Abteilung Urologie und Kinderurologie der Universität Ulm
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. R. E. Hautmann

Einfluss des familiären Status auf Histologie und klinischen Verlauf beim frühen Prostatakarzinom

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Michael Merz
Biberach an der Riß
2005

Amtierender Dekan:	Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin
1. Berichterstatter:	PD Dr. Thomas Paiss
2. Berichterstatter:	PD Dr. Martina Kron
Tag der Promotion:	19. Januar 2006

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	5
1	Einleitung	6
2	Material und Methodik	12
2.1	Projekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“	12
2.2	Patientenrekrutierung	12
2.2.1	Einteilung der Indexpatienten	13
2.3	Kollektiv	13
2.4	Klinische Daten	14
2.4.1	Diagnose	14
2.4.2	Prostataspezifisches Antigen	15
2.4.3	TNM-Klassifikation	15
2.4.4	Grading	17
2.4.5	Gleason-Score	17
2.4.6	Follow-up	18
2.5	Datenerfassung	18
2.6	Statistik	18
2.7	Datenschutzerklärung	19
3	Ergebnisse	20
3.1	Klinische Parameter bei Diagnose	20
3.2	Therapie des Prostatakarzinoms	21
3.3	Histopathologische Untersuchungsergebnisse	21
3.3.1	Tumorstadien nach TNM-Klassifikation 1997	21
3.3.2	Grad der Tumordifferenzierung	23
3.4	Assoziationen zwischen klinischen Parametern und einer positiven Familienanamnese	25
3.5	Progressfreie Überlebenswahrscheinlichkeit	28

4	Diskussion	30
4.1	Klinische Parameter	30
4.2	Nachbeobachtungszeit	43
5	Zusammenfassung	48
6	Literaturverzeichnis	50
7	Anhang	55
7.1	Ersterhebungsbogen	55
7.2	Nachsorgebogen	57
8	Danksagung	58
9	Lebenslauf	59

Abkürzungsverzeichnis

DRU	Digito-rektale Untersuchung
G	Grading
KI	Konfidenzintervall
M-Stadium	Vorliegen von Fernmetastasen
NED	No Evidence of Disease
PCA	Prostatakarzinom
pN-Stadium	Lymphknotenstatus nach histopathologischer Untersuchung
PSA	Prostataspezifisches Antigen
pT-Stadium	Tumorstadium nach histopathologischer Untersuchung
RR	Relatives Risiko
TNM	T (Tumor), N (Nodulus), M (Metastase)
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata

1 Einleitung

In Deutschland ist das Prostatakarzinom die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Aktuell erkranken nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes in Berlin rund 40.600 Männer neu an Prostatakrebs [6]. Die Mortalität des Prostatakarzinoms liegt bundesweit mit 10% an dritter Stelle hinter dem Bronchialkarzinom mit 27% und dem Darmkrebs mit 12%.

Im europäischen Vergleich liegen die in Deutschland ermittelten Erkrankungsraten im oberen Drittel. Die höchsten Prostatakarzinom-Inzidenzraten weisen Finnland, Schweden und Belgien auf. Die südeuropäischen Länder wie Griechenland, Spanien und Italien haben die niedrigsten Erkrankungsraten.

Das durchschnittliche Erkrankungsalter beim Prostatakarzinom liegt bei 71 Jahren. Fünf Jahre darunter wird das mittlere Erkrankungsalter für Krebs insgesamt in Deutschland angegeben. Die altersspezifische Inzidenz des Prostatakarzinoms liegt vor dem 55. Lebensjahr bei 0,05% [6]. Das Prostatakarzinom ist in den meisten Fällen eine Erkrankung älterer Männer. Mit Hilfe laborchemischer (PSA – Prostataspezifisches Antigen) und histologischer (Biopsien) Diagnostik, Vorsorgeuntersuchungen und verbesserter Aufklärung der Bevölkerung, wird das Prostatakarzinom immer früher diagnostiziert. Dadurch steigt der Anteil organbegrenzter, klinisch symptomloser Prostatakarzinome an. Darüber hinaus werden immer mehr und immer jüngere Patienten erfasst [6,22]. Auch Post et al. 1999 beschreiben eine steigende Tendenz von Prostatakarzinomen bei jüngeren Männern [40].

Genaue Ursachen für das Entstehen eines Prostatakarzinoms sind nach wie vor ungeklärt. Risikofaktoren, welche die Entstehung eines Prostatakarzinoms begünstigen, sind ein hohes Alter [6], die ethnische Zugehörigkeit [38], sowie fettreiche, kalorienreiche und faserarme Ernährung [11,21,33] und eine genetische Prädisposition [14] bzw. familiäre Häufung [15]. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Der Vergleich altersspezifischer Inzidenzen zeigt in der Altersgruppe von 50-55 Jahren eine Erkrankungsrate von 0,04% und steigt in der Altersgruppe der 70-75-Jährigen auf 0,56% [6].

Whittemore et al. haben 1995 nachgewiesen, dass die Ernährung bei der Entwicklung eines Prostatakarzinoms im Vergleich zu der ethnischen Herkunft eine bedeutendere Rolle spielt [51]. Asiaten weisen eine niedrigere Inzidenzrate auf,

wohingegen Asiaten, die als Jugendliche in die USA emigrierten und länger als 25 Jahre dort lebten, ein ähnlich hohes Risiko wie die US-Bevölkerung hatten.
In den USA geborene und aufgewachsene Afroamerikaner weisen trotz gleicher Lebensweise gegenüber der weißen amerikanischen Bevölkerung ein erhöhtes Erkrankungsrisiko auf [39]. Diese erhöhte Inzidenzrate lässt auf einen genetischen Zusammenhang schließen.
Neben dem hohen Alter, der Ernährung und der ethnischen Herkunft hat sich eine positive Familienanamnese zu dem wichtigsten epidemiologischen Risikofaktor bei der Entstehung eines Prostatakarzinoms etabliert. Es ist bekannt, dass gesunde Angehörige von Prostatakarzinompatienten ein deutlich höheres Risiko aufweisen selbst an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Wie hoch das Risiko im Einzelfall ist, hängt von der Anzahl und dem Erkrankungsalter der bereits erkrankten Verwandten, sowie vom eigenen Alter des gesunden Angehörigen ab. Zahlreiche Fall-Kontroll-Studien konnten zeigen, dass Verwandte von Männern mit Prostatakarzinom gegenüber Verwandten von gesunden Kontrollpersonen ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko aufweisen [12,14,20,23,42,46,50]. Mit der Anzahl erkrankter Familienangehöriger, dem Verwandtschaftsgrad und einem frühen Diagnosealter erkrankter Familienmitglieder steigt das Erkrankungsrisiko gesunder männlicher Familienangehöriger [14,19,30,49]. Das Risiko steigt bei einem erstgradigen Verwandten mit Prostatakarzinom auf das Relative Risiko (RR) 2,2, bei zwei erstgradigen Verwandten mit Prostatakarzinom auf 4,9 und auf 10,9 bei drei erkrankten Angehörigen. Bei betroffenen erstgradigen Verwandten (Vater oder Bruder) ist das persönliche relative Risiko eines Familienmitgliedes um das 2,2-fache höher, als wenn nur der Onkel, Großvater oder Cousin (Verwandte zweiten bzw. dritten Grades), bei einem RR von 1,7, betroffen ist. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko von 8,8 haben Familienmitglieder bei erkrankten Angehörigen ersten und zweiten Grades [47]. Zudem steigt das Erkrankungsrisiko gesunder Angehöriger von Prostatakarzinompatienten je kleiner das durchschnittliche Diagnosealter aller an Prostatakarzinom Erkrankten der Familie ist [14,16,23,24,31,46,47]. So steigt das Erkrankungsrisiko gesunder Familienmitglieder um das 1,9-fache, wenn ein Bruder im Alter von 50 Jahren an einem Prostatakarzinom erkrankt, gegenüber einem Mann, dessen Bruder erst im Alter von 70 Jahren an einem Prostatakarzinom erkrankt. Angenommen zwei Brüder wären mit 50 Jahren an einem Prostatakarzinom erkrankt, erhöht sich das Risiko auf das 7,1-fache [14].

Diese Ergebnisse lassen einen genetischen Hintergrund dieser Erkrankung vermuten. In der Regel tritt das Prostatakarzinom sporadisch auf, das heißt in einer Familie ist lediglich ein Angehöriger an einem Prostatakarzinom erkrankt. Beim familiären Prostatakarzinom kommt es zu einem vermehrten Auftreten eines Prostatakarzinoms in einer Familie (z.B. zwei Brüder). In Deutschland liegt bei 16% aller an Prostatakarzinom erkrankten Patienten eine positive Familienanamnese vor [35,36]. Bereits 1956 machten Morganti et al. [32] darauf aufmerksam, dass es in manchen Familien ein gehäuftes Vorkommen von Prostatakarzinomen gibt.

Mehrere Prostatakarzinomfälle in einer Familie können zufällig, aber auch genetisch bedingt (hereditär) sein. Darüber hinaus muss angenommen werden, dass auch bei sporadischen Prostatakarzinompatienten genetische Faktoren eine Rolle spielen können und dass dieser Effekt für eine familiäre Häufung jedoch keine Rolle spielt. Sowohl das familiäre als auch das hereditäre Prostatakarzinom beschreiben ein gehäuft vorkommendes Prostatakarzinom in einer Familie, sind jedoch keine Synonyme. Eine klinische oder histologische Unterscheidung ist derzeit nicht möglich, jedoch wurden 1993 von Carter et al. [15] Kriterien festgelegt, wann eine hereditäre Form des Prostatakarzinoms vermutet werden darf. Diese Kriterien sind definiert durch a) mindestens drei Betroffene in drei aufeinander folgenden Generationen (z.B. Großvater/Vater/Sohn), b) mindestens drei erkrankte Verwandte ersten Grades (z.B. drei Brüder) und c) zwei Verwandte ersten Grades (z.B. zwei Brüder) mit einem Erkrankungsalter ≤ 55 Jahren.

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist unklar und wird als multifaktoriell beschrieben. Angenommen werden Risikofaktoren durch Umwelteinflüsse, Zusammenwirken unbekannter exogener Faktoren oder ein schlicht zufällig gehäuftes Auftreten. Die Ätiologie des hereditären Prostatakarzinoms beruht wahrscheinlich auf Vererbung prädisponierender Gene dieser Erkrankung innerhalb einer Familie.

Ghadirian et al. [16] beschreiben 1997 in ihrer Studie, dass das relative Risiko für Väter und Brüder eines an Prostatakarzinom erkrankten Angehörigen gleich hoch ist, was für ein autosomal-dominant vererbtes Susceptibilitätsgen spricht. Hingegen zeigten Keetch et al. 1995 [23], dass das Risiko zum Teil deutlich höher war, wenn verglichen zu einem betroffenen Vater der Bruder ein Prostatakarzinom hatte. Diese Studien weisen eher auf einen autosomal-rezessiven oder X-chromosomalen Erbgang hin. Diese unterschiedlichen Befunde lassen erahnen, dass es sich beim

Prostatakarzinom um eine genetisch heterogene Erkrankung handelt, wobei verschiedene Susceptibilitätsgene unterschiedlichen Erbgängen folgen. Im Vergleich zum hereditären Brustkrebs, der vor allem auf Mutationen in wenigen Hauptgenen beruht, weist das Prostatakarzinom das Bild einer ausgeprägten genetischen Heterogenität auf [35].

Als wichtiges Charakteristikum klinischer Parameter des hereditären Prostatakarzinoms wird ein frühes Diagnosealter betroffener Angehöriger innerhalb der Familie beschrieben [10,14,34,48]. Bei einem Erkrankungsalter von unter 60 Jahren ist das hereditäre Prostatakarzinom bei einem von drei Patienten zu beobachten und bei einem Diagnosealter von ≤ 55 Jahren steigt der Anteil des hereditären Prostatakarzinoms dieser Patienten auf über 40% [14]. Bratt et al. [9] beschreiben ebenfalls einen erhöhten Anteil des hereditären Prostatakarzinoms bei Patienten unter 60 Jahren im Vergleich zu älteren Prostatakarzinompatienten. Das hereditäre Prostatakarzinom wird in der Regel 6 - 7 Jahre vor dem sporadischen Prostatakarzinom diagnostiziert, weist klinisch jedoch zum sporadischen Prostatakarzinom keinen deutlichen Unterschied auf [9,44,48]. Grönberg et al. [17] und Kupelian et al. [27] beschreiben für das hereditäre Prostatakarzinom im Vergleich zum sporadischen Prostatakarzinom eine schlechtere Prognose.

Kontrovers diskutiert wird der Einfluss einer familiären Prädisposition auf klinische Parameter und auf die Prognose der Erkrankung. Verschiedene Studien beschreiben unabhängig vom Diagnosealter keinen Unterschied klinischer Charakteristika zwischen familiären und sporadischen Prostatakarzinomfällen trotz positiver Familienanamnese. Eine familiäre Disposition stellte sowohl hinsichtlich der klinischen präoperativen Parameter bei Diagnose, wie TNM (Tumor, Nodulus, Metastase), Gleason-Score nach Biopsie und PSA-Wert, als auch bei den postoperativen histopathologischen Ergebnissen wie Tumorvolumen, Tumorausbreitung, Gleason-Score keine relevante Einflussgröße dar [2,3,4,5,15,18,24,37,51]. Ebenfalls keine Unterschiede klinischer Parameter weist die Studie von Bova et al. 1998 [7] auf, jedoch mit der Ausnahme, dass der PSA-Wert bei Diagnosestellung in der familiären Gruppe deutlich höher lag. Zudem wurde in einigen Studien ein früheres Diagnosealter der Patienten mit positiver Familienanamnese angegeben [5,7,10].

Im Gegensatz dazu beobachteten Kupelian et al. 1997 [27], dass Patienten mit positiver Familienanamnese eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines biochemischen

Rezidivs und einer höheren Mortalität gegenüber sporadisch erkrankte Patienten aufweisen. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei familiären Patienten lag bei 46%, die der sporadischen bei 66%. Betrachtet man hingegen die Ergebnisse der biochemischen Rezidivfreiheit bei Bova et al. 1998 [7], so konnte bei einem Langzeit Follow-up (Median 5 Jahre) kein Unterschied zwischen familiären und sporadischen Patienten festgestellt werden.

In einer aktuellen Studie konnten Marotte et al. [29] in ihrem Patientenkollektiv einen Unterschied klinischer Parameter zwischen sporadischen Patienten und Patienten mit positiver Familienanamnese nachweisen. In ihrer Untersuchung zeigte sich, dass Patienten mit positiver Familienanamnese ein jüngeres Diagnosealter, einen geringeren PSA-Wert bei Diagnosestellung und die Tendenz eines besser differenzierten Tumors gegenüber sporadischen Patienten aufweisen. Diese Ergebnisse lassen sich jedoch laut der Autoren eher auf das frühe Erkrankungsalter der familiären Gruppe als auf einen genetisch bedingten Hintergrund zurückführen.

Verschiedene Studien zeigten keinen deutlichen Unterschied klinischer Charakteristika zwischen familiären, hereditären und sporadischen Patienten mit einem frühen Erkrankungsalter [1,8,48].

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen wurde in einer US-Population nachgewiesen, dass ein frühes Erkrankungsalter mit einem besser differenzierten Tumor korreliert [26,45]. Auch Khan et al. [25] beschreiben, dass junge an Prostatakarzinom erkrankte Männer unabhängig von der Familienanamnese mit einem Diagnosealter von unter 50 Jahren eher ein organbegrenztes Prostatakarzinom aufweisen als ältere an Prostatakarzinom erkrankte Männer. Die Studie von Rohrmann et al. [41] lässt vermuten, dass junge Männer im Alter von ≤ 55 Jahren mit betroffenen erstgradigen Verwandten ein geringeres Risiko haben an einem schlecht differenzierten Prostatakarzinom zu erkranken als junge Männer ohne positive Familienanamnese.

