todesursache ermöglichen. Ist ein Patient sicher nicht an seinem PC verstorben, wird die Sterbeursache als death of other cause bezeichnet. Death of disease hingegen bedeutet, dass ein Patient eindeutig an seinem PC verstorben ist. Ausgehend von dem Todesdatum und der Todesursache wurde das karzinomspezifische- und das Gesamtüberleben berechnet.

- Karzinomspezifisches Überleben = Prostatakarzinom-spezifisches Überleben
- Gesamtüberleben

### 2.4 Studienkollektiv

In der vorliegenden Studie erfolgte die Patientenrekrutierung aus der gesamten Datenbank „Projekt familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“. Allerdings wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen eine RPE durchgeführt wurde und sowohl das Tumorstadium, als auch eine komplette Familienanamnese vorlag. Patienten, die vor der RPE eine neoadjuvante Therapie erhielten, wurden aus vorliegender Studie ausgeschlossen. Des Weiteren wurden nur Patienten mit mindestens einem erstgradigen an PC erkrankten Angehörigen in diese Studie mit eingeschlossen, da die Einteilung sporadisch betroffener Patienten in die für diese Arbeit später relevanten Subgruppen nach Familienanamnese (fatal family history und non fatal family history) und nach Vererbungsmodus (male-to-male und no male-to-male) nicht möglich ist.

Die Beurteilbarkeit des postoperativen Verlaufes stellte ein zusätzliches Aufnahmekriterium dar. Nur wenn mindestens eine Nachsorge nach RPE dokumentiert war, erfüllte ein Patient die Aufnahmebedingungen für die vorliegende Studie.

## 2.5 Untersuchte Parameter

Die Unterteilung des untersuchten Patientenkollektivs in Subgruppen, die später auf das progressfreie Überleben, das karzinomspezifische Überleben und das Gesamtüberleben überprüft werden, wurde durch folgende familienanamnestische Charakteristika vorgenommen:

Familienanamnese:

- FFH
- NFFH

Vererbungsmodus:

- mtm
- nm

Familienanamnese + Vererbungsmodus:

- FFH + mtm
- FFH + nm
- NFFH + mtm
- NFFH + nm

Die Assoziation dieser Subgruppen mit folgenden klinischen Parametern und familienanamnestischen Charakteristika wurde überprüft:

T-Stadium:

- $\leq$  pT2c
- pT3a
- pT3b
- pT4

N-Stadium:

- Nx
- pN0
- pN1

Organbegrenzt:

- Ja
- nein

Residualtumor:

- R0
- R1

Grading:

- I
- II
- III

Gleason Score:

- GS 2-6
- GS 7a
- GS 7b
- GS 8-10

PSA-Wert bei Diagnose:

- PSA-Wert  $\leq 4$  ng/ml
- PSA-Wert  $> 4$  ng/ml und  $\leq 10$  ng/ml
- PSA-Wert  $> 10$  ng/ml und  $\leq 20$  ng/ml
- PSA-Wert  $> 20$  ng/ml
- PSA-Wert  $> 10$  ng/ml

Alter bei OP:

- Alter  $\leq 55$  Jahre
- Alter  $> 55$  Jahre und  $\leq 65$  Jahre
- Alter  $> 65$  Jahre

Adjuvante Radiatio

Adjuvanter Hormonentzug

Familiärer Status:

- familiär
- hereditär

Anzahl an PC erkrankter Angehöriger:

- 2 Angehörige an PC erkrankt
- $>2$  Angehörige an PC erkrankt

Vererbungsmodus:

- mtm
- nm

Familienanamnese:

- FFH
- NFFH

## 2.6 Datenschutzerklärung

Alle Studienteilnehmer unterschrieben eine Datenschutzerklärung und erklärten sich mit der EDV-technischen Erfassung ihrer auf dem Fragebogen angegebenen Daten einverstanden. Die Patientendaten wurden ausschließlich anonymisiert zur statistischen Verarbeitung weitergegeben. Die Richtlinien des Datenschutzes der Technischen Universität München und die Vorgaben der Ethikkommission wurden in allen Punkten eingehalten.

## 2.7 Statistik

Die statistische Auswertung wurde am Institut für Biometrie der Universität Ulm mit der statistischen Auswertungssoftware SAS Version 8.2 (SAS, Cary, USA) durchgeführt.

Die Überlebensraten für das progressfreie, das karzinomspezifische, und das Gesamtüberleben wurden nach der Methode von Kaplan-Meier berechnet. Sowohl die 10- als auch die 15- Jahres Überlebensraten werden mit einem 95% Konfidenzintervall dargestellt.

In einer Proportional Hazards Regression wurde der Einfluss von Familienanamnese und Vererbungsmodus auf das karzinomspezifische, das progressfreie und das Gesamtüberleben geschätzt. Es wurden rohe Hazard Ratios mit einem 95% Konfidenzintervall und p-Wert berechnet. Zur Identifizierung von prognostisch relevanten klinischen und familienanamnestischen Parametern wurde eine multiple Proportional Hazards Regression mit Backward Elimination (Selektionslevel 5%) angewendet. Die Hazard Ratios aus dem finalen Modell werden mit dem zugehörigen p-Wert und 95% Konfidenzintervall angegeben.

### 3. Ergebnisse

Von den 34.700 Patienten, die bis Mitte 2012 in der Datenbank erfasst wurden, erfüllten 2883 Patienten die Aufnahmekriterien (siehe Material und Methoden 2.4) für die vorliegende Studie. Die Einteilung der 2883 Patienten in folgende acht Subgruppen erfolgte durch die zwei familienanamnestischen Charakteristika Vererbungsmodus (siehe Material und Methodik 2.2.2) und Vorkommen eines letalen Prostatakarzinoms (PC) in der Familienanamnese (siehe Material und Methodik 2.5):

- fatal family history (FFH)
- nonfatal family history (NFFH)
- male-to-male (mtm)
- no male-to-male (nm)

Durch Kombination der beiden Charakteristika entstanden folgende Subgruppen:

- FFH + mtm
- FFH + nm
- NFFH + mtm
- NFFH + nm

Die Assoziation von Familienanamnese und Vererbungsmodus mit klinischen Parametern und familienanamnestischen Charakteristika (siehe Material und Methodik 2.5) wurde mit deskriptiver Statistik überprüft. Kaplan-Meier-Kurven zeigen den Einfluss von Familienanamnese und Vererbungsmodus auf das progressfreie (Definition für progressfreies Überleben siehe Material und Methodik 2.3.4), karzinomspezifische und Gesamtüberleben.

#### 3.1 Deskriptive Analyse des untersuchten Kollektivs

Das mediane Follow-up des untersuchten Kollektivs betrug 6.06 Jahre (Range 0.01-26.19). Bezüglich des Tumorstadiums hatten etwa zwei Drittel der Patienten einen auf die Prostata begrenzten Tumor, der laut der TNM-Klassifikation (siehe Material und Methodik 2.3.3.1) maximal einem Tumorstadium pT2c entspricht. Bei 7.5% der Patienten wurde nach radikaler Prostatektomie ein Lymphknotenbefall festgestellt, was 215 von 2883 Patienten entspricht. Berücksichtigte man die Kombination von T-, N- und M-Stadium, teilten sich die Patienten zu ähnlichen Anteilen auf, wie wenn man nur das T-Stadium betrachtete: Etwa zwei Drittel der Patienten hatten einen

organbegrenzten Tumor, während in einem Drittel der Fälle ein organüberschreitendes PC vorlag. Bei ungefähr einem Viertel der Patienten wurde nach Operation ein mikroskopisch sichtbarer Residualtumor festgestellt.

Beim Grading (G) (siehe Material und Methoden 2.3.3.2) verteilten sich die Patienten hauptsächlich in die Gruppen GI (24.3%) und GII (68.7%). Nur etwa 7% der Patienten ließen sich in die Gruppe mit dem höchsten Malignitätsgrad GIII einstufen. Beurteilte man die Histologie des Tumors mit dem Gleason Score (GS) (siehe Material und Methoden 2.3.3.3) hatte ungefähr die Hälfte der Patienten einen eher gut differenzierten Tumor (GS 2-6). Ein schlecht differenziertes PC lag nur in 12.6% der Fälle vor.

Beim Großteil der Patienten (53.6 %) lag der Prostataspezifische Antigen (PSA)-Wert (siehe Material und Methoden 2.3.2.2) bei Diagnose zwischen 4 und 10 ng/ml. Bei etwa 37% der Patienten war der PSA-Wert größer als 10 ng/ml und bei nur 9.1% kleiner als 4 ng/ml. Damit hatten etwa zwei Drittel der Patienten einen PSA Wert  $\leq$  10 ng/ml und bei ungefähr einem Drittel der Patienten überschritt der PSA-Wert den Wert von 10 ng/ml.

Das Alter bei OP lag etwa bei der Hälfte der Patienten zwischen 55 und 65 Jahren. Nur 12.0% der Patienten waren bei OP jünger als 55 Jahre. Die restlichen 39.3% waren bei OP älter als 65 Jahre.

Eine adjuvante Radiatio und/oder ein adjuvanter Hormonentzug wurde/n jeweils bei etwa einem Viertel der Studienteilnehmer durchgeführt (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Einteilung des Patientenkollektivs (n=2883) in die klinischen Parameter, die später für die Assoziationsanalyse verwendet wurden.**

Klinische Parameter		N	%
<b>T-Stadium</b>	≤ pT2c	1915	66,4
	pT3a	555	19,3
	pT3b	342	11,9
	pT4	71	2,4
<b>N-Stadium</b>	Nx	329	11,4
	pN0	2339	81,1
	pN1	215	7,5
<b>Organbegrenzt</b>	Ja	1876	65,1
	Nein	1007	34,9
<b>Residualtumor</b>	R0 <sup>2</sup>	76,3	76,3
	R1 <sup>3</sup>	23,7	23,7
<b>Grading</b>	I	691	24,3
	II	1951	68,7
	III	196	6,9
<b>Gleason-Score</b>	2-6	1090	49,7
	7a	555	25,3
	7b	272	12,4
	8-10	276	12,6
<b>PSA-Wert<sup>1</sup> bei Diagnose</b>	≤4 ng/ml	262	9,1
	>4 ng/ml und ≤10 ng/ml	1538	53,6
	>10 ng/ml und ≤20 ng/ml	712	24,8
	>20 ng/ml	360	12,5
	>10 ng/ml	1072	37,3
	Mittelwert	12,3	
	Median	8,0	
Range	0,16-250		
<b>Alter bei OP</b>	≤55 Jahre	347	12,0
	>55 und ≤65 Jahre	1405	48,7
	>65 Jahre	1131	39,3
	Mittelwert	62,9	
	Median	63,4	
Range	35,9-84,5		
<b>Adjuvante Radiatio</b>		647	22,4
<b>Adjuvanter Hormonentzug</b>		726	25,2

<sup>1</sup>PSA-Wert = Prostataspezifischer Antigen-Wert

<sup>2</sup>R0=kein Residualtumor

<sup>3</sup>R1=mikroskopisch sichtbarer Residualtumor

Bei mehr als der Hälfte der Patienten (55.9%) lag der Vererbungsmodus mtm vor. Der familiäre Status der Patienten verteilte sich etwa im Verhältnis 3:1 auf den Status familiär und hereditär (siehe Material und Methoden 2.2.2). Etwas mehr als zwei Drittel der Patienten (69.6%) hatten zwei an PC erkrankte Angehörige in der Familie, wohingegen weniger als ein Drittel (30.4%) mehr als zwei an PC erkrankte Angehörige hatte. Ungefähr 10% der Studienteilnehmer wiesen eine FFH auf (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Einteilung des Patientenkollektivs (n=2883) in die familienanamnestischen Charakteristika, die später für die Assoziationsanalyse verwendet wurden.**

Familienanamnestische Charakteristika		N	%
Vererbungsmodus	male-to-male	1454	55,9
	no male-to-male	1148	44,1
Familiärer Status	Familiär	2238	77,6
	Hereditär	645	22,4
Anzahl an PC <sup>1</sup> erkrankter Angehöriger	2	2007	69,6
	>2	876	30,4
fatal family history	fatal family history	312	10,8
	nonfatal family history	2571	89,2

<sup>1</sup>PC=Prostatakarzinom

## 3.2 Assoziation einer fatal family history und Vererbungsmodus mit klinischen Parametern und familienanamnestischen Charakteristika

### 3.2.1 Assoziation einer fatal family history mit klinischen Parametern und familienanamnestischen Charakteristika

Betrachtete man das T-Stadium, hatten Patienten mit FFH in etwa 60% der Fälle und Patienten mit NFFH in etwa 67% der Fälle ein T-Stadium  $\leq$ pT2c. Diese Zahlen lassen darauf schließen, dass Patienten mit FFH etwa 7% mehr organüberschreitende Tumore aufweisen. Ein mikroskopisch sichtbarer Residualtumor hingegen wurde häufiger bei Patienten mit NFFH nachgewiesen (FFH 19.0% vs. NFFH 24.1%). Das mediane Alter bei OP betrug bei Patienten mit FFH 62.5 Jahre und bei Patienten mit NFFH 63.6 Jahre. Dieser Vergleich veranschaulichte, dass Studienteilnehmer mit FFH etwa 1 Jahr früher diagnostiziert werden, als Patienten mit NFFH. Ein adjuvanter Hormonentzug wurde bei Patienten mit FFH häufiger durchgeführt (FFH 31.4% vs. NFFH 24.4%). Hinsichtlich der

familienanamnestischen Charakteristika unterschieden sich die beiden Gruppen deutlich. Bei 66.9% der Patienten mit FFH war der Vererbungsmodus mtm, während nur 54.4% der Patienten mit NFFH einen mtm-Vererbungsmodus zeigten. Fast dreimal so viele Patienten mit FFH waren hereditär betroffen im Vergleich zu Patienten mit NFFH (FFH 53.2% vs. NFFH 18.6%). In der Gruppe FFH hatten etwa zweieinhalbmal so viele Patienten >2 an PC erkrankte Angehörige in der Familie (FFH 67.3% vs. NFFH 25.9%).

Im Bezug auf N-Stadium, Grading, Gleason-Score, PSA-Wert bei Diagnose und adjuvanter Radiatio ergaben sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Verteilung klinischer Parameter und familienanamnestischer Charakteristika bei Patienten nach radikaler Prostatektomie eingeteilt in 2 Gruppen bezüglich einer fatal family history.**

Klinische Parameter + Familienanamnestische Charakteristika	fatal family history	nonfatal family history
	n=312 % (n)	n=2571 % (n)
<b>T-Stadium</b>	100 (312)	100 (2571)
≤ pT2c	60,6 (189)	67,1 (1726)
pT3a	23,7 (74)	18,7 (481)
pT3b	11,9 (37)	11,9 (305)
pT4	3,8 (12)	2,3 (59)
<b>N-Stadium</b>	100 (312)	100 (2571)
Nx	9,0 (28)	11,7 (301)
pN0	83,3 (260)	80,9 (2079)
pN1	7,7 (24)	7,4 (191)
<b>Organbegrenzt</b>	100 (312)	100 (2571)
Ja	59,6 (186)	65,7 (1690)
Nein	40,4 (126)	34,3 (881)
<b>Residualtumor</b>	100 (100)	100 (1316)
R0 <sup>1</sup>	81,0 (81)	75,9 (999)
R1 <sup>2</sup>	19,0 (19)	24,1 (317)
<b>Grading</b>	100 (309)	100 (2529)
I	5,8 (18)	5,3 (134)
II	74,1 (229)	68,1 (1722)
III	20,1 (62)	26,6 (673)
<b>Gleason-Score</b>	100 (228)	100 (1965)
2-6	52,2 (119)	49,5 (971)
7a	23,2 (53)	25,5 (502)
7b	12,3 (28)	12,4 (244)
8-10	12,3 (28)	12,6 (248)
<b>PSA-Wert<sup>3</sup> bei Diagnose</b>	100 (309)	100 (2563)
≤4 ng/ml	10,3 (32)	9,0 (230)
>4 ng/ml und ≤10 ng/ml	50,2 (155)	54,0 (1383)
>10 ng/ml und ≤20 ng/ml	27,5 (85)	24,4 (627)
>20ng/ml	12,0 (37)	12,6 (323)
>10	39,5 (122)	37,0 (950)
Mittelwert	13,5	12,1
Median	8,3	8,0
Range	0,16-210	0,2-250
<b>Alter bei OP</b>	100 (312)	100 (2571)
≤55 Jahre	16,6 (52)	11,5 (295)
>55 und ≤65 Jahre	49,4 (154)	48,7 (1251)
>65 Jahre	34,0 (106)	39,8 (1025)
Mittelwert	61,9	63,0
Median	62,5	63,6
Range	35,9-77,4	37,6-84,5
<b>Adjuvante Radiatio</b>	100 (312)	100 (2571)
	22,1 (69)	22,5 (578)
<b>Adjuvanter Hormonentzug</b>	100 (312)	100 (2571)
	31,4 (98)	24,4 (628)
<b>Vererbungsmodus</b>	100 (302)	100 (2300)
male-to-male	66,9 (202)	54,4 (1252)
no male-to-male	33,1 (100)	45,6 (1048)
<b>Familiärer Status</b>	100 (312)	100 (2571)
Familiär	46,8 (146)	81,4 (2092)
Hereditär	53,2 (166)	18,6 (479)
<b>Anzahl an PC<sup>4</sup> erkrankter Angehöriger</b>	100 (312)	100 (2571)
2	32,7 (102)	74,1 (1905)
>2	67,3 (210)	25,9 (666)

<sup>1</sup>R0= kein Residualtumor

<sup>2</sup>R1= mikroskopisch sichtbarer Residualtumor

<sup>3</sup>PSA-Wert = Prostataspezifischer Antigen-Wert

<sup>4</sup>PC = Prostatakarzinom

### 3.2.2 Assoziation des Vererbungsmodus mit klinischen Parametern und familienanamnestischen Charakteristika

Beim Vergleich der klinischen Parameter zeigten sich zwischen der Gruppe mtm und nm keine auffälligen Unterschiede im Bezug auf T-Stadium, N-Stadium, Organbegrenzung des Tumors, Residualtumor, Grading und GS. Lediglich hinsichtlich des PSA-Wert bei Diagnose ließ sich ein Unterschied feststellen: Etwa 5% mehr Patienten mit mtm-Vererbungsmodus (mtm 35.4 ng/ml vs. nm 39.9 ng/ml) hatten einen PSA-Wert bei Diagnose > 10 ng/ml. Patienten mit einem mtm-Vererbungsmodus erkrankten im Median ein Jahr früher als Patienten mit einem nm-Vererbungsmodus (Alter bei OP mtm 63.0 Jahre vs. nm 64.0 Jahre).

