

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Martini-Klinik am UKE

Leitende Ärzte: Prof. Markus Graefen, Prof. Hartwig Huland, Prof. Hans Heinzer

**Klinische und prognostische Signifikanz der positiven
Familienanamnese von Patienten mit Prostatakarzinom nach
radikaler Prostatektomie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Renata Lorenzen

Hamburg 2014

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 18.11.2014

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. med. Markus Graefen

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. med. Guido Sauter

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. med. Christian Kubisch

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Zielsetzung	5
2. Einleitung	6
2.1. Epidemiologie des Prostatakarzinoms	6
2.2. Ätiologie und Risikofaktoren	7
2.3. Biologie und Genetik	8
2.4. Histopathologie und Stadieneinteilung	12
2.5. Diagnostik	15
2.6. Therapeutische Möglichkeiten	16
2.7. Prognosefaktoren	18
3. Material und Methoden	19
3.1. Einwilligung	19
3.2. Patientenkollektiv	19
3.3. Untersuchte Variablen	20
3.4. Datenauswertung / Statistische Methoden	21
4. Ergebnisse	23
4.1. Zusammensetzung der Studienkohorte	23
4.2. Präoperative klinische Merkmalsausprägung	
in der Studienkohorte	24
4.3. Postoperative klinische Merkmalsausprägung	
in der Studienkohorte	25

4.4. Einfluss der Familienanamnese auf das Auftreten biochemischer Rezidive (BCR)	27
4.5. Die Familienanamnese als prognostischer Faktor auf das Gesamtüberleben nach radikaler Prostatektomie	31
5. Diskussion	34
5.1. Stellenwert der Familienanamnese in der Epidemiologie des Prostatakarzinoms	34
5.2. Stellenwert der Familienanamnese in Bezug auf prä- und postoperative klinisch-pathologische Parameter bei Prostatakarzinom	35
5.3 Stellenwert der Familienanamnese in Bezug auf das Auftreten eines biochemischen Rezidivs (BCR)	38
5.4 Stellenwert der Familienanamnese in Bezug auf das Gesamtüberleben bei Prostatakarzinom	39
6. Zusammenfassung	41
7. Abkürzungsverzeichnis	42
8. Literaturverzeichnis	44
9. Danksagung	52
10. Lebenslauf	53
11. Eidesstattliche Erklärung	54
12. Familienfragebogen	55

1. Arbeitshypothese und Zielsetzung

Eine positive Familienanamnese für das familiär oder hereditär auftretende Prostatakarzinom erhöht deutlich die Wahrscheinlichkeit von Männern, ebenfalls an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Die Tumoren treten bei diesen Betroffenen in der Regel zeitlich früher auf als bei Patienten ohne positive Familienanamnese; ob die Betroffenen darüber hinaus auch eine schlechtere Prognose im Sinne eines aggressiveren Tumorverlaufs zeigen, wird derzeit kontrovers diskutiert. Bislang hierzu vorliegende Studien haben zumeist eine eingeschränkte Aussagekraft, da bei vielen Studien eine zu geringe Anzahl an Patienten untersucht oder die Familienanamnese nicht detailliert genug betrachtet wurde.

Im Rahmen des Forschungsprojektes, welches dieser Dissertation zugrunde liegt, wurde bei 7135 Patienten mit Zustand nach radikaler Prostatektomie mittels detaillierter Fragebögen eine ausführliche Familienanamnese erhoben. Die resultierenden Daten wurden dann mit den präoperativ erhobenen Befunden der Patienten, wie dem PSA-Wert, dem klinischen Stadium oder dem Gleason-Grad in der Biopsie korreliert. Zusätzlich wurde eine mögliche Assoziation der familiären Vorbelastung mit prä- und posttherapeutisch erhobenen Charakteristika, wie dem histopathologischen Stadium, dem PSA-Verlauf sowie dem Auftreten eines biochemischen Rezidivs (BCR), untersucht. Im Rahmen einer Multivariatanalyse wurde schließlich ermittelt, ob das Gesamtüberleben bei Prostatakarzinom durch familiäres oder hereditäres Auftreten desselben beeinflusst wird.

Zielsetzung dieser Arbeit ist somit die Untersuchung von klinischen Charakteristika familiärer, hereditärer sowie sporadisch auftretender Prostatakarzinome. Des Weiteren wurde die Bedeutung der positiven Familienanamnese für die Prognose der Erkrankung nach radikaler Prostatektomie untersucht.

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes in der Bundesrepublik Deutschland; die Neuerkrankungsrate betrug laut Daten des Robert Koch-Instituts im Jahre 2010 ca. 111/100000/Jahr (Bertz et al., 2010). Betrachtet man lediglich die krebsbedingten Todesfälle, so ist das PCa die zweithäufigste Krebstodesursache nach dem Lungen- und Bronchialkarzinom. Die Inzidenz des Prostatakarzinoms nahm in Deutschland seit den frühen 1980er Jahren kontinuierlich zu; im Gegensatz hierzu zeigt die Sterberate eine leicht rückläufige Tendenz (Kaatsch et al., 2012). Große Obduktionsstudien zeigten bereits 1980, dass die tatsächliche Prävalenz von (unerkannten) Prostatakarzinomen die erkannten Erkrankungsfälle zahlenmäßig weit übertrifft und daher zahlreiche PCa zu Lebzeiten unerkannt bleiben (Baba und Jacobi, 1980). Das mittlere Erkrankungsalter beim PCa liegt bei 71 Jahren, womit das PCa als eine Tumorerkrankung des höheren Lebensalters bezeichnet werden kann; das Risiko eines 40-jährigen Mannes, in den nächsten zehn Jahren an Prostatakarzinom zu erkranken, liegt bei lediglich 0,1%, das eines 70-Jährigen hingegen bei 6,6% (Kaatsch et al., 2012, Börgermann und Rübben, 2006). Die zunehmende Inzidenz und die rückläufige Sterberate können größtenteils auf die verbesserte Früherkennung mittels Nachweis von prostataspezifischem Antigen (PSA) im peripheren Blut zurückgeführt werden (Noldus et al., 2000, Catalona et al., 1993, Kaatsch et al., 2012). Hierbei handelt es sich um eine Serinprotease, welche von Prostatazellen (und Prostatakarzinomzellen) produziert wird, wobei insbesondere deren Kinetik auf das Wachstum eines Prostatakarzinoms hinweisend ist (De Angelis et al., 2000, Recker et al., 1998). Mithilfe verbesserter Vorsorgeuntersuchungen und bedingt durch eine bessere Aufklärung der Bevölkerung wird das Prostatakarzinom immer früher diagnostiziert; dadurch steigt jedoch auch der Anteil organbegrenzter, klinisch symptomloser Prostatakarzinome an und immer jüngere Patienten werden

erfasst (Herkommer et al., 2006). Bis heute ist im Detail unklar, durch welche biologischen Eigenschaften jedoch einzelne Tumoren einen deutlich aggressiveren Verlauf zu nehmen scheinen und auch bei jüngeren Patienten bereits mit hoher Morbidität und Mortalität einhergehen (Börgermann und Rübben, 2006).

2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die genauere Ätiologie des Prostatakarzinoms ist weitgehend unbekannt. Folgende Risikofaktoren werden im Zusammenhang mit der Entstehung der Erkrankung diskutiert: Alter, ethnischer Hintergrund, Lebensstil sowie genetische Prädisposition. Bezüglich des Alters lässt sich sagen, dass das Risiko für das Auftreten eines Prostatakarzinoms mit der Anzahl der Lebensjahre rapide ansteigt. Diese Erkrankung ist bei den Patienten unter 40 Jahren äußerst selten. So beträgt die Wahrscheinlichkeit für ein Prostatakarzinom in der Altersgruppe unter 40 Jahren 1: 19299, aber 1: 45 in der Altersgruppe 40-59 Jahre und 1: 7 in der Altersgruppe von 60-79 Jahren (Jemal et al., 2011, Siesling et al., 2003). Eine Ursache hierfür könnte darin liegen, dass es im Laufe des Lebens zu einer Akkumulation genetischer und/oder epigenetischer Alterationen im Genom der prostaticen Epithelzellen kommt; sind hiervon Tumorsuppressoren (wie z.B. p53 oder PTEN) betroffen, steigt das Risiko der malignen Entartung der Zellen (Mimeault und Batra, 2013). Zudem konnte im Tiermodell ein tumorfördernder Effekt von langanhaltenden (Mikro-) Entzündungen des prostaticen Stromas gezeigt werden, welche sich im Laufe des Lebens zu einem additiven Effekt aufsummieren könnten (Cunha et al., 2003). Bezüglich der ethnischen Herkunft lieferte das SEER-Programm des National Cancer Institutes der USA (Surveillance, Epidemiology and End Results) die detailliertesten Daten. Dessen zufolge ist die Inzidenz für das Prostatakarzinom bei afroamerikanischen verglichen mit kaukasischen Männern in den USA um das 1,7-Fache erhöht (Gloeckler Ries et al., 2003, Weir et al., 2003). Eine Studie aus England veröffentlichte 2007 vergleichbare Daten; hiernach wiesen schwarze Männer verglichen mit Kaukasiern eine signifikant erhöhte Inzidenz für das Prostatakarzinom auf, wohingegen Männer asiatischer

Abstammung eine signifikant verringerte Inzidenz zeigten (Jack et al., 2007). Die Gründe für die unterschiedlichen Inzidenzen sind weitgehend ungeklärt. Hormonelle Faktoren, wie erhöhter Testosteronspiegel bei afroamerikanischen Männern, werden diskutiert (Ross et al., 1986). Die Rolle von Lebensstilfaktoren bei der Genese des Prostatakarzinoms ist ebenfalls seit vielen Jahren Gegenstand der Forschung und es konnte gezeigt werden, dass Ernährungsgewohnheiten und Umweltfaktoren die Entstehung von Vorläuferläsionen des Prostatakarzinoms, wie der proliferativen inflammatorischen Atrophie (PIA), begünstigen können (Nelson et al., 2014). Ein deutlicher Anstieg der Inzidenz bei Männern asiatischer Abstammung, die in die USA migrierten, unterstützt die Annahme, dass Umwelteinflüsse bei unverändertem genetischem Hintergrund einen Einfluss auf die Tumorentstehung haben (Yu et al., 1991, Haenszel und Kurihara, 1968). Zahlreiche Studien untersuchten den positiven Zusammenhang zwischen erhöhter Nahrungsenergieaufnahme, Übergewicht, erhöhtem Fettgehalt der Nahrung, höherer Aufnahme von Fleisch, Milchprodukten und Kalzium auf das Prostatakarzinomrisiko (Calle et al., 2003, Kushi und Giovannucci, 2002, Michaud et al., 2001, Le Marchand et al., 1994, Rose et al., 1986, Grant, 1999). Die Datenlage hierzu reicht insgesamt jedoch nicht aus, um eindeutige Ernährungsempfehlungen zu postulieren, welche über eine ausgewogene Ernährung hinausgehen. Bezüglich der Berufsanamnese zeigte eine deutsche Arbeit aus dem Jahre 1998 einen positiven Zusammenhang zwischen einer vorangegangenen Betätigung in der Gruppe der Verkehrsberufe, nicht jedoch zwischen Rauchen, Alkoholkonsum oder der Exposition mit spezifischen Substanzen und dem Prostatakarzinom (Heiskel et al., 1998).

2.3 Biologie und Genetik

Das Vorhandensein einer genetischen Prädisposition für das Prostatakarzinom kann heute als gesichert angesehen werden (Nelson et al., 2013, Jarzen et al., 2013, Huang et al., 2013, Suzuki et al., 2013). Während im fortgeschrittenen sporadischen Prostatakarzinom zahlreiche Mutationen auftreten, welche für die Dysregulation von (meist proliferationsfördernden) Signalkaskaden ursächlich

sind und auch in zahlreichen anderen soliden Tumoren auftreten (so z.B. des Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)-AKT-Signalwegs, des Onkogens Ras, des MAP-Kinase-Signalwegs oder diverser Mikro-RNAs (Aytes et al., 2013, Reis et al., 2013, Tang et al., 2013)), sind einige genetische Aberrationen als typisch für das Prostatakarzinom anzusehen. Da die prostatistischen Drüsenepithelien die Ursprungszellen für das Adenokarzinom der Prostata darstellen und diese in ihrer Proliferationsaktivität androgenabhängig sind, konzentrierten sich erste Studien auf genetische Aberrationen der zellulären Androgenantwort (Rennie et al., 1988, Brinkmann und Trapman, 1992, Veldscholte et al., 1992). Es zeigte sich, dass Punktmutationen in der Ligandenbindungsdomäne des Androgenrezeptors zu einer ligandenunabhängigen, transkriptionsfördernden Aktivität des Rezeptors führen; solche Mutationen werden auch unter therapeutischem Androgenentzug (s.u.) beobachtet und führen zum Versagen der Therapie (Schrader et al., 2014). Jüngst konnte allerdings gezeigt werden, dass bereits sehr früh im Rahmen der Karzinogenese solche androgenunabhängigen Tumorzellen nachweisbar sind, was den frühen Wirkungsverlust der antiandrogenen Therapie sowie den aggressiven Verlauf der Tumorerkrankung bei einigen Patienten erklären könnte (Finones et al., 2013). Ein weiterer zentraler Regelpunkt bei der Molekularbiologie des Prostatakarzinoms sind aktivierende Mutationen in der ETS-Familie, welche ebenfalls eine vermehrte Transkription proliferationsfördernder Gene nach sich ziehen (Barbieri und Tomlins, 2013). Verlust eines oder beider Allele des Tumorsuppressorproteins PTEN schließlich sind insbesondere im fortgeschrittenen Prostatakarzinom häufig und ebenfalls mit erhöhter Aktivität des PI3K/AKT-Signalwegs vergesellschaftet (Frank und Miranti, 2013). Eine Übersicht über wesentliche tumorfördernde Signalkaskaden im sporadischen Prostatakarzinom zeigt Abb. 1 (Vishwanatha et al., 2012).

Von den oben beschriebenen genetischen Aberrationen im sporadischen Prostatakarzinom, welche zum Teil auch in anderen soliden Tumoren nachweisbar sind und im Laufe der Tumorentstehung oder -progression entstehen, sind solche genetischen Veränderungen abzugrenzen, welche eine tatsächliche genetische Prädisposition für die Entstehung eines

Prostatakarzinoms bedingen. Man spricht in diesem Fall vom familiären oder hereditären Prostatakarzinom. Epidemiologische Studien zeigten, dass in Deutschland bis zu 19% der Prostatakarzinome einen familiären Hintergrund haben; die Odds Ratio reicht hier von 2,2 bei einem betroffenen Angehörigen ersten Grades bis 10,9 bei drei betroffenen Angehörigen (Paiss et al., 2002).