Da die erzielten Ergebnisse in den nordamerikanischen, skandinavischen und französischen Untersuchungen in Bezug auf eine positive Familienanamnese sich nicht auf deutsche Kollektive übertragen lassen, sind eigenständige Untersuchungen in der deutschen Bevölkerung von großer Bedeutung. In Anbetracht der genetischen Heterogenität des Prostatakarzinoms muss davon ausgegangen werden, dass das Prostatakarzinom populationsspezifisch ist.

Ziel vorliegender Studie war es, mit einem großen Patientenkollektiv speziell in der deutschen Population bei früh erkrankten Prostatakarzinompatienten die klinischen Parameter in Abhängigkeit von der Familienanamnese zu vergleichen. Hierzu wurden Daten von Prostatakarzinompatienten mit einem Diagnosealter ≤ 55 Jahren evaluiert. Die Patienten wurden in sporadische, familiäre und hereditäre Patienten unterteilt. Eine deskriptive statistische Auswertung berechnete absolute und relative Häufigkeiten, um festzustellen, ob sich bei der Verteilung verschiedener Parameter ein deutlicher Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen (sporadische versus familiär; sporadisch versus hereditär) ergibt. Es wurden die klinischen Daten bei Diagnosestellung, die Tumorausbreitung und Tumordifferenzierung sowie das Follow-up zwischen den sporadischen Patienten mit denen der familiären und hereditären Patienten verglichen.

2 Material und Methodik

2.1 Projekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“

An der urologischen Universitätsklinik Ulm werden seit 1994 Prostatakarzinompatienten mit der primären Zielsetzung rekrutiert, Familien mit mindestens zwei erkrankten Männern für genetische Analysen zu identifizieren und den Anteil des familiären Prostatakarzinoms in der Gesamtbevölkerung Deutschlands zu evaluieren. Insgesamt wurden bereits über 20.000 Prostatakarzinompatienten erfasst.

Dieses Projekt wurde auf weitere Fragestellungen ausgeweitet. Studien umfassen die Lebensqualität Betroffener nach entsprechender Therapie, den Wissensstand der Bevölkerung über das Prostatakarzinom und die Erhebung klinischer Daten von Vorsorge- und Nachsorgeuntersuchungen in Form standardisierter Fragebögen.

2.2 Patientenrekrutierung

Der Kontakt zwischen den Prostatakarzinompatienten und der Forschungsgruppe „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ wird durch die Kooperation urologischer Kliniken, Rehabilitationskliniken und niedergelassener Urologen bzw. Allgemeinmediziner deutschlandweit hergestellt. Prostatakarzinompatienten werden von den behandelnden Kollegen über das Projekt informiert und erhalten einen „Ersterhebungsbogen“ (siehe Anhang Anlage I). Anhand des Ersterhebungsbogens werden ausschließlich die Daten von freiwillig teilnehmenden Prostatakarzinompatienten erfasst. In diesem Fragebogen werden persönliche Daten wie Vor- und Zuname, Adresse, Geburtsdatum, Telefonnummer, mögliche weitere an Prostatakarzinom erkrankte Angehörige der Familie, die Anzahl männlicher Familienangehöriger und das Vorkommen anderer Malignome bei erstgradigen Verwandten erhoben. Des weiteren wird nach dem Datum der Diagnose, der behandelnden Klinik bzw. des Urologen gefragt. Die Patienten selbst entscheiden, ob sie den Ersterhebungsbogen zurückschicken und somit an der Studie teilnehmen.

Bei der angestrebten bzw. erfolgten Therapie des Prostatakarzinoms stehen die Antwortmöglichkeiten Prostataentfernung, Hobelung, Strahlentherapie, Hormonentzug, Chemotherapie und Sonstiges als multiple choice zur Auswahl.

Die Kombination unterschiedlicher Therapien ist möglich. Auf dem Ersterhebungsbogen willigen die Patienten einer weiteren Befragung durch unsere Forschungsgruppe und einer Erfassung ihrer Daten in einer Datenbank ein.
Durch den Ersterhebungsbogen rekrutierte Prostatakarzinompatienten werden als „Indexpatienten“ bezeichnet. Insgesamt wurden bereits über 16 600 Indexpatienten in der Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ registriert.

2.2.1 Einteilung der Indexpatienten

Gemäß den Angaben der ersten orientierenden Familienanamnese bezüglich des Prostatakarzinoms auf dem Ersterhebungsbogen ergibt sich, ob ein „familiäres“ Prostatakarzinom, mit mindestens einem zusätzlich an Prostata erkrankten Familienangehörigen, oder ein „sporadisches“ Prostatakarzinom, ohne einen zusätzlich betroffenen Familienangehörigen, vorliegt. Gehäuft vorkommende Prostatakarzinomfälle innerhalb einer Familie können zufällig, aber auch genetisch bedingt sein. Eine Unterscheidung ist jedoch klinisch bzw. histologisch momentan nicht möglich. Ein „hereditäres“ (vererbbares) Prostatakarzinom darf vermutet werden, wenn eine der folgenden drei Merkmale erfüllt ist [15]:

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

2.3 Kollektiv

Insgesamt wurden 1534 Prostatakarzinompatienten mit einem Diagnosealter ≤ 55 Jahren in die Studie eingeschlossen, die im Zeitraum 07/1999 bis 07/2004 rekrutiert wurden. Von insgesamt 685 Patienten mit einem Diagnosealter ≤ 55 Jahren konnten die klinischen Daten erhoben werden. Dieses Kollektiv wurde in drei Gruppen unterteilt:

Sporadisch Diagnosealter ≤ 55 Jahren ohne einem zusätzlich an Prostata erkrankten Familienangehörigen

Familiär Diagnosealter ≤ 55 Jahren mit mindestens einem zusätzlich an Prostata erkrankten Familienangehörigen

Hereditär Diagnosealter ≤ 55 Jahren mit mindestens zwei an Prostatakarzinom erkrankten erstgradigen Familienangehörigen oder mindestens drei an Prostatakarzinom erkrankte Familienangehörige in drei aufeinander folgenden Generationen oder zusätzlich ein erkrankter Bruder mit einem Diagnosealter unter 55 Jahren

Der familiäre Status wurde entweder durch einen histologischen Befundbericht nach Stanzbiopsie, oder einen histopathologischen Befundbericht nach radikaler Prostatovesikulektomie von mindestens einem Angehörigen mit Prostatakarzinom in der jeweiligen Familie verifiziert. Beim hereditären Status wurde entweder durch einen histologischen Befundbericht nach Stanzbiopsie, oder einen histopathologischen Befundbericht nach radikaler Prostatovesikulektomie von mindestens zwei Angehörigen mit Prostatakarzinom in der jeweiligen Familie bzw. einen zusätzlichen Bruder mit einem Diagnosealter unter 55 Jahren, verifiziert.

2.4 Klinische Daten

2.4.1 Diagnose

Die Ergebnisse der digitorektalen Untersuchung (DRU), des transrektalen Ultraschalls (TRUS) und des prostataspezifischen Antigens (PSA) in ng/ml bei Diagnosestellung wurden auf dem klinischen Datenbogen (siehe Anhang Anlage II) vom behandelnden Urologen abgefragt.

Die Befunde der Diagnosestellung mittels Stanzbiopsie, transurethraler Resektion der Prostata (TURP), erfolgter Lymphadenektomie und/oder radikalen Prostatovesikulektomie wurden erfasst, um das klinische bzw. pathologische Tumorstadium, die Organbegrenzung des Tumors, eine Lymphknotenbeteiligung, eine Samenblaseninfiltration, das Grading und den Gleason-Score als Messgrößen zu dokumentieren.

Zusätzlich wurden die Befunde der Staginguntersuchungen (Computertomographie, Röntgen-Thorax, Leber-Sonographie, Knochenszintigraphie) erfragt.

2.4.2 Prostataspezifisches Antigen

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein Glykoprotein, das von Zellen, welche die in der Prostata gelegene Prostatakanälchen auskleiden, produziert wird. Geringe Mengen an PSA gelangen über die in der Prostata gelegenen Blutgefäße in den allgemeinen Blutkreislauf. Durch eine Blutentnahme lässt sich so relativ einfach laborchemisch der PSA-Wert messen. Eine erhöhte Serumkonzentration findet sich bei Männern mit einem Prostatakarzinom. Erhöhte Serumwerte können auch bei Männern mit einer gutartigen Prostatavergrößerung und durch eine Prostataentzündung auftreten. Auch körperliche Anstrengung, Geschlechtsverkehr, Druck auf die Prostata wie etwa beim Fahrrad fahren oder der digitorektalen Untersuchung selbst können das Ergebnis verfälschen und sollten vor der Blutentnahme vermieden werden.

In vorliegender Studie wurden die PSA-Werte in folgende Bereiche eingeteilt:

≤ 4 ng/ml	: Normbereich
4 ng/ml ≤ bis ≤ 10ng/ml	: Graubereich
> 10 ng/ml	: hochgradig suspekt

2.4.3 TNM-Klassifikation (Tumor, Nodulus, Metastase)

Nach der TNM-Klassifikation von 2002 wurde das Prostatakarzinom seiner Tumorausbreitung entsprechend eingeteilt. Bei der Beurteilung der Tumorausbreitung nach der TNM-Klassifikation werden Größe und örtliche Ausdehnung des Prostatatumors (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasen (M) berücksichtigt.

Kann ein Primärtumor nicht beurteilt werden spricht man von einem TX Stadium. Bei einem T0 Stadium gibt es keinen Hinweis auf einen Primärtumor. Ein inzidentelles Prostatakarzinom, ein klinisch unauffälliger Tumor der weder mit bildgebenden Verfahren zu erkennen noch klinisch zu tasten ist, wird als T1 Stadium klassifiziert und wie folgt unterteilt:

- T1a Tumor als zufälliger histologischer Befund in 5% oder weniger des resizierten Gewebes
- T1b Tumor als zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des resizierten Gewebes

- T1c Tumor durch Nadelbiopsie in einem oder beiden Lappen diagnostiziert, jedoch nicht tastbar (durchgeführt aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes, bzw. eines suspekten PSA-Verlaufs)

Ein organbegrenztes Prostatakarzinom wird als T2 Stadium bezeichnet:

- T2a Tumor befällt eine Hälfte eines Lappens oder weniger
- T2b Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens, aber nicht beide Lappen
- T2c Tumor befällt beide Lappen

Bei einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom spricht man von einer extrakapsulären Ausbreitung und einem T3 Stadium. Dieses ist unterteilt in:

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

Ist der Tumor fixiert oder infiltriert andere umgebende Strukturen wie zum Beispiel den Blasenhals, den Sphinkter externus, das Rektum und/oder den Levatormuskel und/oder die Beckenwand handelt es sich um ein T4 Stadium.

- T4 Tumor ist fixiert oder infiltriert umgebende Strukturen (Blasenhals, Rektum, Sphinkter externus, Levatormuskel und/oder Beckenwand)

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

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

Das M-Stadium beschreibt das Vorliegen von Fernmetastasen:

- MX Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen vorhanden
  - M1a Metastase(n) in nicht regionären Lymphknoten
  - M1b Knochenmetastase(n)
  - M1c Metastasen in anderer Lokalisation

Zur Beurteilung des histopathologischen Tumorstadiums (pT) bzw. der Lymphknotenmetastasen (pN) wurden nur die Befunde von Prostatakarzinompatienten nach operativer Therapie ausgewertet, um valide Daten für die Ergebnisse zu erhalten. Klinische Tumorstadien gingen nicht in die Auswertung mit ein.

Eine organüberschreitende Ausbreitung des Prostatakarzinoms wurde durch den Nachweis eines Tumorstadiums ≥ pT3a oder Lymphknotenmetastasen oder einer Fernmetastase dokumentiert. Klassifiziert wurde ein organbegrenztes Prostatakarzinom durch ein Tumorstadium ≤ pT2 und keinem Nachweis von Metastasen in Lymphknoten bzw. Fernmetastasen.

Kurz zusammengefasst:

- organüberschreitend : ≥ pT3a oder pN+ oder M+
- organbegrenzt : ≤ pT2 und pN0 und M0

2.4.4 Grading

Unter Grading (G) versteht man die Beschreibung des Malignitätgrads eines Tumors bezüglich seiner Aggressivität und seiner Entwicklungsgeschwindigkeit. Eine Einteilung in drei Grade erfolgt nach histopathologischer Untersuchung von Gewebeproben unter Berücksichtigung der Differenzierung und der Kernanaplasie und wird wie folgt beschrieben:

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

Das Grading wurde entweder durch einen histologischen Befundbericht nach Stanzbiopsie oder einen histopathologischen Befundbericht nach radikaler Prostatovesikulektomie evaluiert.

2.4.5 Gleason-Score

Mit Hilfe des Gleason-Scores (nach Dr. Donald Gleason 1974) lässt sich die Aggressivität bzw. Wachstumstendenz eines Prostatakarzinoms in Zahlen ausdrücken. Der Gleason-Score gibt den Grad des Verlustes des normalen Zellaufbaus der Prostatazellen an und besteht aus zwei Summanden. Der erste Summand gibt an, welche Differenzierung in der Probe am häufigsten gefunden

wurde, der zweite Summand entsprechend die zweithäufigste Differenzierung. Je Summand werden 1-5 Punkte vergeben. Die Aggressivität korreliert mit der Höhe des Scores beider Summanden.
Wurde der Gleason-Score bestimmt, gingen diese Werte in unsere Auswertung mit ein.

2.4.6 Follow-up

Die Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen der rekrutierten Patienten wurden in den ersten 5 Jahren ab Diagnosestellung bzw. ab dem Zeitpunkt der Prostatovesikulektomie im mindestens 6-monatigem Abstand, ab dem 6. Jahr im jährlichen Abstand anhand eines standardisierten Nachsorgebogen (siehe Anhang Anlage II) erfragt, welcher vom behandelnden Urologen ausgefüllt wurde.
Bei unauffälligem PSA (PSA unterhalb der Nachweisgrenze des jeweiligen Labors) wurde das Ergebnis der Nachsorgeuntersuchung als NED (No Evidence of Disease) eingestuft. Ein auffälliger Befund im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen wurde bei zweimaligem Erreichen eines PSA-Wertes > 0,2 ng/ml und keinem Nachweis eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastase als PSA-Progress bezeichnet. Bei Nachweis eines Lokalrezidivs bzw. einer Fernmetastase wurde das Ergebnis der Nachsorgeuntersuchung als klinischer Progress bewertet. Die Zeit zwischen Diagnose des Prostatakarzinoms und Nachweis eines PSA-Progresses bzw. eines klinischen Progresses wird im Folgenden als progressfreie Überlebensrate in Monaten beschrieben.

2.5 Datenerfassung

Die gesammelten Daten der Patienten wurden alle in einer relationalen 4.0 Access-Datenbank, die speziell für das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ entworfen wurde, erfasst. Bei fehlenden Daten, das heißt unvollständigen Fragebögen, wurde dies vermerkt. Diese Ergebnisse gingen nicht in unsere Auswertungen ein.

2.6 Statistik

In der deskriptiv statistischen Auswertung wurden für qualitative Merkmale absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum wurden für quantitative Merkmale berechnet.

Als Maß für einen Zusammenhang zwischen klinischen Parametern und Familienanamnese wurde die Odds-Ratio (OR) mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) berechnet und ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Die progressfreien Überlebensraten wurden nach Kaplan und Meier berechnet. Mit dem Log-Rank-Test wurde die progressfreie Überlebenszeit in den einzelnen Patientengruppen miteinander verglichen.