Therapiemaßnahmen wie eine adjuvante Radiatio (mtm 23.0% vs. nm 21.6%) oder ein adjuvanter Hormonentzug (mtm 24.1% vs. nm 26.6%) kamen in beiden Gruppen in etwa einem Viertel der Patienten zu.

Innerhalb der familienanamnestischen Charakteristika hob sich die Gruppe mtm deutlich von der Gruppe nm ab: Patienten mit mtm-Vererbungsmodus hatten zweimal häufiger einen hereditären Status (mtm 30.7% vs. nm 15.7%), etwa dreimal häufiger > 2 erkrankte Angehörige in der Familie (mtm 68.6% vs. nm 23.3%) und eineinhalbmal häufiger eine FFH vorzuweisen (mtm 13.9% vs. nm 8.7%) (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Verteilung klinischer Parameter und familienanamnestischer Charakteristika bei Patienten nach radikaler Prostatektomie eingeteilt in 2 Gruppen bezüglich des Vererbungsmodus.**

Klinische Parameter + Familienanamnestische Charakteristika	male-to-male	no male-to-male
	n=1454 % (n)	n=1148 % (n)
<b>T-Stadium</b>	100 (1454)	100 (1148)
≤ pT2c	66,6 (969)	65,8 (755)
pT3a	19,1 (277)	19,2 (220)
pT3b	12,0 (175)	12,2 (141)
pT4	2,3 (33)	2,8 (32)
<b>N-Stadium</b>	100 (1454)	100 (1454)
Nx	11,7 (170)	10,7 (123)
pN0	81,0 (1178)	81,5 (936)
pN1	7,3 (106)	7,8 (89)
<b>Organbegrenzt</b>	100 (1454)	100 (1148)
Ja	65,3 (949)	64,6 (742)
Nein	34,7 (505)	35,4 (406)
<b>Residualtumor</b>	100 (708)	100 (547)
R0 <sup>1</sup>	76,3 (540)	75,1 (411)
R1 <sup>2</sup>	23,7 (168)	24,9 (136)
<b>Grading</b>	100 (1432)	100 (1131)
I	4,1 (59)	7,0 (79)
II	69,4 (994)	68,7 (777)
III	26,5 (379)	24,3 (275)
<b>Gleason-Score</b>	100 (1122)	100 (849)
2-6	49,0 (550)	50,8 (431)
7a	25,8 (289)	24,4 (207)
7b	12,5 (140)	12,6 (107)
8-10	12,7 (143)	12,2 (104)
<b>PSA-Wert<sup>3</sup> bei Diagnose</b>	100 (1448)	100 (1143)
≤4 ng/ml	9,6 (139)	8,3 (95)
>4 ng/ml und ≤10 ng/ml	55,0 (797)	51,8 (592)
>10 ng/ml und ≤20 ng/ml	24,0 (347)	26,1 (298)
>20ng/ml	11,4 (165)	13,8 (158)
>10	35,4 (512)	39,9 (456)
Mittelwert	12,3	12,4
Median	7,8	8,3
Range	0,16-250	0,2-230
<b>Alter bei OP</b>	100 (1454)	100 (1148)
≤55 Jahre	15,3 (223)	7,6 (87)
>55 und ≤65 Jahre	47,7 (693)	50,0 (574)
>65 Jahre	37,0 (538)	42,4 (487)
Mittelwert	62,2	63,8
Median	63,0	64,0
Range	35,9-84,5	37,6-79,4
<b>Adjuvante Radiatio</b>	100 (1454)	100 (1148)
	23,0 (334)	21,6 (248)
<b>Adjuvanter Hormonenzug</b>	100 (1454)	100 (1148)
	24,1 (351)	26,6 (305)
<b>Familiärer Status</b>	100 (1454)	100 (1148)
Familiär	69,3 (1007)	84,3 (968)
Hereditär	30,7 (447)	15,7 (180)
<b>Anzahl an PC<sup>4</sup> erkrankter Angehöriger</b>	100 (1454)	100 (1148)
2	61,4 (893)	76,7 (881)
>2	38,6 (561)	23,3 (267)
<b>fatal family history</b>	100 (1454)	100 (1148)
ja	13,9 (202)	8,7 (100)
nein	86,1 (1252)	91,3 (1048)

<sup>1</sup>R0= kein Residualtumor

<sup>2</sup>R1= mikroskopisch sichtbarer Residualtumor

<sup>3</sup>PSA-Wert= Prostataspezifischer Antigen-Wert

<sup>4</sup>PC= Prostatakarzinom

### 3.2.3 Assoziation der Kombination fatal family history und Vererbungsmodus mit klinischen Parametern und familienanamnestischen Charakteristika

Hinsichtlich des T-Stadiums zeigte sich, dass in der Gruppe FFH+mtm im Vergleich zu den drei anderen Gruppen am wenigsten organbegrenzte Tumoren vorlagen (FFH+mtm 57.4%, FFH+nm 63.0%, NFFH+nm 64.8%, NFFH+mtm 66.5%). Betrachtete man das Vorhandensein eines Residualtumors ging der Trend in die entgegengesetzte Richtung: Bei Patienten der Gruppe NFFH+mtm ließ sich mit 25% am häufigsten ein Residualtumor nachweisen, während Patienten der Gruppe FFH+mtm mit etwa 19% am seltensten einen mikroskopisch sichtbaren Residualtumor hatten. Sowohl in den beiden Gruppen FFH+mtm und NFFH+nm, als in den beiden Gruppen FFH+nm und NFFH+mtm, hatte ein ähnlicher Prozentsatz an Patienten einen PSA-Wert >10 ng/ml (FFH+mtm 41.0%, NFFH+nm 40.3% vs. FFH+nm 35.4%, NFFH+mtm 34.5%). Ungefähr 5% mehr der Patienten aus den beiden Gruppen FFH+mtm und NFFH+nm hatten einen PSA-Wert >10 ng/ml als in den Gruppen FFH+nm und NFFH+mtm. Patienten der Gruppen mit FFH (FFH+mtm 62.2 Jahre, FFH+nm 62.5 Jahre) hatten ein niedrigeres medianes Alter bei OP als Patienten mit NFFH (NFFH+mtm 63.1 Jahre, NFFH+nm 64.1 Jahre). Ungefähr 10% mehr der Patienten aus der Gruppe FFH+mtm (32.7%) erhielten einen adjuvanten Hormonentzug im Vergleich zu Patienten mit NFFH+mtm (22.8%). Bezüglich N-Stadium, Grading, GS und adjuvanter Radiatio unterschieden sich die vier Gruppen nicht.

Betrachtete man die familienanamnestischen Charakteristika, wichen die vier Gruppen deutlich voneinander ab. In der Gruppe FFH+mtm (66.8%) waren etwa viermal so viele Patienten hereditär betroffen wie in der Gruppe NFFH+nm (14.5%) und etwa doppelt so viele Patienten wie in den Gruppen FFH+nm (28.0%) und NFFH+mtm (24.9%). Etwa 80% der Studienteilnehmer hatten in der Gruppen FFH+mtm >2 erkrankte Angehörige in der Familie, wohingegen die Prozentzahlen in den anderen drei Gruppen (FFH+nm 50.0%, NFFH+mtm 32.3% und NFFH+nm 20.7%) weitaus geringer ausfielen (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Verteilung klinischer Parameter und familienanamnestischer Charakteristika bei Patienten nach radikaler Prostatektomie eingeteilt in 4 Gruppen bezüglich des Vererbungsmodus und der fatal family history.**

Klinische Parameter + Familienanamnestische Charakteristika	FFH <sup>1</sup> +mtm <sup>3</sup>	FFH+nm <sup>4</sup>	NFFH <sup>2</sup> +mtm	NFFH+nm
	n=202 % (n)	n=100 % (n)	n=1252 % (n)	n=1048 % (n)
<b>T-Stadium</b>	100 (202)	100 (100)	100 (1252)	100 (1048)
≤ pT2c	58,9 (119)	63,0 (63)	67,9 (850)	66,0 (692)
pT3a	24,3 (49)	23,0 (23)	18,2 (228)	18,8 (197)
pT3b	12,4 (25)	11,0 (11)	12,0 (150)	12,4 (130)
pT4	4,4 (9)	3,0 (3)	1,9 (24)	2,8 (29)
<b>N-Stadium</b>	100 (202)	100 (100)	100 (1252)	100 (1048)
Nx	8,4 (17)	8,0 (8)	12,2 (153)	11,0 (115)
pN0	83,7 (169)	85,0 (85)	80,6 (1009)	81,2 (851)
pN1	7,9 (16)	7,0 (7)	7,2 (90)	7,8 (82)
<b>Organbegrenzt</b>	100 (202)	100 (100)	100 (1252)	100 (1048)
Ja	57,4 (116)	63,0 (63)	66,5 (1252)	64,8 (679)
Nein	42,6 (86)	37,0 (37)	33,5 (419)	35,2 (369)
<b>Residualtumor</b>	100 (67)	100 (26)	100 (641)	100 (521)
R0 <sup>5</sup>	80,6 (54)	76,9 (20)	75,8 (486)	75,0 (391)
R1 <sup>6</sup>	19,4 (13)	23,1 (6)	24,2 (55)	25,0 (130)
<b>Grading</b>	100 (200)	100 (99)	100 (1232)	100 (1032)
I	4,5 (9)	9,1 (9)	4,1 (50)	6,8 (70)
II	75,5 (151)	72,7 (72)	68,4 (843)	68,3 (705)
III	20,0 (40)	18,2 (18)	27,5 (339)	24,9 (257)
<b>Gleason-Score</b>	100 (147)	100 (72)	100 (975)	100 (777)
2-6	50,4 (74)	55,6 (40)	48,8 (476)	50,3 (391)
7a	22,4 (33)	25,0 (18)	26,3 (256)	24,3 (189)
7b	13,6 (20)	8,3 (6)	12,3 (120)	13,0 (101)
8-10	13,6 (20)	11,1 (8)	12,6 (123)	12,4 (96)
<b>PSA-Wert<sup>7</sup> bei Diagnose</b>	100 (200)	100 (99)	100 (1248)	100 (1044)
≤4 ng/ml	9,0 (18)	14,1 (14)	9,7 (121)	7,8 (81)
>4 ng/ml und ≤10 ng/ml	50,0 (100)	50,5 (50)	55,8 (697)	51,9 (542)
>10 ng/ml und ≤20 ng/ml	27,0 (54)	27,3 (27)	23,5 (293)	26,0 (271)
>20ng/ml	14,0 (28)	8,1 (8)	11,0 (137)	14,3 (150)
>10	41,0 (82)	35,4 (35)	34,5 (430)	40,3 (421)
Mittelwert	14,7	10,5	12,0	12,6
Median	8,7	7,8	7,7	8,4
Range	0,16-210	0,2-91,62	0,4-250	0,2-230
<b>Alter bei OP</b>	100 (202)	100 (100)	100 (1252)	100 (1048)
≤55 Jahre	21,8 (44)	6 (6)	14,3 (179)	7,8 (81)
>55 und ≤65 Jahre	46,5 (94)	56 (56)	47,8 (599)	49,4 (518)
>65 Jahre	31,7 (64)	38 (38)	37,9 (474)	42,8 (449)
Mittelwert	61,2	63,4	62,4	63,8
Median	62,2	62,5	63,1	64,1
Range	35,9-76,6	50,5-77,4	37,9-84,5	37,6-84,5
<b>Adjuvante Radiatio</b>	100 (202)	100 (100)	100 (1252)	100 (1048)
	22,8 (46)	21,0 (21)	23,0 (288)	21,7 (227)
<b>Adjuvanter Hormonentzug</b>	100 (202)	100 (100)	100 (1252)	100 (1048)
	32,7 (66)	30,0 (30)	22,8 (285)	26,2 (275)
<b>Familiärer Status</b>	100 (202)	100 (100)	100 (1252)	100 (1048)
Familiär	33,2 (67)	72,0 (72)	75,1 (940)	85,5 (896)
Hereditär	66,8 (135)	28,0 (28)	24,9 (312)	14,5 (152)
<b>Anzahl an PC<sup>8</sup> erkrankter Angehöriger</b>	100 (202)	100 (100)	100 (1252)	100 (1048)
2	22,8 (46)	50,0 (50)	67,7 (847)	79,3 (831)
>2	77,2 (156)	50,0 (50)	32,3 (405)	20,7 (217)

<sup>1</sup>FFH=fatal family history

<sup>2</sup>NFFH=nonfatal family history

<sup>3</sup>mtm=male-to-male

<sup>4</sup>nm=no male-to-male

<sup>5</sup>R0=kein Residualtumor

<sup>6</sup>R1=mikroskopisch sichtbarer Residualtumor

<sup>7</sup>PSA-Wert=Prostata-spezifischer Antigen-Wert

<sup>8</sup>PC=Prostatakarzinom

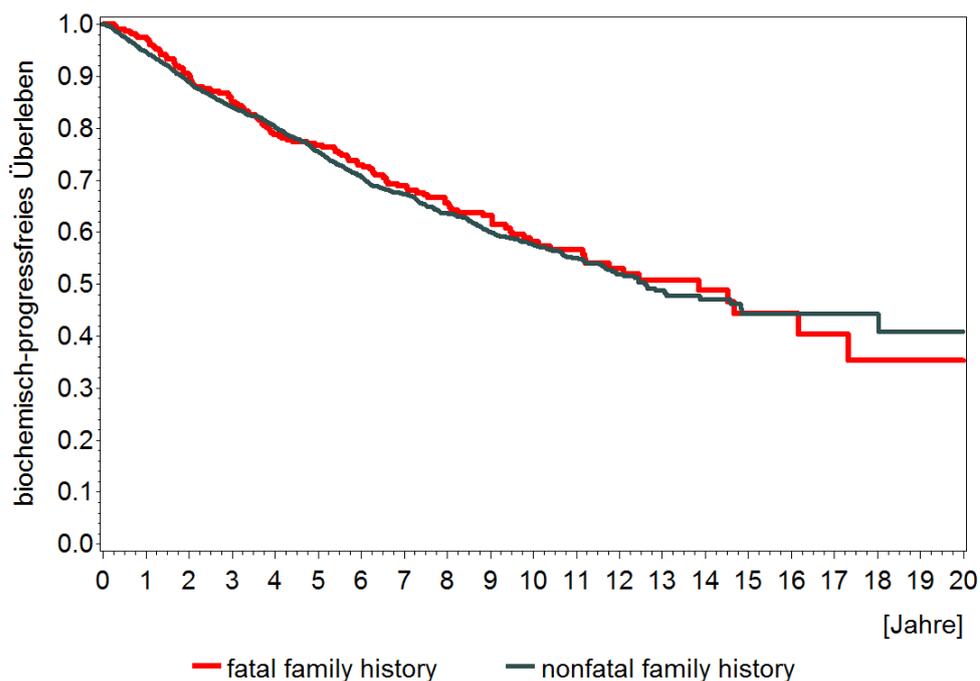
### 3.3 Analyse des progressfreien, karzinomspezifischen und Gesamtüberlebens

#### 3.3.1 Prognostische Bedeutung einer fatal family history

Abbildung 3 zeigt, dass das progressfreie Überleben bei Patienten mit FFH nicht geringer war als bei Patienten mit NFFH. Nach 10 Jahren ergab sich für beide Gruppen die gleiche progressfreie Überlebensrate von 58%. Auch nach 15 Jahren war die progressfreie Überlebensrate mit 44% in beiden Gruppen identisch. (Abbildung 3; Tabelle 6).

Eine fatal family history zeigte als potentiell prognostisch relevanter Faktor keinen Einfluss auf das progressfreie Überleben (Hazard Ratio (HR)=0.96; p-Wert=0.695; 95% KI 0.80-1.16).

**Abbildung 3: Progressfreies Überleben nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit von einer fatal family history aufgeteilt in zwei Untergruppen (FFH; NFFH).**



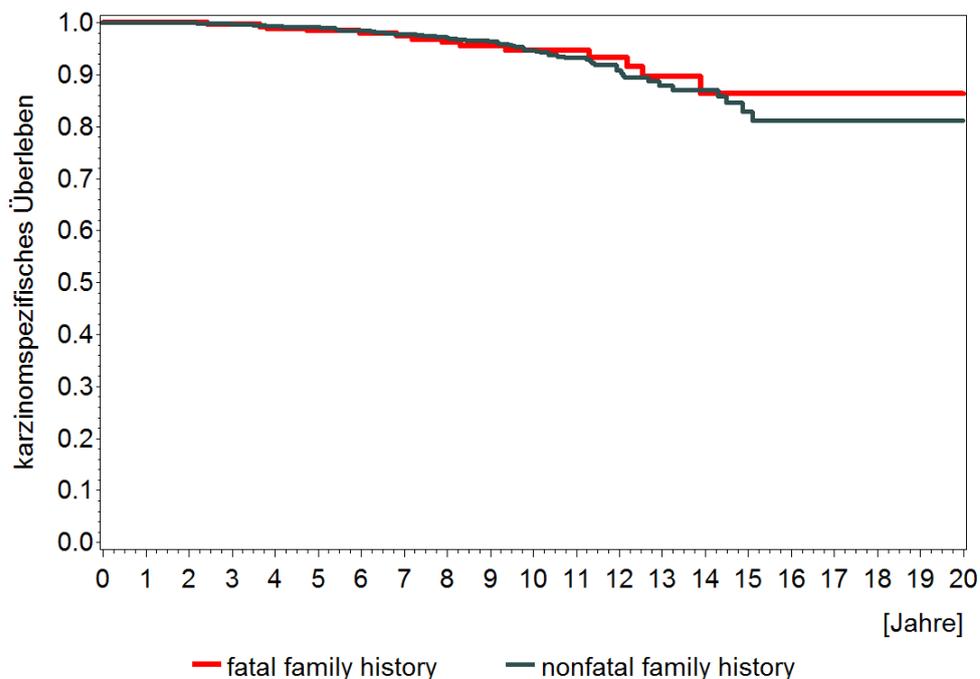
**Tabelle 6: Prognostische Bedeutung einer fatal family history für das progressfreie Überleben.**

Untergruppen	Progressfreies Überleben	
	10 Jahresraten [ 95 % KI]	15 Jahresraten [ 95 % KI]
fatal family history	0.58 [0.52;0.64]	0.44 [0.35;0.53]
nonfatal family history	0.58 [0.55;0.60]	0.44 [0.40;0.49]

Die Karzinomspezifische Überlebensrate nach 10 Jahren lag in der Gruppe FFH und in der Gruppe NFFH bei 95%. Auch nach 15 Jahren zeigten sich keine Unterschiede im karzinomspezifischen Überleben (FFH 86% vs. NFFH 83%) (Abbildung 4; Tabelle 5).