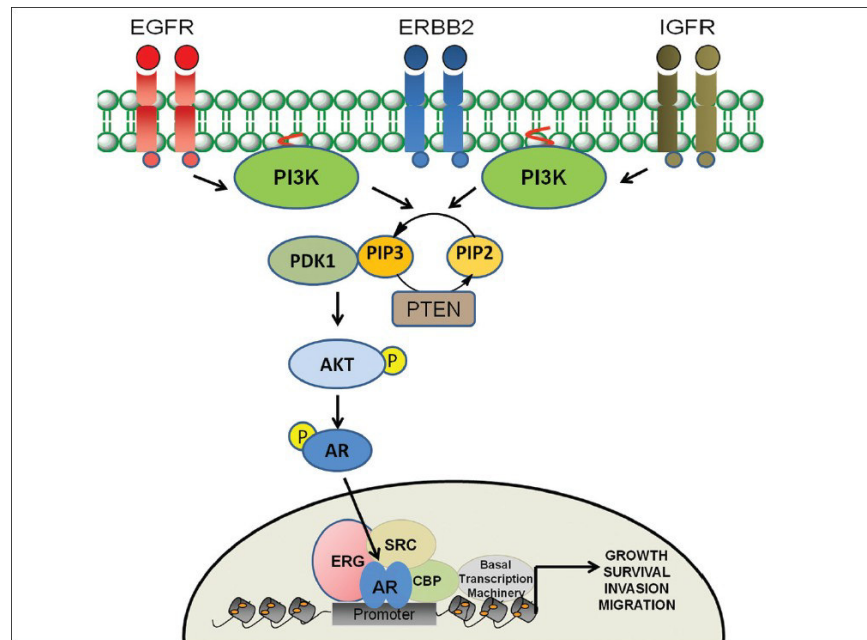


Abb. 1: Zentrale tumorfördernde Signalkaskaden im Prostatakarzinom. Wachstumsfaktoren binden an ihre Rezeptoren (EGFR, ERBB2, IGFR) und aktivieren PI3K, welche die Umwandlung von PIP2 zu PIP3 katalysiert und somit über AKT die transkriptionsfördernde Aktivität des Androgenrezeptors steigert, was zur Herstellung von wachstums-, überlebens- und invasionsfördernden Proteinen führt. PTEN wirkt als Tumorsuppressor, indem es PIP3 in PIP2 zurück umwandelt und so die Kaskade bremst. *EGFR*, epithelial growth factor receptor; *ERBB2*, erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2; *IGFR*, insulin-like growth factor receptor; *PI3K*, phosphatidylinositol-3-kinase; *PIP2/3*, phosphatidylinositol-2/3-phosphat; *PTEN*, phosphatase and tensin homolog; *PDK1*, pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 1; *AKT*, v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1; *AR*, Androgenrezeptor; *SRC*, sarcoma kinase; *ERG*, erythroblastosis virus E26 oncogene homolog; *CBP*, CREB binding protein. Aus (Vishwanatha et al., 2012).

Vom familiären Prostatakarzinom wird bereits bei einem betroffenen Angehörigen ersten Grades gesprochen; die enger gefasste Definition des hereditären Prostatakarzinoms nach Carter (1993) setzt dagegen die Erfüllung eines der folgenden Kriterien voraus (Schmidt und Gschwend, 2011, Carter et al., 1993):

- mindestens drei betroffene Angehörige ersten Grades (≥ 3 Betroffene in einer Kernfamilie)
- Prostatakarzinom in drei aufeinanderfolgenden Generationen (sowohl maternal als auch paternal)
- Erkrankungsalter bei erstgradig Verwandten ≤ 55 Jahre (mind. zwei Angehörige ersten Grades, die ein Erkrankungsalter ≤ 55 Jahre aufweisen)

Trotz dieser eindeutigen epidemiologischen Hinweise auf eine erbliche Prädisposition für das Prostatakarzinom fehlt bis heute die eindeutige Identifikation eines ursächlichen Gens oder einer zugrundeliegenden Mutation. Es wird davon ausgegangen, dass es sich beim Prostatakarzinom um eine genetisch heterogene Erkrankung handelt, was bedeutet, dass erst das Zusammenspiel multipler genetischer Aberrationen in sog. Suszeptibilitätsloci die Entstehung der Erkrankung befördert (Paiss et al., 2002). Solche in Betracht kommenden Suszeptibilitätsloci stellen für das Prostatakarzinom beispielsweise die Gene *HPC1* (Chromosom 1q24-25), *PCAP* (1q42.2-43), *CAPB* (1p36) und *HPCX* (Xq27-28) dar (Ganten und Back, 2001). Eine neuere Studie identifizierte jüngst eine erhöhte Rate einer bestimmten Punktmutation (G84E) des *HOXB13*-Gens (17q21-22) in Patienten mit hereditären Prostatakarzinomen (Ewing et al., 2012). Für die Zukunft sind weitere groß angelegte Kopplungsanalysen mithilfe neuester biomathematischer Verfahren notwendig, um die biologische Relevanz sowie die funktionelle Vernetzung dieser Loci genauer eingrenzen zu können (Maier und Vogel, 2007).

2.4 Histopathologie und Stadieneinteilung

Unter dem Prostatakarzinom im eigentlichen Sinne wird zumeist das Adenokarzinom verstanden, welches aus den prostatistischen Drüsenepithelien hervorgeht; im größten Teil der Fälle (>90%) handelt es sich um azinäre Adenokarzinome (Humphrey, 2012). In der WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2004 werden atrophische, pseudohyperplastische, schaumzellige, kolloidartige, siegelringzellige, onkozytäre und lymphoepitheliomartige azinäre Adenokarzinome unterschieden; die kleinere Gruppe der nicht-azinären Adenokarzinome und anderer prostatistischer Karzinome beinhaltet sarkomatoide Karzinome, duktile Adenokarzinome, Urothelkarzinome, squamöse und adenosquamöse sowie Basalzellkarzinome und neuroendokrine (v.a. kleinzellige) Karzinome (Humphrey, 2012). Seltene Entitäten, welche nicht in der WHO-Klassifikation auftauchen, sind das mikrozystische Adenokarzinom, das *prostatic intraepithelial neoplasia-like* Karzinom, das großzellige Karzinom sowie das pleomorphe Riesenzellkarzinom. Als Raritäten zu betrachten sind weiterhin (Karzino-) Sarkome der Prostata, welche aus dem prostatistischen Bindegewebe hervorgehen (Tavora et al., 2013).

Die große Varianz im morphologischen Erscheinungsbild sowie im biologischen Verhalten des Prostatakarzinoms führte dazu, dass zahlreiche Marker für die Aggressivität des Tumors untersucht wurden. Donald F. Gleason beschrieb in den 1960er und 70er Jahren den prädiktiven Wert des Grades an Architekturstörung der neoplastischen Drüsen für die Prognose des Patienten; dieser „Gleason-Score“ findet bis heute in der diagnostischen Histopathologie Anwendung und der prädiktive Wert wurde seither in zahlreichen Studien bestätigt (Epstein et al., 2005, Gleason, 1966, Gleason und Mellinger, 1974). So zeigte bereits 1980 eine erste kritische Evaluation des Gratings, dass 93% der Patienten mit einer Scoresumme zwischen 8 und 10, jedoch keiner der Patienten mit Scoresumme 2-4 Lymphknotenmetastasen aufwiesen (Kramer et al., 1980). Eine aus der Originalpublikation stammende Übersicht über den Gleason-Score und die korrespondierende Architektur der neoplastischen Drüsen zeigt Abb. 2.

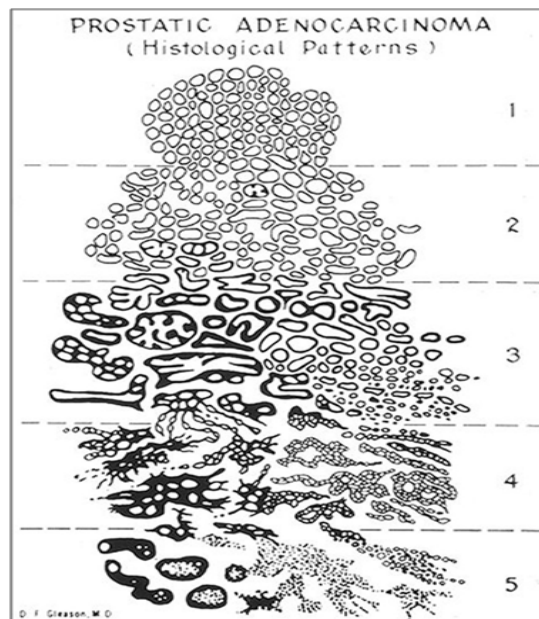


Abb. 2: Gleason-Score (Zeichnung von D. F. Gleason aus seiner Originalpublikation, 1966). Mit zunehmendem Gleason-Grad zeigt sich eine atypische, konfluierende und zunehmend kribriform gelagerte Drüsenkonfiguration. Schließlich (Grad 5) erfolgt die völlige Auflösung der drüsigen Strukturen mit einzelzelliger Dissoziation der Tumorzellen. Für die Bestimmung der Scoresumme werden die zwei Scores der am höchsten gewerteten Tumorareale zusammengezählt (mögliches Endresultat 2-10). Aus (Gleason, 1966).

Neben dem Gleason-Score ergibt die histopathologische Untersuchung des Tumorgewebes auch das (p)TNM-Stadium, welches die Ausdehnung des Tumors beschreibt (Abb. 3); im Gegensatz zum Gleason-Score wird die vollständige TNM-Klassifikation (außer dem Stadium pT1c) in der Regel nicht an einer diagnostischen Biopsie, sondern am endgültigen Resektat im Rahmen einer radikalen Prostatektomie erhoben (Sobin et al., 2011).

Localized disease	
Tx	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Clinically inapparent tumor neither palpable nor visible by imaging
T1a	Tumor incidental histologic finding in $\leq 5\%$ of resected tissue
T1b	Tumor incidental histologic finding in $> 5\%$ of resected tissue
T1c	Tumor identified by needle biopsy (eg, because of elevated PSA level)
T2	Tumor confined within prostate
T2a	Tumor involves one-half of one lobe or less
T2b	Tumor involves more than one-half of one lobe but not both lobes
T2c	Tumor involves both lobes
Local extension	
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
T3b	Tumor invades seminal vesicle(s)
T4	Bladder invasion, fixed to pelvic side wall, or invasion of adjacent structures
Metastatic disease	
N1	Positive regional lymph nodes
M1	Distant metastasis

Abb. 3: TNM-Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms. T, Tumorausbreitung; N, Nodal-(Lymphknoten-)status; M, Metastasen; PSA, prostataspezifisches Antigen. Modifiziert nach (Edge und Compton, 2010).

Neben dem TNM-Stadium wird in der Zusammenschau aller Befunde (Gleason-Score sowie Wert des prostataspezifischen Antigens, PSA) schließlich das gesamte Tumorstadium des Patienten nach der *Union internationale contre le cancer* (UICC) bzw. dem *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) festgelegt (Edge und Compton, 2010, Greene et al., 2002). Eine Übersicht über die UICC/AJCC-Stadien des Prostatakarzinoms und die zugrundeliegenden TNM-Stadien, Gleason-Scores und PSA-Werte zeigt Abb. 4.

Anatomic Stage/Prognostic Groups					
GROUP	T	N	M	PSA	Gleason
Stage I	T1a–c	NO	MO	PSA < 10	Gleason ≤ 6
	T2a	NO	MO	PSA < 10	Gleason ≤ 6
	T1–2a	NO	MO	PSA X	Gleason X
Stage IIA	T1a–c	NO	MO	PSA < 20	Gleason 7
	T1a–c	NO	MO	PSA ≥ 10 < 20	Gleason ≤ 6
	T2a	NO	MO	PSA < 20	Gleason ≤ 7
	T2b	NO	MO	PSA < 20	Gleason ≤ 7
	T2b	NO	MO	PSA X	Gleason X
Stage IIB	T2c	NO	MO	Any PSA	Any Gleason
	T1–2	NO	MO	PSA ≥ 20	Any Gleason
	T1–2	NO	MO	Any PSA	Gleason ≥ 8
Stage III	T3a–b	NO	MO	Any PSA	Any Gleason
Stage IV	T4	NO	MO	Any PSA	Any Gleason
	Any T	N1	MO	Any PSA	Any Gleason
	Any T	Any N	M1	Any PSA	Any Gleason

Abb. 4: AJCC/UICC-Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms. *T, Tumorausbreitung; N, Nodal- (Lymphknoten-)status; M, Metastasen; PSA, prostataspezifisches Antigen. Modifiziert nach (Edge und Compton, 2010, Greene et al., 2002).*

2.5 Diagnostik

Die frühzeitige Diagnostik des Prostatakarzinoms wird dadurch erschwert, dass es lange Zeit nahezu symptomlos bleibt. Erst im fortgeschrittenen Tumorstadium können u.U. erschwertes Wasserlassen oder Mikrohämaturie auftreten (Müller-Lisse und Hofstetter, 2003). Daher ist eine Wahrnehmung von Vorsorgeuntersuchungen besonders wichtig; die digital-rektale Untersuchung (DRU) wird von den Krankenkassen ab dem 45. Lebensjahr übernommen. Weitere zentrale Untersuchungsmethoden bei suspektem Tastbefund sind der transrektale Ultraschall (TRUS) sowie die PSA-Bestimmung. Alle Methoden sind jedoch mit Schwächen behaftet; so entgehen der DRU bis zu 45% der Prostatakarzinome und bis zu 25% der Karzinome gehen mit einem PSA-Wert unterhalb der kritischen Schwelle von 4ng/ml einher (Müller-Lisse und Hofstetter, 2003). Zudem besteht durch die hohe Empfindlichkeit des PSA-

Tests insbesondere bei älteren Männern die Gefahr, Tumoren, welche sich biologisch wenig aggressiv verhalten hätten, zu übertherapieren (Steuber et al., 2006). In der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie wird ein generelles PSA-Screening daher kritisch gesehen (Wirth und Zastrow, 2011). Der TRUS zeigt ebenfalls eingeschränkte Sensitivität und Spezifität (Loch, 2004).

Besteht der begründete Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms, ist die ultraschallgesteuerte Punktion der Goldstandard zur Diagnosesicherung. Die histopathologische Untersuchung der nach Lokalisation aufgeschlüsselten sechs bis zwölf Stanzzyylinder liefert wichtige Informationen zu Ausdehnung und Differenzierung des Tumorproliferats, wovon die Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen abhängt (Wirth und Fröhner, 2000).

2.6 Therapeutische Möglichkeiten

Bei histologisch gesichertem lokalisierten Prostatakarzinom besteht eine Indikation zur Entfernung der Vorsteherdrüse (radikale Prostatektomie), sofern dies das Tumorstadium sowie der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten zulassen (Steiner und Miller, 1999, Weingärtner und Riedmiller, 1998, Wirth und Zastrow, 2011). Im Allgemeinen werden hierbei auch die Lymphknoten des Beckens entfernt und histopathologisch untersucht, um eine Aussage zum N-Status des Patienten treffen zu können (Steiner und Miller, 1999). In den letzten Jahren wird bei Patienten, deren Tumor als wenig aggressiv eingestuft wird, auch die Möglichkeit der „aktiven Überwachung“ genutzt; die Kriterien hierfür sind (Wirth und Zastrow, 2011):

- $PSA \leq 10 \text{ ng/ml}$
- Gleason-Score ≤ 6
- Tumorstadium T1c, Tumor in ≤ 2 Stenzen und $\leq 50\%$ Tumor in einer Stanze

Es wurde gezeigt, dass Patienten, welche diese Kriterien erfüllen, mit einer tumorspezifischen Zehn-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 100% rechnen können (van den Bergh et al., 2009). Alternativ besteht die Möglichkeit zur Strahlentherapie des Prostatakarzinoms; allerdings muss angemerkt werden, dass in einer großangelegten *Competing-risk*-Analyse an über 400000 Patienten ein Überlebensvorteil ausschließlich der radikalen Prostatektomie gegenüber Strahlentherapie und Überwachung herausgearbeitet werden konnte (Abdollah et al., 2011). Im Rahmen der radikalen Prostatektomie kommen heute außer den klassisch offenen Verfahren auch schonendere oder minimalinvasive Verfahren zum Einsatz. So ist die potenzerhaltende radikale Prostatektomie ein Schwerpunkt der Hamburger Martini-Klinik, wo neben der radikalen retropubischen Prostatektomie (mit mikrochirurgischer Technik sowie unter lupenmikroskopischer Vergrößerung) auch das roboterunterstützte, laparoskopische DaVinci®-Verfahren zum Einsatz kommt (Beyer et al., 2013, Budäus et al., 2009).