Für die statistische Auswertung wurde die Software SAS Version 8.2 verwendet.

2.7 Datenschutzerklärung

Die Studienteilnehmer wurden über die ärztliche Schweigepflicht aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zu einer EDV-technischen Erfassung ihrer Daten. Alle Vorgaben der Ethikkommission und Richtlinien des Datenschutzes der Universität Ulm wurden erfüllt.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 1534 Prostatakarzinompatienten mit einem Diagnosealter ≤ 55 Jahren in die Studie eingeschlossen. 496 dieser Prostatakarzinompatienten (32,3%) wiesen eine positive Familienanamnese auf. Von insgesamt 685 Patienten mit einem Diagnosealter ≤ 55 Jahren konnten die klinischen Daten erhoben werden. Von diesen 685 Patienten hatten 222 Patienten (32,4%) eine positive Familienanamnese. Primär genügten 174 Patienten (25,4%) nicht den Kriterien der Heredität nach Carter (siehe 2.3) und wurden als familiäre Gruppe bezeichnet. 48 Patienten (7,0%) erfüllten die Kriterien nach Carter und bildeten die hereditäre Gruppe. Bei 463 (67,6%) lag das Prostatakarzinom sporadisch vor.

3.1 Klinische Parameter bei Diagnose

Insgesamt lag das mittlere Alter aller Patienten bei Diagnosestellung bei 51,6 Jahren (Median 52,5 Jahre, Range 35-55 Jahre). Das mittlere Erkrankungsalter lag bei den Patienten mit sporadischem Prostatakarzinom bei 52,0 Jahren (Median 53 Jahre, Range 38-55 Jahre), bei den familiären Patienten bei 51,1 Jahren (Median 52 Jahre, Range 35-55 Jahre) und bei den hereditären bei 51,6 Jahren (Median 52,5 Jahre, Range 41-55 Jahre). Der Vergleich des Durchschnittsalters bei der Diagnosestellung zwischen den einzelnen Gruppen ergab keinen deutlichen Unterschied.

106 von 354 sporadischen Patienten (29,9%), 36 von 136 familiären Patienten (26,5%) und 8 von 38 hereditären Patienten (21,1%) gaben an, dass vor Diagnosestellung keine Prostata-Vorsorgeuntersuchung durchgeführt wurde. Ein deutlicher Unterschied lag zwischen den Gruppen nicht vor.

Insgesamt lag der Median aller Diagnose-PSA-Werte bei 8,4 ng/ml (0,16 ng/ml-2000 ng/ml). In der sporadischen Gruppe lag der mediane PSA-Wert bei Diagnosestellung bei 8,9 ng/ml, in der familiären Gruppe bei 7,8 ng/ml und in der hereditären Gruppe bei 8,5 ng/ml. Der PSA-Wert bei Diagnose zeigte in den einzelnen Gruppen keinen deutlichen Unterschied (Tabelle 1).

Tabelle 1: PSA*-Wert (ng/ml) bei Diagnosestellung der sporadischen, familiären und hereditären Patienten

PSA*-Wert bei Diagnose in ng/ml	sporadisch n = 463	familiär n = 174	hereditär n = 48
Durchschnitt ± Standardabweichung	**24,8 ± 87,6**	**32,1 ± 165,9**	**16,4 ± 19,8**
Median	**8,9**	**7,8**	**8,5**
Range	0,3 - 1290	0,16 - 2000	1,9 – 86,3

* Prostataspezifisches Antigen

Der Anteil der Patienten mit einem Diagnose-PSA-Wert ≤ 10 ng/ml war in allen drei Gruppen ähnlich und lag in der sporadischen Gruppe bei 262/463 (56,6%), in der familiären bei 97/174 (55,8%) und in der hereditären bei 28/48 (58,3%).

3.2 Therapie des Prostatakarzinoms

Ein kurativer Therapieansatz erfolgte bei 619/685 Patienten (90,4%) mit einer radikalen Prostatovesikulektomie, bei 3 Patienten (0,4%) mit einer Cystoprostatovesikulektomie, 3 Patienten (0,4%) erhielten eine Brachytherapie und bei 14 Patienten (2,0%) wurde eine Radiatio durchgeführt.
Eine palliative Therapie mit Hormonentzug erhielten 26 Patienten (3,8%). Bei 20 Patienten (2,9%) erfolgte eine Lymphadenektomie ohne radikale Prostatovesikulektomie mit nachfolgendem Hormonentzug bzw. Orchiektomie.

3.3 Histopathologische Untersuchungsergebnisse

3.3.1 Tumorstadien nach TNM-Klassifikation 2002

Die TNM-Klassifikation nach 2002 wird unter 2.4.3 ausführlich beschrieben.
Insgesamt wurde von 622 Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatovesikulektomie bzw. Cystoprostatovesikulektomie das histopathologische Tumorstadium erhoben. Einen lokal begrenzten Tumor wiesen 255 der 416 der sporadischen Patienten (61,3%) auf, 102 der 162 der familiären Patienten (63,0%) und 22 der 44 hereditären Patienten (50,0%).

Bei der Einteilung des histopathologischen Tumorstadiums (pT-Stadium) in lokal begrenzte (≤ pT2c) bzw. lokal fortgeschrittene (≥ pT3) Tumore ergab sich für den Vergleich zwischen der sporadischen, familiären und hereditären Gruppe kein deutlicher Unterschied (Tabelle 2).

Tabelle 2: Einteilung der sporadischen, familiären und hereditären Patienten entsprechend ihres histologischen pT*-Stadiums im radikalen Prostatovesikulektomie-Präparat (n=622)

pT*-Stadium	sporadisch	familiär	hereditär
	n=416	n=162	n=44
≤ pT2c*	61,3%	63,0%	50,0%
	(255)	(102)	(22)
≥ pT3*	38,7%	37,0%	50,0%
	(161)	(60)	(22)

* histopathologisches Tumorstadium (Klassifikation 2002 siehe 2.4.3)

Bei insgesamt 640 Prostatakarzinompatienten konnte der Lymphknotenstatus bestimmt werden. 51 der 432 sporadischen Patienten (11,8%), 16 der 163 familiären Patienten (9,8%) und 3 der 45 hereditären Patienten (6,7%) wiesen einen positiven Lymphknotenstatus auf. Der Lymphknotenstatus zeigte in den einzelnen Gruppen keinen deutlichen Unterschied (Tabelle 3).

Tabelle 3: Einteilung der sporadischen, familiären und hereditären Patienten entsprechend ihres histologischen pN*-Stadiums im radikalen Prostatovesikulektomie-Präparat (n=640)

pN*-Stadium	sporadisch	familiär	hereditär
	n=432	n=163	n=45
pN0*	88,2%	90,2%	93,3%
	(381)	(147)	(42)
pN1*	11,8%	9,8%	6,7%
	(51)	(16)	(3)

* histopathologischer Lymphknotenstatus (Klassifikation 2002 siehe 2.4.3)

Für die Untersuchung der Organbegrenzung (≤ pT2c und pN0 und M0) bzw. Organüberschreitung (≥ pT3a oder pN+ oder M+) des Primärtumors wurden die Daten von 640 Patienten ausgewertet, die zur radikalen Prostatovesikulektomie bzw. Cystoprostatovesikulektomie geplant waren. Es wiesen 268 von 432 der sporadischen Patienten (62,0%), 104 von 163 der familiären Patienten (63,8%) und 24 von 45 der hereditären Patienten (53,3%) einen organbegrenzten Tumor auf. Beim Vergleich der einzelnen Gruppen zeigte sich im histopathologischen Präparat kein deutlicher Unterschied für eine Organbegrenzung bzw. Organüberschreitung.

3.3.2 Grad der Tumordifferenzierung

Der Gleason-Score bzw. das Grading wurde dem histopathologischen Befund der radikalen Prostatovesikulektomie bzw. wenn keine Operation durchgeführt wurde, dem histopathologischen Befund der Prostatastanzbiopsie entnommen.

Der Gleason-Score wird in Material und Methodik unter 2.4.5 beschrieben. Der Tumordifferenzierungsgrad (Grading) wird in Material und Methodik unter 2.4.4 beschrieben.

Ein Gleason-Score wurde nur bei 393 der 685 Patienten von den auswärtigen Pathologen bestimmt. Es erfolgte eine Einteilung des Gleason-Scores in einen niedrigen Bereich (Gleason 2-6), in einen mittleren Bereich (Gleason 7) und einen hohen Bereich (Gleason 8-10). Ein Gleason-Score zwischen 2 – 6 wiesen 145 von 268 der sporadischen Patienten (54,1%) auf, 64 von 109 der familiären Patienten (58,7%) und 13 von 26 der hereditären Patienten (50,0%). Der Gleason-Score zeigte in den einzelnen Gruppen keinen deutlichen Unterschied (Tabelle 4).

Tabelle 4: Einteilung der sporadischen, familiären und hereditären Patienten entsprechend ihres Gleason-Scores im histologischen Präparat (n=393)

Gleason-Score	sporadisch n=268	familiär n=109	hereditär n=26
2 – 6	54,1% (145)	58,7% (64)	50,0% (13)
7	31,3% (84)	26,6% (29)	38,5% (10)
8 – 10	14,6% (39)	14,7% (16)	11,5% (3)

Das Grading wurde bei allen Patienten bestimmt. 110 der 463 sporadischen Patienten (23,8%), 41 der 174 familiären Patienten (23,6%) und 11 der 48 hereditären Patienten (22,9%) wiesen einen Tumordifferenzierungsgrad von GIII auf. Das Grading zeigte in den einzelnen Gruppen ebenfalls keinen eindeutigen Unterschied (Tabelle 5).

Tabelle 5: Einteilung der sporadischen, familiären und hereditären Patienten entsprechend ihres Tumorgradings im histologischen Präparat (n=685)

Grading	sporadisch n=463	familiär n=174	hereditär n=48
GI*	7,1% (33)	6,3% (11)	6,3% (3)
GII*	69,1% (320)	70,1% (122)	70,8% (34)
GIII*	23,8% (110)	23,6% (41)	22,9% (11)

* Grading

3.4 Assoziationen zwischen klinischen Parametern und einer positiven Familienanamnese (Tabelle 6)

Bei der Einteilung des PSA-Wertes in > 10 ng/ml und ≤ 10 ng/ml ergab sich eine Odds Ratio (OR) von 1,0 für den Vergleich der familiären gegen die sporadische Gruppe und für den Vergleich zwischen hereditärer Gruppe und sporadischer Gruppe eine OR von 0,9. In beiden Fällen war das 95%-Konfidenzintervall breit und enthielt die 1. Der p-Wert des Chi-Quadrat-Tests betrug p=0,95. Somit zeigte sich kein deutlicher Zusammenhang zwischen PSA-Wert bei Diagnose und Familienanamnese.

Beim Vergleich der familiär betroffenen mit den sporadisch betroffenen Patienten zeigte sich eine OR von 0,9 für die Unterteilung des Tumorstadiums nach histopathologischer Untersuchung (pT-Stadium) in ≥ pT3 und ≤ pT2 und eine OR von 1,6 für den Vergleich zwischen der hereditären und sporadischen Gruppe. In beiden Vergleichen war das 95%-Konfidenzintervall breit und enthielt jeweils die 1. Ebenfalls keinen deutlichen Zusammenhang zwischen pT-Stadium und der Familienanamnese zeigte der p-Wert mit 0,28.

Die Odds Ratio für einen positiven Lymphknotenstatus nach histopathologischer Untersuchung (pN+) versus einen negativen Lymphknotenstatus nach histopathologischer Untersuchung (pN0) unter den familiär betroffenen Patienten im Verhältnis zur Odds unter sporadisch betroffenen Patienten betrug 0,8. In beiden Fällen war das 95%-Konfidenzintervall breit und enthielt jeweils die 1. Der Vergleich zwischen hereditärer und sporadischer Gruppe ergab eine OR von 0,5. Mit einem p-Wert von p=0,50 wies die Familienanamnese keinen Einfluss auf den Lymphknotenstatus auf.

Unter den familiär und unter den sporadisch betroffenen Patienten war der Anteil der Patienten mit GI- oder GII-Tumor ähnlich (OR=1,0). Beim Vergleich des Gradings (GIII- versus GI-,GII-Tumore) der hereditär betroffenen und sporadisch betroffenen Patienten zeigte sich eine OR von 1,0. Das 95%-Konfidenzintervall war in den Vergleichen breit und enthielt jeweils die 1. Die Familienanamnese stellte hinsichtlich des Gradings keine relevante Einflussgröße dar (p=0,99).

Die Einteilung des Gleason-Scores in 7-10 und 2-6 ergab sowohl für die familiäre und sporadische Gruppe eine OR von 0,8 und für den Vergleich zwischen der hereditären und sporadischen Gruppe eine OR von 1,2. In beiden Fällen war das 95%-

Konfidenzintervall breit und enthielt jeweils die 1. Der p-Wert zeigte mit p=0,62 keinen Zusammenhang des Gleason-Scores mit der Familienanamnese.
Im Hinblick auf die Anzahl unauffälliger Vorsorgeuntersuchungen vor Diagnose ≥ 1 und keiner Vorsorgeuntersuchung vor Diagnose, zeigte ein Vergleich zwischen den familiär betroffenen Patienten und den sporadisch betroffenen Patienten eine OR von 1,2. Beim Vergleich der hereditären Gruppe gegen die sporadische Gruppe betrug die OR 1,6. Das 95%-Konfidenzintervall war breit und enthielt jeweils die 1. Betrachtet man den p-Wert mit p=0,43, so ergab sich keine Assoziation zwischen der Anzahl der Vorsorgeuntersuchungen vor Diagnose und der Familienanamnese.

Es konnte bei keinem der untersuchten Parameter (PSA bei Diagnose, pT-Stadium, pN-Stadium, Grading, Gleason-Score, Anzahl unauffälliger Vorsorgeuntersuchungen vor Diagnose) ein deutlicher Zusammenhang mit der Familienanamnese gezeigt werden. Dies wird sowohl durch die Odds Ratios beim Vergleich der Gruppen untereinander (familiär versus sporadisch, hereditär versus sporadisch) deutlich, welche jeweils nahe 1 liegen, als auch durch die dazugehörigen Konfidenzintervalle, welche immer die 1 mit einschließen. Auch im Chi^2-Test lagen die p-Werte für einen Zusammenhang zwischen einzelnen klinischen Parametern und der Familienanamnese jeweils deutlich über 5%, was auch dafür spricht, dass keine Assoziation zwischen den untersuchten klinischen Parametern und der Familienanamnese besteht.

Tabelle 6: Assoziationen zwischen den klinischen Parametern (PSA[a] bei Diagnose, pT-Stadium[b], pN-Stadium[c], Grading, Gleason-Score, Anzahl unauffälliger Vorsorgeuntersuchungen vor Diagnose) und der Familienanamnese (sporadisch, familiär, hereditär betroffen)

		sporadisch	familiär	hereditär	OR[d] familiär versus sporadisch	95% KI[e]	OR[d] hereditär versus sporadisch	95% KI[e]	Chi^2-Test p-Wert
PSA[a] bei Diagnose [ng/ml]	≤ 10	262	97	28	1,0	[0,7;1,5]	0,9	[0,5;1,7]	p=0,95
	> 10	201	77	20					
pT-Stadium[b]	≤ pT2[d]	255	102	22	0,9	[0,6;1,4]	1,6	[0,8:3,0]	p=0,28
	≥ pT3[d]	161	60	22					
pN-Stadium[c]	pN0[e]	381	147	42	0,8	[0,4;1,5]	0,5	[0,2:1,8]	p=0,50
	pN+[e]	51	16	3					
Grading	GI[f],GII[f]	353	133	37	1,0	[0,7;1,5]	1,0	[0,5:1,9]	p=0,99
	GIII[f]	110	41	11					
Gleason-Score	2 - 6	145	64	13	0,8	[0,5;1,3]	1,2	[0,5:2,6]	p=0,62
	7 - 10	123	45	13					
Anzahl unauffälliger Vorsorgeuntersuchungen vor Diagnose	0	106	36	8	1,2	[0,8;1,9]	1,6	[0,7;3,6]	p=0,43
	≥ 1	248	100	30					

[a] Prostataspezifisches Antigen

[b] Tumorstadium nach histopathologischer Untersuchung

[c] Lymphknotenstatus nach histopathologischer Untersuchung

[d] Odds Ratio

[e] Konfidenz-Intervall

[f] Grading

3.5 Progressfreie Überlebensrate

Das Follow-up und die Definition der progressfreien Überlebenszeit werden in Material und Methodik unter 2.4.6 beschrieben.