Eine fatal family history zeigte als potentiell prognostisch relevanter Faktor keinen Einfluss auf das karzinomspezifische Überleben (HR=0.92; p-Wert=0.788; 95% KI 0.52-1.64).

**Abbildung 4: Karzinomspezifisches Überleben nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit von einer fatal family history aufgeteilt in zwei Untergruppen (FFH; NFFH).**



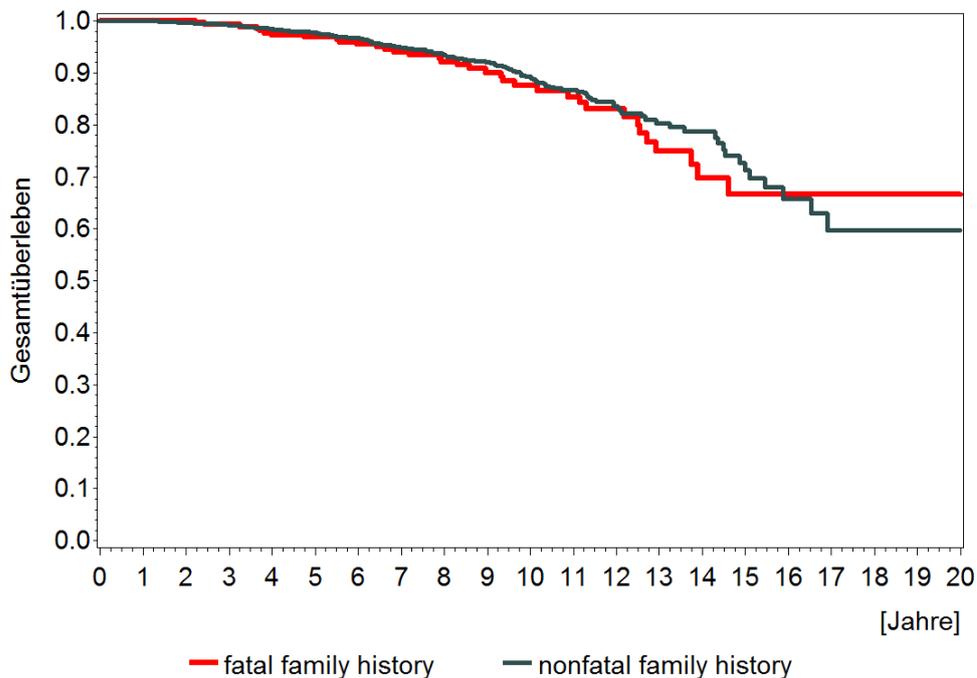
**Tabelle 5: Prognostische Bedeutung einer fatal family history für das karzinomspezifische Überleben.**

Untergruppen	Karzinomspezifisches Überleben	
	10 Jahresraten [ 95 % KI]	15 Jahresraten [ 95 % KI]
fatal family history	0.95 [0.90;0.97]	0.86 [0.75;0.93]
nonfatal family history	0.95 [0.93;0.96]	0.83 [0.76;0.88]

Im Gesamtüberleben zeigte sich zwischen der Gruppe mit FFH und NFFH weder nach 10 Jahren (FFH 88% vs. NFFH 89%), noch nach 15 Jahren (FFH 67% vs. NFFH 71%) ein Unterschied (Abbildung 5; Tabelle 7).

Eine fatal family history zeigte als potentiell prognostisch relevanter Faktor keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (HR=1.13; p-Wert=0.506; 95% KI 0.78-1.64).

**Abbildung 5: Gesamtüberleben nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit von einer fatal family history aufgeteilt in zwei Untergruppen (FFH; NFFH).**



**Tabelle 7: Prognostische Bedeutung einer fatal family history für das Gesamtüberleben.**

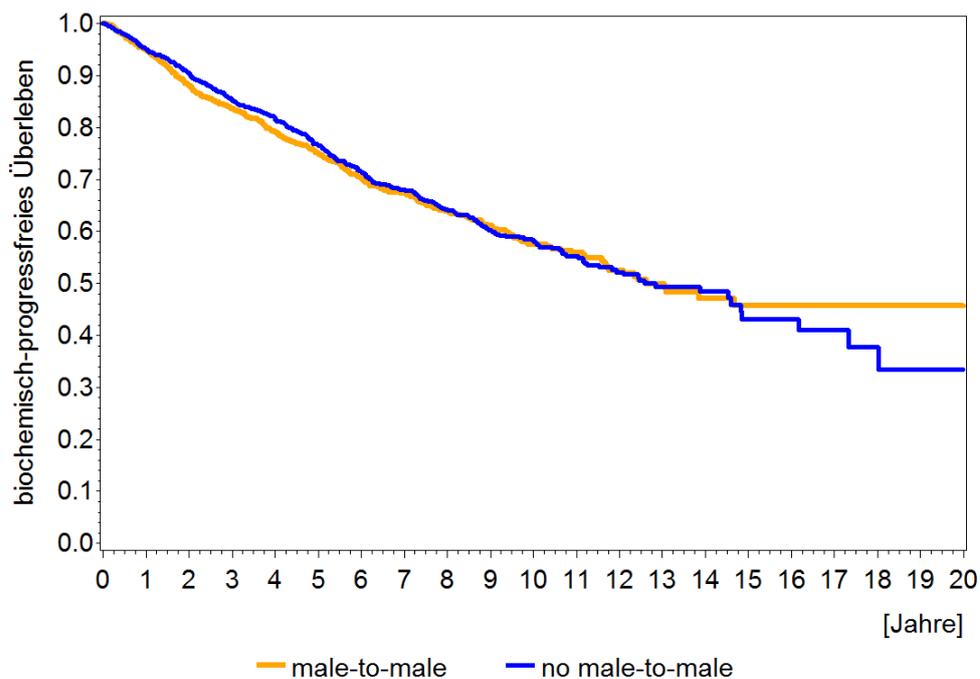
Untergruppen	Gesamtüberleben	
	10 Jahresraten [ 95 % KI]	15 Jahresraten [ 95 % KI]
fatal family history	0.88 [0.82;0.92]	0.67 [0.53;0.77]
nonfatal family history	0.89 [0.87;0.91]	0.71 [0.64;0.78]

### 3.3.2 Prognostische Bedeutung des Vererbungsmodus

Das progressfreie Überleben zeigte keine Abhängigkeit vom Vererbungsmodus. Die progressfreie Überlebensrate war nach 10 Jahren mit 58% in der Gruppe mtm und nm identisch. Auch nach 15 Jahren ließ sich kein Unterschied im progressfreien Überleben zwischen der Gruppe mtm (46%) und der Gruppe nm (43%) feststellen (Abbildung 6; Tabelle 9).

Der Vererbungsmodus zeigte als potentiell prognostisch relevanter Faktor keinen Einfluss auf das progressfreie Überleben (HR=1.02; p-Wert=0.736; 95% KI 0.86-1.12).

**Abbildung 6: progressfreies Überleben nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit von Vererbungsmodus aufgeteilt in zwei Untergruppen (mtm; nm).**



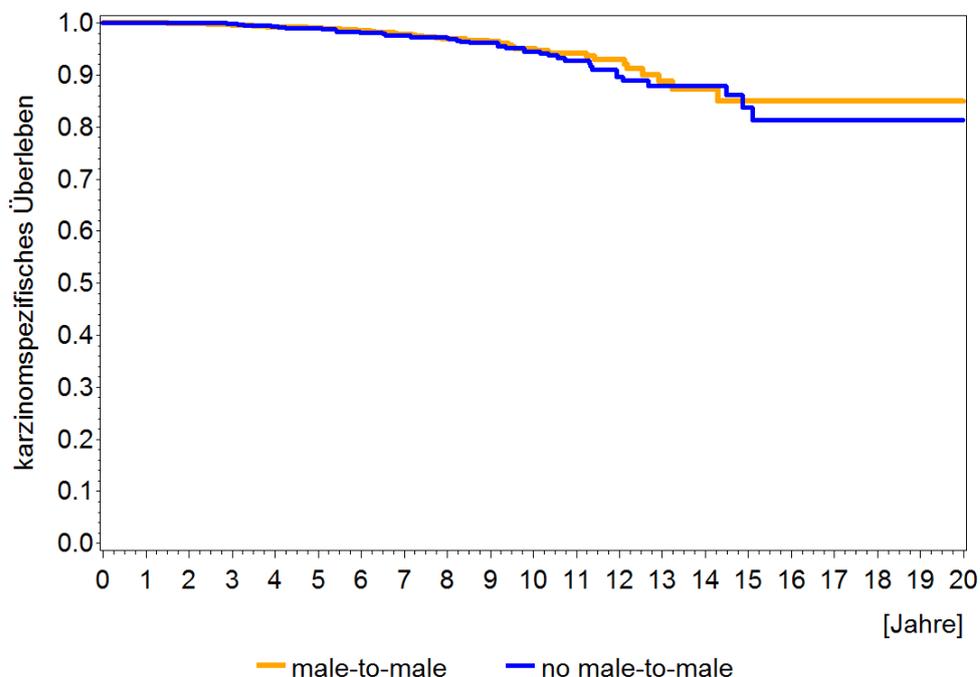
**Tabelle 9: Prognostische Bedeutung des Vererbungsmodus für das progressfreie Überleben.**

Untergruppen	Progressfreies Überleben	
	10 Jahresraten [ 95 % KI]	15 Jahresraten [ 95 % KI]
male-to-male	0.58 [0.54;0.61]	0.46 [0.40;0.51]
no male-to-male	0.58 [0.55;0.62]	0.43 [0.37;0.50]

Die karzinomspezifische Überlebensrate unterschied sich weder nach 10 Jahren (mtm 95% vs. nm 95%) noch nach 15 Jahren (mtm 85% vs. nm 84%) zwischen den Gruppen mtm und nm (siehe Abbildung 7; Tabelle 8).

Der Vererbungsmodus zeigte als potentiell prognostisch relevanter Faktor keinen Einfluss auf das karzinomspezifische Überleben (HR=0.88; p-Wert=0.561; 95% KI 0.74-1.75).

**Abbildung 7: karzinomspezifisches Überleben nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit von Vererbungsmodus aufgeteilt in zwei Untergruppen (mtm; nm).**



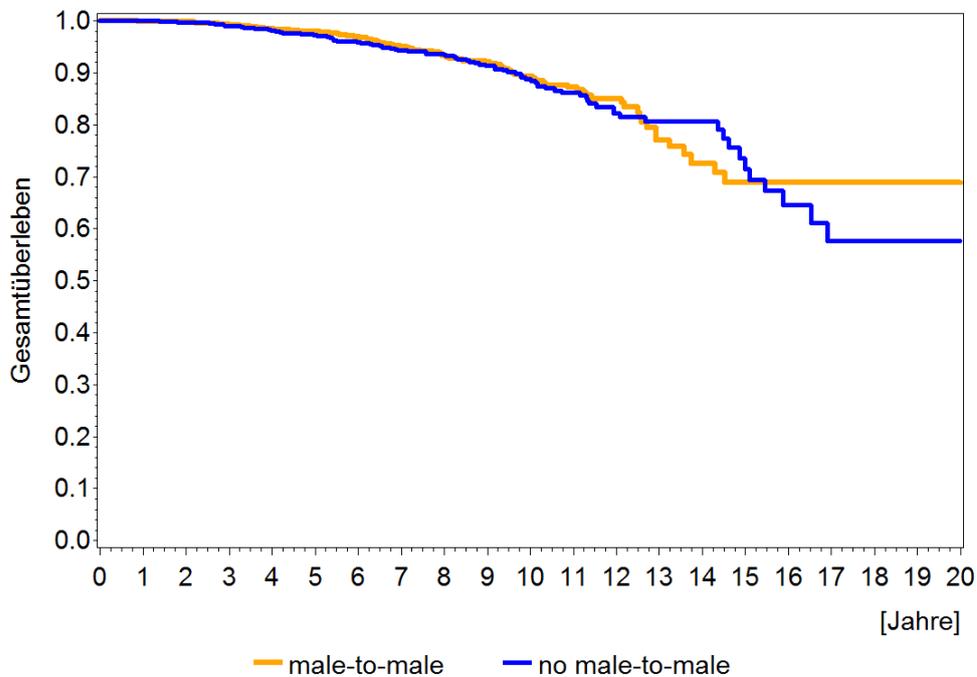
**Tabelle 8: Prognostische Bedeutung des Vererbungsmodus für das karzinomspezifische Überleben.**

Untergruppen	Karzinomspezifisches Überleben	
	10 Jahresraten [ 95 % KI]	15 Jahresraten [ 95 % KI]
male-to-male	0.95 [0.93;0.97]	0.85 [0.76;0.91]
no male-to-male	0.95 [0.92;0.96]	0.84 [0.75;0.90]

Das Gesamtüberleben von Patienten mit Vererbungsmodus mtm glich nach 10 Jahren mit 89% dem Gesamtüberleben von Patienten mit Vererbungsmodus nm. Auch die 15 Jahresraten ergaben keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen (mtm 85% vs. nm 84%) (siehe Abbildung 8; Tabelle 10).

Der Vererbungsmodus zeigte als potentiell prognostisch relevanter Faktor keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (HR=0.94; p-Wert=0.681; 95% KI 0.79-1.43).

**Abbildung 8: Gesamtüberleben nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit von Vererbungsmodus aufgeteilt in zwei Untergruppen (mtm; nm).**



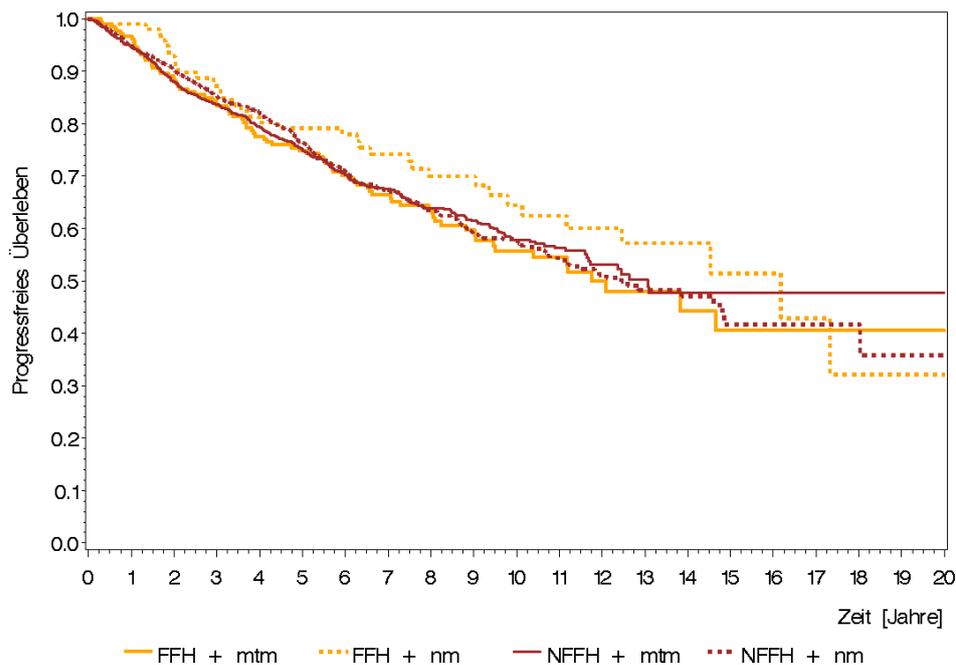
**Tabelle 10: Prognostische Bedeutung des Vererbungsmodus für das Gesamtüberleben.**

Untergruppen	Gesamtüberleben	
	10 Jahresraten [ 95 % KI]	15 Jahresraten [ 95 % KI]
male-to-male	0,89 [0.86;0,92]	0.69 [0.59;0.77]
no male-to-male	0.89 [0.86;0.91]	0.72 [0.62;0.79]

### 3.3.3 Prognostische Bedeutung der Kombination fatal family history und Vererbungsmodus

Abbildung 9 veranschaulichte, dass sich das progressfreie Überleben der vier Gruppen FFH+mtm, FFH+nm, NFFH+mtm, NFFH+nm weder nach 10 Jahren noch nach 15 Jahren deutlich unterschied. Die Gruppe FFH+nm zeigte im Vergleich zu den anderen 3 Gruppen nach 10 Jahren mit 65% und nach 15 Jahren mit 52% die höchste progressfreie Überlebensrate, wohingegen die Gruppe FFH+mtm mit 56% nach 10 Jahren und 41% nach 15 Jahren der niedrigsten progressfreien Überlebensrate unterlag (siehe Abbildung 9; Tabelle 11).

**Abbildung 9: progressfreies Überleben nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit von einer fatal family history und Vererbungsmodus aufgeteilt in vier Untergruppen (FFH+mtm, NFFH+mtm, FFH+nm, NFFH+nm).**



**Tabelle 11: Prognostische Bedeutung der Kombination fatal family history und Vererbungsmodus für das progressfreie Überleben.**

Untergruppen	Progressfreies Überleben	
	10 Jahresraten [ 95 % KI]	15 Jahresraten [ 95 % KI]
FFH <sup>1</sup> + mtm <sup>2</sup>	0.56 [0.47;0.63]	0.41 [0.28;0.53]
FFH + nm <sup>3</sup>	0.65 [0.53;0.74]	0.52 [0.35;0.66]
NFFH <sup>4</sup> + mtm	0.58 [0.54;0.61]	0.48 [0.42;0.54]
NFFH + nm	0.58 [0.54;0.61]	0.42 [0.34;0.49]

<sup>1</sup>FFH=fatal family history

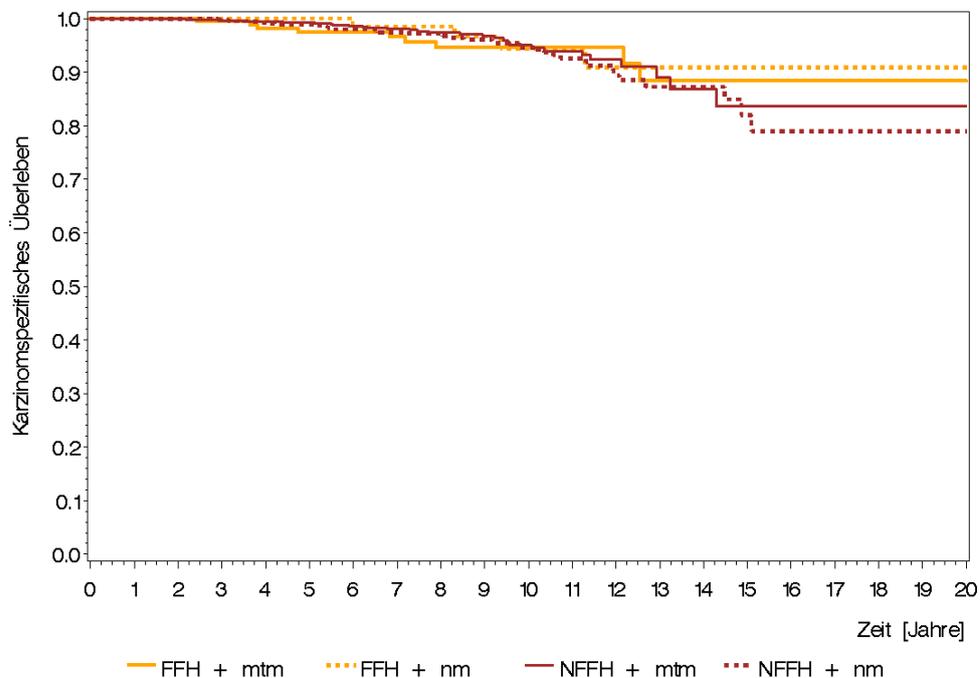
<sup>2</sup>mtm=male-to-male

<sup>3</sup>nm=no male-to-male

<sup>4</sup>NFFH=nonfatal family history

Es zeigte sich, dass sich das karzinomspezifische Überleben für alle vier nach der Kombination FFH und Vererbungsmodus eingeteilten Gruppen über all die Jahre nicht unterschied (siehe Abbildung 10; Tabelle 12).