Im Anschluss an die (oder bei nichtoperablen Patienten alternativ zur) radikale(n) Prostatektomie kann eine antiandrogene Therapie oder eine Brachytherapie des Prostatakarzinoms durchgeführt werden. Bei ersterer wird der Testosteronspiegel medikamentös auf Kastrationsniveau gesenkt; hierunter zeigen 80% der nicht operierten Patienten zumindest temporär eine Tumorzellenreduktion und Wachstumshemmung des Tumors. Nach unterschiedlich langer Therapiedauer stellt sich jedoch schließlich bei fast allen Patienten ein „kastationsresistentes“ Prostatakarzinom ein, das dann auch wieder Tumorzellenwachstum zeigt (Rohayem und Kliesch, 2012). Hierfür können, wie oben beschrieben, Mutationen des Androgenrezeptors verantwortlich sein, die zuerst nur in einem kleinen Teil der Tumorzellen vorliegen. Dieser Tumorklon wird jedoch dann durch den Therapiedruck heraus selektiert und ist schließlich nur noch durch eine systemische Chemotherapie in seinem Wachstum zu beeinflussen (Retz und Gschwend, 2010). Die sogenannte Brachytherapie beschreibt eine lokale Strahlentherapie des Prostatakarzinoms durch implantierte, strahlende Minipartikel (LDR-Brachytherapie, Seed-

Implantation) oder durch temporäre Implantation einer Strahlenquelle (HDR-Brachytherapie, Afterloading).

2.7 Prognosefaktoren

Insgesamt hat das Prostatakarzinom bei frühzeitiger Erkennung und optimaler Therapie eine günstige Prognose; eine 2009 von G. Andriole et al. im *New England Journal of Medicine* publizierte Studie unter Einschluss von über 70000 Männern ergab nach zehn Jahren eine krankheitsspezifische Mortalität von zwischen 2,4 und 2,7/10000 Personenjahren (Andriole et al., 2009). Wichtigster Prognosefaktor für das tumorspezifische Überleben nach radikaler Prostatektomie ist das Tumorstadium nach AJCC/UICC (D'Amico et al., 1999, Greene et al., 2002). Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren zahlreiche weitere klinische oder histopathologische Faktoren beschrieben, denen prognostische Relevanz zukommt. Hier ist insbesondere die Dynamik des PSA-Wiederaanstiegs zu nennen, da gezeigt wurde, dass eine längere Zeitdauer bis zu diesem mit einem signifikant längeren tumorspezifischen Überleben assoziiert ist (Ost et al., 2013). Ein interessanter neuer Ansatz ist weiterhin die Detektion zirkulierender Prostatakarzinomzellen (CTCs) im peripheren Vollblut, deren Nachweis und Anzahl mit der Rezidivwahrscheinlichkeit zu korrelieren scheint (Khurana et al., 2013). Der Einfluss einer positiven Familienanamnese auf die Prognose ist hingegen nach wie vor umstritten (Sacco et al., 2005, Nam et al., 2007, Hemminki et al., 2011).

3. Material und Methoden

3.1 Einwilligung

Alle Patienten wurden vor ihrer Teilnahme an der Studie ausführlich über den Studienablauf und die Freiwilligkeit der Studienteilnahme aufgeklärt. Alle Datensätze wurden darüber hinaus pseudonymisiert; Art und Umfang der gespeicherten persönlichen Daten sowie das Verfahren der Pseudonymisierung wurden dargelegt. Dies wurde von den Studienteilnehmern schriftlich bestätigt. Eine Entscheidung zur Nichtteilnahme führte zu keinen Nachteilen in Diagnostik, Dokumentation oder Behandlung der Patienten.

3.2 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Arbeit wurde an 11000 Patienten, bei denen am Martini-Klinikum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aufgrund der Diagnose „Prostatakarzinom“ im Zeitraum zwischen 1992 und 2010 eine radikale Prostatektomie durchgeführt worden war, der in Tab. 1 zusammengefasste Fragebogen verschickt. Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme sind unter Tab. 2 dargestellt. Insgesamt konnten 7135 Fragebögen ausgewertet werden (Rückläuferquote 64,7%).

Frage bezieht sich auf	Frageninhalt
Vater, Mutter, Ehefrau, Großvater/-mutter (väterlicher- und mütterlicherseits), Brüder, Schwestern, Söhne, Töchter, Onkel, Tanten (väterlicher- und mütterlicherseits)	Alter, Tumordiagnose(n), Alter bei Diagnose, Todesursache, Todesalter bei Geschwistern: Frage nach Zwillingsstatus

Tab. 1: Inhalt des verwendeten Fragebogens.

Einschlusskriterien für die Studienteilnahme
• Gesichertes Prostatakarzinom • Radikale Prostatektomie an der Martini-Klinik, UKE, zwischen 1992 und 2010
Ausschlusskriterien
• Patient verstorben • Anschrift nicht ermittelbar

Tab. 2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme.

3.3 Untersuchte Variablen

Der bioptische Gleason-Score sowie der präoperative PSA-Wert wurden im Rahmen der präoperativen Untersuchung erhoben und in der klinikeigenen Datenbank „MartiniData“ gespeichert. Bei Studienteilnehmern erfolgte eine Übertragung der nunmehr pseudonymisierten Daten in eine räumlich und informationstechnisch getrennte Studiendatenbank. Eine Woche postoperativ wurde der Kontinenzstatus überprüft und ebenfalls in der Datenbank hinterlegt. Im postoperativ verschickten Fragebogen wurden die in Tab. 1 aufgeführten Daten (Alter, Tumordiagnose(n), Alter bei Diagnose, Todesursache, Todesalter

von Vater, Mutter, Ehefrau, Großvater/-mutter (väterlicher- und mütterlicherseits), Brüder, Schwestern, Söhne, Töchter, Onkel, Tanten (väterlicher- und mütterlicherseits)) erhoben und gespeichert. Zudem wurden die im Rahmen der postoperativen Nachsorge erhobenen PSA-Werte, die Durchführung und Art einer ergänzenden Hormon- oder Strahlentherapie sowie die Ergebnisse des Metastasenscreenings (mittels MRT, CT, Szintigraphie) aus der klinikeigenen Datenbank „MartiniData“ übernommen. Schließlich wurde in den ersten drei postoperativen Jahren ein Fragebogen zur subjektiven Lebensqualität verschickt.

3.5 Datenauswertung / Statistische Methoden

Im Rahmen der Auswertung wurden die 7135 Patienten in drei Gruppen (sporadisches, familiäres und hereditäres Prostatakarzinom) eingeteilt. Statistische Unterschiede in intervallskalierten Merkmalen zwischen den Gruppen (Alter, PSA-Wert) wurden mittels nonparametrischen ANOVAs und *multiple comparison post-test* ermittelt. Unterschiede in ordinal- oder nominalskalierten Merkmalen (Gleason, pT/pN-Status, R-Situation, BCR) wurden mit dem Chi-Quadrat-Test ermittelt.

Statistische Unterschiede bezüglich des Zeitpunkts des Auftretens eines BCR wurden mit der Kaplan-Meier-Analyse berechnet. Der Einfluss einzelner Variablen auf das Auftreten eines BCR (*Hazard Ratio*) wurde mit der Cox'schen Univariateanalyse (für isolierte Variablen) bzw. Multivariateanalyse ermittelt. Bei der Erstellung der Analysen wurde die IBM SPSS Predictive Analytics Software verwendet.

Der Einfluss der Familienanamnese auf das Gesamtüberleben wurde an einer Teilkohorte von 1273 Patienten untersucht. Die Zusammensetzung dieser Gruppe war vergleichbar der in die Studie eingeschlossenen Gesamtkohorte (7135 Patienten); zudem zeigte die Teilkohorte identische oder vergleichbare medianen Werte für Alter, PSA-Wert und relative Häufigkeit einzelner Gleason-Scores. Auch bei dieser Teilgruppe wurde die Überlebenszeit mittels Kaplan-Meier-Analyse berechnet. Der Einfluss einzelner Variablen auf das

Gesamtüberleben (*Hazard Ratio*) wurde mit der Cox'schen Univariateanalyse (für isolierte Variablen) bzw. Multivariateanalyse ermittelt. Als Grenze für statistische Signifikanz wurde ein p-Wert $<0,05$ angenommen.

4. Ergebnisse

4.1 Zusammensetzung der Studienkohorte

Eine Übersicht über die Studienkohorte zeigt Tabelle 3. Insgesamt wurden rückläufige Fragebögen von 7135 Patienten ausgewertet. Die Diagnosekriterien für „familiäres“ Prostatakarzinom (siehe 2.3 „Biologie und Genetik“) trafen auf 1571 Patienten (22%), die Kriterien für „hereditäres“ Prostatakarzinom auf 253 Patienten zu (3,5%). Die übrigen 5311 Fälle (74,5%) wurden als „sporadisches“ Prostatakarzinom betrachtet.

Das mediane Alter aller eingeschlossenen Patienten betrug 64 Jahre; das mediane Alter sowohl der familiären als auch der hereditären Gruppe betrug 63 Jahre, das der sporadischen Gruppe hingegen 65 Jahre. Dieser Altersunterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Somit ist festzuhalten, dass Patienten mit familiärem sowie hereditärem Prostatakarzinom bei Diagnosestellung signifikant jünger sind als Patienten mit sporadisch auftretendem Karzinom.

	gesamt	sporadisch	familiär	hereditär	<i>P</i>
Anzahl	7.135 (100%)	5311 (74,5%)	1571 (22%)	253 (3,5%)	-
Medianes Alter (Jahre)	64,0	65,0	63,0	63,0	<0.001

Tab. 3: Zusammensetzung der gesamten Studienkohorte sowie der gebildeten Teilkohorten.

4.2 Präoperative klinische Merkmalsausprägung in der Studienkohorte

Eine Übersicht über den präoperativen PSA-Wert sowie das bioptisch erhobene Gleason-Grading in den einzelnen Studiengruppen zeigt Tabelle 4. Es zeigte sich ein Trend, jedoch kein signifikanter Unterschied im medianen PSA-Wert zwischen den einzelnen Gruppen (sporadisch 6,5ng/ml, familiär 6,4ng/ml und hereditär 6,9mg/ml; $p=0,1$). Bezüglich des bioptischen Gleason-Scores ergab sich ein signifikant höherer Anteil an niedrigeren Scores in der Gruppe mit hereditärem Prostatakarzinom (66,8% der Patienten in dieser Gruppe wiesen einen bioptischen Gleason-Score ≤ 6 und lediglich 4,9% einen Score ≥ 8 auf; $p<0,01$; Tab. 4). Der Anteil von Patienten mit einem bioptisch erhobenen Gleason-Score ≥ 8 war in der Gruppe mit familiärem Prostatakarzinom am größten (8,3% der Karzinome). Somit lässt sich festhalten, dass Patienten mit hereditärem Prostatakarzinom im Vergleich zu Patienten mit sporadischem oder familiärem Karzinom keinen signifikant unterschiedlichen präoperativen PSA-Wert, jedoch einen signifikant niedrigeren bioptischen Gleason-Score aufweisen.

	gesamt	sporadisch	familiär	hereditär	<i>p</i>
PSA (ng/ml)					
median	6,5	6,5	6,4	6,9	0,1
Gleason-Score (biptisch)					
≤ 6	55,2	54,9	54,4	66,8	0,01
7	37,1	37,5	37,3	28,3	
≥ 8	7,6	7,6	8,3	4,9	

Tab. 4: Präoperativ erhobene Befunde (PSA-Wert und Gleason-Score) in der gesamten Studienkohorte sowie den gebildeten Teilkohorten. PSA, *prostataspezifisches Antigen*.

4.3 Postoperative klinische Merkmalsausprägung in der Studienkohorte

Bei der Auswertung der histopathologischen Befunde der OP-Präparate ergab sich das in Tab. 5 dargestellte Bild. Die überwiegende Anzahl aller Karzinome befand sich zum Operationszeitpunkt in einem verhältnismäßig frühen Stadium der Tumorausbreitung (pT2 in 71,2% der Fälle). Während ein fortgeschrittenes Tumorstadium (Tumorausbreitung $\geq$ pT3b) in allen Gruppen mit ca. einem Zehntel der Fälle vergleichsweise selten war, ergab sich ein Trend zu höheren Stadien bzw. fortgeschrittener Tumorausbreitung in den Gruppen mit sporadischen und familiären, nicht aber hereditären Karzinomen. Dieser Trend war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,1$). Ebenfalls kein signifikanter Unterschied ergab sich bei der Analyse des Lymphknoten-(Nodal-)status ($p=0,6$), wobei hier der relativ hohe Anteil der Fälle hervorzuheben ist, in denen die Lymphknoten nicht untersucht wurden (zwischen 42,6 und 47,3%).

Bezüglich des Gleason-Scores bestätigte sich der Eindruck aus den präoperativen Befunden, wonach Patienten mit hereditärem Prostatakarzinom eher seltener hochgradige Scores aufwiesen (knapp 1% Gleason-Score ≥ 8 , jedoch 33,2% mit einem Score ≤ 6). Dieses Ergebnis stellte sich jedoch im statistischen Testverfahren als nicht signifikant heraus ($p=0,3$). Insgesamt wies die Mehrzahl aller Patienten (96,8%) am OP-Präparat einen Gleason-Score von 7 oder kleiner auf. Ein tumorfreier chirurgischer Resektionsrand konnte in der weit überwiegenden Zahl aller Fälle festgestellt werden (84% der Gesamtkohorte); dieser Anteil war bei den Patienten mit hereditärem Karzinom signifikant höher (87,2%). Zusammenfassend kann also festgehalten werden, dass bei Patienten mit hereditärem Prostatakarzinom zum Operationszeitpunkt eher eine geringe Tumorausbreitung sowie eher ein tumorfreier chirurgischer Resektionsrand vorliegen. Nicht signifikant unterschiedlich sind hingegen der Lymphknotenstatus sowie der Gleason-Score am Drüsenresektat, obwohl zumindest bei letzterem die Daten auf eine günstigere Situation (niedrigere Scores) bei Patienten mit hereditärem Karzinom hinweisen.

	gesamt	sporadisch	familiär	hereditär	<i>p</i>
Tumorausbreitung					
pT2	71,2	70,8	71,4	77,0	0,1
pT3a	19,5	20,1	18,2	13,7	
≥pT3b	9,3	9,1	10,4	9,3	
Nodalstatus					
pN0	52,1	53,0	51,8	48,2	0,6
pN1	4,4	4,4	4,6	4,5	
Nx	43,2	42,6	43,6	47,3	
Gleason-Score (postoperativ)					
≤6	31,5	31,4	31,8	33,2	0,3
7	65,3	65,5	64,6	65,9	
≥8	3,1	3,1	3,6	0,9	
Chirurgischer Resektionsrand					
R0	84,0	83,8	84,0	87,2	0,01
R1	16,0	16,1	16,0	12,4	

Tab. 5: Histopathologische Befunde (postoperativ) in der gesamten Studienkohorte sowie den gebildeten Teilkohorten. *T, Tumorausbreitung; N, Lymphknoten-(Nodal-)status; R0/1, chirurgischer Resektionsrand frei/tumorbefallen.*

4.4 Einfluss der Familienanamnese auf das Auftreten biochemischer Rezidive (BCR)

Um den Einfluss der Familienanamnese auf die Prognose und den Verlauf von Patienten mit Prostatakarzinom zu überprüfen, wurde die Familienanamnese mit der Frage nach dem Auftreten eines biochemischen Rezidivs (BCR) korreliert (siehe auch „Material und Methoden“). Für das BCR wurden die Kriterien von Amling et al. (2000) zugrunde gelegt (Amling et al., 2000):

1. jeder Anstieg über die Nachweisgrenze
2. PSA einmalig $>0,4$ bzw. $>0,5\text{ng/ml}$
3. PSA-Wert zweimal $>0,2\text{ng/ml}$

Hiernach ergab sich das in Tabelle 6 dargestellte Bild. Es zeigte sich, dass bei 15,3% aller Fälle im Beobachtungszeitraum ein biochemisches Rezidiv nach den o.g. Kriterien auftrat. Dies war bei Patienten mit hereditärem Prostatakarzinom jedoch signifikant häufiger der Fall, nämlich in knapp einem Fünftel der Fälle (19,1%; $p<0,01$). Somit zeigt sich, dass trotz einer günstiger imponierenden Ausgangskonstellation (präoperativer Gleason-Score, perioperatives T-Stadium, freie chirurgische Resektionslinien) bei diesen Patienten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein biochemisches Rezidiv vorzuliegen scheint.

	gesamt	sporadisch	familiär	hereditär	<i>p</i>
BCR					
Nein	84,7	85,5	82,5	80,9	
Ja	15,3	14,5	17,5	19,1	0,01

Tab. 6: Rezidivrate in der gesamten Studienkohorte sowie den gebildeten Teilkohorten. BCR, biochemisches Rezidiv.