Insgesamt lag die mediane Nachbeobachtungszeit bei 31,5 Monaten (Range 3-184 Monate). Die mediane Nachbeobachtungszeit bei den sporadischen Patienten lag bei 35,0 Monaten (Range 3-168 Monate), bei den familiären Patienten bei 36 Monaten (Range 3-184 Monate) und bei den hereditären Patienten bei 23,5 Monaten (Range 3-145 Monate).

So lag die 5-Jahres progressfreie Überlebensrate bei den sporadischen Patienten bei 64%, bei den familiären Patienten bei 67% und den hereditären Patienten bei 73%.

Es bestand kein deutlicher Unterschied zwischen den hereditären, familiären und sporadischen Patienten hinsichtlich ihrer progressfreien Überlebensrate (Tabelle 7).

Tabelle 7: Progressfreie Überlebensrate mit 95% Konfidenzintervall (siehe 2.4.6.) bei den sporadischen, familiären und hereditären Patienten mittels Kaplan-Meier-Kurven

	sporadisch	**familiär**	**hereditär**
24 Monate	**0,87 (0,84;0,91)**	**0,88 (0,83:0,94)**	**0,77 (0,62:0,92)**
60 Monate	**0,64 (0,57;0,70)**	**0,67 (0,58;0,77)**	**0,73 (0,56;0,89)**
120 Monate	**0,44 (0,35;0,53)**	**0,50 (0,36;0,64)**	**0,55 (0,21:0,88)**

Die progressfreie Überlebenswahrscheinlichkeit wurde nach der Methode von Kaplan und Meier geschätzt (Abbildung 1). Ein Vergleich mit dem Log-Rank-Test zeigte keinen deutlichen Unterschied (p=0,37).

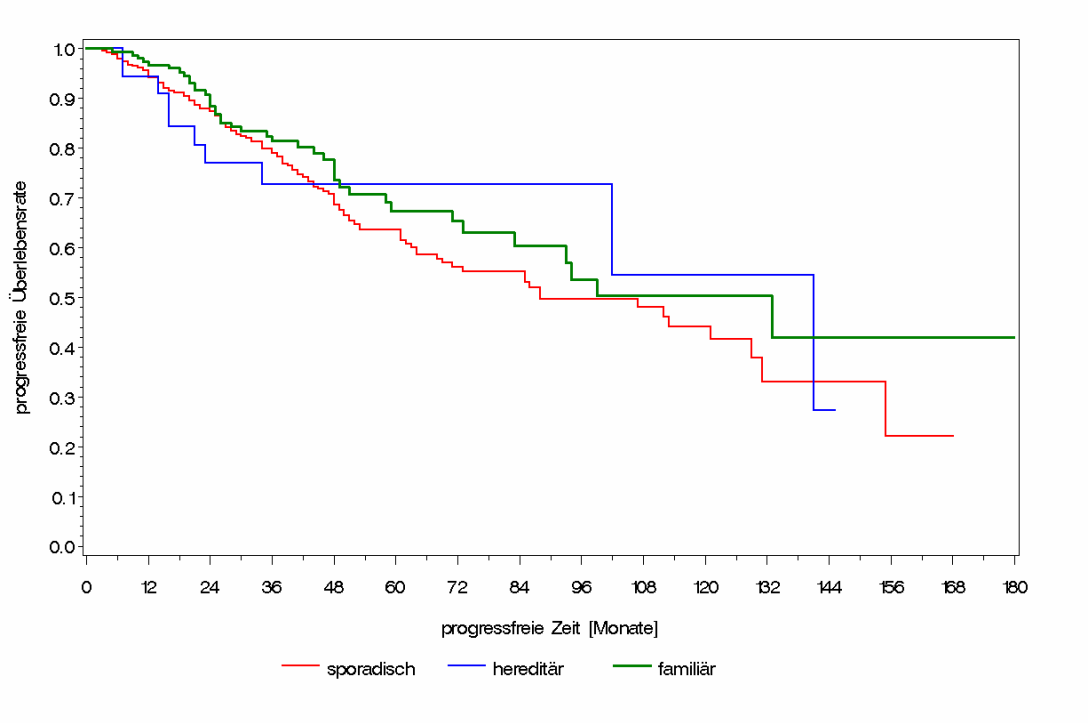

Abbildung 1: Progressfreie Überlebensrate der sporadischen, familiären und hereditären Patienten mittels Kaplan-Meier-Kurven

4 Diskussion

4.1 Klinische Parameter

Das Prostatakarzinom ist eine Erkrankung älterer Männer [6]. Einer der bedeutendsten Risikofaktor für eine Neuerkrankung an einem Prostatakarzinom ist eine positive Familienanamnese [14]. Gesunde Männer mit betroffenen Familienangehörigen haben ein erhöhtes Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken im Vergleich zu Männern ohne positive Familienanamnese. Das Risiko steigt mit dem Verwandtschaftsgrad, je mehr Familienangehörige betroffen sind und je jünger die betroffenen Angehörigen erkrankt sind [13,19,42,46,47]. Unter diesem Aspekt stellt sich die Frage, ob eine positive Familienanamnese bei Prostatakarzinompatienten mit einem frühen Diagnosealter einen Einfluss auf klinische Parameter darstellt im Vergleich zu sporadisch an einem Prostatakarzinom erkrankten Patienten.

Von den insgesamt 1534 Prostatakarzinompatienten mit einem Diagnosealter ≤ 55 Jahren, die zum Zeitpunkt der Analyse in der Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ registriert waren, wiesen 32,3% eine positive Familienanamnese auf. Paiss et al. beschrieben einen Anteil von 16% an Patienten mit einer positiven Familienanamnese, welche in derselben Datenbank unabhängig vom Diagnosealter 2002 gespeichert waren [36]. Von den 685 Patienten, deren klinische Daten komplettiert werden konnten, lag der Anteil an Patienten mit positiver Familienanamnese bei 32,4% (222 von 685 Patienten) und ist somit identisch mit dem Prozentsatz an familiären Patienten mit einem Diagnosealter ≤ 55 Jahren in der Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“. Somit kann eine Selektion in Richtung eines höheren Anteils an familiären Patienten ausgeschlossen werden. Das bedeutet, dass der Anteil an familiären Patienten bei den Patienten mit einem Diagnosealter ≤ 55 Jahren doppelt so hoch ist wie bei allen Patienten unabhängig vom Diagnosealter.

Dieser erhöhte Prozentsatz von jung an Prostatakarzinom erkrankten Männern mit positiver Familienanamnese ist relativ konsistent in den meisten Studien dokumentiert. Einen noch höheren Anteil an Patienten mit einer positiven Familienanamnese wurde in Michigan von Kotsis et al. 2002 [26] beschrieben. Die Autoren untersuchten 257 Prostatakarzinompatienten mit einem Diagnosealter von ≤ 55 Jahren und verglichen familiäre Prostatakarzinompatienten mit sporadisch an

Prostatakarzinom erkrankten Patienten. Davon gaben 148 Patienten (58%) mindestens einen erst- und/oder zweitgradigen betroffenen Verwandten an, 109 Patienten (42%) hatten keine positive Familienanamnese. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit bestand jedoch das Patientenkollektiv in Michigan zu 15% aus Afroamerikanern.

Mit 47% an familiären Patienten verglichen mit 43% an sporadischen Patienten lag der Wert der Patienten mit einer positiven Familienanamnese von Spencer et al. 2001 [45] ebenfalls deutlich über den 32,4% dieser Studie. Die verbliebenen 10% der Prostatakarzinompatienten konnten nicht eindeutig zugeordnet werden. Die Autoren untersuchten 258 Prostatakarzinompatienten mit einem Diagnosealter ≤ 55 Jahren, um Charakteristika zu identifizieren, die mit dem Tumorgrad korrelieren.

Bei einer retrospektiven schwedischen Studie von Bratt et al. 1998 [8] lag der Anteil an familiären Patienten mit 20% deutlich unter dem Ergebnis dieser Studie. Es wurden Patientendaten von Prostatakarzinompatienten mit einem Diagnosealter von ≤ 51 Jahren anhand schwedischer Krebsregister zusammengestellt. Insgesamt wurden die klinischen Merkmale von 89 Prostatakarzinompatienten und die Prognose von Patienten mit positiver Familienanamnese gegenüber Patienten mit einem sporadischen Prostatakarzinom verglichen. 18 von 89 Patienten (20%) hatten eine positive Familienanamnese. Zusammengefasst wurde die Referenzgruppe mit 71 Patienten aus Patienten mit einem sporadischen Prostatakarzinom und Patienten mit unbekannter Familienanamnese.

Einen noch geringeren Anteil an Patienten mit einer positiven Familienanamnese ergab die Studie von Aprikian et al. 1994 [1]. Sie untersuchten ein noch jüngeres Patientenkollektiv anhand des Krebsregisters von New York. Es wurden retrospektiv die Daten von 151 Prostatakarzinompatienten mit einem Diagnosealter unter 50 Jahren untersucht. Es konnte von 82 Patienten eine Familienanamnese erhoben werden, wovon 13 (15,9%) eine familiäre Disposition hatten.

Dass der Anteil der Patienten mit einer positiven Familienanamnese bei jung erkrankten Prostatakarzinompatienten höher ist, wiesen Bratt et al. 1999 [9] nach. Sie untersuchten 356 Prostatakarzinompatienten primär unabhängig vom Diagnosealter. Dabei gaben 54 (15%) eine positive Familienanamnese an, 11 Patienten (3,1%) erfüllten die Kriterien der Heredität nach Carter. 31 Patienten hatten ein Diagnosealter ≤ 60 Jahre. Die Autoren erweiterten diese Gruppe mit früh erkrankten Patienten zum besseren Vergleich aufgrund eines größeren

Beobachtungszeitraums auf 113 Patienten mit einem Diagnosealter ≤ 60 Jahre. Der Anteil der Patienten dieser Gruppe mit einer positiven Familienanamnese lag deutlich erhöht bei 21%. Auch der Anteil der hereditären Patienten mit einem Diagnosealter ≤ 60 Jahre lag mit 7,1% deutlich höher als bei den älteren Patienten mit 2,2%.

Beim Vergleich von jüngeren mit älteren Prostatakarzinompatienten ergab die Studie von Kupelian et al. 1997 [27], dass der Anteil der familiären Prostatakarzinompatienten bei einem Diagnosealter ≤ 65 Jahren mit 18% gegenüber 6% bei Patienten mit einem Diagnosealter über 65 Jahre deutlich erhöht war ($p<0,001$). Sie untersuchten den Unterschied klinischer Charakteristika zwischen 65 Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese und 464 sporadischen Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatovesikulektomie. Der Anteil der familiären Patienten dieser insgesamt 529 Patienten umfassenden Studie lag bei 12%. Als familiär wurden in dieser Studie ausschließlich Patienten mit einem an Prostatakarzinom erkrankten Vater und/oder Bruder bezeichnet.

Auch in der zweiten Arbeit von Kupelian et al. 1997 [28] wurde beschrieben, dass sich ein familiäres Prostatakarzinom in einem jüngeren Alter manifestiert. Hierbei wurden insgesamt 1.038 Patienten untersucht, unterteilt in zwei Gruppen mit 455 Patienten nach einer radikalen Prostatovesikulektomie und 583 Patienten nach einer Radiato. Eine positive Familienanamnese lag nur dann in dieser Arbeit vor, wenn der Indexpatient einen erstgradigen erkrankten Verwandten hatte (Vater und/oder Bruder). 110 Patienten (11%) konnten dem familiären Status zugeordnet werden. Deutlich erhöht mit 14,6% lag der Anteil der familiären Patienten mit einem Diagnosealter < 65 Jahren im Vergleich zu 9,2% mit einem Diagnosealter ≥ 70 Jahre.

Unabhängig vom Diagnosealter ergab eine nordamerikanischen Studie von Carter et al. 1993 [15] einen Anteil von 26% an Prostatakarzinompatienten mit einer positiven Familienanamnese und lag deutlich über dem prozentualen Anteil der familiären Patienten in Deutschland [36]. Die Autoren untersuchten insgesamt 691 Prostatakarzinompatienten unabhängig vom Diagnosealter nach radikaler Prostatovesikulektomie. 180 Patienten (26%) wiesen eine positive Familienanamnese auf. Primär genügten 145 Patienten (21%) nicht der Heredität und wurden als familiär bezeichnet, 35 Patienten (5,1%) erfüllten die Kriterien der Heredität und 511 Patienten (73,9%) hatten keine positive Familienanamnese.

Die Ergebnisse vorliegender Studie ergaben hinsichtlich des Alters der Patienten bei Diagnosestellung keine deutlichen Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen. Insgesamt lag das mediane Diagnosealter bei 52,5 Jahren (35-55). Das mediane Diagnosealter lag bei den sporadischen Patienten bei 53 Jahren, bei den familiären bei 52 Jahren und den hereditären bei 52,5 Jahren.

Ebenfalls kein deutlicher Unterschied wurde bei Kotsis et al. 2002 [26] zwischen den 148 familiären und 109 sporadischen Prostatakarzinompatienten mit einem Diagnosealter von ≤ 55 Jahren beschrieben. Die familiäre Gruppe hatte ein medianes Diagnosealter von 50 Jahren, die sporadische Gruppe von 52 Jahren. Das mediane Diagnosealter aller Patienten lag bei 51 (34-55) Jahren.

Ähnliche Ergebnisse beschrieben Rohrmann et al. 2003 [41]. Sie erhoben zwischen 1992 und 1999 ebenfalls gezielt die Daten von jung an Prostatakarzinom erkrankten Männern nach einer radikalen Prostatovesikulektomie, um den möglichen Einfluss einer familiären Disposition und Fettleibigkeit auf das Krankheitsbild bzw. einer organüberschreitenden Ausdehnung des Prostatakarzinoms zu untersuchen. Insgesamt wurden die Daten von 232 Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese und 129 sporadischen Prostatakarzinompatienten, alle mit einem Diagnosealter ≤ 55 Jahren, evaluiert. Der Vergleich des medianen Diagnosealters zwischen den familiären Patienten mit 51 Jahren und den sporadischen Patienten mit 50 Jahren ergab keinen Unterschied.

Ein noch geringeres durchschnittliches Diagnosealter aller Patienten von 50,1 Jahren ergab die Untersuchung von Spencer et al. 2001 [45], die 258 Prostatakarzinompatienten mit einem Diagnosealter ≤ 55 Jahren untersuchten.

In Schweden untersuchten Bratt et al. 1998 [8] klinische Merkmale bei 89 Prostatakarzinompatienten mit einem Diagnosealter von ≤ 51 Jahren und verglichen die Prognose von Patienten mit positiver Familienanamnese gegenüber Patienten mit einem sporadischen Prostatakarzinom. Das Durchschnittsalter lag insgesamt bei 48,6 Jahren.