**Abbildung 10: karzinomspezifisches Überleben nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit von einer fatal family history und Vererbungsmodus aufgeteilt in vier Untergruppen (FFH+mtm, NFFH+mtm, FFH+nm, NFFH+nm).**



**Tabelle 12: Prognostische Bedeutung der Kombination FFH und Vererbungsmodus für das karzinomspezifische Überleben.**

Untergruppen	Karzinomspezifisches Überleben	
	10 Jahresraten [ 95 % KI]	15 Jahresraten [ 95 % KI]
FFH <sup>1</sup> + mtm <sup>2</sup>	0.95 [0.89;0.98]	0.88 [0.75;0.95]
FFH + nm <sup>3</sup>	0.94 [0.83;0.98]	0.91 [0.76;0.97]
NFFH <sup>4</sup> + mtm	0.95 [0.92;0.97]	0.84 [0.72;0.91]
NFFH + nm	0.95 [0.92;0.96]	0.82 [0.71;0.89]

<sup>1</sup>FFH=fatal family history

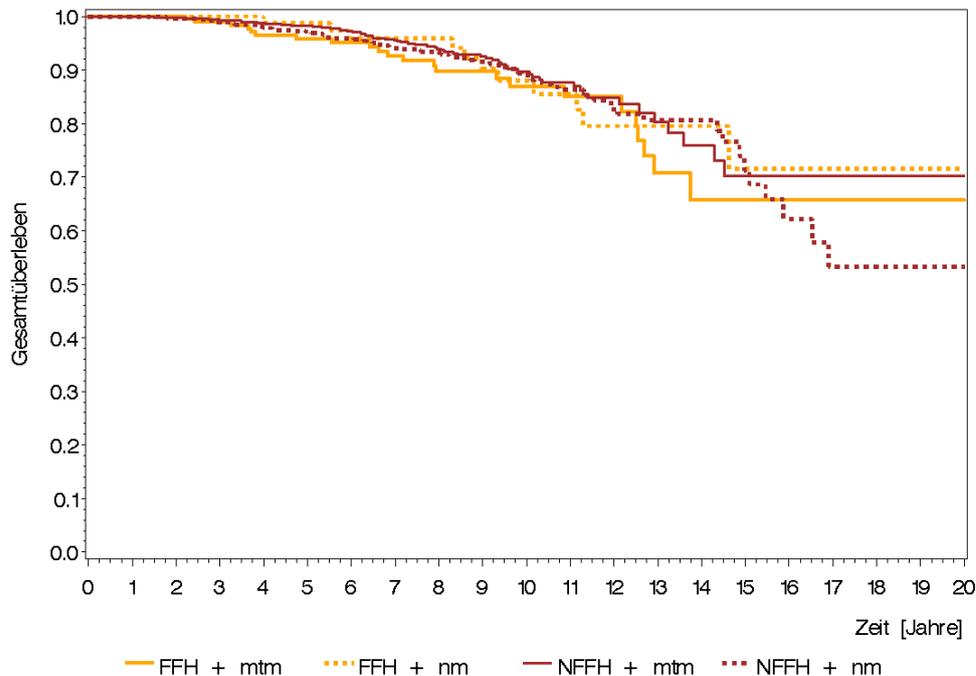
<sup>2</sup>mtm=male-to-male

<sup>3</sup>nm=no male-to-male

<sup>4</sup>NFFH=nonfatal family history

Das Gesamtüberleben zeigte in allen 4 Gruppen, weder nach 10 Jahren, noch nach 15 Jahren, eine Abhängigkeit von der Kombination FFH und Vererbungsmodus. (siehe Abbildung 11; Tabelle 13).

**Abbildung 11: Gesamtüberleben nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit von einer fatal family history und Vererbungsmodus aufgeteilt in vier Untergruppen (FFH+mtm, NFFH+mtm, FFH+nm, NFFH+nm).**



**Tabelle 13: Prognostische Bedeutung der Kombination fatal family history und Vererbungsmodus für das Gesamtüberleben.**

Untergruppen	Gesamtüberleben	
	10 Jahresraten [ 95 % KI]	15 Jahresraten [ 95 % KI]
FFH <sup>1</sup> + mtm <sup>2</sup>	0.87 [0.79;0.92]	0.66 [0.48;0.79]
FFH + nm <sup>3</sup>	0.88 [0.76;0.94]	0.72 [0.49;0.86]
NFFH <sup>4</sup> + mtm	0.90 [0.86;0.92]	0.70 [0.58;0.80]
NFFH + nm	0.89 [0.86;0.92]	0.71 [0.60;0.80]

<sup>1</sup>FFH=fatal family history

<sup>2</sup>mtm=male-to-male

<sup>3</sup>nm=no male-to-male

<sup>4</sup>NFFH=nonfatal family history

### 3.4 Ergebnisse der multiplen Proportional Hazard Regression mit Backward Elimination für das Überleben

Die Ergebnisse der multiplen Proportional Hazard Regression mit Backward Elimination (Selektionslevel 5%) zeigten im Bezug auf das progressfreie Überleben eine Assoziation mit GS, PSA-Wert bei Diagnose, adjuvanten Therapien und Alter bei OP (siehe Tabelle 14). Mit steigendem GS (7a vs. 2-6: HR=1.39; 7b vs. 2-6: HR=1.54, 8-10 vs. 2-6: HR=1.41) und PSA-Wert bei Diagnose (>10 ng/ml und ≤20 ng/ml vs. ≤ 10 ng/ml HR=1.30; >20 ng/ml vs. ≤ 10 ng/ml HR=1.32) konnte ein erhöhtes Risiko für einen biochemischen Progress nachgewiesen werden.

Patienten, die eine adjuvante Hormontherapie (HR=2.63) oder eine adjuvante Radiatio bekommen hatten, (HR=3.72) zeigten ein signifikant erhöhtes Risiko für einen biochemischen Progress. Auch das Alter bei Diagnose war mit einem erhöhten Risiko für einen biochemischen Progress verbunden (HR=1.02) (siehe Tabelle 14).

Die Parameter T-Stadium, N-Stadium, Organbegrenzung, Grading, Vererbungsmodus, Anzahl an PC erkrankter Angehöriger und Familienanamnese wurden bei der Variablenselektion in der multiplen proportionalen Hazard Regressionsanalyse für das progressfreie Überleben eliminiert.

**Tabelle 14: Multiple proportionale Hazard Regressionsanalyse mit Backward Elimination (Selektionslevel 5%) für das progressfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie**

Klinische Parameter	Hazard Ratio	95% KI	p-Wert
<b>Gleason-Score</b>			
7a vs. 2-6	1,39	[1,12;1,74]	0,002
7b vs. 2-6	1,54	[1,20;1,98]	
8-10 vs. 2-6	1,41	[1,10;1,80]	
<b>PSA-Wert<sup>7</sup> bei Diagnose</b>			
>10 ng/ml und ≤20 ng/ml vs. ≤ 10 ng/ml	1,30	[1,07;1,58]	0,011
>20 ng/ml vs. ≤ 10 ng/ml	1,32	[1,04;1,67]	
<b>Adjuvante Hormontherapie</b>			
ja vs. nein	2,63	[2,17;3,20]	<0,001
<b>Adjuvante Radiatio</b>			
ja vs. nein	3,72	[3,08;4,49]	<0,001
<b>Alter bei OP (Jahren) stetig</b>	1,02	[1,00;1,03]	0,012

Hinsichtlich des karzinomspezifischen Überlebens hatten die Anzahl an PC erkrankten Angehörigen, der Lymphknotenstatus, der GS und eine adjuvante Hormontherapie oder Radiatio eine prognostische Bedeutung (siehe Tabelle 15). Lag eine NFFH vor erhöhte sich die PC-spezifische Mortalität in etwa um das 3-fache (HR=0.33).

Ein positiver Lymphknotenstatus erhöhte die Prostatakarzinom-spezifische Mortalität fast um das 3-fache (HR=2.94). Mit steigendem GS nahm das Mortalitätsrisiko zu (7a vs. 2-6: HR=1.66; 7b vs. 2-6: HR=2.01; 8-10 vs. 2-6: HR=3.67). Hinsichtlich der adjuvanten Therapien zeigten Patienten mit Hormonentzug etwa eine 3-mal höhere und Patienten mit Radiatio etwa eine 4-mal höhere Prostatakarzinom-spezifische Mortalität auf (siehe Tabelle 15).

Die Parameter T-Stadium, Organbegrenzung, Grading, PSA-Wert bei Diagnose, Vererbungsmodus, Anzahl an PC erkrankter Angehöriger und Alter bei OP wurden bei der Variablenselektion in der multiplen proportionalen Hazard Regressionsanalyse für das karzinomspezifische Überleben eliminiert.

**Tabelle 15: Multiple proportionale Hazard Regressionsanalyse mit Backward Elimination (Selektionslevel 5%) für das karzinomspezifische Überleben nach radikaler Prostatektomie**

Klinische Parameter	Hazard Ratio	95% KI	p-Wert
Fatal family history ja vs. nein	0,33	[0,11;0,96]	0,042
N-Stadium pN1 vs. pN0	2,94	[1,42;6,09]	0,004
Gleason-Score 7a vs. 2-6	1,66	[0,57;4,84]	0,041
7b vs. 2-6	2,01	[0,73;5,54]	
8-10 vs. 2-6	3,67	[1,48;9,10]	
Adjuvante Hormontherapie ja vs. nein	3,03	[1,28;7,18]	0,012
Adjuvante Radiatio ja vs. nein	3,99	[2,00;7,94]	<0,001

Für das Gesamtüberleben zeigte sich, dass das N-Stadium, ein adjuvanter Hormonenzug, eine adjuvante Radiatio und das Alter bei OP von prognostischer Relevanz waren (Tabelle 16). Lymphknotenmetastasen erhöhten die Gesamtmortalität in etwa um das 2,6-fache. Eine adjuvanter Therapie führte in etwa zu einer Verdopplung der Gesamtmortalität (adjuvanter Hormonenzug HR=2,08, adjuvante Radiatio HR=2.21). Das Gesamtmortalitätsrisiko stieg mit dem Alter bei OP (siehe Tabelle 16).

Die Parameter T-Stadium, Organbegrenzung, Grading, Gleason Score, PSA-Wert bei Diagnose, Vererbungsmodus, Anzahl an PC erkrankter Angehöriger und Familienanamnese wurden bei der Variablenselektion in der multiplen proportionalen Hazard Regressionsanalyse für das Gesamtüberleben eliminiert.

**Tabelle 16: Multiple proportionale Hazard Regressionsanalyse mit Backward Elimination (Selektionslevel 5%) für das Gesamtüberleben nach radikaler Prostatektomie**

Klinische Parameter	Hazard Ratio	95% KI	p-Wert
N-Stadium pN1 vs. pN0	2,65	[1,53;4,60]	<0,001
Adjuvanter Hormonenzug ja vs. nein	2,08	[1,22;3,55]	<0,001
Adjuvante Radiatio ja vs. nein	2,21	[1,37;3,58]	0,001
Alter bei OP (Jahre) stetig	1,04	[1,00;1,07]	0,044

## 4. Diskussion

Eine wichtige Fragestellung in der Forschung auf dem Gebiet des Prostatakarzinoms (PC) ist, ob epidemiologische Merkmale existieren, die mit der Aggressivität eines PC und damit auch mit der Prognose eines PC assoziiert sind. Im Hinblick auf diese Fragestellung kann u.a. der Zusammenhang zwischen familienanamnestischen Charakteristika und dem Überleben untersucht werden. Da Prostatakarzinompatienten wegen der tendenziell langsamen Progredienz des PC meist noch viele Jahre leben, ist die karzinomspezifische Überlebensrate nur mit sehr lang angelegten Studien zu analysieren. Aus diesem Grund wird in der Literatur meist über das progressfreie Überleben berichtet. In vorliegender Arbeit wurden die Auswirkung einer fatal family history (FFH) und des Vererbungsmodus sowohl auf das progressfreie Überleben, als auch auf das karzinomspezifische und Gesamtüberleben untersucht. Des Weiteren wurde die Assoziation einer FFH und des Vererbungsmodus mit klinischen Parametern und familienanamnestischen Charakteristika analysiert. Eine FFH wurde durch mindestens einen erstgradigen und/oder einen zweitgradigen an PC verstorbenen Angehörigen, definiert (siehe Material und Methoden 2.2.3). Zwei Vererbungsmuster wurden in vorliegender Arbeit unterschieden: Male-to-male (mtm) bedeutet, dass eine Vererbung des Prostatakarzinoms auf väterlicher Linie angenommen wird (z. B. Kombination an PC erkrankter Vater und Sohn). War dies nicht der Fall und sind ausschließlich Angehörige mütterlicherseits erkrankt lag ein no male-to-male (nm)-Vererbungsmodus vor (siehe Material und Methoden 2.2.2).

Unterschiede im Überleben könnten neben familienanamnestischen Charakteristika durch klinische Parameter, wie T-, N-Stadium, Organbegrenzung des Tumors, Gleason Score (GS) und durch die angewandten Therapien wie adjuvanter Hormonentzug und Radiatio erklärbar sein.

### 4.1 Patientenkollektiv

Durch den Vergleich der klinischen Präsentation des PC mit weiteren Studien, die das Outcome von Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie (RPE) hinsichtlich Überleben oder Mortalität untersuchten, soll überprüft werden, ob die klinischen Parameter und das Überleben aller sechs Subgruppen (Nonfatal family

history (NFFH); FFH; mtm; nm; FFH+mtm; FFH+nm; NFFH+mtm; NFFH+nm) des Patientenkollektivs vorliegender Studie repräsentativ sind.

In vorliegender Arbeit betrug das mediane Alter bei OP der 2883 deutschlandweit rekrutierten Patienten 63.4 Jahre, 66.4% hatten einen organbegrenzten Tumor ( $\leq pT2c$ ), 7.5% hatten einen Lymphknotenbefall, 49.7% hatten einen GS  $\leq 6$  und 12.6% einen GS  $\geq 8$  und der mediane prostataspezifisches Antigen (PSA)-Wert bei Diagnose betrug 8.0 ng/ml. 22.4% der Patienten erhielten eine adjuvante Radiatio und 25.2% einen adjuvanten Hormonentzug. Das mediane Follow-up betrug 6.06 Jahre. In den sechs Subgruppen (NFFH; FFH; mtm; nm; FFH+mtm; FFH+nm; NFFH+mtm; NFFH+nm) lag die 10 Jahresrate für das progressfreie Überleben zwischen 56% und 65%, für das karzinomspezifische Überleben zwischen 94% und 95% und für das Gesamtüberleben zwischen 87% und 90%. Die 15 Jahresraten der sechs Subgruppen betrugen für das progressfreie Überleben zwischen 41% und 52%, für das karzinomspezifische Überleben zwischen 82% und 91% und für das GSÜ zwischen 66% und 72%.

In einer Deutschen Studie von Isbarn et al (39) (2010) wurden das progressfreie Überleben, karzinomspezifische Überleben und Gesamtüberleben von 436 Patienten nach RPE zwischen den Jahren 1992 und 1997 untersucht. Die Patienten hatten im Vergleich zu vorliegender Arbeit weniger organbegrenzte Tumoren (41.7% vs. 66.4%), seltener einen GS nach RPE  $\leq 6$  (31.9% vs. 49.7%) und einen höheren medianen PSA-Wert bei Diagnose (9.1 ng/ml vs. 8.0 ng/ml). Das mediane Alter bei Diagnose betrug 62.0 Jahre. Damit waren die klinischen Parameter des Studienkollektivs etwas schlechter als in vorliegender Studie. Ein biochemischer Progress war durch einen PSA-Wert Anstieg nach RPE auf 0.1 ng/ml definiert, während der cut-off Wert in vorliegender Studie, wie bei den meisten Studien, bei 0.2 ng/ml lag. Trotzdem lagen die 10 Jahresraten für das progressfreie Überleben (59.9% vs. 56%-65%), das karzinomspezifische Überleben (93.5% vs. 94%-95%) und das Gesamtüberleben (86% vs. 87%-90%) in nahezu identischen Bereichen wie alle sechs Subgruppen (NFFH, FFH, mtm, nm, FFH+mtm, FFH+nm, NFFH+mtm, NFFH+nm) dieser Studie. Eine bedeutende Limitation der Studie ist, dass alle 436 Patienten in einem spezialisierten Zentrum, der Martini-Klinik (Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf) operiert wurden. Bei allen Patienten wurden standardmäßig die Lymphknoten entfernt, unabhängig vom Risikoprofil einen

Lymphknotenbefall zu haben. Bei insgesamt 72.8% der Patienten wurde bei einem biochemischen Progress eine adjuvante Therapie durchgeführt. Die Behandlung aller Patienten in einem spezialisierten Zentrum und die hohe Anzahl von durchgeführten adjuvanten Therapien könnte trotz der etwas schlechteren klinischen Parameter zu den ähnlichen Überlebensraten vorliegender Studie beigetragen haben. Eine neoadjuvante Therapie wurde bei 12.6% der Patienten durchgeführt. (39). In vorliegender Studie wurden Patienten mit einer neoadjuvanten Therapie aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen.