Um dies genauer zu untersuchen, wurden die Raten des Auftretens eines biochemischen Rezidivs (BCR) im Hinblick auf die Familienanamnese verglichen. Einschränkend ist zu sagen, dass das sogenannte *Follow-up* (also der Beobachtungszeitraum nach OP) im Median lediglich 41,6 Monate betrug. Die so erstellte Kurve, welche den Anteil an Patienten **ohne** biochemisches Rezidiv gegen den Beobachtungszeitraum darstellt, ist unter Abb. 5 gezeigt (y-Achse: alle Patienten = 100% = 1,0).

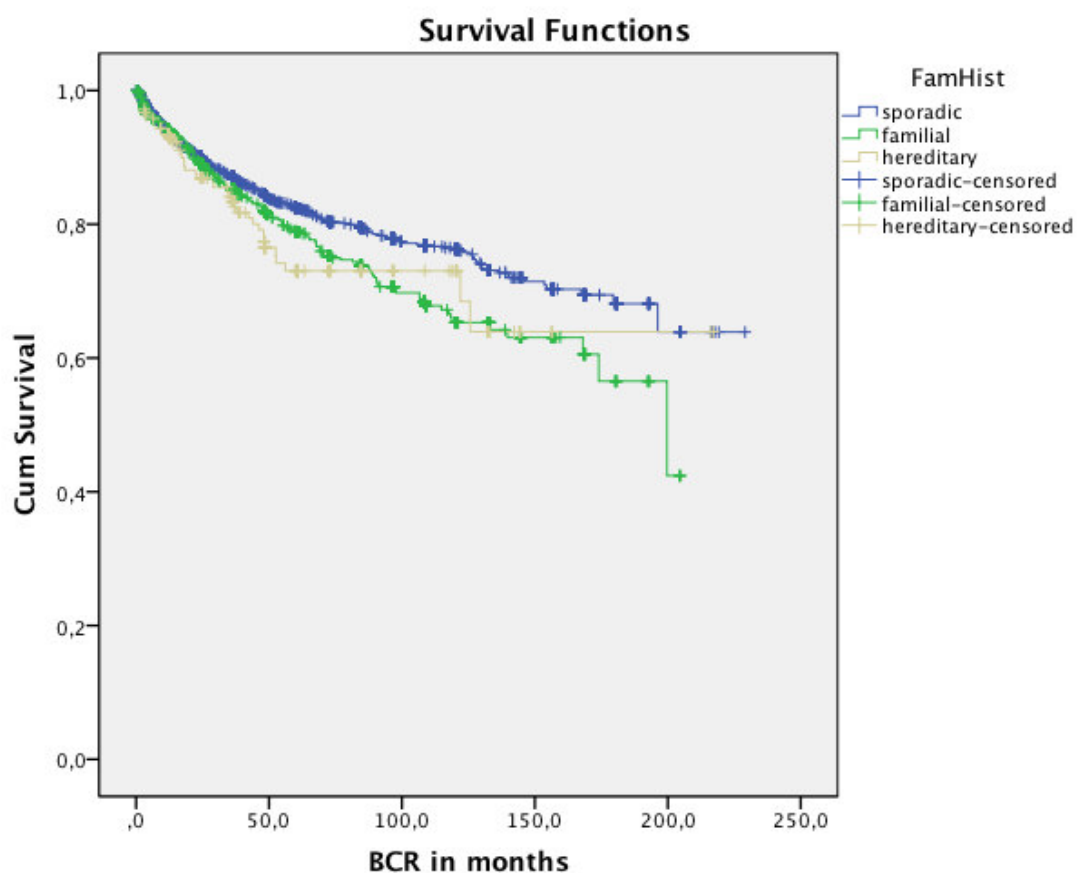


Abb. 5: Rate des Auftretens eines biochemischen Rezidivs (BCR) in Monaten in Bezug auf die Familienanamnese (blau: sporadisches; grün: familiäres; braun: hereditäres Prostatakarzinom).

FamHist, Familienanamnese; *Cum*, cumulative; *BCR*, biochemisches Rezidiv.

Statistische Unterschiede wurden mittels statistischer Analyse (LogRank-Test) ermittelt. Hierbei ergab sich ein signifikant schlechteres Outcome in Bezug auf das frühere Auftreten eines BCR von Patienten mit familiärem und hereditärem Prostatakarzinom im Vergleich zu sporadischen Karzinomen ($p=0.004$). Eine Darstellung der prozentualen BCR-Raten zu definierten Zeitpunkten (zwei, fünf und acht Jahre) in den einzelnen Gruppen zeigt Tabelle 7. Somit zeigen die Daten, dass nicht nur die Häufigkeit an biochemischen Rezidiven mit einer positiven Familienanamnese (familiäre bzw. hereditäre Tumoren) beim Prostatakarzinom korreliert, sondern dass diese Rezidive auch zeitlich früher auftreten.

	2 Jahre	5 Jahre	8 Jahre
sporadisch	90,3	82,4	77,2
familiär	89,4	79,0	71,0
hereditär	88,1	74,9	74,9

Tab. 7: Anteil der Patienten (in %) ohne BCR in den gebildeten Teilkohorten nach zwei, fünf und acht Jahren. *BCR, biochemisches Rezidiv.*

Im Rahmen einer Cox'schen Multivariatanalyse wurde nun untersucht, welcher unabhängige prognostische Stellenwert der Familienanamnese im Vergleich zu bewährten Prognosefaktoren im Hinblick auf das Auftreten eines biochemischen Rezidivs (BCR) zukommt. Die Ergebnisse hieraus sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Es zeigte sich, dass hereditäre Tumoren für das Auftreten eines BCR eine Hazard Ratio (HR) von 1,52 und familiäre Prostatakarzinome eine HR von 1,19 gegenüber sporadisch auftretenden Tumoren ($HR=1,0$ =Referenz) aufwiesen. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant ($p=0,03$ für familiäre und $p=0,01$ für hereditäre Karzinome).

	Hazard Ratio (HR)	<i>p</i>
PCa-Typ		
Sporadisch	Ref.	
Familiär	1,19	0,03
Hereditär	1,52	0,01
Alter	1,00	0,7
PSA (ng/ml)		
<4,0	Ref.	
4,0-9,9	1,00	0,9
10,0-19,9	1,56	<0,001
≥20,0	2,64	<0,001
Tumorstadium		
≤pT2	Ref.	
≥pT3	2,94	<0,001
Gleason-Score (postoperativ)		
≤6	Ref.	
7	2,56	<0,001
≥8	6,14	<0,001
Chirurgischer Resektionsrand		
R0	Ref.	
R1	1,62	<0,001

Tab. 8: Cox'sche Multivariatanalyse für den prognostischen Stellenwert von Familienanamnese bzw. klinischen Parametern in Bezug auf das Auftreten eines BCR. *HR, Hazard Ratio; PCa, Prostatakarzinom; Ref., Referenzgruppe (HR=1,0); PSA, prostataspezifisches Antigen; T, Tumorausbreitung; R0/1, chirurgischer Resektionsrand frei/tumorbefallen.*

Darüber hinaus zeigte sich eine prognostisch ungünstige Konstellation bei einem PSA-Wert von über 10,0 (HR 1,56; $p<0,001$) bzw. über 20,0 ng/ml (HR 2,64; $p<0,001$), einem Tumorstadium $\geq$ pT3 (HR 2,94; $p<0,001$), einem Gleason-Score von 7 (HR 2,56; $p<0,001$) oder höher (HR 6,14; $p<0,001$) und einem tumorbefallenen chirurgischen Resektionsrand (HR 1,62; $p<0,001$). Den, isoliert

betrachtet, prognostisch ungünstigsten Wert hatte (mit einer Hazard Ratio von 6,14) ein am Operationspräparat erhobener Gleason-Score von ≥ 8 .

4.5 Die Familienanamnese als prognostischer Faktor auf das Gesamtüberleben nach radikaler Prostatektomie

Schließlich wurde der Einfluss der Familienanamnese auf das Gesamtüberleben an einer Subgruppe von Patienten ($n=1273$) untersucht. Diese Subgruppe war bezüglich der epidemiologischen sowie klinisch-pathologischen Parameter als repräsentativ für die gesamte Studienkohorte zu sehen. Der Beobachtungszeitraum betrug hier bis zu 216 Monate (18 Jahre); die Resultate sind in Abb. 6 dargestellt (y-Achse: alle Patienten = 100% = 1,0).

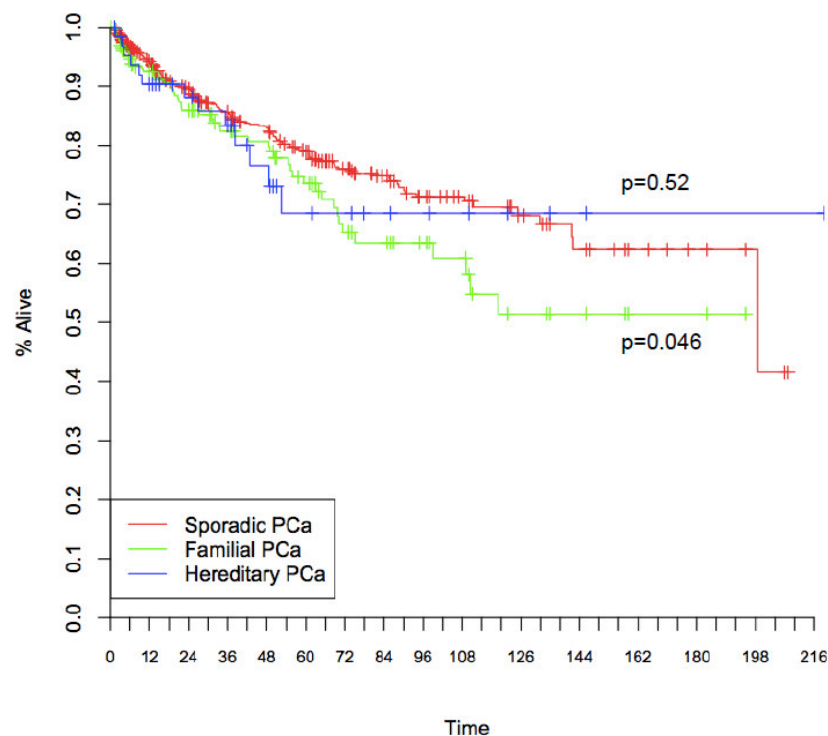


Abb. 6: Kumulative Überlebensrate (in Monaten) in Bezug auf die Familienanamnese (rot: sporadisches; grün: familiäres; blau: hereditäres Prostatakarzinom). *PCa*, Prostatakarzinom.

Als Ergebnis ist festzuhalten, dass das Gesamtüberleben von Patienten im Vergleich zu Patienten mit sporadischem Prostatakarzinom in der von uns untersuchten Kohorte mit familiärem Prostatakarzinom signifikant schlechter ist (grüne Kurve, $p=0,046$). Dies gilt jedoch nicht für Patienten mit hereditärem Prostatakarzinom (blaue Kurve, $p=0,52$).

Im Rahmen einer Cox'schen Uni- sowie Multivariatanalyse wurde schließlich untersucht, welcher unabhängige prognostische Stellenwert der Familienanamnese im Vergleich zu bewährten Prognosefaktoren im Hinblick auf das Gesamtüberleben zukommt. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 9. Während sich bei der Univariatanalyse eine signifikant höhere Hazard Ratio für familiäre, nicht aber für hereditäre Karzinome bestätigte (familiär: $p=0,048$ und hereditär: $p=0,51$), war dieser Effekt in der Multivariatanalyse nicht mehr nachweisbar (familiär: $p=0,1$; hereditär: $p=0,21$). Stabile prognostische Faktoren waren hingegen auch in der Multivariatanalyse ein PSA-Wert von 10ng/ml und höher (HR 2,02; $p=0,012$), ein Tumorstadium $\geq pT3$ (HR 2,4; $p<0,001$), tumorbefallene Lymphknoten (HR 1,82; $p=0,008$), ein Gleason-Score ≥ 7 (HR 2,59; $p<0,001$) sowie tumorbefallene chirurgische Absetzungsränder im Prostataresektat (HR 1,75; $p<0,001$). Auch in der Multivariatanalyse hatte ein Gleason-Score im Resektat von ≥ 8 bezüglich des Gesamtüberlebens die höchste isolierte prognostische Aussagekraft (HR 4,87; $p<0,001$).

	Univariatanalyse		Multivariatanalyse	
Variable	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	<i>p</i>	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	<i>p</i>
PCa-Typ				
Sporadisch	Ref.		Ref.	
Familiär	1,35 (1,00-1,83)	0,048	1,50 (1,10-2,04)	0,10
Hereditär	1,21 (0,69-2,13)	0,51	1,44 (0,81-2,55)	0,21
Alter (Jahre)	1,01 (0,99-1,03)	0,43	1,00 (0,98-1,02)	0,88
PSA (ng/ml)				
<4,0	Ref.		Ref.	
4,0-9,9	1,82 (1,09-3,03)	0,021	1,48 (0,89-2,46)	0,14
10,0-19,9	4,56 (2,69-7,75)	<0,001	2,02 (1,17-3,50)	0,012
≥20,0	8,02 (4,52-14,21)	<0,001	3,35 (1,85-6,08)	<0,001
Tumorstadium				
≤T2	Ref.		Ref.	
≥T3	5,08 (3,92-6,59)	<0,001	2,40 (1,77-3,25)	<0,001
Nodalstatus				
N0	Ref.		Ref.	
N1	6,02 (4,12-8,79)	<0,001	1,82 (1,17-2,83)	0,008
Nx	0,50 (0,37-0,66)	<0,001	0,82 (0,60-1,12)	0,20
Gleason-Score				
≤6	Ref.		Ref.	
7	4,33 (3,05-6,15)	<0,001	2,59 (1,77-3,78)	<0,001
≥8	21,78 (12,65-37,51)	<0,001	4,87 (2,58-9,21)	<0,001
Chir. RR				
R0	Ref.		Ref.	
R1	2,76 (2,10-3,63)	<0,001	1,75 (1,30-2,35)	<0,001

Tab. 9: Cox'sche Uni- bzw. Multivariatanalyse für den prognostischen Stellenwert von Familienanamnese und klinischen Parametern in Bezug auf das Gesamtüberleben. *PCa*, Prostatakarzinom; *Ref.*, Referenzgruppe; *PSA*, prostataspezifisches Antigen; *T*, Tumorausbreitung; *N0/1*, tumorfreie/-befallene Lymphknoten; *chir. RR (R0/1)*, chirurgischer Resektionsrand (frei/tumorbefallen).

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollte der Stellenwert der Familienanamnese in Bezug auf die Epidemiologie, die prä- sowie postoperativ erhobenen klinischen Parameter, die Rate an biochemischen Rezidiven (BCR) und das Gesamtüberleben von Patienten mit Prostatakarzinom untersucht werden. Im Folgenden werden die hierbei gewonnenen Erkenntnisse vor dem Hintergrund der aktuellen wissenschaftlichen Literatur reflektiert.