Bei nicht selektierten Prostatakarzinompatienten wurde das familiäre Prostatakarzinom im Vergleich zum sporadischen Prostatakarzinom früher diagnostiziert. So konnten Bratt et al. 1999 [9] nachweisen, dass das hereditäre Prostatakarzinom in Schweden durchschnittlich 7 Jahre früher diagnostiziert wird als das sporadische Prostatakarzinom. Hierfür wurden 356 Prostatakarzinompatienten unabhängig vom Diagnosealter untersucht. Das mediane Diagnosealter der

hereditären Patienten lag bei 65,4 Jahren, das der familiären Patienten bei 71,7 Jahren und das der sporadischen Patienten bei 72,3 Jahren.

Ähnliche Ergebnisse ergab die Untersuchung von Valeri et al. 2000 [48]. In dieser Studie wurden klinische und histopathologische Merkmale von hereditären (gemäß Carter), familiären und sporadischen Prostatakarzinompatienten unabhängig vom Diagnosealter miteinander verglichen. Die hereditäre Gruppe umfasste 27 Prostatakarzinompatienten mit insgesamt 20 an Prostatakarzinom erkrankten Brüdern, 68 familiären Prostatakarzinompatienten mit 15 betroffenen Brüdern und 137 sporadischen Betroffenen, die nach dem 1. Januar 1987 diagnostiziert wurden. Insgesamt wurden die hereditären Patienten deutlich früher diagnostiziert im Vergleich zu den familiären und sporadischen Patienten. Bei den hereditären und familiären Patienten lag das Durchschnittsalter bei Diagnose mit 65,3 Jahren bzw. 67 Jahren deutlich unter der sporadischen Gruppe mit 70,9 Jahren ($p<0,0001$).

Vergleichbare Ergebnisse ergab die Studie von Paiss et al. 2003 [37] in einer deutschen Population. Paiss et al. untersuchten unabhängig vom Alter in der deutschen Bevölkerung die klinischen und histopathologischen Charakteristika des familiären Prostatakarzinoms und verglichen diese mit denen von sporadischen Prostatakarzinompatienten nach einer radikalen Prostatovesikulektomie. Insgesamt wurden 463 Prostatakarzinompatienten mit einer familiären Disposition ermittelt. Davon wurden 129 Patienten (gemäß Carter-Kriterien) aufgrund ihrer Familienanamnese als hereditär eingestuft. Als Kontrollgruppe dienten 492 sporadisch an Prostatakarzinom erkrankte Patienten. Das mediane Erkrankungsalter lag bei den familiären Patienten bei 62,1 Jahren und den sporadischen Patienten bei 64,2 Jahren ($p<0,001$). Bei einem Diagnosealter von ≤ 55 Jahren war der Anteil der familiären Patienten höher als bei den sporadischen Kontrollen.

Im Gegensatz zu diesen Studien konnten Keetch et al. 1996 [24] keinen Unterschied beim Diagnosealter zwischen sporadischen und hereditären Patienten herausarbeiten. Sie verglichen, unabhängig vom Alter der Patienten, klinische und pathologische Parameter von 50 hereditär (gemäß Carter-Kriterien) an einem Prostatakarzinom erkrankten Männern mit 50 sporadisch an einem Prostatakarzinom erkrankten Männern. Alle Patienten wurden im Zeitraum von 1988 bis 1994 durch eine radikale Prostatovesikulektomie therapiert. In beiden Gruppen war das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung identisch, es lag in der hereditären Gruppe bei 61,3 Jahre und in der sporadischen Gruppe bei 61,4 Jahre.

Eine positive Familienanamnese stellte in vorliegender Untersuchung hinsichtlich des PSA-Wertes bei Diagnose keine relevante Einflussgröße dar. Der mediane PSA-Wert lag bei der hereditären Gruppe bei 8,5 ng/ml, bei der familiären bei 7,8 ng/ml und bei der sporadischen bei 8,9 ng/ml. Bei der Einteilung des PSA-Wertes bei Diagnosestellung in die Bereiche ≤ 10 ng/ml und > 10 ng/ml ergab sich für den Vergleich zwischen sporadischer und familiärer Gruppe und für den Vergleich zwischen sporadischer und hereditärer Gruppe kein deutlicher Unterschied.

Ebenfalls kein deutlicher Unterschied beim Diagnose-PSA-Wert zwischen familiären und sporadischen Patienten lag in der Studie von Kotsis et al. 2002 [26] vor. Sie untersuchten 257 Prostatakarzinompatienten mit einem Diagnosealter von ≤ 55 Jahren. Der durchschnittliche PSA-Wert aller Patienten bei Diagnosestellung lag bei 34,8 ng/ml, der mediane PSA-Wert bei 5,7 ng/ml. Eine Einteilung des PSA-Wertes bei Diagnosestellung in Grenzwerte ergab bei 24 % der Patienten einen Wert < 4 ng/ml, bei 50% der Patienten 4-10 ng/ml und bei 26% der Patienten > 10 ng/ml. Patienten mit familiärer Disposition hatten einen medianen PSA-Wert bei Diagnose von 5,4 ng/ml, die sporadischen einen von 6,2 ng/ml.

Ähnliche Ergebnisse konnten Rohrmann et al. 2003 [41] in ihrer Studie feststellen. Sie verglichen den PSA-Wert bei Diagnosestellung zwischen 232 familiären Prostatakarzinompatienten und 129 sporadischen Kontrollen mit einem Diagnosealter ≤ 55 Jahren. 128 Patienten (35,9%) hatten einen PSA-Wert von ≤ 4 ng/ml, 69 Patienten (29,2%) von ≥ 10 ng/ml. Der mediane PSA-Wert bei Diagnose lag bei den sporadischen Patienten bei 6,1 ng/ml und bei den familiären bei 5,7 ng/ml. Patienten mit einem betroffenen Vater hatten ein jüngeres Diagnosealter verglichen mit Patienten ohne betroffenen Vater bzw. mit/ohne einen betroffenen Bruder.

Im Gegensatz dazu zeigten Smith et al. 2000 [43], dass Männer mit einem Diagnosealter von unter 50 Jahren einen deutlich geringeren PSA-Wert bei Diagnosestellung hatten verglichen mit älteren Prostatakarzinompatienten (p=0,015). Die Autoren untersuchten 79 Prostatakarzinompatienten mit einem Diagnosealter < 50 Jahre und verglichen die klinischen und histopathologischen Parameter mit einer Kontrollgruppe von 398 Prostatakarzinompatienten mit einem Diagnosealter von 51-69 Jahre.

Unabhängig vom Diagnosealter lässt sich in den meisten Studien kein Unterschied des PSA-Wertes bei Diagnose zwischen familiären, hereditären und sporadischen

Patienten feststellen. Die Arbeitsgruppe um Valeri et al. [48] verglichen hereditäre, familiäre und sporadische Prostatakarzinompatienten unabhängig vom Diagnosealter. Die Autoren unterteilten den PSA-Wert bei Diagnosestellung zum Vergleich in die Bereiche < 10 ng/ml und ≥ 10 ng/ml. Tendenziell erhöht war der Anteil der sporadischen Gruppe beim PSA-Wert ≥ 10 ng/ml mit 78% verglichen mit der familiären Gruppe und der hereditären Gruppe mit 58%. Betrachtet man die Verteilung, so konnte jedoch kein deutlicher Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt werden.

Ebenfalls keinen deutlichen Unterschied zeigte der PSA-Wert bei Diagnosestellung zwischen den 50 hereditären und den 50 sporadischen Patienten bei der Studie von Keetch et al. 1996 [24]. Hierbei wurde von den Autoren keine Unterteilung des PSA-Wertes vorgenommen. Der mediane PSA-Wert bei Diagnose lag bei den hereditären Patienten bei 6,8 und bei den sporadischen Patienten bei 5,9 (p=0,92).

Einen deutlichen Unterschied zwischen den hereditären Patienten mit 9,9 ng/ml, den familiären mit 9,9 ng/ml und den sporadischen mit 8,1 ng/ml konnte auch bei Carter et al. 1993 [15] beim PSA-Wert bei der Diagnosestellung nicht festgestellt werden.

Ein Vergleich zwischen familiären und sporadischen Prostatakarzinompatienten anhand klinischer Parameter und genetischer Biomarker sind in der von Bauer et al. 1998 [5] veröffentlichten Studie beschrieben. Über einen Beobachtungszeitraum von 11 Jahren wurden insgesamt 474 an Prostatakarzinom erkrankte Männer nach einer radikalen Prostatovesikulektomie untersucht. Alle Patienten dieser Studie hatten eine positive Familienanamnese, jedoch wurden ausschließlich 78 dieser 474 Patienten mit einem zusätzlich erstgradig betroffenen Verwandten (Vater, Bruder, Sohn) als familiär eingestuft. Den PSA-Wert bei Diagnosestellung unterteilten die Autoren in < 4,1 ng/ml, 4,1-10 ng/ml, 10,1-20,0 ng/ml und > 20 ng/ml. Hierbei waren keine deutlichen Unterschiede zu erkennen.

Ebenfalls keinen deutlichen Unterschied ergab der Vergleich der PSA-Werte bei Diagnosestellung zwischen den 463 familiären Patienten und den 492 sporadischen Patienten in der Auswertung von Paiss et al. 2003 [37]. Auch der Vergleich der PSA-Werte > 10 ng/ml zwischen den beiden Gruppen ergab keinen deutlichen Unterschied.

Im Gegensatz zu diesen Studien ergab die Untersuchung von Bova et al. 1998 [7], dass der mittlere PSA-Wert bei Diagnosestellung der familiären Patienten deutlich höher lag als bei den sporadischen Patienten. Der durchschnittliche PSA-Wert bei

Diagnosestellung der familiären Gruppe lag bei 11,0 ng/ml und der sporadischen Gruppe bei 7,3 ng/ml (p=0,02). Dieses Ergebnis ließ vermuten, dass Patienten mit einer familiären Disposition erhöhte PSA-Werte bei der Diagnosestellung aufweisen würden und daraus eine schlechtere Prognose zu erwarten wäre. Dies wurde durch die Autoren relativiert, da es beim progressfreien Follow-up beider Gruppen keinen Unterschied gab. Der durchschnittliche PSA-Wert bei Diagnose der hereditären Patienten mit 9,2 ng/ml verglichen mit den sporadischen Patienten von 7,3 ng/ml, ließ eine erhöhte Tendenz erkennen.
Dagegen ergab die Studie von Norrish et al. 1999 [34], dass der Anteil an sporadisch erkrankten Patienten mit einem PSA-Wert bei Diagnosestellung über 20 ng/ml mit 30% deutlich über dem Wert der familiär erkrankten Patienten mit 12% lag (p=0,04). Unter 20 ng/ml waren die Ergebnisse zwischen den familiären und sporadischen Patienten statistisch nicht unterschiedlich. Die Autoren gaben als möglichen Grund in ihrer Untersuchung an, dass Patienten mit positiver Familienanamnese eher zur Vorsorgeuntersuchung gehen als sporadische Patienten und dadurch bei einem Ansteigen des PSA-Wertes früher erfasst werden.

In vorliegender Auswertung der histopathologischen Ergebnisse konnten keine Unterschiede zwischen den hereditären bzw. familiären und den sporadischen Patienten festgestellt werden. Beim pT-Stadium (histopathologisches Tumorstadium) hatten 255 der sporadischen Patienten (61,3%), 22 der hereditären Patienten (50,0%) und 102 der familiären Patienten (62,9%) ein lokal begrenztes Prostatakarzinom (≤ pT2b).
Sofern eine Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Prostatovesikulektomie durchgeführt wurde, fand der Lymphknotenstatus Eingang in die Auswertung. Ein Lymphknotenbefall konnte bei 51 der sporadischen Patienten (11,8%), bei 16 der familiären Patienten (9,8%) und bei 3 der hereditären Patienten (6,7%) nachgewiesen werden. Der Vergleich beim Lymphknotenstatus zeigte keinen deutlichen Unterschied. Der Anteil an pT3b-Tumoren war in der sporadischen Gruppe mit 13,7% höher als in der familiären Gruppe mit 8,6%, verglichen mit der hereditären Gruppe jedoch fast identisch mit 13,6%.
Keinen deutlichen Unterschied ergab der Vergleich der einzelnen Gruppen im histopathologischen Präparat für eine Organbegrenzung bzw. Organüberschreitung des Primärtumors. Es wiesen 62,0% der sporadischen Patienten, 63,8% der

familiären Patienten und 53,3% der hereditären Patienten einen organbegrenzten Tumor auf.

Im Gegensatz dazu ergab die Untersuchung der histopathologischen Ergebnisse bei 89 Prostatakarzinompatienten mit einem Diagnosealter von ≤ 51 Jahren in der Studie von Bratt et al. 1998 [8], dass die familiären Patienten insgesamt mit 39% ein besser differenziertes Karzinom als die Referenzgruppe mit 28% hatten. Der Vergleich des histopathologischen Tumorstadiums ergab einen erhöhten prozentualen Anteil eines lokalisierten Karzinoms der familiären Gruppe mit 44% im Vergleich zu 31 % der sporadischen Gruppe. Beim lokal fortgeschrittenen Karzinom lag der prozentuale Anteil in der familiären Gruppe bei 33%, in der sporadischen Gruppe bei 20%.

Prostatakarzinompatienten mit einem frühen Erkrankungsalter wiesen in der Studie von Smith et al. [43] eher ein organbegrenztes Karzinom auf als ältere Prostatakarzinompatienten. Die Auswertung der histopathologischen Untersuchung der 79 Prostatakarzinompatienten mit einem Diagnosealter < 50 Jahre und der Kontrollgruppe von 398 Prostatakarzinompatienten mit einem Diagnosealter von 51-69 Jahre zeigte einen deutlich erhöhten Anteil von organbegrenzten (pT1,2) Karzinomen bei der jüngeren Gruppe mit 64,9% als bei der älteren mit 47,7% (p=0,006). Das klinische Tumorstadium zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt der Diagnose war jedoch identisch. Dies führten die Autoren auf die verbesserte Aufklärung der Bevölkerung und den Prostata-Vorsorgeuntersuchungen zurück. Zudem wird das Prostatakarzinom aufgrund der Diagnostik in einem immer früheren organbegrenzten Tumorstadium diagnostiziert. Keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen gab es bei der histopathologischen Untersuchung der Samenblaseninfiltration.

Zum selben Schluß kamen in Baltimore Khan et al. 2003 [25]. Sie untersuchten 2.897 Patienten, die alle zwischen 1982 - 2001 durch einen einzigen Urologen radikal operiert wurden. In dieser amerikanischen Studie wurden die Patienten aufgrund ihres Diagnosealters primär in zwei Gruppen eingeteilt. Davon hatten 341 Patienten ein Diagnosealter < 50 Jahre und 2.556 > 50 Jahre. Die zweite Gruppe wurde zum Vergleich mit der ersten Gruppe nochmals in drei Gruppen unterteilt, mit einem Diagnosealter von 50-59 Jahren, 60-69 Jahren und über 70 Jahre. Männer mit einem Diagnosealter unter 50 Jahren hatten mit 65 % ein organbegrenztes Prostatakarzinom. Der Wert der Gruppe mit 50 bis 59 Jahren lag bei 59 %. Ein Vergleich der Ergebnisse dieser beiden Gruppen ergab keinen statistischen

Unterschied. Deutlich geringer war der Anteil der Patienten mit einem organbegrenzten Karzinom in der Gruppe mit 60 – 69 Jahren und der Gruppe mit ≥ 70 Jahren ($p<0,0001$). Die von den Autoren erarbeiteten Ergebnisse lassen darauf schließen, dass jung an Prostatakarzinom erkrankte Männer die Tendenz haben, eher an einem organbegrenzten Karzinom zu erkranken als ältere Männer. Dadurch könnten sie in diesem früheren Tumorstadium eher durch eine radikale Prostatovesikulektomie therapiert werden und hätten somit eine höhere progressfreie Überlebensrate als die älteren Patienten. Laut Khan et al. ist dies ein besonders wichtiger Aspekt, da es aufgrund der PSA-Diagnostik und der erhöhten Akzeptanz der Prostata-Vorsorgeuntersuchung zu einem Anstieg an Prostatakarzinomen bei jungen Männern mit einem frühen Tumorstadium geführt hat.