In einer englischen Metaanalyse aus dem Jahr 2006 von Kumar et al (45) wurden randomisierte Studien, die das Outcome von Patienten mit lokalisierten PC und mit lokal fortgeschrittenen PC (entspricht T1-T4, M0), die entweder mit neoadjuvanter Hormontherapie in Kombination mit RPE oder Radiatio oder nur mit RPE oder Radiatio behandelt wurden, eingeschlossen. Die Ergebnisse der Metaanalyse zeigten, dass eine neoadjuvante Hormontherapie sowohl zu einer signifikanten Reduktion der positiven Resektionsränder nach RPE (Odds Ratio (OR) 0.34, 95% KI 0.27-0.42, p-Wert < 0.00001), als auch zu einer signifikanten Verbesserung anderer pathologischer Parameter wie Lymphknotenbefall, pTNM-Stadium und Organbegrenzung, führt. Während eine neoadjuvante Hormontherapie im Bezug auf das biochemisch-progressfreie Überleben (OR 1.93, 95% KI 1.45-2.56, p-Wert < 0.00001) signifikant von Vorteil war, konnte für das Gesamtüberleben in den meisten Studien keine Verbesserung gezeigt werden (45).

Der von Kumar et al (45) nachgewiesene Aspekt, dass neoadjuvante Hormontherapien zu einer signifikanten Verbesserung des biochemisch-progressfreien Überleben führen, könnte erklären, warum bei Isbarn et al (39) das progressfreie Überleben vergleichbar mit vorliegender Studie war, obwohl ein PSA-Wert von 0.1 ng/ml schon als biochemischer Progress definiert ist (in vorliegender Studie bei 0.2ng/ml). Obwohl bei Isbarn et al in 12.6% der Fälle eine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde und in vorliegender Studie Patienten mit neoadjuvanter Therapie aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen wurden, schneiden die klinischen Parameter bei Isbarn et al etwas schlechter ab, als in vorliegender Studie. Dieses Ergebnis deckt sich nicht mit dem Ergebnis der Metaanalyse von Kumar et al, in der eine neoadjuvante Hormontherapie sich positiv auf die klinischen Parameter auswirkte.

Stephanson et al (71) (2009) untersuchte in einer amerikanischen Kohortenstudie PC-spezifische Mortalitäts-Raten von 12.677 Patienten, die zwischen den Jahren 1987 und 2005 an vier verschiedenen Zentren in den USA operiert wurden. Das mediane Alter der Patienten betrug 61.0 Jahre. Da in der amerikanischen Studie nur die klinische TNM Klassifikation und der Biopsie GS evaluiert wurde, können diese klinischen Parameter nicht direkt mit vorliegender Studie verglichen werden. Der PSA-Wert vor RPE lag bei 15% der Patienten zwischen 10.1 ng/ml und 20.0 ng/ml, während in vorliegender Arbeit 24.8% der Patienten einen PSA-Wert bei Diagnose zwischen >10 ng/ml und ≤ 20 ng/ml vorwies. Etwa ein gleicher Anteil von Patienten (13% der Patienten aus der Model-Kohorte) wie in der Studie von Isbarn et al (39) aus dem Jahr 2010 erhielt eine neoadjuvante Therapie. Die 15 Jahresraten für die PC-spezifische Mortalität lagen bei 12% und für das Gesamtüberleben bei 38% und waren mit den 15 Jahresraten für das karzinomspezifische- und das Gesamtüberleben in vorliegender Studie, die je nach Subgruppe zwischen 82.0% und 91% bzw. zwischen 66.0% und 72% variierten, vergleichbar (71).

In einer weiteren amerikanischen Studie von Han et al (33) (2001) wurde das karzinomspezifische Überleben und biochemisch-progressfreie Überleben von 2404 Männern mit klinisch lokalisiertem PC, die zwischen den Jahren 1982 und 1999 radikal prostatektomiert wurden, untersucht. GS nach RPE und präoperativer PSA-Wert schnitten in dieser Studie insgesamt besser ab, als in vorliegender Studie. Nur halb so viele Patienten hatten einen GS von 8-10 (7% vs. 12.6%) und einen PSA-Wert von >20 ng/ml (5% vs. 12.5%). Das zum Untersuchungszeitpunkt in den USA durchgeführte PSA-Screening könnte diese Unterschiede bezüglich GS und PSA-Wert erklären. Hingegen lagen weniger organbegrenzte Tumoren vor (51.0% vs. 66.4%). In etwa gleich vielen Fällen waren regionäre Lymphknoten befallen (6% vs. 7.5%). Patienten, die mit einer neoadjuvanten Therapie behandelt wurden, (n=20) wurden aus der Studie ausgeschlossen (33).

In einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2012 untersuchten Lewinshtein et al (47) bei 459 Patienten, die zwischen den Jahren 1987 und 1997 im Virginia Mason Medical Center radikal prostatektomiert wurden, die Auswirkungen des präoperativen PSA-Wertes bei Diagnose, des GS nach RPE und des pTNM-Stadiums auf die PC-spezifische Mortalität. Das mediane Alter der Patienten betrug 64.0 Jahre. Etwa 10%

weniger Patienten hatten einen präoperativen PSA-Wert  $>10$  ng/ml (26.4% vs. 37.3%) als in vorliegender Arbeit. Zudem lag der mediane präoperative PSA-Wert mit 6.6 ng/ml niedriger als in vorliegender Studie (8.0 ng/ml). Jedoch hatten mehr Patienten einen organüberschreitenden Tumor ( $>pT2$ ; 44.6% vs. 33.6%). Hinsichtlich der Verteilung des GS in die Kategorien GS  $\leq 6$  (49.7% vs. 49.7%), GS 7 (33.7% vs. 37.7%) und GS  $\geq 8$  (16.6% vs. 12.6%) waren keine signifikanten Diskrepanzen festzustellen. Allerdings wurden in der Studie von Lewinshtein et al nur die Tumoren zwischen 1992 und 1997 nach dem Gleason Grading System beurteilt. Vor dem Jahr 1992 wurden die Tumoren nach ihrem Differenzierungsgrad bzw. dem dreistufigen Grading nach der WHO-Klassifikation eingeteilt, wobei nach dem Vorbild von Roehl et al (59) gut differenzierte Tumoren dem GS 3, mittelmäßig differenzierte Tumoren dem GS 6, und schlecht differenzierte Tumoren dem GS 9, entsprachen (47).

Seit den 80er Jahren hat sich als internationaler Standard der GS als Beurteilungsmaßstab für den Differenzierungsgrad des PC durchgesetzt. Das Grading nach WHO-Klassifikation ist nach wie vor ein geeigneter Parameter zur Risikostratifizierung von Patienten nach RPE, findet jedoch international kaum noch Verwendung. Auch in vorliegender Arbeit wurde das Grading als klinischer Parameter herangezogen. In zukünftigen Studien könnte in Anbetracht des höheren internationalen Ranges des GS in unserer Arbeitsgruppe auf die Verwendung des Grading zur Analyse des Patientenkollektives verzichtet werden, allerdings mit der Folge, dass Patienten mit sehr langem Follow-up herausfallen würden, da bei diesen noch kein GS bestimmt worden ist.

Roehl et al (59) (2004) analysierten bei 3478 Patienten, die alle von dem Chirurgen William J. Catalona operiert wurden, die Assoziation von klinischen Parametern mit dem biochemisch-progressfreien-, karzinomspezifischen- und Gesamtüberleben. Zusätzlich wurde die Auswirkung der Behandlungsära auf das Überleben und die klinischen Parameter überprüft. Präoperativer PSA-Wert, GS und T-Stadium fielen in dem Zeitraum 1992 bis 2003 signifikant besser aus ( $p$ -Wert=0.001) als in der Zeitspanne 1983 bis 1991. Da die Mehrzahl unserer Patienten in der PSA-Ära radikal prostatektomiert wurde, erscheint es sinnvoll die klinischen Parameter vorliegender Studie mit den Parametern des PSA-Ära-Kollektivs (Zeitraum 1992 bis 2003) zu vergleichen. In der Arbeit von Roehl et al lag bei etwa gleich viel Patienten des PSA-Ära Kollektivs ein organbegrenzter Tumor vor ( $\leq pT2$ ; 69% vs. 66.4%). Nur etwa die

Hälfte der Patienten, die in der PSA-Ära radikal prostatektomiert wurden, hatten in der Studie von Roehl et al im Vergleich zu vorliegender Arbeit einen präoperativen PSA-Wert >10 ng/ml (15% vs. 37.3%) und einen GS von 8-10 (6% vs. 12.6%). Das gesamte Patientenkollektiv in der Studie von Roehl et al wurde von William J. Catalona operiert, der weltweit als einer der herausragenden Forscher und Operateure des PC gilt. Es ist anzunehmen, dass die Prognose von Prostatakarzinompatienten nach RPE in erheblichem Maß von der Expertise des Operateurs abhängt. In unserer Studie wurden die Patienten deutschlandweit von unterschiedlichen Chirurgen operiert. Trotzdem unterschieden sich die 10 Jahresraten für das progressfreie- (68% vs. 56%-65%), karzinomspezifische- (97% vs. 94%-95%) und Gesamtüberleben (83% vs. 87%-90%) von Roehl et al nicht erheblich von allen sechs Subgruppen in vorliegender Arbeit. Allerdings erhielten im Vergleich zu unserer Studie deutlich weniger Patienten eine adjuvante Radiatio (6% vs. 22.4%). Der Vorteil, dass bei Roehl et al das gesamte Patientenkollektiv von einem der weltweit renommiertesten Chirurgen operiert wurde, könnte durch die deutlich weniger durchgeführten adjuvanten Radiatios aufgewogen werden, was letztendlich zu den ähnlichen Überlebensraten beigetragen haben könnte. (59).

Anhand eines Vergleichs mit weiteren Studien, soll überprüft werden, ob familienanamnestische Charakteristika des vorliegenden Patientenkollektivs repräsentativ sind. In vorliegender Arbeit wurden nur Patienten mit mindestens einem an PC erkrankten erstgradigen Angehörigen eingeschlossen. War mindestens ein weiterer erstgradiger Angehöriger an einem PC erkrankt, war der Patient familiär betroffen. Der hereditäre Status eines Patienten wurde durch die von Carter et al entwickelten John-Hopkins-Kriterien (siehe Material und Methodik 2.2.2) definiert. 77.6% der Patienten waren familiär betroffen, 22.4% hereditär. In 69.6% der Fälle waren in einer Familie zwei Angehörige an PC erkrankt, bei 30.4% der Patienten waren >2 Angehörige in einer Familie betroffen. 10.8% der Studienteilnehmer hatten eine FFH, während 89.2% eine NFFH hatten. 55.9% des Studienkollektivs zeigte einen mtm-Vererbungsmodus, 44.1% hingegen einem nm-Vererbungsmodus. Somit mussten sporadisch betroffene Patienten im Gegensatz zu den meisten anderen Studien, aus dem Patientenkollektiv vorliegender Arbeit ausgeschlossen werden, da bei diesen weder Vererbungsmodus (mtm und nm) noch Familienanamnese (FFH

und NFFH) erkennbar ist, was den direkten Vergleich mit anderen Studienkollektiven erschwert.

In einer amerikanischen Studie von Siddiqui et al (66) (2006) wurde das Überleben von 3560 Patienten, die alle zwischen den Jahren 1987 und 1997 an der Mayo Klinik radikal prostatektomiert wurden, abhängig von ihrem familiären Status untersucht. Der hereditäre und familiäre Status entsprachen der Definition vorliegender Studie. War kein weiterer erstgradiger Angehöriger betroffen, erhielten die Studienteilnehmer den Status sporadisch. Bei Siddiqui et al (66) waren 865 Patienten (24%) familiär und 133 (3.7%) hereditär betroffen, sodass das Verhältnis zwischen familiärem Status und hereditärem Status etwa 7:1 betrug. In vorliegender Studie beträgt das Verhältnis zwischen familiärem Status (77.6%) und hereditärem Status (22.4%) 3:1, was den deutlich höheren Anteil an hereditär betroffenen Patienten widerspiegelt.

Roupret et al (61) (2006) untersuchten das Outcome von 110 Patienten, die bei Diagnose alle 55 Jahre oder jünger waren. 85 der 110 Studienteilnehmer wurden radikal prostatektomiert. Insgesamt waren 15 Patienten (13.6%) hereditär, 37 (33.6%) familiär und 58 (52.8%) sporadisch betroffen, sodass etwa die Hälfte aller Studienteilnehmer eine positive Familienanamnese hatte. Das Verhältnis zwischen familiär und hereditär betroffenen Patienten betrug etwa 3:1 und gleicht somit etwa dem Verhältnis vorliegender Studie (3:1). Die überproportional hohen Zahlen an familiären und hereditären Patienten sind bei Roupret et al durch das niedrige Alter des Studienkollektivs ( $\leq 55$  Jahre) erklärbar (61). Im Vergleich zu sporadisch auftretenden PC, manifestieren sich Tumoren mit genetischer Prädisposition deutlich früher (20, 17, 75, 16).

In einer schwedischen Studie von Gronberg et al (32), deren Kollektiv bestehend aus 302 an PC erkrankten Söhnen, aus dem schwedischen Krebsregister stammt, war das Verhältnis zwischen Patienten mit familiärem und sporadischem Status vergleichbar mit Siddiqui et al (66): 258 Söhne waren familiär betroffen und 46 Söhne hatten einen hereditären Status, was ein Verhältnis von etwa 6:1 ergibt. Gronberg et al legten jedoch nur eines der drei möglichen Klassifikations-Schemata der Johns-Hopkins-Kriterien für den hereditären Status zu Grunde: Um die Bedingungen für einen hereditären Status zu erfüllen, mussten mindestens drei erstgradige

Angehörige in einer Familie erkrankt sein (ein Vater und mindestens zwei Söhne) und um einen familiären Status zu erfüllen mussten zwei Angehörige (Vater und ein Sohn) betroffen sein. Diese Definition für den familiären Status von Gronberg et al deckt sich mit der Klassifikation für die Anzahl erkrankter Angehöriger in vorliegender Arbeit: Bei Gronberg et al kamen sechsmal häufiger Familien mit 2 erkrankten Angehörigen (n=258), als Familien mit >2 erkrankte Angehörige (n=46) vor (Verhältnis 6:1) (32). In unserer Studie betrug das Verhältnis zwischen Familien mit 2 betroffenen Angehörigen (69.6%) und Familien mit >2 betroffenen Angehörigen (30.7%) 2:1, was den höheren Anteil von Familien mit >2 erkrankter Angehöriger in vorliegender Studie aufzeigt.

Analog zu Gronberg et al (32) deckt sich in vorliegender Arbeit die Klassifikation für die Anzahl erkrankter Angehöriger mit der Definition für den familiären Status. Ist ein Patient familiär betroffen, sind mindestens zwei Angehörige in einer Familie an einem PC erkrankt. Das bedeutet, dass die Gruppe mit 2 betroffenen Angehörigen in der Gruppe Patienten mit familiären Status enthalten ist. Sind >2 Angehörige in einer Familie betroffen, kann der Patient sowohl zur Gruppe hereditär, als auch zur Gruppe familiär zugeordnet werden, je nachdem ob die John-Hopkins-Kriterien erfüllt sind oder nicht. Die John-Hopkins-Kriterien beinhalten, dass mindestens drei Männer in einer Familie betroffen sind (entweder in drei aufeinanderfolgenden Generationen oder drei Erkrankte ersten Grades) oder dass zwei erstgradige Verwandte vor dem 55. Lebensjahr erkrankt sind. Da Letzteres (zwei erstgradige Verwandte mit Erkrankungsalter  $\leq 55$  Lebensjahr) im Vergleich zu den zwei erstgenannten John-Hopkins-Kriterien eher selten zutrifft, ist anzunehmen, dass die Gruppe hereditär betroffener Patienten in der Gruppe >2 an PC erkrankte Angehörige in einer Familie enthalten ist.

In einer weiteren Studie von Brandt et al (13) (2009), die die Assoziation zwischen der Anzahl an PC erkrankter Angehöriger und Mortalität untersucht, waren wie bei Gronberg et al (32) im Vergleich zu 30.4% in vorliegender Studie deutlich weniger Familien mit >2 an PC erkrankten Angehörigen vertreten. Bei Brandt et al hatten von 26.651 Prostatakarzinompatienten 5623 eine positive Familienanamnese. Von diesen 5623 Patienten hatten 3636 einen erkrankten Vater, 1377 einen erkrankten Bruder und 610 mehrere betroffene erstgradige Angehörige. Somit lagen in 5013

Fällen 2 betroffene Angehörige in einer Familie vor und in 610 Fällen >2 betroffene Angehörige pro Familie. Das ergibt ein Verhältnis 8:1, was die deutlich geringere Anzahl von >2 Angehörigen in einer Familie im Vergleich zu vorliegender Studie (2:1) wiedergibt.

#### **4.2 Assoziation von fatal family history mit klinischen Parametern und Überleben**

In vorliegender Studie war sowohl das progressfreie (Hazard Ratio (HR)=0.96; p-Wert=0.695), als auch das karzinomspezifische (HR=0.92; p-Wert=0.788) und das Gesamtüberleben (HR=1.13; p-Wert=0.506) der Gruppen FFH und NFFH vergleichbar. Die progressfreien-, karzinomspezifischen und Gesamtüberlebensraten unterschieden sich nach 10 und nach 15 Jahren in beiden Gruppen nicht signifikant. 10.8% des Patientenkollektives wiesen eine FFH auf, während 89.2% zu der Gruppe NFFH gehörten. Patienten mit einer FFH hatten seltener organbegrenzte Tumoren (60.6% vs. 67.1%), häufiger einen male-to-male-Vererbungsmodus (66.9% vs. 54.4%), häufiger einen hereditären Status (53.2% vs. 18.6%), häufiger >2 betroffene Angehörige (67.3% vs. 25.9%) und ein niedrigeres Erkrankungsalter (medianes Alter bei Diagnose 62.5 Jahre vs. 63.6 Jahre) als Patienten mit einer NFFH.

Die Wahrscheinlichkeit für eine FFH steigt mit der Anzahl der an PC erkrankten Familienangehörigen und ist dementsprechend häufiger in den Gruppen hereditärer Status (laut John-Hopkins-Kriterien sind meistens >2 Angehörige betroffen) und der Gruppe >2 betroffene Angehörige, als in den Gruppen familiärer Status und ≤2 betroffene Angehörige. Dieser Aspekt erklärt, warum auffällig mehr Studienteilnehmer der Gruppe FFH einen hereditären Status (53.2% vs. 18.6%) und >2 betroffene Angehörige (67.3% vs. 25.9%) hatten.