5.1 Stellenwert der Familienanamnese in der Epidemiologie des Prostatakarzinoms

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit familiärem sowie hereditärem Prostatakarzinom bei Diagnosestellung signifikant jünger sind als Patienten mit sporadisch auftretendem Karzinom. Dies deckt sich mit den Daten einer im Jahre 2011 erschienenen Metaanalyse von Kicinski et al., welche 33 Studien einschloss und in welcher für unter 65-Jährige das relative Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, 2,87 betrug, wenn ein erstgradig Verwandter ebenfalls erkrankt war (Kicinski et al., 2011). Für über 65-Jährige betrug das relative Risiko hingegen lediglich 1,92. In der bereits erwähnten Studie von Paiss et al. an einem deutschen Kollektiv betrug das relative Risiko 2,2 (Paiss et al., 2002). Es ist anzumerken, dass das frühere Auftreten des Prostatakarzinoms (bei Patienten jünger als 60 Jahre) auch für die Verwandten des Erkrankten selbst einen Risikofaktor darstellt, am Prostatakarzinom zu erkranken (Johns und Houlston, 2003). Somit ist tatsächlich von einer familiären Häufung des Prostatakarzinoms auszugehen; der Grund für das frühere Auftreten des Karzinoms in den betroffenen Familien ist jedoch nach wie vor unklar. Genetische Varianten, die als (mit) ursächlich diskutiert werden und die mit familiärem und hereditärem Prostatakarzinom gehäuft auftreten, sind zum Beispiel in den Genen für RNaseL, ElaC2 und MSR1 zu finden und könnten ein früheres Auftreten der Tumoren bei Betroffenen erklären (Alberti, 2010). Allerdings erklärt diese Beobachtung nicht, warum sich weder die

Tumorbiologie (im Hinblick auf Tumorausbreitung und Metastasierung) noch der klinische Verlauf bei familiärem Prostatakarzinom signifikant vom sporadischen Karzinom zu unterscheiden scheint (Alberti, 2010). Den Antworten zu einigen der aufgeworfenen Fragen könnten sich die im Folgenden aufgeführten und diskutierten Ergebnisse unserer Studie nähern.

5.2 Stellenwert der Familienanamnese in Bezug auf prä- und postoperative klinisch-pathologische Parameter bei Prostatakarzinom

In den vorliegenden Ergebnissen stellte sich heraus, dass sich der präoperativ erhobene PSA-Wert in der Kohorte mit familiärem bzw. hereditärem Prostatakarzinom nicht signifikant von dem Wert in der Kohorte mit sporadischem Karzinom unterscheidet. Dieses Ergebnis wäre von vornherein eher nicht zu erwarten gewesen, da das frühere Auftreten der Karzinome in dieser Kohorte für ein aggressiveres Tumorverhalten zu sprechen scheint und der präoperativ erhobene PSA-Wert weithin als Maß für die Aggressivität des Prostatakarzinoms anerkannt ist (Carter, 2012); so korreliert zum Beispiel die Kinetik des PSA-Verlaufs mit dem Risiko einer Knochenmetastasierung (Briganti et al., 2014).

Unser Ergebnis steht in diesem Punkt im Widerspruch zu einer 2012 publizierten finnischen Studie, welche – neben einem mit unseren Daten übereinstimmenden, jüngeren Erkrankungsalter – einen geringgradig höheren initialen PSA-Wert bei Patienten mit familiärem bzw. hereditärem Prostatakarzinom beschreibt (Pakkanen et al., 2012). Allerdings muss hierbei gesagt werden, dass die Größe der in dieser Studie untersuchten Kohorte nur knapp ein Drittel der in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Kohorte ausmachte; die im Mittel auch insgesamt deutlich höheren, beschriebenen PSA-Werte könnten auch auf einen geographischen Unterschied betreffend die PSA-Kinetik hindeuten. Eine ältere Studie aus dem Jahre 1998 konnte dagegen – in Übereinstimmung mit den hier präsentierten Daten – keinen signifikanten Unterschied in den PSA-Werten zwischen sporadischen, familiären und hereditären Fällen zeigen (Bova et al., 1998).

Bezüglich des Gleason-Scores zeigte sich für unsere Ergebnisse, dass Patienten mit hereditärem Prostatakarzinom im Vergleich zu Patienten mit sporadischem oder familiärem Karzinom einen signifikant niedrigeren bioptischen Gleason-Score zeigten. Da sich die Bedeutung des Gleason-Scores ebenfalls seit seiner Erstbeschreibung in unzähligen Publikationen als Maß für die Aggressivität eines Prostatakarzinoms bestätigt hat (Harnden et al., 2007, Gilliland et al., 2001, Koutros et al., 2013), deckt sich diese Beobachtung mit der oben aufgeführten Beobachtung für den PSA-Wert und bestätigt den Eindruck, dass die Tumoren in dieser Patientengruppe trotz ihres früheren Auftretens nicht zwangsläufig mit einem höheren biologischen Risikoprofil einherzugehen scheinen; für den Gleason-Score zeigt sich sogar ein kleiner positiver Effekt in der hereditären Gruppe. Dies bestätigt Daten von Bastacky et al. aus dem Jahre 1995, in deren Studie ebenfalls ein signifikant niedrigeres Tumorgrading bei hereditären im Vergleich zu familiären oder sporadischen Prostatakarzinomen beschrieben wurde (Bastacky et al., 1995). Andere Autoren konnten hingegen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Familienanamnese und dem Gleason-Score nachweisen (Bova et al., 1998); dieses negative Ergebnis konnte in einer kleineren Studie von Azzouzi et al. im Jahre 2003 bestätigt werden (Azzouzi et al., 2003).

Die genannten präoperativen Charakteristika deckten sich weitgehend mit den im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung erhobenen Befunden. Auch hier zeigten hereditäre Prostatakarzinome zum Operationszeitpunkt eher eine geringe Tumorausbreitung sowie einen tumorfreien chirurgischen Resektionsrand verglichen mit der sporadischen Gruppe. Nicht signifikant unterschiedlich waren hingegen der Lymphknotenstatus sowie der Gleason-Score am Drüsenresektat, obwohl zumindest bei letzterem ein statistischer Trend hin zu einer günstigeren Situation (niedrigere Scores) bei Patienten mit hereditärem Karzinom hinzuweisen schien.

Insgesamt bleibt also festzuhalten, dass in dieser Arbeit analysierten Kohorte trotz signifikant früher auftretender Tumoren in der Gruppe mit familiären und hereditären Karzinomen diese Geschwulste kein signifikant erhöhtes

biologisches Risikoprofil aufzuweisen scheinen; für den Gleason-Score scheint der Wert in der Gruppe der hereditären Karzinome sogar erniedrigt.

Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass die Prostatakarzinome von Patienten mit familiärer Belastung früher diagnostiziert werden und sich daher noch in einem biologisch günstigeren Stadium befinden; dies deckt sich mit den weiteren Ergebnissen, wonach ein fortgeschrittenes Tumorstadium (pT-Klassifikation) eher in den Gruppen mit sporadischen und familiären, nicht aber hereditären Karzinomen anzutreffen war, auch wenn dieses Resultat das angestrebte Signifikanzniveau verfehlte ($p=0,1$). Zudem zeigen Studien zur Screeningteilnahme, dass Männer aus Risikofamilien eher den Wunsch verspüren, Sicherheit über eine mögliche Prostatakarzinom-Erkrankung zu erhalten (Cantor et al., 2002). In einer Studie aus dem Jahre 2005, die Daten aus dem schwedischen Krebsregister auswertete, bestätigten Hemminki et al. genau diesen Effekt (Hemminki et al., 2005). Die Autoren zeigten, dass die Diagnose „Prostatakarzinom“ bei einem Patienten Brüder dieses Mannes veranlasste, sich einer Untersuchung zu unterziehen; dies könnte das signifikant jüngere Diagnosealter und eine Diagnose im „Frühstadium“ bei diesen Patienten erklären.

Der natürliche biologische Verlauf des Prostatakarzinoms ist noch nicht restlos verstanden; es kann jedoch als unumstritten angesehen werden, dass ein steigender PSA-Spiegel auch einen klinischen Krankheitsprogress anzeigt, und hier insbesondere eine Zunahme an Tumorzellmasse (Roberts et al., 2001, Pound et al., 1999). Für den Gleason-Score beschrieb Gleason selbst zwar eine weitgehende Unveränderlichkeit des Gradings über den Krankheitsverlauf; dieses wurde von anderen Autoren jedoch widerlegt (Cumming et al., 1990, Gleason, 1992, Talcott et al., 2003). Zusammenfassend ist es also durchaus plausibel anzunehmen, dass die zu einem früheren Zeitpunkt diagnostizierten Patienten Tumoren aufweisen, die eine (noch) niedrigere biologische Aggressivität aufweisen.

5.3 Stellenwert der Familienanamnese in Bezug auf das Auftreten eines biochemischen Rezidivs (BCR)

Unsere Ergebnisse zeigen, dass ein biochemisches Rezidiv bei Patienten mit hereditärem Prostatakarzinom insgesamt signifikant häufiger, nämlich in knapp einem Fünftel der Fälle, auftrat. Dies bestätigen Ergebnisse zweier Studien von Kupelian et al. aus dem Jahre 1997, in welche insgesamt 1758 Patienten mit Prostatakarzinom eingeschlossen waren; hier war das hereditäre Karzinom ebenfalls mit einer höheren Rate an biochemischen Rezidiven vergesellschaftet (Kupelian et al., 1997a, Kupelian et al., 1997b). In diesen Studien war eine positive Familienanamnese zudem nicht nur mit einem häufigeren, sondern auch mit einem früher auftretenden biochemischen Rezidiv korreliert. Auch dieser Befund bestätigte sich in unseren Daten, wo – nach acht Jahren – bei gut einem Fünftel in der Gruppe der sporadischen, aber bei über einem Viertel in der Gruppe der hereditären und sogar zu fast 30 % in der Gruppe der familiären Karzinome ein biochemisches Rezidiv auftrat. Kritisch ist hier anzumerken, dass das mediane Follow-up bei dieser Untersuchung lediglich 41,6 Monate betrug.

Um den Stellenwert der Familienanamnese im Vergleich zu etablierten Risikofaktoren zu untersuchen, wurde eine Multivariatanalyse unter Einbeziehung aller prä- und postoperativ erhobenen Risikofaktoren vorgenommen. Hier zeigte sich für hereditäre Tumoren im Hinblick auf das Auftreten einer BCR eine Hazard Ratio (HR) von 1,52 (gegenüber familiären Karzinomen) sowie 1,19 (gegenüber sporadisch auftretenden Tumoren). Dieses Ergebnis war statistisch signifikant. Im Vergleich zu den etablierten Risikofaktoren PSA-Wert (in dieser Untersuchung lag die Hazard Ratio hier für über 10,0 ng/ml bei 2,64), Tumorstadium ($\geq pT3$: 2,94), Gleason-Score (>7 : 6,14) und R1-Situation (1,62) ist diese Risikoerhöhung zwar als gering einzustufen, die statistische Signifikanz ist jedoch nicht von der Hand zu weisen. Trotz einer günstiger imponierenden Ausgangskonstellation (präoperativer Gleason-Score, perioperatives T-Stadium, freie chirurgische Resektionslinien) scheint also bei diesen Patienten eine erhöhte

Wahrscheinlichkeit für ein früher auftretendes biochemisches Rezidiv vorzuliegen.

In der Zusammenschau mit den zuvor erhobenen Befunden könnte eine mögliche Begründung für diesen scheinbaren Widerspruch liegen. Partin et al. beschrieben bereits 1990 einen paradoxen Zusammenhang zwischen der Tumordifferenzierung und dem PSA-Wert; nach den Schlussfolgerungen der Autoren jener Studie sind hochdifferenzierte Prostatakarzinome (d.h., niedrigere Gleason-Scores) in höherem Maße in der Lage, PSA herzustellen und in die Zirkulation abzugeben (Partin et al., 1990). Mit zunehmender Entdifferenzierung hingegen verlieren die Tumorzellen ursprüngliche Fähigkeiten des Ausgangsgewebes, und die PSA-Sekretion sinkt. Häufig berichtete Zusammenhänge zwischen dem Grad der Differenzierung und dem PSA-Level sind laut den Autoren eher auf eine größere Tumorzellmasse bei schlecht differenzierten, schnellwachsenden Karzinomen zurückzuführen. So bestätigt sich der umgekehrte Zusammenhang zwischen Tumordifferenzierung und PSA-Wert denn auch nach Adjustierung in Bezug auf das Tumolvolumen (Partin et al., 1990). Dies wurde in den darauffolgenden Jahren durch weitere Arbeitsgruppen bestätigt (Aihara et al., 1994, Blackwell et al., 1994).

5.4 Stellenwert der Familienanamnese in Bezug auf das Gesamtüberleben bei Prostatakarzinom

An einer Subgruppe von Patienten (n=1273) wurde schließlich der Stellenwert der Familienanamnese für das Gesamtüberleben bei Prostatakarzinom über einen Zeitraum von bis zu 18 Jahren untersucht. Die Subgruppe war bezüglich der epidemiologischen sowie klinisch-pathologischen Parameter als repräsentativ für die gesamte Studienkohorte anzusehen; sie zeigte identische oder ähnliche mediane Werte für Alter und PSA-Wert sowie eine ähnliche relative Verteilung des Gleason-Scores. Als Ergebnis zeigte sich, dass das Gesamtüberleben von Patienten mit familiärem Prostatakarzinom, nicht jedoch hereditärem Prostatakarzinom ungünstiger ausfällt. Einschränkend muss

gesagt werden, dass das Ergebnis für die familiären Karzinome nur sehr knapp das angestrebte statistische Signifikanzniveau erreichte ($p=0,046$).

Die durchgeführte Cox'sche Univariatanalyse zeigte schließlich ebenfalls eine höhere Hazard Ratio für familiäre, nicht aber für hereditäre Karzinome; in der Multivariatanalyse war dieser Effekt jedoch nicht mehr nachweisbar ($p>0,05$). Zusätzlich muss gesagt werden, dass auch in der Univariatanalyse für familiäre Karzinome das angestrebte Signifikanzniveau nur äußerst knapp erreicht wurde ($p=0,048$). Im Gegensatz hierzu bestätigte sich die ungünstige prognostische Bedeutung eines PSA-Wertes von 10ng/ml und höher (HR 2,02; $p=0,012$), eines Tumorstadiums $\geq pT3$ (HR 2,4; $p<0,001$), von tumorbefallenen Lymphknoten (HR 1,82; $p=0,008$), eines Gleason-Scores von ≥ 7 (HR 2,59; $p<0,001$) sowie von tumorbefallenen chirurgischen Absetzungsrandern im Prostataresektat (HR 1,75; $p<0,001$). Hiervon hatte der Gleason-Score im Resektat von ≥ 8 bezüglich des Gesamtüberlebens die höchste isolierte prognostische Aussagekraft (HR 4,87; $p<0,001$).

Zahlreiche andere Studien und Übersichtsarbeiten zeigen hiermit übereinstimmend keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen familiär gehäuft auftretenden (hereditären und familiären) und sporadischen Karzinomen; auch für das krankheitsfreie Überleben scheinen sich keine signifikanten Unterschiede zu zeigen (Grönberg, 2003, Grönberg et al., 1998, Bauer et al., 1998, Azzouzi et al., 2003, Bratt et al., 2002, Roemeling et al., 2006). Jedoch scheinen sich zudem einer Studie aus dem Jahre 2008 zufolge die Prognosen innerhalb einer betroffenen Familie zu ähneln; die Autoren berichteten hier über einen linearen Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben von Vätern und Söhnen mit Prostatakarzinom (Hemminki et al., 2008).