Valeri et al. 2000 [48] konnten eine leichte Häufung von organbegrenzten Karzinomen bei den hereditären Patienten (66%) und den familiären Patienten (78%) gegenüber den sporadischen Patienten (56%) ermitteln ($p=0,039$).

Unabhängig vom Diagnosealter zeigte die histopathologische Untersuchung des pT-Stadiums bei Norrish et al. 1999 [34] ein organüberschreitendes Prostatakarzinom deutlich häufiger bei den sporadischen Patienten als bei den familiären Patienten ($p=0,0009$). Untersucht wurden 26 familiär und 260 sporadisch an Prostatakarzinom erkrankte Patienten. Nach Einschätzung der Autoren lässt sich dieses Ergebnis auf einen höheren sozioökonomischen Status der Patienten mit familiärer Disposition zurückführen. Norrish et al. vermuteten, dass sich Männer mit positiver Familienanamnese, auch ohne mögliche Symptome, eher einer Vorsorgeuntersuchung unterziehen als Männer ohne betroffene Familienangehörigen. Dadurch kommt es wahrscheinlich zu einer früheren und damit günstigeren Diagnose des Prostatakarzinoms.

Ebenfalls keinen deutlichen Unterschied beim histopathologischen Tumorstadium zwischen hereditären und sporadischen Prostatakarzinompatienten unabhängig vom Diagnosealter ergaben die Ergebnisse der Arbeit von Keetch et al. [24]. Sämtliche histopathologischen Untersuchungen wurden von einem Pathologen durchgeführt. Die histopathologische Untersuchung der 50 hereditären und 50 sporadischen Patienten ergab bei 70% der hereditären Gruppe und 66% der sporadischen Gruppe ein organbegrenztes Karzinom ($p=0,69$). Sowohl zwei hereditäre als auch zwei sporadische Patienten hatten eine Samenblaseninfiltration.

Ähnliche Ergebnisse zeigt die Studie von Bastacky et al. 1995 [4]. Das

Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 81 Patienten, wovon 27 ein sporadisches, 26 ein familiäres und 28 ein hereditäres (nach Carter-Kriterien) Prostatakarzinom aufwiesen. Sämtliche Patienten wurden aufgrund ihres klinischen T1- bzw. T2-Stadiums ausgewählt. Die Vermutungen der Autoren, dass sich das hereditäre Prostatakarzinom in seiner Pathologie deutlich von dem familiären bzw. sporadischen Prostatakarzinom unterscheiden würde, konnte im Rahmen dieser Studie nicht bestätigt werden. Es ergaben sich weder für ein organüberschreitendes Karzinom noch für ein organbegrenztes, noch für einen Nachweis von Lymphknotenmetastasen oder für eine Samenblaseninfiltration deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Ebenfalls keinen Unterschied konnten Carter et al. 1993 [15] im histopathologischen Erscheinungsbild zwischen den 35 hereditären, den 145 familiären und den 511 sporadischen Patienten erkennen.

Beim Vergleich von 65 familiären Patienten mit 464 sporadischen Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie bei Kupelian et al. 1997 [28] waren hinsichtlich den histopathologischen Parametern einer Samenblaseninfiltration, eines Lymphknotenbefalls oder einer organüberschreitenden Ausdehnung keine deutlichen Unterschiede erkennbar.

Auch bei der zweiten Studie von Kupelian et al. 1997 [27], bei der 65 familiäre Patienten mit 464 sporadischen Patienten nach einer radikalen Prostatovesikulektomie verglichen wurden, stellte eine positive Familienanamnese bei der Betrachtung histopathologischer Parameter wie Organüberschreitung ($p=0,44$) des Prostatakarzinoms, der Samenblaseninfiltration ($p=0,09$) bzw. Lymphknotenmetastasen ($p=0,20$) keine relevante Einflussgröße dar.

Keine deutlichen Unterschiede waren bei Bova et al. 1998 [7] nach histopathologischer Untersuchung beim Lymphknotenbefall, Samenblaseninfiltration oder Organbegrenzung des Prostatakarzinoms zwischen den einzelnen Gruppen zu beobachten.

Die Ergebnisse der präoperativen histopathologischen Untersuchung bei Bauer et al. 1998 [5] von Prostata-Stanzbiopsien und die histopathologische Untersuchung der Organbegrenzung des Karzinoms nach einer radikalen Prostatovesikulektomie lassen hinsichtlich eines möglichen Einflusses einer positiven Familienanamnese ebenfalls keine deutlichen Unterschiede erkennen.

Bei den Ergebnissen des histostopathologischen Gradings und des Gleason-Scores konnten in der vorliegenden Auswertung keine deutlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ermittelt werden. Beim Tumordifferenzierungsgrad (Grading) der Karzinome wiesen 22,9% der hereditär betroffenen Patienten, 23,6% der familiär betroffenen Patienten und 23,8% der sporadisch betroffenen Patienten einen GIII-Tumor auf.

Der Gleason-Score wurde in der vorliegenden Studie in die Bereiche Gleason 2 – 6, Gleason 7 und Gleason 8 – 10 eingeteilt. Auch hier ergab sich, unabhängig von der Höhe des Gleason-Scores, kein deutlicher Unterschied zwischen den hereditär bzw. familiär und sporadisch erkrankten Patienten. Eine Tendenz zu gut differenzierten Karzinomen in der hereditären oder familiären Gruppe bzw. schlecht differenzierten Karzinomen in der sporadischen Gruppe ergibt sich somit nicht.

Dagegen konnten Kotsis et al. 2002 [26] in ihrer Studie nachweisen, dass familiäre Patienten eher einen besser differenzierten Tumor entwickeln als sporadische Patienten. Das Ziel dieser Studie war es einerseits, die klinischen Merkmale bei Prostatakarzinompatienten mit einem frühen Erkrankungsalter darzustellen, andererseits den möglichen Einfluss einer positiven Familienanamnese auf den Gleason-Score als Prognose zu bewerten. Der Gleason-Score wurde hierzu in drei Bereiche unterteilt, in gut differenziert (2-6), mäßig differenziert (7) und schlecht differenziert (8-10). Die Ergebnisse beim Gleason-Score ≤ 6 zeigten einen deutlichen Unterschied zwischen den 82 familiären Patienten (55%) gegenüber den 40 sporadischen Patienten (40%). Männer mit einer positiven Familienanamnese hatten fast die doppelte Wahrscheinlichkeit an einen besser differenzierten Tumor zu erkranken als sporadische Männer. Kotsis et al. folgerten daraus, dass Prostatakarzinompatienten mit einem frühen Erkrankungsalter und einer positiven Familienanamnese einen besser differenzierten Tumor hätten und dadurch eine bessere Prognose als sporadische Patienten hätten. Die Autoren berücksichtigten auch die Möglichkeit, dass Männer mit erkrankten Familienmitgliedern aufgrund ihrer familiären Disposition häufiger zu Vorsorgeuntersuchungen gehen und dadurch die Wahrscheinlichkeit steigt, ein vorhandenes symptomloses Prostatakarzinom in einem frühen Stadium und einer besseren Differenzierung zu erkennen und zu behandeln. Dagegen wird vermutet, dass bei sporadischen Patienten das Prostatakarzinom erst bei Vorhandensein von Symptomen entdeckt wird und dass sich darauf eine schlechtere Differenzierung und ein weiter fortgeschrittenes Stadium des Karzinoms

zurückführen lässt.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Rohrmann et al. 2003 [41] beim Vergleich von 232 familiären Patienten und 129 sporadischen Patienten mit einem Diagnosealter ≤ 55 Jahren. Die Autoren unterteilten den Gleason-Score in drei Bereiche. Bei 70% der Patienten betrug der Gleason-Score ≤ 6, 27,1% Patienten hatten einen Wert von 7 und 3,5% der Patienten einen Gleason-Score von ≥ 8. Prostatakarzinompatienten mit einem an Prostatakarzinom erkrankten Vater und/oder Bruder hatten eher einen Gleason-Score < 7 (p=0,01) als sporadische Patienten. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass Prostatakarzinompatienten mit an einem Prostatakarzinom erkrankten erstgradigen Familienangehörigen ein geringeres Risiko haben einen schlecht differenzierten Tumor bei der Diagnose aufzuweisen.

Bei Spencer et al. 2001 [45] ergaben die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung, dass Patienten mit positiver Familienanamnese durchschnittlich einen geringeren Gleason-Score aufwiesen als sporadische Patienten.

Unabhängig vom Diagnosealter untersuchten Valeri et al. 2000 [48] hereditäre, familiäre und sporadische Prostatakarzinompatienten und nahmen eine Einteilung des Gleason-Scores in drei Grade vor. Grad 1 mit einem Gleason-Score von 2-4 wurde als gut differenzierter Tumor, Grad 2 mit 5-6 als mäßig differenzierter und Grad 3 zwischen 7-10 als schlecht differenzierter Tumor bezeichnet. Dabei wurden in den ersten beiden Graden keine Unterschiede beobachtet. Beim Grad 3 überwogen, leicht die sporadischen Patienten.

Lediglich der Gleason-Score ergab bei der Untersuchung von Keetch et al. 1996 [24] als einziger klinischer Parameter einen deutlichen Unterschied. Der durchschnittliche Gleason-Score bei den 50 hereditären Patienten lag bei 5,6 und bei den 50 sporadischen Patienten bei 6,2 (p=0,008). Zusätzlich lag mit 34% in der sporadischen Gruppe verglichen mit 6% der hereditären Gruppe bei einem Gleason-Score von 7 eine ungleiche Verteilung vor. Die Autoren vermuteten hierbei allerdings einen Selektionsfehler aufgrund der Einschränkung des Behandlungsspektrums und der Auswahl der sporadischen Gruppe nach Alter und Operationszeitpunkt.

Einen deutlich niedrigeren Gleason-Score bei Patienten mit positiver Familienanamnese ergab die Untersuchung von Bastacky et al. 1995 [4]. Die Autoren fanden heraus, dass bei kleinen multifokalen Tumoren der Prostata der Gleason-Score bei den hereditären Patienten einen deutlich niedrigeren Wert aufwies. Bei der hereditären Gruppe lag der durchschnittliche Gleason-Score bei 4,9 in der

sporadischen Gruppe bei 5,6 ($p<0,001$) und in der familiären Gruppe bei 5,1 ($p=0,004$).

Um einen möglichen Zusammenhang einer positiven Familienanamnese und dem Tumorcharakter zu ermitteln, wurden bei Kupelian et al. 1997 [27] die 529 Patienten in zwei Risikogruppen unterteilt. Alle Patienten mit einem initialen PSA-Wert < 10 ng/ml und einem Gleason-Score bei Biopsie ≤ 6 erfüllten die Kriterien für die erste Gruppe mit einem „günstigen" Tumor. Die zweite Gruppe mit einem initialen PSA-Wert > 10 ng/ml und einem Gleason-Score bei Biopsie > 7, wurde als Patienten mit einem „ungünstigen" Tumor bezeichnet. Die Analyse der beiden Gruppen ergab, dass die jüngeren Patienten unter 65 Jahren mit 60% einen deutlich günstigeren Tumor hatten als Prostatakarzinompatienten mit einem Diagnosealter von 65-69 Jahren (46%) bzw. 70 Jahren (45%).

Unabhängig vom Diagnosealter der Patienten ergaben die Untersuchungen bei Norrish et al. 1999 [34] und Bauer et al. 1998 [5] keine deutlichen Unterschiede zwischen familiären und sporadischen Patienten.

Der Vergleich von sporadischen, familiären und hereditären Patienten bei Bova et al. 1998 [7] ergab ebenfalls keine deutlichen Unterschiede. Nach histopathologischer Untersuchung lagen die mittleren postoperativen Gleason-Scores bei 6,1 in der sporadischen, bei 6,1 in der familiären und bei 6,2 in der hereditären Gruppe.

4.2 Nachbeobachtungszeit

Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei den hereditären Patienten bei 23,5 Monaten, bei den familiären Patienten bei 36 Monaten und bei den sporadischen Patienten bei 35 Monaten. Unter Berücksichtigung eines biochemischen oder klinischen Rezidivs betrug die progressfreie 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 73% in der hereditären Gruppe, 67% in der familiären Gruppe und 64% in der sporadischen Gruppe. Die Betrachtung der progressfreien Überlebensrate zwischen den einzelnen Gruppen ergab keinen deutlichen Unterschied im Zusammenhang mit der Familienanamnese.

Ebenfalls keinen Unterschied ergab die Studie von Aprikian et al. 1994 [1] über 151 Prostatakarzinompatienten mit einem Diagnosealter unter 50 Jahren. Das mediane Follow-up lag bei 5,7 Jahren. Ein deutlicher Unterschied war bei der Betrachtung zwischen der sporadischen und der familiären Gruppe nicht zu erkennen. Die

mediane progressfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit positiver Familienanamnese lag bei 6,4 Jahren und die der sporadischen Patienten bei 6,9 Jahren.

Bei Bratt et al. 1998 [8] lag die mediane Nachbeobachtungszeit bei 4,5 Jahren. Ziel dieser Studie war es zu überprüfen, ob die Hypothese richtig ist, dass jung an Prostatakarzinom erkrankte Männer eine schlechtere Prognose aufgrund eines aggressiveren Verlaufs des familiären Prostatakarzinoms haben. Die progressfreie 5-Jahres-Überlebensrate aller Patienten betrug 48%, die progressfreie 10-Jahres-Überlebensrate 32%. Wie von den Autoren erwartet, war die Prognose anhand berechneter Kaplan und Meier Kurven einer progressfreien Überlebenswahrscheinlichkeit von dem pT-Stadium und dem Differenzierungsgrad des Karzinoms abhängig ($p<0,001$). Eine leicht höhere progressfreie Überlebenswahrscheinlichkeit ($p=0,08$) hatten die familiären Patienten gegenüber den sporadischen Patienten. Aufgrund dieser Unklarheit kamen die Autoren zu dem Schluss, dass eine positive Familienanamnese lediglich zu einer höheren progressfreien Überlebensrate führt.

Dagegen beobachteten Smith et al. 2000 [43] bei einem durchschnittlichen Follow-up von 4,5 Jahren, dass die biochemisch progressfreie Überlebenswahrscheinlichkeit bei den jüngeren Patienten deutlich höher lag als bei den älteren ($p=0,010$). Während der Nachbeobachtungszeit wurden bei der jüngeren Gruppe 6 (7,6%) Patienten und bei der älteren 107 (26,9%) Patienten mit einem Rezidiv dokumentiert. Die Autoren vermuteten aufgrund ihrer Ergebnisse, dass eine frühzeitige Vorsorgeuntersuchung und eine aggressive lokale Therapie bei jung erkrankten Männern die krankheitsspezifische Sterblichkeit verringern könnte. Kritisch betrachteten die Autoren, dass die Patienten der jüngeren Gruppe von mehreren Kliniken rekrutiert wurden, die Patienten der Kontrollgruppe jedoch ausschließlich von einer Klinik stammen und dass das Follow-up bei der jüngeren Gruppe kürzer als bei der älteren Gruppe war.