Um Studien über die familiäre Häufung von PC durchzuführen, werden Datenbanken benötigt, die sowohl Informationen über familiäre Verwandtschaftsbeziehungen, als auch über die Krebserkrankungen der einzelnen Familienmitglieder erfassen. Diese Art von Datenbank existieren in Schweden, Island und Utah (30, 35, 3).

Über die Auswirkung einer fatal family history auf die Mortalität wurden bisher wenige und ausschließlich schwedische Studien veröffentlicht.

Das schwedische familiäre Krebsregister entstand im Jahr 1990, indem Daten des Multigenerationen-Registers über Verwandtschaftsbeziehungen mit dem schwedischen Krebsregister und Todesregister verlinkt wurden. Nach dem Update im Jahr 2008, waren mehr als 11.8 Millionen Individuen mit bösartigen Tumorerkrankungen gespeichert. Im Multigenerationen Register sind Kinder, die im Jahr 1932 oder später geboren waren mit ihren biologischen Eltern erfasst. Für mehr als 3.9 Millionen Individuen, die an einem bösartigen Tumor erkrankt waren, lagen Informationen über die biologischen Eltern vor.

Das Studienkollektiv der drei im Anschluss diskutierten schwedischen Studien stammt aus dem schwedischen familiären Krebsregister und beruft sich auf folgende Gliederung: Vor dem Jahr 1932 geborene Individuen, wurden als väterliche Generation, Individuen, die in oder nach dem Jahr 1932 geboren wurden, als Nachkommen-Generation, definiert (35).

Hemminki et al (2011) (36) untersuchten in einer schwedenweiten Studie, ob eine „FFH“ mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist. Das Outcome war in dieser Studie als PC-spezifische Mortalität definiert. Das Patientenkollektiv wurde aus dem schwedischen familiären Krebsregister zwischen Beginn der Studie im Jahr 1961 und Endpunkt der Studie im Jahr 2006 erfasst. Eine „FFH“ wurde durch den Tod des Vaters an einem PC definiert und lag bei 56.6% der Studienteilnehmer vor. War der Vater an PC erkrankt, aber an einer anderen Todesursache verstorben, wurde dies als „NFFH“ bezeichnet. Insgesamt verstarben 2311 Väter an ihrem PC, bei 1771 wurde ein PC diagnostiziert aber die Todesursache war eine andere und 284 an PC erkrankte Väter waren am Endpunkt der Studie noch am Leben. Söhne, deren Väter zum Endpunkt der Studie noch am Leben waren, wurden aus der Studie ausgeschlossen, da zu diesem Zeitpunkt nicht sicher gesagt werden konnte, ob eine „FFH“ oder NFFH“ vorlag. 206 an PC erkrankte Söhne der 2311 an PC verstorbenen Väter bildeten die Gruppe „FFH“ und 153 Söhne der 1771 Väter, die nicht an ihrem PC, sondern an einer anderen Ursache verstorben waren, bildeten die Gruppe „NFFH“. Die HR an einem PC zu versterben, lag für an PC erkrankte Söhne der Gruppe fatal im Vergleich zu an PC erkrankten Söhnen der Gruppe nonfatal bei 1.25 ( $p$ -Wert $<0.001$ ). Söhne mit einer „FFH“ hatten demnach ein signifikant erhöhtes Risiko an ihrem PC zu versterben.

In vorliegender Studie war das karzinomspezifische Überleben im Gegensatz zu Hemminki et al in der Gruppe FFH und NFFH vergleichbar hoch (HR=0.92; p-Wert=0.788). Nur 10.8% (n=312) des Patientenkollektivs hatten im Vergleich zu 56.6% (n=206) bei Hemminki et al eine FFH vorzuweisen. Dieser Unterschied ist durch die abweichende Definition einer „NFFH“ zu erklären: Während in vorliegender Studie auch Patienten, deren erkrankte Angehörige noch am Leben sind, in die Gruppe NFFH eingeschlossen wurden, entsprach die Gruppe „NFFH“ bei Hemminki et al nur Söhnen, deren an PC erkrankte Väter aufgrund einer anderen Todesursache schon verstorben waren. Bei Hemminki et al bestand das Patientenkollektiv somit nur aus Prostatakarzinompatienten, die entweder an ihrem PC oder an einer anderen Todesursache verstorben waren. Da Krebs eine zum Tode führende Erkrankung sein kann, hatten bei Hemminki et al mehr als die Hälfte der Söhne einen Vater, der an einem PC verstorben ist. Diese Tatsache erklärt den hohen Anteil von Patienten mit einer FFH von 56.6% in der Untersuchung von Hemminki et al. In vorliegender Studie besteht die Gruppe NFFH zu einem ungewissen Prozentsatz aus Patienten, die falls ihre erkrankten Angehörigen an ihrem PC versterben werden, der Gruppe FFH zugeordnet werden würden. Dieser Aspekt könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen und mit für die in vorliegender Arbeit annähernd gleichen karzinomspezifischen Überlebensraten nach 10 (FFH 95% vs. NFFH 95%) und nach 15 Jahren (FFH 86% vs. NFFH 83%) verantwortlich sein.

Durch die strengere Definition der Gruppe „NFFH“ bei Hemminki et al, konnten keine Mortalitätsdaten für Brüder gezeigt werden, da die PC-spezifische Mortalität unter Brüdern, aufgrund des relativ niedrigen Alters der Nachkommen-Generation (maximal 74 Jahre, da Nachkommen laut Definition frühestens 1932 geboren wurden und der Endpunkt der Studie das Jahr 2006 war) zu niedrig war. Die Tatsache, dass die Studie von Hemminki et al nur HR an einem PC zu versterben für Söhne in Abhängigkeit der Todesursache des Vaters aufzeigte, ist eine bedeutende Limitation der Studie. In vorliegender Arbeit werden in die Gruppe FFH alle Patienten, die einen erstgradigen und/oder zweitgradigen an PC verstorbenen Angehörigen haben, mit eingeschlossen. Das bedeutet, dass die hier vorliegenden Ergebnisse für ein größeres Patientengut (Patienten mit einem verstorbenen Vater und/oder Bruder und/oder Großvater und/oder Onkel) von Relevanz sind.

Ein weiterer limitierender Faktor der Studie von Hemminki et al ist, dass keine Daten zu durchgeführten adjuvanten Therapien gezeigt wurden. Wären Patienten der Gruppe „NFFH“ häufiger mit einer adjuvanten Therapiemaßnahme behandelt worden, hätte sich dies in einer niedrigeren PC-spezifischen Mortalität der Gruppe „NFFH“ zeigen können. Dieser Aspekt könnte bei Hemminki et al zu der höheren HR an einem PC zu versterben für Söhne mit einer „FFH“ im Vergleich zu Söhnen mit einer „NFFH“ beigetragen haben. Betrachtet man die Zahlen zu adjuvanten Therapien in vorliegender Arbeit unter diesem Aspekt, fällt auf, dass in beiden Gruppen etwa gleich viele Patienten eine adjuvante Radiatio bekamen (FFH 22.1% vs. NFFH 22.5%), jedoch etwa 5% mehr Patienten der Gruppe FFH einen adjuvanten Hormonentzug. Adjuvante Therapiemaßnahmen sind in vorliegender Arbeit etwa in gleichen Anteilen auf beide Gruppen verteilt, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse durch adjuvante Radiatio und Hormonentzug unwahrscheinlich erscheint.

Auch Unterschiede in der Verteilung klinischer Parameter wie Alter bei Diagnose, PSA-Wert bei Diagnose, GS, Organbegrenzung des Tumors und TNM-Stadium zwischen den Gruppen nonfatal und fatal könnten bei Hemminki et al zu dem unterschiedlichen Outcome der Gruppen hinsichtlich Mortalität beigetragen haben. Ein limitierender Aspekt der Studie von Hemminki et al ist, dass nur die Assoziation zwischen TNM-Stadium und „FFH“ untersucht wurde. Da das Follow-up der schwedischen Studie im Jahr 2006 endete und Patientendaten bezüglich TNM-Klassifikation erst seit dem Jahr 2002 verfügbar waren, war das TNM-Stadium zudem nur für einen sehr geringen Anteil der Studienteilnehmer verfügbar. In dieser Studie wurde das T-, N- und M-Stadium von Prostatakarzinom-Patienten mit „FFH“ mit Patienten mit „NFFH“, verglichen. Weder für das T-, noch für das N- oder M-Stadium ergab sich eine signifikante Odds Ratio.

Im Gegensatz zu vorliegender Studie konnte auch eine weitere schwedische Studie von Brandt et al (2010) (14) höhere HRs für die PC-spezifische Mortalität von Patienten mit einer „FFH“ nachweisen. Zwischen den Jahren 1961 und 2006 wurden aus dem schwedischen familiären Krebsregister 26.651 Prostatakarzinompatienten von denen 5623 familiär betroffen waren in die Studie eingeschlossen. Insgesamt verstarben 202 Patienten, deren Vater an einem PC verstorben war, 15 Patienten, deren Bruder an einem PC verstorben war und nur 4 Patienten, deren Vater und

Bruder an einem PC verstorben waren. Auch hier waren die HRs für die PC-spezifische Mortalität für Prostatakarzinompatienten mit einem an PC verstorbenen Vater und/oder Bruder erhöht. Interessanterweise war die HR ähnlich, wenn der Vater (HR=2.08) oder der Bruder (HR=2.30) an einem PC verstorben war, jedoch deutlich höher, wenn Bruder und Vater verstorben waren (HR=6.86). Das mediane Alter in Schweden an einem PC zu versterben beträgt 75 Jahre (6), wobei das maximal zu erreichende Alter bei dem Follow-up der Studie von Brandt et al bei 74 Jahren lag. Deswegen waren bei Endpunkt der Studie im Jahr 2006 nur wenige Studienteilnehmer an ihrem PC verstorben (14).

Gegenüber den Ergebnissen vorliegender Studie, konnte eine weitere dritte schwedische Studie den Zusammenhang einer erhöhten PC-spezifischen Mortalität und einer „FFH“ zeigen. Ziel der Studie von Brandt et al (2012) (15) war es, u.a. zu untersuchen, ob das Risiko für einen Tod am PC von Nachkommen oder Brüdern von Individuen, die an ihrem PC verstorben waren, erhöht war. Im Vergleich zu in vorliegender Studie verwendeten Überlebensraten und HRs wurden standardisierte Mortalitäts-Ratios (SMR) berechnet. SMRs ermöglichen den Vergleich zwischen der PC-spezifischen Mortalität von Individuen mit verstorbenen Vätern oder Brüdern mit den PC-spezifischen Mortalitäts-Raten der Gesamtbevölkerung. Das SMR, war sowohl für Söhne (SMR=2.04) von an PC verstorbenen Vätern (n=280), als auch für Brüder (SMR=2.75) von an PC verstorbenen Brüdern (n=36) erhöht. Brandt et al (2012) verglichen das Risiko an einem PC zu versterben eines Prostatakarzinompatienten mit einer „FFH“ mit der Gesamtbevölkerung, während in vorliegender Studie der Vergleich zwischen Prostatakarzinompatienten mit einer FFH und einer NFFH gezogen wurde. Würde man die Mortalitätsraten von Brandt et al einem Patientenkollektiv mit einer „NFFH“ gegenüberstellen, würden sich die Ergebnisse möglicherweise an die Resultate vorliegender Studie annähern. Wie auch in der vorhergehend diskutierten Studie von Brandt et al aus dem Jahr 2010 (14), in der nur 4 Prostatakarzinompatienten einen an PC verstorbenen Vater und Bruder hatten, war auch in dieser Studie von Brandt et al (2012) diese Anzahl zu gering, um für diese Gruppe separate SMRs zu berechnen.

Brandt et al (2012) analysierten nicht nur, ob das Risiko von Nachkommen oder Geschwistern an einem PC zu versterben erhöht war, sondern auch andere Tumorentitäten, wie Brustkrebs, waren von Bedeutung. Über die familiäre Häufung

von Brust- und Prostatakrebs wurde in mehreren Studien berichtet (74, 3, 2). Die zugrunde liegenden Mechanismen dieser familiären Häufung sind zwar unklar, in der Literatur wurde jedoch von der Ähnlichkeit der Hormon-abhängigen Signaltransduktionswege der beiden Krebsarten berichtet (57). Mit diesem Hintergrund zeigten Brandt et al (2012), dass an Brustkrebs erkrankte Töchter von an PC verstorbenen Vätern eine erhöhtes SMR hatten an ihrem Brustkrebs zu versterben (SMR=1.21). Andersherum betrachtet hatten auch Söhne, deren Mutter an Brustkrebs verstorben waren, ein erhöhtes Risiko an PC zu versterben (SMR=1.11) (15).

In der multiplen proportionalen Hazard Regressionsanalyse mit Backward Elimination betrug die HR FFH vs. NFFH 0.33. Lag eine NFFH vor erhöhte sich folglich die PC-spezifische Mortalität in etwa um das 3-fache. Betrachtet man die Kaplan-Meier-Kurve für das karzinomspezifische Überleben (Abbildung 4), bestätigt sich die Tendenz der Gruppe FFH zu besseren Überlebensraten. In vielen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Prostatakarzinompatienten mit einer positiven Familienanamnese häufiger im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung ihren PSA-Wert bestimmen lassen (48, 67, 65). Da PSA-Screening laut einer Studie von Schröder et al (63) die PC-spezifische Mortalität senkt, könnte angenommen werden, dass bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese aufgrund ihrer höheren Compliance und Teilnahmebereitschaft zur PSA-Wert Bestimmung eine niedrigere PC-spezifische Mortalität besteht, als bei sporadisch betroffenen Patienten. Diese Art von Bias zwischen familiär und sporadisch betroffenen Patienten ist in vorliegender Studie nicht von Relevanz, da alle Studienteilnehmer einen familiären oder hereditären Status haben. Eine relevante Fragestellung für vorliegende Studie wäre, ob Patienten mit einer FFH eine größere Achtsamkeit und somit eine größere Teilnahmebereitschaft zur PSA-Wert Bestimmung zeigen könnten, als Patienten mit einer NFFH. Dieser Aspekt könnte erklären, warum in vorliegender Studie für die Gruppe NFFH im Vergleich zur Gruppe FFH eine höhere PC-spezifische Mortalität gezeigt wurde. Um zu überprüfen, ob Patienten mit FFH sich tatsächlich in ihrem Verhalten und ihrer Compliance bezüglich PSA-Testung von Patienten mit NFFH unterscheiden, müssten epidemiologische Studien zu Screening-Einstellungen bei Patienten mit FFH durchgeführt werden. Das niedrigere mediane Alter bei Diagnose der Gruppe FFH im Vergleich zur Gruppe NFFH (62.5 Lebensjahre vs. 63.6

Lebensjahre) in vorliegender Studie würde die These einer größeren Teilnahmebereitschaft zur PSA-Wert Bestimmung der Gruppe FFH unterstützen.

### **4.3 Assoziation von Vererbungsmodus mit klinischen Parametern und Überleben**

Eine Vielzahl von Genen und Umweltfaktoren tragen zu der komplexen Ätiologie des PC bei (62). Die Identifikation von Risikogenen, hat sich als sehr schwierig erwiesen, wobei die genetische Heterogenität des PC eines der Hauptprobleme darstellt (52). Aufgrund der genetischen Heterogenität des PC könnte die Bildung von homogeneren Untergruppen von Prostatakarzinompatienten bei der Suche nach Risikogenen von großem Nutzen sein. In vorliegender Studie wurde in einem Pilotprojekt nach dem Vererbungsmodus in zwei Untergruppen mtm und nm eingeteilt (Definition siehe Material und Methodik 2.2.2). Diese Unterteilung hatte das primäre Ziel in der Gruppe mtm Patienten mit einem Vererbungsmuster auf väterlicher Linie zu erfassen, um zu untersuchen, ob sich diese Gruppe von Patienten mit nm-Vererbungsmodus hinsichtlich Überleben und klinischen Parametern unterscheidet. Der Schwerpunkt vorliegender Studie lag somit auf dem Outcome der Gruppe mtm.

Auch in zwei vorhergehenden Studien von Xu et al (78) und Bailey et al (7) erfolgte eine Einteilung in „mtm“ und „nm“: Im Gegensatz zu vorliegender Studie hatten Xu et al und Bailey et al, das primäre Ziel in der Gruppe „nm“ Patienten mit einem X-gekoppelten Vererbungsmodus zu erfassen.

Im Jahr 1998 wiesen Xu et al (78) die Evidenz eines Suszeptibilitäts-Locus für das PC auf dem Chromosom X in der Region Xq27-q28 (=HPCX) in einer Studie mit insgesamt 360 amerikanischen, schwedischen und finnischen Familien und 1568 an PC erkrankten Familienmitgliedern nach. In 190 der Familien lag ein Vererbungsmodus „mtm“ vor; in 129 Familien konnte kein „mtm“ Vererbungsmodus (entspricht definitionsgemäß in etwa der Gruppe nm) nachgewiesen werden. Der Anteil von Patienten der Gruppe ohne „mtm“-Vererbungsmodus mit X-chromosomal gekoppeltem Vererbungsmodus betrug 19% und war somit höher als in der Gruppe „mtm“ (13%). Somit zeigte die Gruppe ohne „mtm“-Vererbungsmodus eine höhere Evidenz der X-chromosomalen Kopplung. Obwohl dieser Unterschied nicht

statistisch signifikant war, bestätigt dieser Trend die These des X-gekoppelten Vererbungsmodus in der Gruppe ohne „mtm“-Vererbungsmodus (78).

Fünf weitere Studien konnten daraufhin eine Genkopplung für das PC mit dem Locus Xq27-q28 nachweisen (46, 55, 10, 28, 1), wohingegen eine isländische Studie mit 84 Familien aus dem Jahr 2000 zu dem Ergebnis kam, dass der PC-Suszeptibilitäts-Locus Xq27-q28 nicht signifikant zu hereditärem Prostatakarzinomfällen in Island beiträgt (9).