Die Ergebnisse für das Überleben decken sich somit weitgehend mit den Daten für die klinisch-pathologischen Parameter und unterstreichen die oben getroffene Einschätzung, dass eine positive Familienanamnese eher nicht mit einem aggressiveren biologischen Tumorphänotyp einherzugehen scheint, eventuell aber durch einen eher höheren Differenzierungsgrad der Tumorzellen mit einem schnelleren (Wieder-)anstieg des PSA vergesellschaftet sein kann.

6. Zusammenfassung

Der Stellenwert einer positiven Familienanamnese für Aggressivität und klinischen Verlauf des Prostatakarzinoms wurde in vorangegangenen Arbeiten mit wechselnden Ergebnissen untersucht; viele Studien zum Thema untersuchten jedoch relativ kleine Patientenkohorten und sind daher von eingeschränkter Aussagekraft. In der vorliegenden Arbeit wurde daher retrospektiv an einer Kohorte von 7135 Patienten, welche an der Martini-Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf radikal prostatektomiert wurden, eine ausführliche Familienanamnese erhoben. Die Daten wurden dann mit prä- und postoperativ erhobenen Befunden wie dem PSA-Wert, dem Tumorstadium, dem Gleason-Score, dem Nodalstatus sowie einer Tumorfreiheit des chirurgischen Resektionsrandes korreliert. Zusätzlich wurde eine mögliche Assoziation der familiären Vorbelastung mit dem Auftreten eines biochemischen Rezidivs (BCR) sowie dem Gesamtüberleben untersucht. Unsere Ergebnisse, zeigen, dass das Prostatakarzinom bei familiär vorbelasteten Patienten signifikant früher auftritt und hier einen signifikant günstigeren Gleason-Score aufweist; der initiale PSA-Wert unterscheidet sich dagegen nicht. Diese Befunde deuten darauf hin, dass die Tumoren bei diesen Patienten früher und daher in einem höheren Differenzierungsstadium diagnostiziert werden, was von der vorliegenden Literatur zum Thema unterstützt wird. Weiterhin zeigte sich ein häufigeres und früheres Auftreten von biochemischen Rezidiven in der Gruppe der familiären und hereditären Karzinome; dieser Befund könnte sich durch die stärkere PSA-Sekretion durch höher differenzierte Tumorzellen erklären. In der Multivariatanalyse war kein Einfluss der Familienanamnese auf das Gesamtüberleben auszumachen; dies deckt sich mit den Befunden aus der aktuellen Literatur.

Insgesamt unterstützen unsere Ergebnisse die Annahme, dass unter genetischer Prädisposition entstehende Prostatakarzinome früher und höher differenziert auftreten; dies könnte den schnelleren Wiederanstieg des PSA bei dieser Patientengruppe erklären. Ein signifikanter Einfluss der Familienanamnese auf den klinischen Verlauf ist jedoch nicht nachzuweisen.

7. Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AKT	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1
AR	Androgenrezeptor
BCR	biochemisches Rezidiv
CAPB	calcium binding protein
CBP	cyclic adenosine-monophosphate responsive element binding protein 1
CT	Computertomographie
CTC(s)	zirkulierende Tumorzelle(n)
DRU	digital-rektale Untersuchung
EGFR	epithelial growth factor receptor
ElaC2	elaC homolog 2
ERBB	erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2
ERG/ETS	erythroblastosis virus E26 oncogene homolog
HOXB13	homeobox B13
HPC1	hereditary prostate cancer 1
HPCX	hereditary prostate cancer, X-linked
HR	Hazard Ratio
IGFR	insulin-like growth factor receptor
MAPK	mitogen-associated protein kinase
MRT	Kernspintomographie
MSR1	macrophage scavenger receptor 1

OP	Operation (<i>hier</i> : radikale Prostatektomie)
P53	Tumorsuppressor p53
PCa	Prostatakarzinom
PDK1	pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 1
PI3K	phosphatidylinositol-3-kinase
PIA	proliferative inflammatorische Atrophie
PIP2/3	phosphatidylinositol-2/3-phosphat
PSA	prostataspezifisches Antigen
PTEN	phosphatase and tensin homolog
Ras	rat sarcoma oncogene
Ref.	Referenz(gruppe)
SEER	surveillance, epidemiology and end results (study)
SRC	sarcoma kinase
TNM	T, Tumorausbreitung; N, Nodalstatus; M, Metastasen
TRUS	transrektaler Ultraschall
UICC	Union internationale contre le cancer
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
WHO	Weltgesundheitsorganisation

8. Literaturverzeichnis

- ABDOLLAH, F., SUN, M., THURET, R., JELDRES, C., TIAN, Z., BRIGANTI, A., SHARIAT, S. F., PERROTTE, P., RIGATTI, P. & MONTORSI, F. 2011. A competing-risks analysis of survival after alternative treatment modalities for prostate cancer patients: 1988–2006. *European urology*, 59, 88-95.
- AIHARA, M., LEOVITZ, R. M., WHEELER, T. M., KINNER, B. M., OHORI, M. & SCARDINO, P. T. 1994. Prostate specific antigen and gleason grade: an immunohistochemical study of prostate cancer. *The Journal of urology*, 151, 1558-1564.
- ALBERTI, C. 2010. Hereditary/familial versus sporadic prostate cancer: few indisputable genetic differences and many similar clinicopathological features. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 14, 31-41.
- AMLING, C. L., BLUTE, M. L., BERGSTRAHL, E. J., SEAY, T. M., SLEZAK, J. & ZINCKE, H. 2000. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol*, 164, 101-5.
- ANDRIOLE, G. L., CRAWFORD, E. D., GRUBB, R. L., 3RD, BUYS, S. S., CHIA, D., CHURCH, T. R., FOUAD, M. N., GELMANN, E. P., KVALE, P. A., REDING, D. J., WEISSFELD, J. L., YOKOCHI, L. A., O'BRIEN, B., CLAPP, J. D., RATHMELL, J. M., RILEY, T. L., HAYES, R. B., KRAMER, B. S., IZMIRLIAN, G., MILLER, A. B., PINSKY, P. F., PROROK, P. C., GOHAGAN, J. K., BERG, C. D. & TEAM, P. P. 2009. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*, 360, 1310-9.
- AYTES, A., MITROFANOVA, A., KINKADE, C. W., LEFEBVRE, C., LEI, M., PHELAN, V., LEKAYE, H. C., KOUTCHER, J. A., CARDIFF, R. D., CALIFANO, A., SHEN, M. M. & ABATE-SHEN, C. 2013. ETV4 promotes metastasis in response to activation of PI3-kinase and Ras signaling in a mouse model of advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110, E3506-15.
- AZZOUZI, A.-R., VALERI, A., CORMIER, L., FOURNIER, G., MANGIN, P. & CUSSENOT, O. 2003. Familial prostate cancer cases before and after radical prostatectomy do not show any aggressiveness compared with sporadic cases. *Urology*, 61, 1193-1197.
- BABA, S. & JACOBI, G. 1980. Epidemiologie des Prostatakarzinoms. *Aktuelle Urologie*, 11, 277-285.
- BARBIERI, C. E. & TOMLINS, S. A. 2013. The prostate cancer genome: Perspectives and potential. *Urol Oncol*.
- BASTACKY, S. I., WOJNO, K. J., WALSH, P. C., CARMICHAEL, M. J. & EPSTEIN, J. I. 1995. Original Articles: Prostate Cancer: Pathological Features of Hereditary Prostate Cancer. *The Journal of urology*, 153, 987-992.
- BAUER, J. J., SRIVASTAVA, S., CONNELLY, R. R., SESTERHENN, I. A., PRESTON, D. M., MCLEOD, D. G. & MOUL, J. W. 1998. Significance of familial history of prostate cancer to traditional prognostic variables, genetic biomarkers, and recurrence after radical prostatectomy. *Urology*, 51, 970-976.
- BERTZ, J., DAHM, S., HABERLAND, J., KRAYWINKEL, K., KURTH, B.-M. & WOLF, U. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung-Hefte-(GBE-Hefte), 2010. Robert Koch-Institut.

- BEYER, B., SCHLOMM, T., TENNSTEDT, P., BOEHM, K., ADAM, M., SCHIFFMANN, J., SAUTER, G., WITTMER, C., STEUBER, T. & GRAEFEN, M. 2013. A Feasible and Time-efficient Adaptation of NeuroSAFE for da Vinci Robot-assisted Radical Prostatectomy. *European urology*.
- BLACKWELL, K. L., BOSTWICK, D. G., MYERS, R. P., ZINCKE, H. & OESTERLING, J. E. 1994. Combining prostate specific antigen with cancer and gland volume to predict more reliably pathological stage: the influence of prostate specific antigen cancer density. *The Journal of urology*, 151, 1565-1570.
- BÖRGERMANN, C. & RÜBBEN, H. 2006. Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Dtsch Arztebl*, 103, 2399-2406.
- BOVA, G. S., PARTIN, A. W., ISAACS, S. D., CARTER, B. S., BEATY, T. L., ISAACS, W. B. & WALSH, P. C. 1998. Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. *The Journal of urology*, 160, 660-663.
- BRATT, O., DAMBER, J. E., EMANUELSSON, M. & GRÖNBERG, H. 2002. Hereditary Prostate Cancer: Clinical Characteristics and Survival. *The Journal of urology*, 167, 2423-2426.
- BRIGANTI, A., SUARDI, N., GALLINA, A., ABDOLLAH, F., NOVARA, G., FICARRA, V. & MONTORSI, F. 2014. Predicting the risk of bone metastasis in prostate cancer. *Cancer Treat Rev*, 40, 3-11.
- BRINKMANN, A. O. & TRAPMAN, J. 1992. Androgen receptor mutants that affect normal growth and development. *Cancer Surv*, 14, 95-111.
- BUDÄUS, L. H., ISBARN, H., HEINZER, H., SCHLOMM, T., GRAEFEN, M. & HULAND, H. 2009. Refinements of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *The Journal of Urology*, 181, 334-335.
- CALLE, E. E., RODRIGUEZ, C., WALKER-THURMOND, K. & THUN, M. J. 2003. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, 348, 1625-38.
- CANTOR, S. B., VOLK, R. J., CASS, A. R., GILANI, J. & SPANN, S. J. 2002. Psychological benefits of prostate cancer screening: the role of reassurance. *Health Expectations*, 5, 104-113.
- CARTER, B., BOVA, G., BEATY, T., STEINBERG, G., CHILDS, B., ISAACS, W. & WALSH, P. 1993. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *The Journal of urology*, 150, 797-802.
- CARTER, H. B. 2012. Differentiation of lethal and non lethal prostate cancer: PSA and PSA isoforms and kinetics. *Asian J Androl*, 14, 355-60.
- CATALONA, W. J., SMITH, D. S., RATLIFF, T. L. & BASLER, J. W. 1993. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA*, 270, 948-54.
- CUMMING, J. A., RITCHIE, A. W. S., GOODMAN, C. M., MCINTYRE, M. A. & CHISHOLM, G. D. 1990. De-differentiation with Time in Prostate Cancer and the Influence of Treatment on the Course of the Disease. *British Journal of Urology*, 65, 271-274.
- CUNHA, G. R., HAYWARD, S. W., WANG, Y. Z. & RICKE, W. A. 2003. Role of the stromal microenvironment in carcinogenesis of the prostate. *Int J Cancer*, 107, 1-10.

- D'AMICO, A. V., WHITTINGTON, R., MALKOWICZ, S. B., FONDURULIA, J., CHEN, M.-H., KAPLAN, I., BEARD, C. J., TOMASZEWSKI, J. E., RENSHAW, A. A. & WEIN, A. 1999. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 17, 168-168.
- DE ANGELIS, G., BRANDT, B., SCHMID, H.-P. & SEMJONOW, A. 2000. Vom Antigen zum Tumormarker Forschungsergebnisse zu PSA und ihre klinische Umsetzung. *Der Urologe A*, 39, 309-312.
- EDGE, S. B. & COMPTON, C. C. 2010. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*, 17, 1471-1474.
- EPSTEIN, J. I., ALLSBROOK JR, W. C., AMIN, M. B. & EGEVAD, L. L. 2005. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 29, 1228-1242.
- EWING, C. M., RAY, A. M., LANGE, E. M., ZUHLKE, K. A., ROBBINS, C. M., TEMBE, W. D., WILEY, K. E., ISAACS, S. D., JOHNG, D. & WANG, Y. 2012. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *New England Journal of Medicine*, 366, 141-149.
- FINONES, R. R., YEARGIN, J., LEE, M., KAUR, A. P., CHENG, C., SUN, P., WU, C., NGUYEN, C., WANG-RODRIGUEZ, J., MEYER, A. N., BAIRD, S. M., DONOGHUE, D. J. & HAAS, M. 2013. Early human prostate adenocarcinomas harbor androgen-independent cancer cells. *PLoS One*, 8, e74438.
- FRANK, S. B. & MIRANTI, C. K. 2013. Disruption of Prostate Epithelial Differentiation Pathways and Prostate Cancer Development. *Front Oncol*, 3, 273.
- GANTEN, D. & BACK, W. 2001. *Molekularmedizinische Grundlagen von hereditären Tumorerkrankungen: mit 90 Tabellen*, Springer DE.
- GILLILAND, F. D., GLEASON, D. F., HUNT, W. C., STONE, N., HARLAN, L. C. & KEY, C. R. 2001. Trends in Gleason score for prostate cancer diagnosed between 1983 and 1993. *The Journal of urology*, 165, 846-850.
- GLEASON, D. 1966. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer chemotherapy reports. Part 1*, 50, 125.
- GLEASON, D. F. 1992. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Human pathology*, 23, 273-279.
- GLEASON, D. F. & MELLINGER, G. T. 1974. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *The Journal of urology*, 111, 58.
- GLOECKLER RIES, L. A., REICHMAN, M. E., LEWIS, D. R., HANKEY, B. F. & EDWARDS, B. K. 2003. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist*, 8, 541-52.
- GRANT, W. B. 1999. An ecologic study of dietary links to prostate cancer. *Altern Med Rev*, 4, 162-9.
- GREENE, F. L., PAGE, D. L., FLEMING, I. D., BALCH, C. M. & FRITZ, A. G. 2002. *Ajcc cancer staging handbook plus eztnm*, Springer.
- GRÖNBERG, H. 2003. Prostate cancer epidemiology. *The Lancet*, 361, 859-864.

- GRÖNBERG, H., DAMBER, L., TAVELIN, B. & DAMBER, J. 1998. No difference in survival between sporadic, familial and hereditary prostate cancer. *British journal of urology*, 82, 564-567.
- HAENSZEL, W. & KURIHARA, M. 1968. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst*, 40, 43-68.
- HARDEN, P., SHELLEY, M. D., COLES, B., STAFFURTH, J. & MASON, M. D. 2007. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *The lancet oncology*, 8, 411-419.
- HEISKEL, H., SEIDLER, A., BICKEBÖLLER, R. & ELSNER, G. 1998. Arbeitsbezogene Risikofaktoren des Prostatakarzinoms: Ergebnisse einer Fall-Kontroll-Studie. *Sozial-und Präventivmedizin*, 43, 282-292.
- HEMMINKI, K., JI, J., FÖRSTI, A., SUNDQUIST, J. & LENNER, P. 2008. Concordance of Survival in Family Members With Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 1705-1709.
- HEMMINKI, K., RAWAL, R. & BERMEJO, J. L. 2005. Prostate cancer screening, changing age-specific incidence trends and implications on familial risk. *International Journal of Cancer*, 113, 312-315.
- HEMMINKI, K., SUNDQUIST, J. & BRANDT, A. 2011. Familial mortality and familial incidence in cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 29, 712-718.
- HERKOMMER, K., PAISS, T., MERZ, M., GSCHWEND, J. E. & KRON, M. 2006. [Association of a positive family history with histopathology and clinical course in early-onset prostate cancer]. *Urologe A*, 45, 1532-9.
- HUANG, J., WANG, J. K. & SUN, Y. 2013. Molecular pathology of prostate cancer revealed by next-generation sequencing: opportunities for genome-based personalized therapy. *Curr Opin Urol*, 23, 189-93.
- HUMPHREY, P. A. 2012. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology*, 60, 59-74.
- JACK, R. H., DAVIES, E. A. & MOLLER, H. 2007. Testis and prostate cancer incidence in ethnic groups in South East England. *Int J Androl*, 30, 215-20; discussion 220-1.
- JARZEN, J., DIAMANDUROS, A. & SCARPINATO, K. D. 2013. Mismatch repair proteins in recurrent prostate cancer. *Adv Clin Chem*, 60, 65-84.
- JEMAL, A., BRAY, F., CENTER, M. M., FERLAY, J., WARD, E. & FORMAN, D. 2011. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 61, 69-90.
- JOHNS, L. & HOULSTON, R. 2003. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU international*, 91, 789-794.
- KAATSCH, P., SPIX, C., KATALINIC, A. & HENTSCHEL, S. 2012. Krebs in Deutschland 2007/2008. 2012.
- KHURANA, K., GRANE, R., BORDEN, E. & KLEIN, E. 2013. Prevalence of Circulating Tumor Cells in Localized Prostate Cancer. *Current Urology*, 7, 65-69.