Dass Prostatakarzinompatienten mit einem Diagnosealter unter 50 Jahren eine bessere progressfreie Überlebensrate aufweisen als Prostatakarzinompatienten mit einem Diagnosealter über 70 Jahren ergab die amerikanische Studie von Khan et al. 2003 [25]. Es wurden 341 Patienten mit einem Diagnosealter < 50 Jahre und 2.556 Patienten mit einem Diagnosealter von > 50 Jahre miteinander verglichen. Die Patienten wurden aufgrund ihres Diagnosealters primär in zwei Gruppen eingeteilt.

Die zweite Gruppe wurde zum Vergleich mit der ersten Gruppe nochmals in drei Gruppen unterteilt, mit einem Diagnosealter von 50-59 Jahren, 60-69 Jahren und über 70 Jahre. Männer mit einem Diagnosealter unter 50 Jahren hatten mit 88% eine ähnliche biochemische progressfreie 5-Jahres-Überlebensrate wie Männer zwischen 50 und 59 Jahren mit 87%. Dagegen weist die Gruppe zwischen 60-69 Jahren mit 84% die Tendenz zu einer niedrigeren progressfreien Überlebenswahrscheinlichkeit auf als die Gruppe unter 50 Jahren. Ein deutlicher Unterschied war jedoch beim Vergleich der Gruppe über 70 Jahren mit der Gruppe unter 50 Jahren zu sehen ($p<0,003$).

Eine deutlich schlechtere progressfreie Überlebensrate von Patienten mit positiver Familienanamnese unabhängig vom Diagnosealter im Vergleich zu sporadischen Patienten ergab die Untersuchung von Kupelian et al. 1997 [27]. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 30 Monaten. Die biochemische progressfreie 5-Jahres-Überlebensrate lag insgesamt bei 64%. Die Berechnung nach Kaplan und Meier ergab bei den sporadischen Patienten einen Wert von 66% und bei den familiären einen Wert von 46% ($p=0,001$). Dieses Ergebnis war unabhängig von den histopathologischen Parametern und dem PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose. Aufgrund der Ergebnisse folgerten die Autoren, dass das familiäre Prostatakarzinom einen biologisch aggressiveren Verlauf zu haben scheint als das sporadische Prostatakarzinom. Folgerichtig hätten Prostatakarzinompatienten mit einer positiven Familienanamnese tendenziell eine höhere Wahrscheinlichkeit eines biochemischen Rezidivs als sporadische Patienten.

Zu gleichen Ergebnissen kamen Kupelian et al. [28] in einer weiteren Untersuchung von 1997. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 26 Monaten. Betrachtet man die biochemisch progressfreie Überlebenswahrscheinlichkeit, ergaben die Berechnungen nach Kaplan und Meier für sporadische Patienten eine progressfreie 3-Jahres-Überlebensrate von 72%, für die familiären Patienten eine von 52%. Die progressfreie 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei der sporadischen Gruppe bei 52% und der familiären Gruppe bei 29% ($p<0,001$). Weder das Diagnosealter noch die unterschiedliche Therapie der Patienten hatten einen Einfluss auf ein mögliches Rezidiv. Zur besseren Unterscheidung des Einflusses einer positiven Familienanamnese wurden zwei Risikogruppen anhand klinischer Parameter (klinischer Tumorgrad, Gleason-Score bei Biopsie, PSA-Wert bei Diagnose) definiert. Die erste Gruppe mit T1-2, einem Gleason-Score bei Biopsie ≤ 6

und einem PSA-Wert bei Diagnosestellung ≤ 10 ng/ml wurde als „günstige“ Fälle, alle anderen Fälle wurden als „ungünstig“ klassifiziert. In der „günstigen“ Gruppe lag die progressfreie 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit 80% bei den sporadischen Patienten verglichen mit 49% der Patienten mit einer familiären Disposition deutlich höher (p<0,001). Auch in der „ungünstigen“ Gruppe war die progressfreie 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einer positiven Familienanamnese mit 20% schlechter als die der sporadischen Patienten mit 35% (p<0,001). Da der Anteil der jungen Patienten mit einer positiven Familienanamnese erhöht war, vermuteten die Autoren aufgrund der familiären Disposition einen schlechteren Krankheitsverlauf dieser Patienten. Hierfür wurde das Diagnosealter aller Patienten in drei Altersgrenzen unterteilt. Der Anteil der Patienten mit einem ungünstigen Tumor lag bei 53% im Alter von < 56 Jahren, bei 59% zwischen 65-69 Jahren und schließlich bei 67% im Alter ≥ 70 Jahren. Das Ergebnis zeigt, dass die jüngeren Patienten im Verhältnis einen günstigeren Tumor (PSA-Wert bei Diagnose, Gleason-Score bei Biopsie) hatten als die älteren Patienten. Die Autoren folgerten, dass trotz gleicher klinischer Parameter das familiäre Prostatakarzinom einen aggressiveren Verlauf als das sporadische Prostatakarzinom aufweist.

Im Gegensatz zu Kupelian et al. ergab die Studie von Bova et al. 1998 [7] keine deutlichen Unterschiede beim Vergleich der biochemischen progressfreien Überlebensrate zwischen sporadisch an Prostatakarzinom Erkrankten und den familiären bzw. den hereditären Prostatakarzinompatienten.

Tendenziell ähnliche Ergebnisse wie Kupelian et al. ergab die Untersuchung von Bauer et al. 1998 [5]. Bei einem Follow-up von 52,5 Monaten ergab die Betrachtung der progressfreien 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der familiären Gruppe die Tendenz zu einer schlechteren progressfreien Überlebensrate, glich sich aber bei einem Beobachtungszeitraum von 8 Jahren wieder an.

Ebenfalls unabhängig vom Diagnosealter ergab die Studie von Paiss et al. 2003 [37] keine deutlichen Unterschiede der progressfreien Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen familiären und sporadischen Patienten. Das mediane Follow-up betrug 3,3 Jahre. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit unter Berücksichtigung eines klinischen und/oder biochemischen Progress war in der familiären Gruppe und in der sporadischen Gruppe annähernd identisch. Tendenziell höher lag die progressfreie 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei der familiären Gruppe mit 76,2% verglichen mit 70,8% bei der sporadischen Gruppe. Diese Tendenz relativierte sich

jedoch bei der Betrachtung der progressfreien 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit 56,5% bzw. 55,5%.

Bei der Interpretation vorliegender Daten muss berücksichtigt werden, dass der Anteil der Patienten mit radikaler Prostatovesikulektomie aufgrund des Rekrutierungsverfahrens erhöht ist und somit ein repräsentativer Vergleich dieser Ergebnisse für das Gesamtspektrum des Prostatakarzinoms in Deutschland nur eingeschränkt möglich ist. Die PSA-Werte, welche aufgrund der deutschlandweiten Rekrutierung der Prostatakarzinompatienten in unterschiedlichen Laboren bestimmt wurden, unterliegen einer größeren Streuung als Werte, die nur in einem Labor bestimmt wurden. Bei der Analyse der histopathologischen Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass diese von unterschiedlichen Pathologen ausgewertet wurden. Andererseits ist es nur durch eine nationale Datenbank möglich, klinische Daten von fast 700 Patienten mit einem Diagnosealter ≤ 55 Jahren zu erfassen und zu analysieren.
Die progressfreie Überlebensrate bei einem relativ kurzen durchschnittlichen Follow-up von 43 Monaten war in den drei Gruppen vergleichbar groß. Ob bei einem längeren Follow-up Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisbar sind bzw. wie die Mortalitätsraten der drei Gruppen wären, ist anhand vorliegender Daten nicht möglich.
Zusammengefasst sind die vorgelegten Ergebnisse dieser Studie konsistent mit dem gegenwärtigen Forschungsstand. Die Ergebnisse zeigen, dass der Anteil an Patienten mit einem Diagnosealter von ≤ 55 Jahren und einer positiven Familienanamnese mit 32% doppelt so hoch ist wie in einer deutschen Population ohne Selektion nach dem Diagnosealter. Das klinische und histopathologische Bild des familiären und hereditären Prostatakarzinoms unterscheidet sich bei diesem großen deutschen Patientenkollektiv nicht von der sporadischen Form. Es zeigte sich somit kein deutlicher Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese bei Prostatakarzinompatienten mit einem frühen Erkrankungsalter und klinischer Parameter und auch die progressfreie Überlebenszeit in den drei Gruppen war ähnlich. Daraus ergibt sich keine veränderte Beratung bzw. Therapie in Abhängigkeit von einer positiven Familienanamnese.

5 Zusammenfassung

Eine positive Familienanamnese ist der wichtigste epidemiologische Risikofaktor bei der Entstehung eines Prostatakarzinoms. Ziel dieser Studie war es in einem großen deutschen Patientenkollektiv, bei denen das Prostatakarzinom in einem Alter ≤ 55 Jahre diagnostiziert wurde, die klinischen Parameter in Abhängigkeit von der Familienanamnese zu vergleichen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 685 Prostatakarzinompatienten mit einem Diagnosealter ≤ 55 Jahren ausgewertet. Die 685 Patienten wurden in drei Gruppen unterteilt. Prostatakarzinompatienten ohne zusätzlich an einem Prostatakarzinom erkrankten Angehörigen wurden als „sporadisch“ bezeichnet. Als familiäre Gruppe wurden Prostatakarzinompatienten bezeichnet, mit mindestens einem zusätzlich an Prostatakarzinom erkrankten Familienangehörigen (z.B. zwei Brüder). Die hereditäre Gruppe umfasste Prostatakarzinompatienten mit strengeren Kriterien an die Familienanamnese. Entweder hatten diese Patienten ein Diagnosealter ≤ 55 Jahren mit mindestens zwei an Prostatakarzinom erkrankten erstgradigen Familienangehörigen oder mindestens drei an Prostatakarzinom erkrankte Familienangehörige in drei aufeinander folgenden Generationen oder zusätzlich einen erkrankten Bruder mit einem Diagnosealter unter 55 Jahren. 463 Patienten waren „sporadisch“ betroffen, 174 waren „familiär“ betroffen und 48 waren „hereditär“ betroffen.

Der Anteil der Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese und einem Diagnosealter ≤ 55 Jahren war mit 32,4% doppelt so hoch im Vergleich zu 16 % der familiären Patienten aller Prostatakarzinompatienten in Deutschland.

Das Durchschnittsalter lag bei den Patienten mit sporadischem Prostatakarzinom bei 52,0 Jahren, bei den familiären Patienten bei 51,1 Jahren und bei den hereditären bei 51,6 Jahren. Keine Unterschiede mittels Chi-Quadrat-Test gab es hinsichtlich der Werte des prostataspezifischen Antigens bei Diagnosestellung sowie der Verteilung der histopathologischen Tumor- und Lymphknotenstadien zwischen den sporadischen, familiären und hereditären Patienten. Ebenfalls keinen deutlichen Unterschied ergab die Auswertung des Gleason-Scores und des Gradings. Es konnte somit bei keinem der untersuchten Parameter ein deutlicher Zusammenhang mit der Familienanamnese gezeigt werden.

Insgesamt lag die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit bei 43,0 Monaten. Unter

Berücksichtigung eines klinischen oder biochemischen Rezidivs bestand kein deutlicher Unterschied zwischen den sporadischen, familiären und hereditären Patienten hinsichtlich ihrer progressfreien Überlebensrate. So lag die progressfreie 5-Jahres Überlebensrate in den Kaplan-Meier-Kurven bei den sporadischen Patienten bei 64%, bei den familiären Patienten bei 67% und den hereditären Patienten bei 73%. Ob bei einem längeren Follow-up Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisbar sind bzw. wie hoch die tumorspezifischen Mortalitätsraten in den drei Gruppen sein werden ist derzeit nicht vorhersehbar.

Bei der Interpretation vorliegender Daten muss berücksichtigt werden, dass der Anteil der Patienten mit radikaler Prostatovesikulektomie aufgrund des Rekrutierungsverfahrens erhöht ist und somit ein repräsentativer Vergleich dieser Ergebnisse für das Gesamtspektrum des Prostatakarzinoms in Deutschland nur eingeschränkt möglich ist.

In der vorliegenden Studie zeigte sich somit kein Unterschied beim klinischen und histopathologischen Bild des familiären und hereditären Prostatakarzinoms gegenüber der sporadischen Form und auch die progressfreie Überlebenszeit in den drei Gruppen war ähnlich. Daraus ergibt sich keine veränderte Beratung bzw. Therapie in Abhängigkeit von einer positiven Familienanamnese .

Literaturverzeichnis

1. Aprikian AG, Zhang ZF, Fair WR: Prostate adenocarcinoma in men younger than 50 years. A retrospective review of 151 patients. Cancer 74:1768-1777 (1994)
2. Aprikian AG, Bazinet M, Plante M, Meshref A, Trudel C, Aronson S, Nachabe M, Péloquin F, Déssureault J, Narod S, Bégin L, Elhilali MM: Family history and the risk of prostate carcinoma in a high risk group of urological patients. J. Urol. 154:404-406 (1995)
3. Azzouzi AR, Valeri A, Cormier L, Fournier G, Mangin P, Cussenot O: Familial prostate cancer cases before and after radical prostatectomy do not show any aggressiveness compared with sporadic cases. Urology 61:1193-1197 (2003)
4. Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh PC, Carmichael MJ, Epstein JI: Pathological features of hereditary prostate cancer. J. Urol. 153:987-992 (1995)
5. Bauer JJ, Srivastava S, Connelly RR, Sesterhenn IA, Preston DM, McLeod DG, Moul JW: Significance of familial history of prostate cancer to traditional prognostic variables, genetic biomarkers, and recurrence after radical prostatectomy. Urology 51:970-976 (1998)
6. Bertz J, Hentschel S, Hundsdörfer G, Kaatsch P, Katalinic A, Lehnert M, Schön D, Stegmaier C, Ziegler H: Prostata. In: Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg) Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends, 4. Auflage, Bezug über das Internet oder die Krebsregister der Länder, S.64-67 (2004)
7. Bova GS, Partin AW, Isaacs SD, Carter BS, Beaty TL, Isaacs WB, Walsh PC: Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. J. Urol. 160:660-663 (1998)
8. Bratt O, Kristoffersson U, Olsson H, Lundgren R: Clinical course of early onset prostate cancer with special reference to family history as a prognostic factor. Eur. Urol. 34:19-24 (1998)
9. Bratt O, Kristoffersson U, Lundgren R, Olsson H: Familial and hereditary prostate cancer in southern Sweden. A population-based case-control study. Eur. J. Cancer 35:272-277 (1999)
10. Bratt O, Damber JE, Emanuelsson M, Grönberg H: Hereditary prostate cancer: clinical characteristics and survival. J. Urol. 167:2432-2426 (2002)

11. Bravo MP, Castellanos E, del-Rey-Calero J: Dietary factors and prostatic cancer. Urol. Int. 46:163-166 (1991)
12. Bruner DW, Moore D, Parlanti A, Dorgan J, Engstrom P: Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. Int. J. Cancer 107:797-803 (2003)
13. Carter BS, Steinberg GD, Beaty TH, Childs B, Walsh PC: Familial risk factors for prostate cancer. Cancer Surv. 11:5-13 (1991)
14. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC: Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:3367-3371 (1992)
15. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC: Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. J. Urol. 150:797-802 (1993)
16. Ghadirian P, Howe GR, Hislop TG, Maisonneuve P: Family history of prostate cancer: a multi-center case-control study in Canada. Int. J. Cancer 70:679-681 (1997)
17. Grönberg H, Isaacs SD, Smith JR, Carpten JD, Bova GS, Freije D, Xu J, Meyers DA, Collins FS, Trent JM, Walsh PC, Isaacs WB: Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. J. Am. Med. Assoc. 278:1251-1255 (1997)
18. Grönberg H, Damber L, Tavelin B, Damber JE: No difference in survival between sporadic, familial and hereditary prostate cancer. Br. J. Urol. 82:564-567 (1998)
19. Grönberg H, Wiklund F, Damber JE: Age specific risks of familial prostate carcinoma: A basis for screening recommendations in high risk populations. Cancer. 86:477-483 (1999)
20. Hemminki K, Czene K: Age specific and attributable risks of familial prostate carcinoma from the family-cancer database. Cancer 95:1346-1353 (2002)
21. Heshmat MY, Kaul L, Kovi J, Jackson MA, Jackson AG, Jones GW, Edson M, Enterline JP, Worrell RG, Perry SL: Nutrition and prostate cancer: a case-control study. Prostate 6:7-17 (1985)
22. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M: Cancer statistics, 2002. CA Cancer J. Clin. 52:23-47 (2002)