Auch in einer aktuellen Studie von Bailey-Wilson et al (7) (2012) war es das Ziel zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen dem PC und einem X-chromosomalen Vererbungsmodus bzw. dem HPCX Locus (Xq27-q28) besteht und ob die nach dem Phänotyp Vererbungsmodus eingeteilten Gruppen „mtm“ und „nm“ eine unterschiedliche Evidenz hinsichtlich der X-chromosomalen Kopplung aufzeigen. Subgruppen wurden nicht nur durch den Phänotyp Vererbungsmodus, sondern auch durch die Carter Kriterien, das durchschnittliche Erkrankungsalter (<65 Jahre; ≥65 Jahre) und die Anzahl betroffener Angehöriger eingeteilt. Das Patientenkollektiv, bestehend aus 1324 Familien mit klinisch bestätigten hereditären Status, stammte aus dem „International Consortium for Prostate Cancer Genetics“, ein Projekt mit dem gemeinschaftlichen Bestreben von 11 Arbeitsgruppen weltweit Stammbäume von hereditär betroffenen Familien zu sammeln und so Genkopplungen für das PC zu bestätigen. Im Gegensatz zu Xu et al (78) hatten die 735 Familien der Gruppe „mtm“ (=non-X-linked) eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine X-chromosomale Kopplung, als die 104 Familien der Gruppe „nm“ (=X-linked). Für die Subgruppe von Familien mit 2-3 betroffenen Angehörigen und „mtm“-Vererbungsmodus wurde überraschenderweise die stärkste X-chromosomale Kopplung nachgewiesen. Insgesamt konnten die Ergebnisse von Bailey et al keine Bestätigung dafür liefern, dass HPCX eines der wesentlich für das PC verantwortlichen Genloci ist. Zudem deuten die Ergebnisse der Studie darauf hin, dass in den Familien nicht nur ein einzelner Suszeptibilitäts-Locus auf dem X-Chromosom für die Entstehung des PC verantwortlich war, sondern komplexe genetische Vererbungsmechanismen zugrunde lagen (7).

Bei Xu et al (78) wurde ein „mtm“ Vererbungsmodus definiert durch (1) die Kombination betroffener Vater und Sohn innerhalb einer Familie oder (2) dem Vorkommen von PC-Fällen nur auf der väterlichen Seite. Familien, die die Kriterien (1) und (2) nicht erfüllten, wurden als Familien ohne „mtm“-Vererbungsmodus klassifiziert. Die Definition vorliegender Studie (siehe Material und Methodik 2.2.2) und von Bailey et al (7) geht auf Xu et al (78) zurück und erweitert diese durch die Definition des nm-Vererbungsmodus: Sind außer dem Prostatakarzinompatient ausschließlich mütterliche Angehörige an einem PC erkrankt, wird die Familie der Gruppe nm zugeordnet. Sind sowohl Angehörige mütterlicherseits und väterlicherseits des Indexpatienten betroffen wird der Familie der Vererbungsmodus „mtm“ zugesprochen. In vorliegender Untersuchung wurde Patienten bei denen nicht bekannt war, ob der erkrankte Angehörige mütterlicherseits oder väterlicherseits einzuordnen war, der Vererbungsmodus „unklar“ zugeteilt. Im Gegensatz zu vorliegender Studie wurde bei Bailey et al (7) nur das Vorkommen von zwei Brüdern in einer Familie ohne weitere mütterliche und väterliche Angehörige als „unklarer Vererbungsmodus“ definiert. Zwei an PC erkrankte Brüder erhielten in vorliegender Studie den Status nm. Da zwei an PC erkrankte Brüder in vorliegender Studie den Status nm erhalten und in diesem Fall nicht mit höherer Wahrscheinlichkeit ein X-gekoppelter Vererbungsmodus angenommen werden kann, ist die Gruppe nm in vorliegender Studie nicht mit der Gruppe X-linked bzw. „nm“ von Bailey et al gleichzusetzen.

Zusammenfassend liegt der Schwerpunkt von Xu et al (78) und Bailey et al (7) auf Patienten mit nm und X-gekoppelten Vererbungsmodus, in vorliegender Studie hingegen auf der Patientengruppe mit mtm-Vererbungsmodus entsprechend einem Vererbungsmuster auf väterlicher Linie. Trotz dieser unterschiedlichen Grundgedanken ist die Definition der Gruppen „nm“ und „mtm“ in vorliegender Studie und Bailey et al nahezu deckungsgleich und als eine Erweiterung der Definition von Xu et al anzusehen.

In vorliegender Studie wurde die Assoziation des Vererbungsmodus mit klinischen Parametern, familienanamnestischen Charakteristika und Überleben untersucht, um zu hinterfragen inwieweit sich die Gruppen mtm und nm diesbezüglich unterscheiden. Sowohl für das biochemisch-progressfreie und PC-spezifische

Überleben, als auch im Gesamtüberleben unterschieden sich die 10 Jahres- (95% vs. 95%) und 15 Jahres-Überlebensraten (85% vs. 84%) der Subgruppen mtm und nm nicht signifikant.

Patienten mit einem mtm Vererbungsmodus hatten häufiger eine FFH (13.9% vs. 8.7%), häufiger >2 betroffene Angehörige (38.6% vs. 23.3%), häufiger einen hereditären Status (30.7% vs. 15.7%) und ein niedrigeres Erkrankungsalter (medianes Alter bei Diagnose 63.0 Jahre vs. 64.0 Jahre) als Patienten mit einem nm-Vererbungsmodus.

In einer deutschen Vorgänger-Studie von Paiss et al (53) (2003) wurden die klinischen Parameter PSA-Wert bei Diagnose, Grading, TNM-Stadium und das biochemisch-progressfreie Überleben von 463 Patienten mit familiären PC nach RPE untersucht. Hierzu wurden die Studienteilnehmer in die Subgruppen mtm (205) und nm (258) eingeteilt. Das Patientenkollektiv stammte aus der gleichen Datenbank „familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“, wie das der vorliegenden Arbeit. Allerdings stand die Datenbank zum Zeitpunkt der Studie von Paiss et al noch in ihren Anfängen und umfasste dementsprechend weniger Patienten, die hauptsächlich von Urologischen Kliniken im Süden Deutschlands rekrutiert wurden. Während sich bezüglich des PSA-Wertes bei Diagnose, Grading und TNM-Stadium keine Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen mtm und nm zeigten, erkrankten Patienten der Gruppe mtm deutlich früher an einem PC (mittleres Erkrankungsalter mtm 61.4 Jahre vs. nm 62.8 Jahre). Auch in vorliegender Studie erkrankten die Patienten der Gruppe mtm etwa eineinhalb Jahre früher als Patienten der Gruppe nm (mittleres Erkrankungsalter mtm 62.2 Jahre vs. nm 63.8 Jahre). Wie in vorliegender Arbeit unterschieden sich die beiden Gruppe bezüglich biochemisch-progressfreien Überleben und Todesraten nicht signifikant. Da das mediane Follow-up bei Paiss et al viel geringer war als in vorliegender Studie, konnten nur die 5 Jahresraten für das biochemisch-progressfreie Überleben berichtet werden (53).

Patienten der Gruppe mtm hatten im Vergleich zur Gruppe nm doppelt so häufig einen hereditären Status (30.7% vs. 15.7%).

Aufgrund der Definition des Vererbungsmodus mtm und der Definition des hereditären Status durch die John-Hopkins-Kriterien beinhaltet die Gruppe mit mtm-Vererbungsmodus (n=1454) deutlich mehr hereditär betroffene Patienten (n=447) als

die Gruppe nm (n=180 von n=1148). Um der Gruppe mit mtm-Vererbungsmodus zugeordnet zu werden, muss die Kombination an PC erkrankter Vater und Sohn bestehen oder andere Angehörige der väterlichen Seite betroffen sein (siehe Material und Methoden 2.2.2). Die Definition des hereditären Status durch die John-Hopkins-Kriterien (siehe Material und Methoden 2.2.2) beinhaltet diese für den mtm-Vererbungsmodus entscheidende Kombination von erkranktem Vater und Sohn: Mindestens drei Betroffene in drei aufeinander folgenden Generationen (z.B. mütterlicher oder väterlicher Großvater + Vater + Sohn), mindestens drei erkrankte ersten Grades (z.B. Vater + zwei Söhne) oder zwei Verwandte ersten Grades mit Erkrankungsalter  $\leq 55$  Jahre (z.B. Vater+Sohn mit Erkrankungsalter  $\leq 55$  Jahre) müssen vorhanden sein, um den Status hereditär zu erhalten. Aufgrund der Aufnahmekriterien vorliegender Studie, die beinhalten, dass mindestens ein erstgradiger Angehöriger des Indexpatienten erkrankt sein muss (siehe Material und Methoden 2.4), gibt es nur zwei mögliche Kombinationen, um sowohl die Kriterien für einen nm-Vererbungsmodus als auch den Status hereditär zu erfüllen: Lediglich die Kombination zwei betroffene Brüder  $\leq 55$  Jahre und die über drei Generationen greifende Kombination Indexpatient + Bruder + mütterlicher Onkel + mütterlicher Großvater erfüllen sowohl die Kriterien zur Aufnahme in vorliegende Studie (einen erstgradig erkrankten Angehörigen), als auch die Kriterien für den hereditären Status und den Vererbungsmodus nm.

Die zuletzt genannten zwei Kombinationen (2 Brüder  $\leq 55$  Jahre; Indexpatient + Bruder + mütterlicher Onkel + mütterlicher Großvater) kommen eher seltener vor, als die Kombination Großvater + Vater + Sohn betroffen oder Vater + zwei Söhne betroffen. Dieser Aspekt erklärt, warum Patienten vorliegender Studie mit mtm-Vererbungsmodus doppelt so oft einen hereditären Status hatten, als Patienten mit nm-Vererbungsmodus.

#### 4.4 Resümee und Ausblick

Die Ergebnisse aus der hier vorliegenden Arbeit, geben Grund zur Annahme, dass die familienanamnestischen Charakteristika fatal family history und Vererbungsmodus nicht als Prädiktoren für das Überleben eines Prostatakarzinompatienten herangezogen werden können.

Eine Limitation vorliegender Untersuchung ist, dass das Patientenkollektiv dieser Studie nicht repräsentativ für die Gesamtheit aller Prostatakarzinompatienten in Deutschland ist. Aufnahmebedingung für Patienten in die vorliegende Studie war eine RPE als Behandlungsmethode der Wahl. Da eine RPE in der Regel nur bei Patienten mit lokal begrenzten Tumoren durchgeführt wird, liegt hier eine Form der Selektion vor. Auch die Patientenrekrutierung des Projektes „familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ (siehe Material und Methodik 2.2) selbst stellt eine Selektion dar: Die Motivation eines Patienten sich an einer Studie zu beteiligen, könnte mit einer höheren Bereitschaft an Screening Untersuchungen teilzunehmen, korrelieren. Um diese Art von Selektion zu überprüfen, müssten epidemiologische Studien zu Screening-Einstellungen durchgeführt werden. Durch ein nationales, flächendeckendes Krebsregister, wie es in Schweden existiert, könnte diese Problematik vermieden werden. Da in Deutschland kein nationales Krebsregister vorhanden ist, bietet das Projekt „familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ eine einzigartige Möglichkeit, trotzdem ein deutsches, nationales Kollektiv von Prostatakarzinompatienten zu untersuchen. Viele in dieser Arbeit zitierten Studien evaluierten ein Patientenkollektiv, das in derselben Klinik behandelt wurde. In einer Vielzahl von Studien sind diese Kliniken führende Zentren und die Patienten werden von einem auf dem Gebiet des PC erfahrenen und spezialisierten Chirurgen operiert, was zu einer besseren Prognose eines Patienten beitragen könnte. In vorliegender Studie wurden 2883 Patienten, die deutschlandweit an unterschiedlichen Kliniken behandelt wurden, mit eingeschlossen. Dieser Aspekt birgt wiederum den Nachteil, dass viele unterschiedliche Pathologen an verschiedenen Instituten die Prostatektomiepräparate histologisch beurteilten. Somit ist zu berücksichtigen, dass der Gleason Score einer gewissen Interbeurteilervariabilität unterliegt.

Ein Vorteil vorliegender Studie ist, dass die auf die in Deutschland weit verbreitete PSA-Wert-Bestimmung zurückzuführende Form von Bias durch den Ausschluss von

sporadischen Patienten, umgangen wurde: Männer mit positiver Familienanamnese könnten eine erhöhte Achtsamkeit mit sich bringen und somit auch eine erhöhte Teilnahmebereitschaft und Compliance in Bezug auf PSA-Screening haben, als sporadische Patienten. Dies würde zu einer Vorverlagerung der Diagnose und somit zu einem längeren Überleben von familiär betroffenen Patienten führen. Diese Art von Bias zwischen familiär und sporadisch betroffenen Patienten ist in vorliegender Studie nicht von Relevanz, da alle Studienteilnehmer einen familiären oder hereditären Status haben. Um zu überprüfen, ob diese Form von Bias mit den Überlebensraten von Prostatakarzinompatienten mit einer FFH assoziiert ist, sind epidemiologische Studien, die das Screening Verhalten zwischen Patienten mit NFFH und FFH vergleichen, zu fordern.

Eine weitere Limitation vorliegender Studie ist die Definition der Gruppe NFFH. Familienanamnestische Charakteristika, wie eine „FFH“ könnten in vorliegender Studie nicht zur Einteilung einer Subgruppe mit einer schlechteren Prognose bezüglich des Überlebens dienen. Die Definition der Gruppe NFFH in vorliegender Arbeit könnte entscheidend zu diesen Ergebnissen beigetragen haben. Interessant für zukünftige Studien mithilfe der Datenbank „familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ wäre eine stringenterer Definition der Gruppe „NFFH“ bei gleichem Studiendesign. Patienten sollten nur der Gruppe „NFFH“ zugeteilt werden, wenn der/die an PC erkrankte/n Angehöriger/en nicht am PC, sondern an einer anderen Todesursache verstorben ist/sind. Wenn der an PC erkrankte Angehörige eines Patienten noch am Leben ist, kann der Patient weder der Gruppe „FFH“, noch der Gruppe „NFFH“ zugeordnet werden, da nicht sicher gesagt werden kann, ob der Angehörige an seinem PC versterben wird oder an einer anderen Todesursache. Ein Studiendesign mit dieser stringenteren Definition der Gruppe „NFFH“, angewendet auf die Datenbank vorliegender Studie, würde ein sehr kleines Patientenkollektiv ergeben. Da sich mit der stringenteren Gruppeneinteilung Unterschiede im Überleben zwischen den Gruppen FFH und NFFH ergeben könnten, wäre ein Update vorliegender Studie mit erläuterter strengerer Definition der Gruppe „NFFH“ trotz eines kleineren Patientenkollektives von großem Interesse.

Bisher ist kein genetischer Test zur Risiko-Abschätzung eines Mannes an einem PC zu erkranken oder molekulare, genetische Parameter, die eine Aussage über die

Prognose eines Patienten zulassen, bekannt. Die Wichtigkeit der Fragestellung vorliegender Arbeit beruht darauf, dass Urologen sich bei der Beratung und Risikoabschätzung von Prostatakarzinompatienten auf epidemiologische Merkmale und klinische Parameter berufen. Für die Prognose und zur Abschätzung des Verlaufes eines PC konnten bisher nur klinische Parameter wie Gleason-Score und TNM-Stadium, jedoch keine sicheren epidemiologischen Merkmale identifiziert werden. In vorliegender Studie zeigte sich, dass die familienanamnestische Charakteristika fatal family history und male-to-male Vererbungsmodus keinen Einfluss auf das Überleben hatten und somit nicht als Verlaufsprädiktoren gesehen werden können. Prostatakarzinompatienten mit einer fatal family history und einem mtm-Vererbungsmodus können von ihrem behandelnden Urologen dahingehend beraten werden, dass sie kein erhöhtes Risiko an ihrem PC zu versterben haben. Es muss weiterhin nach epidemiologischen Merkmalen, die zuverlässige Prädiktoren für einen aggressiveren Verlauf eines Prostatakarzinoms sein könnten, gesucht werden.

In Anbetracht der geringen Anzahl veröffentlichter Studien zu der Fragestellung vorliegender Arbeit, sind weitere Studien mit großen Patientenkollektiven zu fordern, die Überlebensraten von Prostatakarzinompatienten in Abhängigkeit von einer „fatal family history“ und dem Vererbungsmodus, untersuchen.

## 5. Zusammenfassung

In Deutschland ist das Prostatakarzinom derzeit die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Die Bestimmung des prostataspezifischen Antigen-Wertes ermöglicht die Diagnose eines Prostatakarzinoms in frühen Tumorstadien. Da eine zuverlässige Unterscheidung zwischen insignifikantem und letal verlaufendem Prostatakarzinom derzeit nicht sicher möglich ist, sind hohe Überdiagnose- und Überbehandlungsraten die Folge der Bestimmung des prostataspezifischen-Antigens. Vor diesem Hintergrund stellt sich die naheliegende Frage, ob epidemiologische Charakteristika existieren, die einen aggressiven Verlauf eines Prostatakarzinoms voraussagen können. Der Einfluss des familiären Status auf Mortalität und Überlebensraten ist in einer Vielzahl von Studien untersucht worden und wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Neben genetischen Merkmalen wird weiterhin nach epidemiologischen Charakteristika gesucht, die als Prädiktoren hinsichtlich des Überlebens von Prostatakarzinompatienten, gesehen werden können.

Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es, die Wertigkeit einer fatal family history und des Vererbungsmodus als Prädiktor für das Überleben von Prostatakarzinompatienten in einem deutschlandweiten Patientenkollektiv zu bestimmen. Insgesamt wurden 2883 Patienten nach radikaler Prostatektomie mit mindestens einem erstgradigen an Prostatakarzinom erkrankten Angehörigen aus der deutschlandweiten Datenbank „familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ in die Studie eingeschlossen. Dieses Kollektiv wurde nach (1) Familienanamnese (fatal versus nonfatal) und (2) Vererbungsmodus (male-to-male versus no male-to-male) in Untergruppen eingeteilt. Eine fatal family history wurde durch mindestens einen erstgradigen und/oder einen zweitgradigen an Prostatakarzinom verstorbenen Angehörigen, definiert. Zwischen zwei Vererbungsmodi wurde in vorliegender Arbeit unterschieden: Male-to-male bedeutet, dass eine Vererbung des Prostatakarzinoms auf väterlicher Linie angenommen wird (z. B. Kombination an PC erkrankter Vater und Sohn). Ist dies nicht der Fall und sind ausschließlich Angehörige mütterlicherseits erkrankt liegt ein no male-to-male-Vererbungsmodus vor. Für jedes dieser epidemiologischen Merkmale wurde das progressfreie, das karzinomspezifische und das Gesamtüberleben nach der Methode von Kaplan und Meier bestimmt. Anschließend wurden die Subgruppen mit Hilfe der proportionalen

Hazard Regression untereinander verglichen und die Hazard Ratio und p-Wert berechnet.