- KICINSKI, M., VANGRONSVELD, J. & NAWROT, T. S. 2011. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS One*, 6, e27130.
- KOUTROS, S., FREEMAN, L. E. B., LUBIN, J. H., HELTSHE, S. L., ANDREOTTI, G., BARRY, K. H., DELLAVALLE, C. T., HOPPIN, J. A., SANDLER, D. P. & LYNCH, C. F. 2013. Risk of total and aggressive prostate cancer and pesticide use in the Agricultural Health Study. *American journal of epidemiology*, 177, 59-74.
- KRAMER, S., SPAHR, J., BRENDLER, C., GLENN, J. & PAULSON, D. 1980. Experience with Gleason's histopathologic grading in prostatic cancer. *The Journal of urology*, 124, 223.
- KUPELIAN, P. A., KLEIN, E. A., WITTE, J. S., KUPELIAN, V. A. & SUH, J. H. 1997a. Familial prostate cancer: A different disease? *The Journal of Urology*, 158, 2197-2201.
- KUPELIAN, P. A., KUPELIAN, V. A., WITTE, J. S., MACKLIS, R. & KLEIN, E. A. 1997b. Family history of prostate cancer in patients with localized prostate cancer: an independent predictor of treatment outcome. *Journal of Clinical Oncology*, 15, 1478-80.
- KUSHI, L. & GIOVANNUCCI, E. 2002. Dietary fat and cancer. *Am J Med*, 113 Suppl 9B, 63S-70S.
- LE MARCHAND, L., KOLONEL, L. N., WILKENS, L. R., MYERS, B. C. & HIROHATA, T. 1994. Animal fat consumption and prostate cancer: a prospective study in Hawaii. *Epidemiology*, 5, 276-82.
- LOCH, T. 2004. Computergestützter transrektaler Ultraschall (C-TRUS) in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. *Der Urologe A*, 43, 1377-1384.
- MAIER, C. & VOGEL, W. 2007. Genetik des Prostatakarzinoms. *medizinische genetik*, 19, 210-215.
- MICHAUD, D. S., AUGUSTSSON, K., RIMM, E. B., STAMPFER, M. J., WILLET, W. C. & GIOVANNUCCI, E. 2001. A prospective study on intake of animal products and risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control*, 12, 557-67.
- MIMEAULT, M. & BATRA, S. K. 2013. Development of animal models underlining mechanistic connections between prostate inflammation and cancer. *World J Clin Oncol*, 4, 4-13.
- MÜLLER-LISSE, U. & HOFSTETTER, A. 2003. Urologische Diagnostik des Prostatakarzinoms. *Der Radiologe*, 43, 432-440.
- NAM, R. K., TOI, A., KLOTZ, L. H., TRACHTENBERG, J., JEWETT, M. A., APPU, S., LOBLAW, D. A., SUGAR, L., NAROD, S. A. & KATTAN, M. W. 2007. Assessing individual risk for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 3582-3588.
- NELSON, Q., AGARWAL, N., STEPHENSON, R. & CANNON-ALBRIGHT, L. A. 2013. A population-based analysis of clustering identifies a strong genetic contribution to lethal prostate cancer. *Front Genet*, 4, 152.
- NELSON, W. G., DEMARZO, A. M. & YEGNASUBRAMANIAN, S. 2014. The diet as a cause of human prostate cancer. *Cancer Treat Res*, 159, 51-68.
- NOLDUS, J., GRAEFEN, M., HAESE, A., HENKE, R. P., HAMMERER, P. & HULAND, H. 2000. Stage migration in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol*, 38, 74-8.

OST, P., DECAESTECKER, K., LAMBERT, B., FONTEYNE, V., DELRUE, L., LUMEN, N., AMEYE, F. & DE MEERLEER, G. 2013. Prognostic factors

influencing prostate cancer-specific survival in non-castrate patients with

metastatic prostate cancer. *The Prostate*.

- PAISS, T., HERKOMMER, K., CHAB, A., HÄUSSLER, J., VOGEL, W., GSCHWEND, J. & HAUTMANN, R. 2002. Das familiäre Prostatakarzinom in Deutschland. *Der Urologe A*, 41, 38-43.
- PAKKANEN, S., KUJALA, P. M., HA, N., MATIKAINEN, M. P., SCHLEUTKER, J. & TAMMELA, T. L. 2012. Clinical and histopathological characteristics of familial prostate cancer in Finland. *BJU Int*, 109, 557-63.
- PARTIN, A. W., CARTER, H. B., CHAN, D. W., EPSTEIN, J. I., OESTERLING, J. E., ROCK, R. C., WEBER, J. P. & WALSH, P. C. 1990. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *The Journal of urology*, 143, 747-752.
- POUND, C. R., PARTIN, A. W., EISENBERGER, M. A., CHAN, D. W., PEARSON, J. D. & WALSH, P. C. 1999. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 281, 1591-1597.
- RECKER, F., KWIATOWSKI, M. & PIIRONEN, T. 1998. Verbesserung der Spezifität des PSA's in der diagnostischen Grauzone 4–10 ng/ml durch human glanduläres Kallikrein. *Der Urologe A*, 37, 421-423.
- REIS, S. T., TIMOSZCZUK, L. S., PONTES-JUNIOR, J., VIANA, N., SILVA, I. A., DIP, N., SROUGI, M. & LEITE, K. R. 2013. The role of micro RNAs let7c, 100 and 218 expression and their target RAS, C-MYC, BUB1, RB, SMARCA5, LAMB3 and Ki-67 in prostate cancer. *Clinics (Sao Paulo)*, 68, 652-7.
- RENNIE, P. S., BRUCHOVSKY, N. & GOLDENBERG, S. L. 1988. Relationship of androgen receptors to the growth and regression of the prostate. *Am J Clin Oncol*, 11 Suppl 2, S13-7.
- RETZ, M. & GSCHWEND, J. 2010. Tumorerkrankungen und medikamentöse Therapie. *Medikamentöse Tumorthherapie in der Uroonkologie*. Springer.
- ROBERTS, S. G., BLUTE, M. L., BERGSTRALH, E. J., SLEZAK, J. M. & ZINCKE, H. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clinic Proceedings*, 2001. Elsevier, 576-581.
- ROEMELING, S., ROOBOL, M. J., DE VRIES, S. H., GOSSELAAR, C., VAN DER KWAST, T. H. & SCHRÖDER, F. H. 2006. Prevalence, Treatment Modalities and Prognosis of Familial Prostate Cancer in a Screened Population. *The Journal of urology*, 175, 1332-1336.
- ROHAYEM, J. & KLIESCH, S. 2012. Antiandrogene Therapie des Prostatakarzinoms. *Der Urologe*, 51, 557-566.
- ROSE, D. P., BOYAR, A. P. & WYNDER, E. L. 1986. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. *Cancer*, 58, 2363-71.

- ROSS, R., BERNSTEIN, L., JUDD, H., HANISCH, R., PIKE, M. & HENDERSON, B. 1986. Serum testosterone levels in healthy young black and white men. *J Natl Cancer Inst*, 76, 45-8.
- SACCO, E., PRAYER-GALETTI, T., PINTO, F., CIACCIA, M., FRACALANZA, S., BETTO, G. & PAGANO, F. 2005. Familial and hereditary prostate cancer by definition in an Italian surgical series: clinical features and outcome. *European urology*, 47, 761-768.
- SCHMIDT, C. & GSCHWEND, J. 2011. Zehn Jahre nationales Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“. *Der Urologe*, 50, 813-820.
- SCHRADER, A. J., BOEGEMANN, M., OHLMANN, C. H., SCHNOELLER, T. J., KRABBE, L. M., HAJILI, T., JENTZMIK, F., STOECKLE, M., SCHRADER, M., HERRMANN, E. & CRONAUER, M. V. 2014. Enzalutamide in Castration-resistant Prostate Cancer Patients Progressing After Docetaxel and Abiraterone. *Eur Urol*, 65, 30-6.
- SIESLING, S., VAN DIJCK, J. A. A. M., VISSER, O. & COEBERGH, J. W. W. 2003. Trends in incidence of and mortality from cancer in The Netherlands in the period 1989–1998. *European Journal of Cancer*, 39, 2521-2530.
- SOBIN, L. H., GOSPODAROWICZ, M. K. & WITTEKIND, C. 2011. *TNM classification of malignant tumours*, Wiley. com.
- STEINER, U. & MILLER, K. 1999. Radikale Prostatektomie—Indikationen und Ergebnisse. *Prostatakarzinom—urologische und strahlentherapeutische Aspekte*. Springer.
- STEUBER, T., GRAEFEN, M. & HULAND, H. 2006. Einfluß der PSA-Bestimmung auf Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms-eine aktuelle Standortbestimmung. *Blickpunkt der Mann*, 4, 19-25.
- SUZUKI, K., MATSUI, H. & OHTAKE, N. 2013. [Clinical and basic aspects of familial prostate cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 40, 159-63.
- TALCOTT, J. A., MANOLA, J., CLARK, J. A., KAPLAN, I., BEARD, C. J., MITCHELL, S. P., CHEN, R. C., O'LEARY, M. P., KANTOFF, P. W. & D'AMICO, A. V. 2003. Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 21, 3979-3986.
- TANG, Y. Q., JAGANATH, I., MANIKAM, R. & SEKARAN, S. D. 2013. Phyllanthus Suppresses Prostate Cancer Cell, PC-3, Proliferation and Induces Apoptosis through Multiple Signalling Pathways (MAPKs, PI3K/Akt, NFkappaB, and Hypoxia). *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 609581.
- TAVORA, F., KRYVENKO, O. N. & EPSTEIN, J. I. 2013. Mesenchymal tumours of the bladder and prostate: an update. *Pathology*, 45, 104-15.
- VAN DEN BERGH, R. C., ROEMELING, S., ROOBOL, M. J., AUS, G., HUGOSSON, J., RANNIKKO, A. S., TAMMELA, T. L., BANGMA, C. H. & SCHRÖDER, F. H. 2009. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *European urology*, 55, 1-8.
- VELDSCHOLTE, J., BERREVOETS, C. A., RIS-STALPERS, C., KUIPER, G. G., JENSTER, G., TRAPMAN, J., BRINKMANN, A. O. & MULDER, E. 1992. The androgen receptor in LNCaP cells contains a mutation in the ligand binding domain which affects steroid binding characteristics and response to antiandrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 41, 665-9.

- VISHWANATHA, J., SRINIDHI, S. & DASGUPTA, S. 2012. *Oncogenic activation in prostate cancer progression and metastasis: Molecular insights and future challenges*.
- WEINGÄRTNER, K. & RIEDMILLER, H. 1998. Prostatakarzinom. *Der Urologe B*, 38, 186-193.
- WEIR, H. K., THUN, M. J., HANKEY, B. F., RIES, L. A., HOWE, H. L., WINGO, P. A., JEMAL, A., WARD, E., ANDERSON, R. N. & EDWARDS, B. K. 2003. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst*, 95, 1276-99.
- WIRTH, M. & FRÖHNER, M. 2000. Diagnostik und individualisierte Therapie des lokoregionären Prostatakarzinoms. *Der Urologe A*, 39, 578-588.
- WIRTH, M. & ZASTROW, S. 2011. Prostatakarzinom. *Der Urologe*, 50, 173-175.
- YU, H., HARRIS, R. E., GAO, Y. T., GAO, R. & WYNDER, E. L. 1991. Comparative epidemiology of cancers of the colon, rectum, prostate and breast in Shanghai, China versus the United States. *Int J Epidemiol*, 20, 76-81.

9. Danksagung

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Markus Graefen, dem ärztlichen Direktor der Martini Klinik, für die Möglichkeit meine Dissertation in seiner Abteilung erstellen zu können, für die Bereitstellung des interessanten Themas und für die kompetente wissenschaftliche Betreuung.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Dr. Jan Schmitges für seine Unterstützung bei der Auswertung der umfangreichen Studiendaten.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Dirk Pehrke für die unermüdliche und kompetente Unterstützung in allen EDV-Fragen sowie für das Erstellen der notwendigen Programme für die Datenerfassung.

Besonderer Dank gilt allen Patienten, die ihre persönlichen Daten für diese Studie zur Verfügung gestellt haben und sich Zeit genommen haben, den Familienfragebogen zu beantworten.

Zuletzt danke ich meiner Familie: meiner Mutter, meinem Ehemann und meiner wunderbaren Tochter für die jahrelange Unterstützung, Motivation und Verständnis.

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

Familienfragebogen**1. Vater**

wenn Ihr Vater noch lebt, wie alt ist er?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihr Vater an Prostatakrebs erkrankt?

- ☐ **Ja** ☐ **Nein**

Alter Ihres Vaters bei Diagnose des Prostatakrebs

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihr Vater an einer anderen Krebsart erkrankt?

- ☐ Lunge ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut ☐ Andere Krebsart

falls Ihr Vater verstorben ist, woran?

- ☐ Prostatakrebs ☐ Andere Krebsart ☐ Anderes

in welchem Alter?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

2. Mutter

wenn Ihre Mutter noch lebt, wie alt ist sie?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihre Mutter im Laufe ihres Lebens an Krebs erkrankt?

- ☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, an welcher Krebsart?

- ☐ Lunge ☐ Brust ☐ Gebärmutter ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut
☐ Andere Krebsart

Wenn ja, wie alt war Ihre Mutter bei der Diagnose?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

falls Ihre Mutter verstorben ist, woran?

- ☐ Krebs ☐ Anderes

in welchem Alter ist sie verstorben?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

3. Ehefrau

wenn Ihre Ehefrau noch lebt, wie alt ist sie?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihre Ehefrau im Laufe ihres Lebens an Krebs erkrankt?

- ☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, an welcher Krebsart?

- ☐ Lunge ☐ Brust ☐ Gebärmutter ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut
☐ Andere Krebsart

Fortsetzung Ehefrau

Wenn ja, wie alt war Ihre Ehefrau bei der Diagnose?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

falls Ihre Ehefrau verstorben ist, woran?

- ☐ Krebs ☐ Anderes

in welchem Alter ist sie verstorben?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

4. Großvater väterlich

wenn Ihr Großvater noch lebt, wie alt ist er?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihr Großvater an Prostatakrebs erkrankt?

- ☐ **Ja** ☐ **Nein**

Alter Ihres Großvaters bei Diagnose des Prostatakrebs

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihr Großvater an einer anderen Krebsart erkrankt?

- ☐ Lunge ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut ☐ Andere Krebsart

falls Ihr Großvater verstorben ist, woran?

- ☐ Prostatakrebs ☐ Andere Krebsart ☐ Anderes

in welchem Alter?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

5. Großmutter väterlich

wenn Ihre Großmutter noch lebt, wie alt ist sie?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihre Großmutter im Laufe ihres Lebens an Krebs erkrankt?

- ☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, an welcher Krebsart?

- ☐ Lunge ☐ Brust ☐ Gebärmutter ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut
☐ Andere Krebsart

Wenn ja, wie alt war Ihre Großmutter bei der Diagnose?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

falls Ihre Großmutter verstorben ist, woran?

- ☐ Krebs ☐ Anderes

in welchem Alter ist sie verstorben?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

6. Großvater mütterlich

wenn Ihr Großvater noch lebt, wie alt ist er?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihr Großvater an Prostatakrebs erkrankt?

- ☐ **Ja** ☐ **Nein**

Alter Ihres Großvaters bei Diagnose des Prostatakrebs

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihr Großvater an einer anderen Krebsart erkrankt?

- ☐ Lunge ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut ☐ Andere Krebsart

falls Ihr Großvater verstorben ist, woran?

- ☐ Prostatakrebs ☐ Andere Krebsart ☐ Anderes

in welchem Alter?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

7. Großmutter mütterlich

wenn Ihre Großmutter noch lebt, wie alt ist sie?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihre Großmutter im Laufe ihres Lebens an Krebs erkrankt?

- ☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, an welcher Krebsart?

- ☐ Lunge ☐ Brust ☐ Gebärmutter ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut
☐ Andere Krebsart

Wenn ja, wie alt war Ihre Großmutter bei der Diagnose?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

falls Ihre Großmutter verstorben ist, woran?

- ☐ Krebs ☐ Anderes

in welchem Alter ist sie verstorben?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

8. Brüder (Falls Sie einen Zwillingsbruder haben, tragen Sie die Ergebnisse bitte beim 1. Bruder ein)

wieviele Brüder haben Sie?

- ☐ keinen ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ mehr als 5

1. Bruder: Vorname: _____

Zwillingsbruder?

- ☐ **Nein** ☐ **Eineiig** ☐ **zweieiig**

wenn Ihr 1. Bruder noch lebt, wie alt ist er?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihr 1. Bruder an Prostatakrebs erkrankt?

- ☐ **Ja** ☐ **Nein**

Alter Ihres Bruders bei Diagnose des Prostatakrebs

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65

☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihr Bruder an einer anderen Krebsart erkrankt?

☐ Lunge ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut ☐ Andere Krebsart

falls Ihr 1. Bruder verstorben ist, woran?

☐ Prostatakrebs ☐ Andere Krebsart ☐ Anderes

in welchem Alter?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65

☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

2. Bruder: Vorname: _____

wenn Ihr 2. Bruder noch lebt, wie alt ist er?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65

☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihr 2. Bruder an Prostatakrebs erkrankt?

☐ **Ja** ☐ **Nein**

Alter Ihres Bruders bei Diagnose des Prostatakrebs

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65

☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihr Bruder an einer anderen Krebsart erkrankt?

☐ Lunge ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut ☐ Andere Krebsart

falls Ihr 2. Bruder verstorben ist, woran?

☐ Prostatakrebs ☐ Andere Krebsart ☐ Anderes

in welchem Alter?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65

☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

3. Bruder: Vorname: _____

wenn Ihr 3. Bruder noch lebt, wie alt ist er?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65

☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihr 3. Bruder an Prostatakrebs erkrankt?

☐ **Ja** ☐ **Nein**

Alter Ihres Bruders bei Diagnose des Prostatakrebs

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65

☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihr Bruder an einer anderen Krebsart erkrankt?

☐ Lunge ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut ☐ Andere Krebsart

falls Ihr 3. Bruder verstorben ist, woran?

☐ Prostatakrebs ☐ Andere Krebsart ☐ Anderes

in welchem Alter?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65

☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

9. Schwestern

wieviele Schwestern haben Sie?

☐ keine ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ mehr als 5

1. Schwester, Vorname: _____

Zwillingsschwester?

☐ **Nein** ☐ **zweieiig**

Ist Ihre Schwester im Laufe ihres Lebens an Krebs erkrankt?

☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, an welcher Krebsart?

☐ Lunge ☐ Brust ☐ Gebärmutter ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut

Wenn ja, wie alt war Ihre Schwester bei der Diagnose?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

falls Ihre Schwester verstorben ist, woran?

- ☐ Krebs ☐ Anderes

in welchem Alter ist sie verstorben?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

2. Schwester, Vorname: _____

Ist Ihre Schwester im Laufe ihres Lebens an Krebs erkrankt?

- ☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, an welcher Krebsart?

- ☐ Lunge ☐ Brust ☐ Gebärmutter ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut

☐ Andere Krebsart

Wenn ja, wie alt war Ihre Schwester bei der Diagnose?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

falls Ihre Schwester verstorben ist, woran?

- ☐ Krebs ☐ Anderes

in welchem Alter ist sie verstorben?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

3. Schwester, Vorname: _____

Ist Ihre Schwester im Laufe ihres Lebens an Krebs erkrankt?

- ☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, an welcher Krebsart?

- ☐ Lunge ☐ Brust ☐ Gebärmutter ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut

☐ Andere Krebsart

Wenn ja, wie alt war Ihre Schwester bei der Diagnose?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

falls Ihre Schwester verstorben ist, woran?

- ☐ Krebs ☐ Anderes

in welchem Alter ist sie verstorben?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

10. Söhne

wieviele Söhne haben Sie?

- ☐ keinen ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ mehr als 5

1. Sohn, Vorname: _____

wenn Ihr 1. Sohn noch lebt, wie alt ist er?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65

☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihr 1. Sohn an Prostatakrebs erkrankt?

☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, wie alt war Ihr Sohn bei Diagnose des Prostatakrebs

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihr Sohn an einer anderen Krebsart erkrankt?

☐ Lunge ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut ☐ Andere Krebsart

falls Ihr 1. Sohn verstorben ist, woran?

☐ Prostatakrebs ☐ Andere Krebsart ☐ Anderes

in welchem Alter?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

2. Sohn, Vorname: _____

wenn Ihr 2. Sohn noch lebt, wie alt ist er?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihr 1. Sohn an Prostatakrebs erkrankt?

☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, wie alt war Ihr Sohn bei Diagnose des Prostatakrebs

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihr Sohn an einer anderen Krebsart erkrankt?

☐ Lunge ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut ☐ Andere Krebsart

falls Ihr 2. Sohn verstorben ist, woran?

☐ Prostatakrebs ☐ Andere Krebsart ☐ Anderes

in welchem Alter?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

3. Sohn, Vorname: _____

wenn Ihr 3. Sohn noch lebt, wie alt ist er?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihr 1. Sohn an Prostatakrebs erkrankt?

☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, wie alt war Ihr Sohn bei Diagnose des Prostatakrebs

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihr Sohn an einer anderen Krebsart erkrankt?

☐ Lunge ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut ☐ Andere Krebsart

falls Ihr 3. Sohn verstorben ist, woran?

☐ Prostatakrebs ☐ Andere Krebsart ☐ Anderes

in welchem Alter?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

11. Töchter

wieviele Töchter haben Sie?

- ☐ keine ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ mehr als 5

1. Tochter, Vorname: _____

wenn Ihre 1. Tochter noch lebt, wie alt ist sie?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihre Tochter im Laufe ihres Lebens an Krebs erkrankt?

- ☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, an welcher Krebsart?

- ☐ Lunge ☐ Brust ☐ Gebärmutter ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut

☐ Andere Krebsart

Wenn ja, wie alt war Ihre Tochter bei der Diagnose?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

falls Ihre Tochter verstorben ist, woran?

- ☐ Krebs ☐ Anderes

in welchem Alter ist sie verstorben?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

2. Tochter, Vorname: _____

wenn Ihre 2. Tochter noch lebt, wie alt ist sie?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihre Tochter im Laufe ihres Lebens an Krebs erkrankt?

- ☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, an welcher Krebsart?

- ☐ Lunge ☐ Brust ☐ Gebärmutter ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut

☐ Andere Krebsart

Wenn ja, wie alt war Ihre Tochter bei der Diagnose?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

falls Ihre Tochter verstorben ist, woran?

- ☐ Krebs ☐ Anderes

in welchem Alter ist sie verstorben?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

3. Tochter, Vorname: _____

wenn Ihre 1. Tochter noch lebt, wie alt ist er?

Pat.Nr.

Abfrage.Nr.

Datum 01.08.2010

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist Ihre Tochter im Laufe ihres Lebens an Krebs erkrankt?

☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, an welcher Krebsart?

☐ Lunge ☐ Brust ☐ Gebärmutter ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut

☐ Andere Krebsart

Wenn ja, wie alt war Ihre Tochter bei der Diagnose?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

falls Ihre Tochter verstorben ist, woran?

☐ Krebs ☐ Anderes

in welchem Alter ist sie verstorben?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

12. väterliche Onkel (Brüder Ihres Vaters)

wieviele Brüder hat Ihr Vater?

☐ keinen ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ mehr als 5

1. Bruder Ihres Vaters, Vorname: _____

wenn der 1. Bruder Ihres Vaters noch lebt, wie alt ist er?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist der 1. Bruder Ihres Vaters an Prostatakrebs erkrankt?

☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, wie alt war er bei Diagnose des Prostatakrebs

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist er an einer anderen Krebsart erkrankt?

☐ Lunge ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut ☐ Andere Krebsart

falls der 1. Bruder Ihres Vaters verstorben ist, woran?

☐ Prostatakrebs ☐ Andere Krebsart ☐ Anderes

in welchem Alter?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

2. Bruder Ihres Vaters, Vorname: _____

wenn der 2. Bruder Ihres Vaters noch lebt, wie alt ist er?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist der 2. Bruder Ihres Vaters an Prostatakrebs erkrankt?

☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, wie alt war er bei Diagnose des Prostatakrebs

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist er an einer anderen Krebsart erkrankt?

- ☐ Lunge ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut ☐ Andere Krebsart

falls der 2. Bruder Ihres Vaters verstorben ist, woran?

- ☐ Prostatakrebs ☐ Andere Krebsart ☐ Anderes

in welchem Alter?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

3. Bruder Ihres Vaters, Vorname: _____

wenn der 3. Bruder Ihres Vaters noch lebt, wie alt ist er?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist der 2. Bruder Ihres Vaters an Prostatakrebs erkrankt?

- ☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, wie alt war er bei Diagnose des Prostatakrebs

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist er an einer anderen Krebsart erkrankt?

- ☐ Lunge ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut ☐ Andere Krebsart

falls der 3. Bruder Ihres Vaters verstorben ist, woran?

- ☐ Prostatakrebs ☐ Andere Krebsart ☐ Anderes

in welchem Alter?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

13. väterliche Tanten (Schwester Ihres Vaters)

1. Schwester Ihres Vaters, Vorname: _____

Ist die 1. Schwester Ihres Vaters im Laufe ihres Lebens an Krebs erkrankt?

- ☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, an welcher Krebsart?

- ☐ Lunge ☐ Brust ☐ Gebärmutter ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut
☐ Andere Krebsart

Wenn ja, wie alt war sie bei der Diagnose?

- ☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

falls sie verstorben ist, woran?

- ☐ Krebs ☐ Anderesin welchem Alter ist sie verstorben?
☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

2. Schwester Ihres Vaters, Vorname: _____

Ist die 2. Schwester Ihres Vaters im Laufe ihres Lebens an Krebs erkrankt?

☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, an welcher Krebsart?

☐ Lunge ☐ Brust ☐ Gebärmutter ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut
☐ Andere Krebsart

Wenn ja, wie alt war sie bei der Diagnose?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

falls sie verstorben ist, woran?

☐ Krebs ☐ Anderes

in welchem Alter ist sie verstorben?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

3. Schwester Ihres Vaters, Vorname: _____

Ist die 3. Schwester Ihres Vaters im Laufe ihres Lebens an Krebs erkrankt?

☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, an welcher Krebsart?

☐ Lunge ☐ Brust ☐ Gebärmutter ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut
☐ Andere Krebsart

Wenn ja, wie alt war sie bei der Diagnose?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

falls sie verstorben ist, woran?

☐ Krebs ☐ Anderes

in welchem Alter ist sie verstorben?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

14. mütterliche Onkel (Brüder Ihrer Mutter)

wieviele Brüder hat Ihre Mutter?

☐ keinen ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ mehr als 5

1. Bruder Ihrer Mutter, Vorname: _____

wenn der 1. Bruder Ihrer Mutter noch lebt, wie alt ist er?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist er an Prostatakrebs erkrankt?

☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, wie alt war er bei Diagnose des Prostatakrebs

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist er an einer anderen Krebsart erkrankt?

☐ Lunge ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut ☐ Andere Krebsart

falls der 1. Bruder Ihrer Mutter verstorben ist, woran?

☐ Prostatakrebs ☐ Andere Krebsart ☐ Anderes

in welchem Alter?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

2. Bruder Ihrer Mutter, Vorname: _____

wenn der 2. Bruder Ihrer Mutter noch lebt, wie alt ist er?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist er an Prostatakrebs erkrankt?

☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, wie alt war er bei Diagnose des Prostatakrebs

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist er an einer anderen Krebsart erkrankt?

☐ Lunge ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut ☐ Andere Krebsart

falls der 1. Bruder Ihrer Mutter verstorben ist, woran?

☐ Prostatakrebs ☐ Andere Krebsart ☐ Anderes

in welchem Alter?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

3. Bruder Ihrer Mutter, Vorname: _____

wenn der 3. Bruder Ihrer Mutter noch lebt, wie alt ist er?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist er an Prostatakrebs erkrankt?

☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, wie alt war er bei Diagnose des Prostatakrebs

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

Ist er an einer anderen Krebsart erkrankt?

☐ Lunge ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut ☐ Andere Krebsart

falls der 3. Bruder Ihrer Mutter verstorben ist, woran?

☐ Prostatakrebs ☐ Andere Krebsart ☐ Anderes

in welchem Alter?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

15. mütterliche Tanten (Schwestern Ihrer Mutter)

wieviele Schwestern hat Ihre Mutter?

☐ keine ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ mehr als 5

1. Schwester Ihrer Mutter, Vorname: _____

Ist die 1. Schwester Ihrer Mutter im Laufe ihres Lebens an Krebs erkrankt?

☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, an welcher Krebsart?

☐ Lunge ☐ Brust ☐ Gebärmutter ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut
☐ Andere Krebsart

Wenn ja, wie alt war sie bei der Diagnose?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

falls sie verstorben ist, woran?

☐ Krebs ☐ Anderes

in welchem Alter ist sie verstorben?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

2. Schwester Ihrer Mutter, Vorname: _____

Ist die 2. Schwester Ihrer Mutter im Laufe ihres Lebens an Krebs erkrankt?

☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, an welcher Krebsart?

☐ Lunge ☐ Brust ☐ Gebärmutter ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut
☐ Andere Krebsart

Wenn ja, wie alt war sie bei der Diagnose?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

falls sie verstorben ist, woran?

☐ Krebs ☐ Anderes

in welchem Alter ist sie verstorben?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

3. Schwester Ihrer Mutter, Vorname: _____

Ist die 3. Schwester Ihrer Mutter im Laufe ihres Lebens an Krebs erkrankt?

☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, an welcher Krebsart?

☐ Lunge ☐ Brust ☐ Gebärmutter ☐ Darm ☐ Niere ☐ Blase ☐ Haut
☐ Andere Krebsart

Wenn ja, wie alt war sie bei der Diagnose?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

falls sie verstorben ist, woran?

☐ Krebs ☐ Anderes

in welchem Alter ist sie verstorben?

☐ jünger als 45 ☐ 45-49 ☐ 50-54 ☐ 55-59 ☐ 60-64 ☐ älter als 65
☐ älter als 75 ☐ nicht bekannt

.....Ende des Fragebogens.....