23. Keetch DW, Rice JP, Suarez BK, Catalona WJ: Familial aspects of prostate cancer: a case control study. J. Urol. 154:2100-2102 (1995)
24. Keetch DW, Humphrey PA, Smith DS, Stahl D, Catalona WJ: Clinical and pathological features of hereditary prostate cancer. J. Urol. 155:1841-1843 (1996)
25. Khan MA, Han M, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC: Long-term cancer control of radical prostatectomy in men younger than 50 years of age: update 2003. Urology 62:86-91 (2003)
26. Kotsis SV, Spencer SL, Peyser PA, Montie JE, Cooney KA: Early onset prostate cancer: predictors of clinical grade. J. Urol. 167:1659-1663 (2002)
27. Kupelian PA, Klein EA, Witte JS, Kupelian VA, Suh JH: Familial prostate cancer: a different disease? J. Urol. 158:2197-2201 (1997)
28. Kupelian PA, Kupelian VA, Witte JS, Macklis R, Klein EA: Family history of prostate cancer in patients with localized prostate cancer: an independent predictor of treatment outcome. J. Clin. Oncol. 15:1478-1480 (1997)
29. Marotte JB, Ferrari MK, McNeal JE, Brooks JD, Presti JC Jr: Time trends in pathologic features of radical prostatectomy-impact of family history. Urol. Oncol. 22:169-173 (2004)
30. Matikainen MP, Schleutker J, Mörsky P, Kallioniemi OP, Tammela TLJ: Detection of subclinical cancers by prostate-specific antigen screening in asymptomatic men from high-risk prostate cancer families. Clin. Cancer. Res. 5:1275-1279 (1999)
31. Matikainen MP, Pukkala E, Schleutker J, Tammela TLJ, Koivisto P, Sankila R, Kallioniemi OP: Relatives of prostate cancer patients have an increased risk of prostate and stomach cancers: a population-based, cancer registry study in Finland. Cancer Causes Control 12:223-230 (2001)
32. Morganti G, Gianferrarri L, Cresseri A, Arrigoni G, Lovati G: Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate. Acta Genet. Stat. Med. 6:304-305 (1956)
33. Morton MS, Griffiths K, Blacklock N: The preventive role of diet in prostatic disease. Br. J. Urol. 77:481-493 (1996)
34. Norrish AE, McRae CU, Cohen RJ, Jackson RT: A population-based study of clinical and pathological prognostic characteristics of men with familial and sporadic prostate cancer. B. J. Urol. 84:311-315 (1999)

35. Paiss T, Bochum S, Herkommer K, Maier C, Roesch K, Taweemonkonsap T, Haeussler J, Hautmann RE, Vogel W: Hereditary prostate cancer in Germany. Eur. Urol. 39:12-18 (2001)
36. Paiss T, Herkommer K, Chab A, Häussler J, Vogel W, Gschwend JE, Hautmann RE: Das familiäre Prostatakarzinom in Deutschland. Urologe A. 41:38-43 (2002)
37. Paiss T, Herkommer K, Bock B, Heinz H, Vogel W, Kron M, Kuefer R, Hautmann RE, Gschwend JE: Association between the clinical presentation and epidemiological features of familial prostate cancer in patients selected for radical prostatectomy. Eur. Urol. 43:615-621 (2003)
38. Pienta KJ, Esper PS: Risk factors for prostate cancer. Ann. Intern. Med. 118:793-803 (1993)
39. Pienta KJ, Goodson JA, Esper PS: Epidemiology of prostate cancer: molecular and environmental clues. Urology 48:676-683 (1996)
40. Post PN, Stockton D, Davies TW, Coebergh JW: Striking increase in incidence of prostate cancer in men aged < 60 years without improvement in prognosis. Br. J. Cancer 79:13-17 (1999)
41. Rohrmann S, Roberts WW, Walsh PC, Platz EA: Family history of prostate cancer and obesity in relation to high-grade disease and extraprostatic extension in young men with prostate cancer. Prostate 55:140-146 (2003)
42. Schuurman AG, Zeegers MPA, Goldbohm RA, van den Brandt PA: A case-cohort study on prostate cancer risk in relation to family history of prostate cancer. Epidemiology 10:192-195 (1999)
43. Smith CV, Bauer JJ, Connelly RR, Seay T, Kane C, Foley J, Trasher JB, Kusuda L, Moul JW: Prostate cancer in men age 50 years or younger: a review of the Department of Defense Center for Prostate Disease Research multicenter prostate cancer database. J. Urol. 164:1964-1967 (2000)
44. Smith JR, Freije D, Carpten JD, Grönberg H, Xu J, Isaacs SD, Brownstein MJ, Bova GS, Guo H, Bujnovszky P, Nusskern DR, Damber JE, Bergh A, Emanuelsson M, Kallioniemi OP, Walker-Daniels J, Bailey-Wilson JE, Beaty TH, Meyers DA, Walsh PC, Collins FS, Trent JM, Isaacs WB: Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. Science 274:1371-1374 (1996)
45. Spencer SL, Spilson SV, Peyser PA, Montie JE, Cooney KA, Arbor A: Impact of family history in early onset prostate cancer. J. Urol. 165:61-62 (2001) (Abstract)

46. Spitz MR, Currier RD, Fueger JJ, Babaian RJ, Newell GR: Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. J. Urol. 146:1305-1307 (1991)
47. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC: Family history and the risk of prostate cancer. Prostate 17:337-347 (1990)
48. Valeri A, Azzouzi R, Drelon E, Delannoy A, Mangin P, Fournier G, Berthon P, Cussenot O: Early-onset hereditary prostate cancer is not associated with specific clinical and biological features. Prostate 45:66-71 (2000)
49. Valeri A, Cormier L, Moineau MP, Cancel-Tassin G, Azzouzi R, Doucet L, Baschet F, Cussenot I, L´Her J, Berthon P, Mangin P, Cussenot O, Morin JF, Fournier G: Targeted screening for prostate cancer in high risk families: early onset is a significant risk factor for disease in first degree relatives. J. Urol. 168:483-487 (2002)
50. Walsh PC, Partin AW: Family history facilitates the early diagnosis of prostate carcinoma. Cancer 80:1871-1874 (1997)
51. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR, Burch JD, Hankin J, Dreon DM, West DW, Teh CZ, Paffenbarger RS Jr: Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and asians in the United States and Canada. J. Natl. Cancer Inst. 87:652-661 (1995)

7 Anhang

Anlage I **Ersterhebungsbogen „Prostatakarzinom“**

Name:.....

Vorname:.....

Geburtsdatum:.....

Straße:.....

PLZ, Ort:.....

☎ Telefon:..... erreichbar ab:.....

Behandelnde Klinik:

Wann wurde festgestellt, dass Sie **Prostatakrebs** haben?

Monat:..... Jahr: .....

Wie wurde/wird der Prostatakrebs behandelt?

❍ Prostataentfernung ❍ Hobelung ❍ Strahlentherapie
❍ Hormonentzug ❍ Chemotherapie ❍ Sonstiges:.....

Sind in Ihrer Familie, abgesehen von Ihnen selbst, weitere Angehörige an **Prostatakrebs** erkrankt?

❍ Ja ❍ Nein

Falls ja, bitte geben Sie an, welche Angehörigen betroffen sind/ waren, und ob diese verstorben sind.

❍ Großvater	❍ Vater	❍ Bruder	❍ Onkel	❍ .....
❍ verstorben: 19..	❍ verstorben: 19..	❍ verstorben: 19..	❍ verstorben: 19..	❍ verstorben: 19..

Sind in Ihrer Familie Angehörige (oder Sie selbst) an einer **anderen Krebsart** erkrankt oder verstorben?

❍ Ja ❍ Nein

Falls ja, bitte geben Sie an, welcher Angehörige (auch Frauen) und Krebsart

Angehöriger	**Krebsart**	**verstorben**
.....		❍ Ja ❍ Nein
.....		❍ Ja ❍ Nein
.....		❍ Ja ❍ Nein
.....		❍ Ja ❍ Nein

bitte Rückseite beachten!

Dr. med. K. Herkommer * Urologische Universitätsklinik Ulm * Prittwitzstr.43 * 89075 Ulm * Tel.:0731-500-27831

Fragen zu den erstgradigen Angehörigen (auch gesunde) Ihrer Familie:

Angehöriger	Geburtsjahr	lebend	Sterbejahr
Vater		❍ Ja ❍ Nein	
Bruder 1		❍Ja ❍ Nein	
Bruder 2		❍Ja ❍ Nein	
Bruder 3		❍ Ja ❍ Nein	
Schwester 1		❍ Ja ❍ Nein	
Schwester 2		❍Ja ❍Nein	
Schwester 3		❍Ja ❍Nein	

väterliche Onkel: Anzahl:.....

väterliche Cousins: Anzahl:.....

mütterliche Onkel: Anzahl:.....

mütterliche Cousins: Anzahl:.....

Sind Sie damit einverstanden, daß Frau Dr. Herkommer oder Vertreter sich mit Ihnen in Verbindung setzt, falls weitere Angaben benötigt werden?

❍ Ja ❍ Nein

Datenschutzerklärung:

Ich erkläre mich mit der EDV-mäßigen Verarbeitung meiner auf dem Fragebogen angegebenen Daten einverstanden. Die Daten werden am Universitätsklinikum Ulm, Abt. Urologie, verarbeitet. Die Daten werden ausschließlich zum Zwecke des oben genannten Projekts verwendet. Die Daten werden in einer Datenbank gespeichert. Sie werden zu statistischen Auswertungen nur in anonymisierter Form verarbeitet. Es werden keinerlei Informationen an Dritte weitergegeben, die Rückschlüsse auf meine Person erlauben. Meine Teilnahme an dem Projekt erfolgt freiwillig, möchte ich nicht mehr an dem Projekt mitwirken, werden meine Daten gelöscht.

_____ _____

(Ort, Datum) (Unterschrift)

Dr. med. K. Herkommer * Urologische Universitätsklinik Ulm * Prittwitzstr.43 * 89075 Ulm * Tel.:0731-500-27831

Anlage II Probandencode:«Studien_ID» «Familien_ID»-«Mitglied_ID».....

Nachsorge-Fragebogen

Fragen an den Angehörigen:

Name: «Patname» Vorname: «Patvorname»

Geburtsdatum: «Geburtsdatum»

Straße: «PatStraße»

PLZ, Ort: «PatPLZ» «PatOrt»

Sind in den letzten beiden Jahren weitere Angehörige an **Prostatakrebs** erkrankt?

❍ Nein ❍ Ja, wer:.....

Fragen zur Prostatakrebs-Behandlung

Praxisstempel:

Datum der aktuellen Untersuchung:.....

Rektale Untersuchung: ❍ nicht durchgeführt
❍ unauffällig ❍ suspekt,

Transrektaler Ultraschall: ❍ nicht durchgeführt
❍ unauffällig ❍ suspekt,

Stanzbiopsie bei Rezidiv (bitte Histologiekopie beifügen) ❍ nicht durchgeführt ❍ unauffällig
❍ Prostatacarcinom

PSA-Werte: PSA gesamt: ..... ng/ml

derzeitige Therapie: ❍ keine
❍ Hormonentzug, seit:.....
❍ Chemotherapie, Zeitraum: .....
❍ Radiatio, Zeitraum: .....

Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung::.....

PSA-Wert: PSA gesamt: ..... ng/ml

Beurteilung:
❍ kein Rezidivverdacht
❍ Stabile PSA-Erhöhung
❍ PSA-Progress
❍ Nachweis einer Fernmetastase (bitte Befund-Kopie beilegen)
❍ Nachweis eines Lokalrezidivs (bitte Befund-Kopie beilegen)

Dr. med. K. Herkommer * Urologische Uniklinik Ulm * Prittwitzstr.43 * 89075 Ulm * Tel.:0731-500-27831 * Fax: 0731-500-33166

8 Danksagung

Mein erster Dank gilt Herrn Professor Hautmann, dem ärztlichen Direktor des Urologischen Universitätsklinikums Ulm, für die Möglichkeit meine Dissertation in seiner Abteilung erstellen zu können.

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Paiss möchte ich für die Bereitstellung des interessanten Themas, die ausführliche wissenschaftliche Bewertung und für die fachliche Beratung dieser Arbeit danken.

Mein größter Dank gilt Frau Dr. Herkommer. Als Leiterin des klinisch orientierten Bereiches des Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ und als ständige fachlich kompetente Ansprechpartnerin stand sie mir stets unermüdlich mit weit überdurchschnittlichem Engagement bei der Betreuung dieser Arbeit zur Seite. Weitsichtig verband sie die wissenschaftlichen und gestalterischen Ziele dieser Dissertation. Fachliche Fragen verhallten bei Frau Dr. Herkommer nie ungehört. Ohne ihren Einsatz wäre die Fertigstellung meiner Dissertationsarbeit in diesem Zeitrahmen nicht möglich gewesen.

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau PD Dr. Kron für ihre Betreuung und ihren wertvollen Anregungen bei der Ausarbeitung und Korrektur der statistischen Analyse dieser Arbeit bedanken.

Herrn Fechter danke ich für die Unterstützung bei Computerfragen, die er immer freundlich und zuvorkommend beantwortete.

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

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

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name	Michael Merz
Geburtsdatum	29.09.1969
Geburtsort	Biberach an der Riß
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig
Eltern	Manfred Merz, pensionierter Polizeibeamter
	Doris Merz, geb. Reik, Hausfrau

Schule und Studium:

1976 - 1980	Grund- und Hauptschule in Schemmerhofen
1980 - 1989	Wieland-Gymnasium in Biberach an der Riß
1989	Eintritt in die Bundeswehr als Zeitsoldat
1991	Übernahme in die Laufbahn für Sanitätsoffiziere
1992 – 1997	Studium der Zahnmedizin an der Universität Ulm
1997	Approbation als Zahnarzt
seit 1997	tätig als Sanitätsoffizier Zahnarzt bei der Bundeswehr

Wissenschaftlicher Werdegang:

Oktober 1999	30. Kongreß in Koblenz Deutsche Gesellschaft für Wehrmedizin und Wehrpharmazie e.V. – Vereinigung deutscher Sanitätsoffiziere – 1. Preis Postervortag mit dem Titel: „Stellenwert der Individualprophylaxe im truppenzahnärztlichen Behandlungsauftrag“
Oktober 2000	31. Kongreß in Ulm Deutsche Gesellschaft für Wehrmedizin und Wehrpharmazie e.V. – Vereinigung deutscher Sanitätsoffiziere – 1. Preis Postervortag mit dem Titel: „Dentally fit in den Einsatz?“
April 2004 – Juli 2005	Erstellung der Dissertation mit dem Titel: „Einfluss des familiären Status auf Histologie und klinischen Verlauf beim frühen Prostatakarzinom“
Juni 2005	Vorstellung der Ergebnisse im Rahmen des bayrisch-österreichischem Urologenkongresses am 05.06. – 07.06.2005 in Linz
seit Juni 2005	Publikation der Ergebnisse in der Zeitschrift „Urologe“ in Vorbereitung