Patienten mit einer fatal family history unterschieden sich hinsichtlich progressfreien Überleben (Hazard Ratio=0.96; p-Wert=0.695), Gesamtüberleben (Hazard Ratio=1.13; p-Wert=0.506) und karzinomspezifischen Überleben (Hazard Ratio=0.92; p-Wert=0.788) nicht signifikant von Patienten mit einer nonfatal family history. Progressfreies Überleben (Hazard Ratio=1.02; p-Wert=0.736), Gesamtüberleben (Hazard Ratio=0.94; p-Wert=0.681) und karzinomspezifisches Überleben (Hazard Ratio=0.88; p-Wert=0.561) von Patienten mit einem male-to-male Vererbungsmodus unterschieden sich nicht signifikant von Patienten mit einem no male-to-male Vererbungsmodus. Die Ergebnisse aus der hier vorliegenden Arbeit, geben Grund zur Annahme, dass die familienanamnestischen Charakteristika fatal family history und Vererbungsmodus nicht als Prädiktoren für das Überleben eines Prostatakarzinompatienten herangezogen werden können.

Bezüglich familienanamnestischer Charakteristika und klinischer Parametern, wie Organbegrenzung und Alter bei Diagnose unterschieden sich die durch Vererbungsmodus und fatal family history eingeteilten Gruppen. Patienten mit einer fatal family history hatten seltener organbegrenzte Tumoren (60.6% vs. 67.1%), häufiger einen male-to-male-Vererbungsmodus (66.9% vs. 54.4%), häufiger einen hereditären Status (53.2% vs. 18.6%), häufiger >2 betroffene Angehörige (67.3% vs. 25.9%) und ein niedrigeres Erkrankungsalter (medianes Alter bei Diagnose 62.5 Jahre vs. 63.6 Jahre) als Patienten mit einer nonfatal family history. Patienten mit einem male-to-male Vererbungsmodus hatten häufiger eine fatal family history (13.9% vs. 8.7%), häufiger >2 betroffene Angehörige (38.6% vs. 23.3%), häufiger einen hereditären Status (30.7% vs. 15.7%) und ein niedrigeres Erkrankungsalter (medianes Alter bei Diagnose 63.0 Jahre vs. 64.0 Jahre) als Patienten mit einem no male-to-male-Vererbungsmodus.

Prostatakarzinompatienten mit einer fatal family history und einem mtm-Vererbungsmodus können von ihrem behandelnden Urologen dahingehend beraten werden, dass sie kein erhöhtes Risiko an ihrem PC zu versterben haben. Es muss weiterhin nach epidemiologischen Merkmalen, die Prädiktoren für einen aggressiveren Verlauf eines Prostatakarzinoms sind, gesucht werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Agalliu I, Leanza SM, Smith L, Trent JM, Carpten JD, Bailey-Wilson JE, Burk RD (2010) Contribution of HPC1 (RNASEL) and HPCX variants to prostate cancer in a founder population. *Prostate* 70:1716-1727.
2. Albright LA, Schwab A, Camp NJ, Farnham JS, Thomas A (2005) Population-based risk assessment for other cancers in relatives of hereditary prostate cancer (HPC) cases. *Prostate* 64:347-355.
3. Amundadottir LT, Thorvaldsson S, Gudbjartsson DF, Sulem P, Kristjansson K, Arnason S, Gulcher JR, Bjornsson J, Kong A, Thorsteinsdottir U, Stefansson K (2004) Cancer as a complex phenotype: pattern of cancer distribution within and beyond the nuclear family. *PLoS Med* 1:28.
4. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD (2009) Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *New England Journal of Medicine* 360:1310-1319.
5. Aprikian AG, Bazinet M, Plante M, Meshref A, Trudel C, Aronson S, Nachabe M, Peloquin F, Dessureault J, Narod S, et al. (1995) Family history and the risk of prostatic carcinoma in a high risk group of urological patients. *J Urol* 154:404-406.
6. Aus G, Robinson D, Rosell J, Sandblom G, Varenhorst E (2005) Survival in prostate carcinoma--outcomes from a prospective, population-based cohort of 8887 men with up to 15 years of follow-up: results from three countries in the population-based National Prostate Cancer Registry of Sweden. *Cancer* 103:943-951.
7. Bailey-Wilson JE, Childs EJ, Cropp CD, Schaid DJ, Xu J, Camp NJ, Cannon-Albright LA, Farnham JM, George A, Powell I, Carpten JD, Giles GG, Hopper JL, Severi G, English DR, Foulkes WD, Maehle L, Moller P, Eeles R, Easton D, Guy M, Edwards S, Badzioch MD, Whittemore AS, Oakley-Girvan I, Hsieh CL, Dimitrov L, Stanford JL, Karyadi DM, Deutsch K, McIntosh L, Ostrander EA, Wiley KE, Isaacs

SD, Walsh PC, Thibodeau SN, McDonnell SK, Hebring S, Lange EM, Cooney KA, Tammela T, Schleutker J, Maier C, Bochum S, Hoegel J, Gronberg H, Wiklund F, Emanuelsson M, Cancel-Tassin G, Valeri A, Cussenot O, Isaacs WB (2012) Analysis of Xq27-28 linkage in the international consortium for prostate cancer genetics (ICPCG) families. *BMC Med Genet* 13:1471-2350.

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

9. Bergthorsson JT, Johannesdottir G, Arason A, Benediktsdottir KR, Agnarsson BA, Bailey-Wilson JE, Gillanders E, Smith J, Trent J, Barkardottir RB (2000) Analysis of HPC1, HPCX, and PCaP in Icelandic hereditary prostate cancer. *Hum Genet* 107:372-375.

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

11. Bostwick DG (1994) Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Pathol* 18:796-803.

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

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

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

15. Brandt A, Sundquist J, Hemminki K (2012) Risk for incident and fatal prostate cancer in men with a family history of any incident and fatal cancer. *Ann Oncol* 23:251-256.
16. Bratt O, Damber JE, Emanuelsson M, Gronberg H (2002) Hereditary prostate cancer: clinical characteristics and survival. *J Urol* 167:2423-2426.
17. Bratt O, Kristoffersson U, Lundgren R, Olsson H (1999) Familial and hereditary prostate cancer in southern Sweden. A population-based case-control study. *Eur J Cancer* 35:272-277.
18. Bruner DW, Moore D, Parlanti A, Dorgan J, Engstrom P (2003) Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 107:797-803.
19. Burchardt M, Engers R, Muller M, Burchardt T, Willers R, Epstein JI, Ackermann R, Gabbert HE, de la Taille A, Rubin MA (2008) Interobserver reproducibility of Gleason grading: evaluation using prostate cancer tissue microarrays. *J Cancer Res Clin Oncol* 134:1071-1078.
20. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC (1993) Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 150:797-802.
21. Chalfin HJ, Dinizo M, Trock BJ, Feng Z, Partin AW, Walsh PC, Humphreys E, Han M (2012) Impact of surgical margin status on prostate-cancer-specific mortality. *BJU Int* 12.
22. Chornokur G, Dalton K, Borysova ME, Kumar NB (2011) Disparities at presentation, diagnosis, treatment, and survival in African American men, affected by prostate cancer. *Prostate* 71:985-997.
23. Cohen MS, Hanley RS, Kurteva T, Ruthazer R, Silverman ML, Sorcini A, Hamawy K, Roth RA, Tuerk I, Libertino JA (2008) Comparing the Gleason prostate

biopsy and Gleason prostatectomy grading system: the Lahey Clinic Medical Center experience and an international meta-analysis. *Eur Urol* 54:371-381.

24. Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR (1997) Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *J Urol* 157:559-562.

25. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, Chen MH, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A, Richie JP (2002) Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer* 95:281-286.

26. Duffy SW, Tabar L, Olsen AH, Vitak B, Allgood PC, Chen TH, Yen AM, Smith RA (2010) Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen* 17:25-30.

27. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, Feng Z, Wood DP, Eastham JA, Yossepowitch O, Rabah DM, Kattan MW, Yu C, Klein EA, Stephenson AJ (2011) Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol* 185:869-875.

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

29. Gleason DF, Mellinger GT (1974) Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 111:58-64.

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

31. Gonzalgo ML, Bastian PJ, Mangold LA, Trock BJ, Epstein JI, Walsh PC, Partin AW (2006) Relationship between primary Gleason pattern on needle biopsy and clinicopathologic outcomes among men with Gleason score 7 adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 67:115-119.
32. Gronberg H, Damber L, Tavelin B, Damber JE (1998) No difference in survival between sporadic, familial and hereditary prostate cancer. *Br J Urol* 82:564-567.
33. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC (2001) Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 28:555-565.
34. Hemminki K, Ji J, Forsti A, Sundquist J, Lenner P (2008) Concordance of survival in family members with prostate cancer. *J Clin Oncol* 26:1705-1709.
35. Hemminki K, Li X, Pina K, Granstrom C, Vaittinen P (2001) The nation-wide Swedish family-cancer database--updated structure and familial rates. *Acta Oncol* 40:772-777.
36. Hemminki K, Sundquist J, Brandt A (2011) Familial mortality and familial incidence in cancer. *J Clin Oncol* 29:712-718.
37. Herkommer K, Paiss T, Merz M, Gschwend JE, Kron M (2006) [Association of a positive family history with histopathology and clinical course in early-onset prostate cancer]. *Urologe A* 45:1532-1539.
38. Herkommer K, Schmidt C, Gschwend JE (2011) [Ten years national research project "familial prostate cancer": problems in identifying risk families]. *Urologe A* 50:813-820.
39. Isbarn H, Wanner M, Salomon G, Steuber T, Schlomm T, Kollermann J, Sauter G, Haese A, Heinzer H, Huland H, Graefen M (2010) Long-term data on the survival

of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. *BJU Int* 106:37-43.

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

41. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S (2012) Krebs in Deutschland Häufigkeiten und Trends ; eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin: Robert Koch-Inst.

42. Klein EA

[http://www.uptodate.com.eaccess.ub.tum.de/contents/prostate-cancer-risk-stratification-other-prognostic-factors-and-predictive-tools?source=see\\_link&anchor=H11494930#H11494930](http://www.uptodate.com.eaccess.ub.tum.de/contents/prostate-cancer-risk-stratification-other-prognostic-factors-and-predictive-tools?source=see_link&anchor=H11494930#H11494930).

Stand: 23.08.2012

43. Klotz L (2011) Active surveillance for prostate cancer: a review. *Arch Esp Urol* 64:806-814.

44. Koontz BF, Tsivian M, Mouraviev V, Sun L, Vujaskovic Z, Moul J, Lee WR (2012) Impact of primary Gleason grade on risk stratification for Gleason score 7 prostate cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:200-203.

45. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD (2006) Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 18.

46. Lange EM, Chen H, Brierley K, Perrone EE, Bock CH, Gillanders E, Ray ME, Cooney KA (1999) Linkage analysis of 153 prostate cancer families over a 30-cM region containing the putative susceptibility locus HPCX. *Clin Cancer Res* 5:4013-4020.

47. Lewinshtein D, Teng B, Valencia A, Gibbons R, Porter CR (2012) The association between pre-operative PSA and prostate cancer-specific mortality in patients with long-term follow-up after radical prostatectomy. *Prostate* 72:24-29.
48. Miller SM, Diefenbach MA, Kruus LK, Watkins-Bruner D, Hanks GE, Engstrom PF (2001) Psychological and screening profiles of first-degree relatives of prostate cancer patients. *J Behav Med* 24:247-258.
49. Morganti G, Gianferrari L, Cresseri A, Arrigoni G, Lovati G (1956) [Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate]. *Acta Genet Stat Med* 6:304-305.
50. Moyer VA, AobotUSPSTF (2012) Screening for prostate cancer: u.s. Preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 157:1-44.
51. Narain V, Tiguert R, Banerjee M, Grignon D, Wood DP, Powell IJ (2001) Biochemical recurrence after radical prostatectomy in black and white American men with a positive or negative family history of prostate cancer. *J Urol* 165:474-477.
52. Ostrander EA, Stanford JL (2000) Genetics of prostate cancer: too many loci, too few genes. *Am J Hum Genet* 67:1367-1375.
53. Paiss T, Herkommer K, Bock B, Heinz H, Vogel W, Kron M, Kuefer R, Hautmann RE, Gschwend JE (2003) Association between the clinical presentation and epidemiological features of familial prostate cancer in patients selected for radical prostatectomy. *Eur Urol* 43:615-621.
54. Pakkanen S, Kujala PM, Ha N, Matikainen MP, Schleutker J, Tammela TL (2012) Clinical and histopathological characteristics of familial prostate cancer in Finland. *BJU Int* 109:557-563.
55. Peters MA, Jarvik GP, Janer M, Chakrabarti L, Kolb S, Goode EL, Gibbs M, DuBois CC, Schuster EF, Hood L, Ostrander EA, Stanford JL (2001) Genetic linkage analysis of prostate cancer families to Xq27-28. *Hum Hered* 51:107-113.

56. Powell IJ, Meyskens FL, Jr. (2001) African American men and hereditary/familial prostate cancer: Intermediate-risk populations for chemoprevention trials. *Urology* 57:178-181.
57. Risbridger GP, Davis ID, Birrell SN, Tilley WD (2010) Breast and prostate cancer: more similar than different. *Nat Rev Cancer* 10:205-212.
58. Rodriguez C, Calle EE, Miracle-McMahill HL, Tatham LM, Wingo PA, Thun MJ, Heath CW, Jr. (1997) Family history and risk of fatal prostate cancer. *Epidemiology* 8:653-657.
59. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ (2004) Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 172:910-914.
60. Roehl KA, Loeb S, Antenor JA, Corbin N, Catalona WJ (2006) Characteristics of patients with familial versus sporadic prostate cancer. *J Urol* 176:2438-2442.
61. Roupret M, Fromont G, Bitker MO, Gattegno B, Vallancien G, Cussenot O (2006) Outcome after radical prostatectomy in young men with or without a family history of prostate cancer. *Urology* 67:1028-1032.
62. Schaid DJ (2004) The complex genetic epidemiology of prostate cancer. *Hum Mol Genet* 28.
63. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A (2009) Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *New England Journal of Medicine* 360:1320-1328.
64. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Páez A, Määttänen L,

Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman U-H, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A (2012) Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up. *New England Journal of Medicine* 366:981-990.

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

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

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

68. Stav K, Judith S, Merald H, Leibovici D, Lindner A, Zisman A (2007) Does prostate biopsy Gleason score accurately express the biologic features of prostate cancer? *Urol Oncol* 25:383-386.

69. Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, Epstein JI (1997) Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol* 21:566-576.

70. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC (1990) Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 17:337-347.

71. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Yossepowitch O, Vickers AJ, Klein EA, Wood DP, Scardino PT (2009) Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 27:4300-4305.

72. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Dotan ZA, DiBlasio CJ, Reuther A, Klein EA, Kattan MW (2005) Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 23:7005-7012.
73. Tabar L, Vitak B, Chen TH, Yen AM, Cohen A, Tot T, Chiu SY, Chen SL, Fann JC, Rosell J, Fohlin H, Smith RA, Duffy SW (2011) Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 260:658-663.
74. Vaittinen P, Hemminki K (1999) Familial cancer risks in offspring from discordant parental cancers. *Int J Cancer* 81:12-19.
75. Valeri A, Azzouzi R, Drelon E, Delannoy A, Mangin P, Fournier G, Berthon P, Cussenot O (2000) Early-onset hereditary prostate cancer is not associated with specific clinical and biological features. *Prostate* 45:66-71.
76. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, Gingrich JR, Wei JT, Gilhooly P, Grob BM, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Sharifi R, Blank W, Pandya P, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T (2012) Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 367:203-213.
77. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, Brooks DD, Dash C, Guessous I, Andrews K, DeSantis C, Smith RA (2010) American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin* 60:70-98.
78. Xu J, Meyers D, Freije D, Isaacs S, Wiley K, Nusskern D, Ewing C, Wilkens E, Bujnovszky P, Bova GS, Walsh P, Isaacs W, Schleutker J, Matikainen M, Tammela T, Visakorpi T, Kallioniemi OP, Berry R, Schaid D, French A, McDonnell S, Schroeder J, Blute M, Thibodeau S, Gronberg H, Emanuelsson M, Damber JE, Bergh A, Jonsson BA, Smith J, Bailey-Wilson J, Carpten J, Stephan D, Gillanders E, Amundson I, Kainu T, Freas-Lutz D, Baffoe-Bonnie A, Van Aucken A, Sood R,

Collins F, Brownstein M, Trent J (1998) Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet* 20:175-179.

79. Yossepowitch O, Eggener SE, Serio AM, Carver BS, Bianco FJ, Jr., Scardino PT, Eastham JA (2008) Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 53:950-959.

## 7. Danksagung

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

Meinen größten Dank möchte ich meiner Doktormutter, Frau PD Dr. Herkommer, die als Leiterin des Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ meine Doktorarbeit betreut hat, aussprechen. Es war mir eine große Freude an diesem für mich sehr eindrucksvollen, spannenden und außergewöhnlichen Projekt mitwirken zu dürfen. Ich bedanke mich bei Frau PD Dr. Herkommer für die Bereitstellung des sehr interessanten Themas und für ihre konstruktiven Anregungen zur Verbesserung meiner Arbeit. Von Anfang an stand Sie mir mit großer Mühe, Geduld, großem zeitlichem Aufwand und fachlicher Kompetenz zur Seite. Durch die sehr angenehme Zusammenarbeit, die regelmäßigen Gespräche und Treffen, konnte ich jedes Mal neue Motivation schöpfen und fühlte mich durch Ihre Betreuung ausgesprochen gut aufgehoben. Ohne Ihren persönlichen Einsatz wäre nicht daran zu denken gewesen meine Dissertation im anberaumten Zeitraum fertig zu stellen.

Besonders danken möchte ich Frau Professor Dr. Kron und Frau Sander für ihr großes Engagement hinsichtlich der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

Helga Schulwitz und Melanie Niedermeier danke ich für den täglichen organisatorischen Beistand und die Unterstützung bei Computerfragen. Durch ihren sehr freundlichen und zuvorkommenden Umgang fühlte ich mich an meinem Arbeitsplatz sehr wohl.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Patienten und Angehörigen, die sich die Mühe gemacht haben an dem Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ teilzunehmen und regelmäßig Fragebögen ausfüllten und ihre Daten bereitstellten. Vielen Dank an alle Kolleginnen und Kollegen urologischer Kliniken bzw. Arztpraxen für das Ausfüllen von Fragebögen und das Zuschicken von klinischen Daten. Ohne die Mithilfe der Patienten und Kolleginnen und Kollegen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.