

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

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

**10 Jahre nationales Forschungsprojekt
„Familiäres Prostatakarzinom“-
Probleme der Identifikation von Risikofamilien**

Cornelia Isolde Aurelia Brenner

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. K. Herkommer
2. Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend

Die Dissertation wurde am 30.07.2010 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.05.2011 angenommen.

Meinem Vater,
Dr. med. Giselher Schmidt,
in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1. Fragestellung	12
2. Material und Methodik	15
2.1. Patientenrekrutierung	15
2.2. Ersterhebungsbogen	15
2.3. Verwandtschaftsgrad	17
2.4. Status der Familien	17
2.5. Anzahl der betroffenen Angehörigen in der Familie des Indexpatienten	18
2.6. Anzahl aller erfassten Prostatakarzinompatienten	19
2.7. Vererbungsmodus	19
2.8. Unterteilung der Familien mit familiärem Status	19
2.9. Sporadische Patienten mit und ohne männliche Angehörige I. Grades	20
2.10. Datenbank	22
3. Ergebnisse	23
3.1. Vorhandene Familien und Gesamtzahl aller Prostatakarzinompatienten	23
3.2. Indexpatienten mit positiver Familienanamnese	24
3.2.1. Anzahl der an einem Prostatakarzinom erkrankten Angehörigen pro Familie	24
3.2.2. Verwandtschaftsverhältnis und Verwandtschaftsgrad der an einem Prostatakarzinom erkrankten Angehörigen	25
3.2.3. Vererbungsmodus der Prostatakarzinomerkrankung	27
3.2.4. Unterteilung der Familien mit familiärem Status	28

3.3. Indexpatienten ohne positive Familienanamnese	30
3.3.1. Indexpatienten mit erstgradigen männlichen Angehörigen	30
3.3.2. Indexpatienten ohne erstgradige männliche Angehörige	32
4. Diskussion	33
5. Zusammenfassung	45
6. Literaturverzeichnis	49
7. Danksagung	57

Abkürzungsverzeichnis

AR	Androgenrezeptor
BMI	Body-Mass-Index
CABP	cancer of prostate and brain
DRG	diagnosis related groups
ELAC2	elaC homolog 2 (Escherichia coli)
HPC	hereditäres Prostatakarzinom
HPC1, 2, 20, X	hereditary prostate cancer on chromosome 1, 2, 20, X
MSR1	Makrophagen Scavenger Rezeptor 1
mtm	male-to-male
nmtm	non-male-to-male
PC	Prostatakarzinom
PCaP	predisposing for prostate cancer
PSA	prostataspezifisches Antigen
RNASEL	Ribonuklease L
RR	relatives Risiko
SRD5A2	Steroid 5-alpha-Reduktase Typ II
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
95%-KI	95%-Konfidenzintervall

1. Einleitung

Das Prostatakarzinom (PC) stellt mit 26% aller malignen Neubildungen die häufigste Krebserkrankung des Mannes dar. Im Jahr 2006 lag die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland laut Robert Koch-Institut bei 60.120. Bei den zum Tode führenden Malignomen nimmt das PC derzeit hinter den bösartigen Erkrankungen der Lunge und des Darms den dritten Platz ein. Das mittlere Erkrankungsalter von ca. 69 Jahren entspricht in etwa dem für alle Krebserkrankungen [29].

Betrachtet man die deutschen Erkrankungszahlen seit 1980, so lässt sich eine stetige Zunahme in der Häufigkeit des Prostatakarzinoms feststellen. Allein der Vergleich mit den Daten von 2004 zeigt 1.550 zusätzliche Neuerkrankungen im Jahr 2006 [3]. Die Sterberaten waren hingegen in den letzten Jahren eher rückläufig. Als Ursache für diese Beobachtung werden Fortschritte in der Früherkennung durch Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) diskutiert. Durch den verstärkten Einsatz dieser diagnostischen Möglichkeit werden in zunehmenden Maß Karzinome in der präklinischen Phase diagnostiziert [29].

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms wird in der Literatur meist als unbekannt bzw. multifaktoriell angegeben. Allerdings sind bislang einige wenige Faktoren identifiziert, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert sind. Dazu zählen insbesondere ein hohes Alter [29], eine positive Familienanamnese [51] und die ethnische Zugehörigkeit [42].

Das mit zunehmendem Lebensalter steigende Erkrankungsrisiko zeigt sich bei Betrachtung der altersspezifischen Inzidenzen im Jahr 2006. Während bei Männern zwischen 50 und 54 die Inzidenz unter 0,1% liegt, erreicht sie bei den 60 bis 64-jährigen bereits 0,4%. Die höchsten Neuerkrankungsraten von mehr als 0,7% treten bei Männern über 75 auf [29].

Angehörige von PC-Patienten haben ein erhöhtes Risiko, ebenfalls ein Prostatakarzinom zu entwickeln. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2003 liefert eine Zusammenfassung der Daten über diese Risikoerhöhung aus 24 Studien

unterschiedlicher Herkunftsländer [7]. Demnach hängt das Risiko der Angehörigen im Wesentlichen davon ab, ob ein Verwandter I. oder II. Grades erkrankt ist. Zudem scheint es von Bedeutung zu sein, ob der Vater oder der Bruder betroffen ist. Sind Verwandte I. Grades (Vater, Sohn oder Bruder) erkrankt, liegt das relative Risiko (RR) mit 2,22 (95% Konfidenzintervall [95%-KI] 2,06-2,4) deutlich höher als bei Verwandten II. Grades (Großvater, Onkel oder Neffe) mit 1,88 (95%-KI 1,54-2,3). Daneben haben Männer, deren Bruder erkrankt ist, ein signifikant höheres RR (2,87 [95%-KI 2,21-3,73]) als die Söhne eines betroffenen Vaters (2,21 [95%-KI 1,82-2,51]). Diese Ergebnisse werden in einer Studie aus den Niederlanden bestätigt, die für Männer mit erkrankten Brüdern ein 3,9fach (95%-KI 2,4-6,4) erhöhtes Risiko annehmen, bei Erkrankung des Vaters hingegen nur eine 2,5fache (95%-KI 1,7-3,6) Risikoerhöhung [54]. Ferner haben Johns et al. in einer Metaanalyse gezeigt, dass das relative Risiko für die Entstehung eines Prostatakarzinoms mit der Zahl der betroffenen Angehörigen ansteigt. Dieses wird bei zwei betroffenen Familienangehörigen mit 3,5 (95%-KI 2,6-4,8) angegeben [31]. Auch das Alter bei Diagnose des Karzinoms beeinflusst das Erkrankungsrisiko der gesunden Angehörigen. So entwickeln diese häufiger ebenfalls ein PC, wenn die Krankheit in der Familie vor dem 60. Lebensjahr auftrat (RR 3,9 [95%-KI 2,9-5,1]).

In Deutschland lässt sich bei 16-19% der PC-Patienten eine positive Familienanamnese erheben. Man spricht dann, im Gegensatz zum wesentlich häufigeren sporadischen PC, von einem familiären Prostatakarzinom, d.h. mindestens ein weiterer Angehöriger ist ebenfalls erkrankt. Des Weiteren muss davon das hereditäre Prostatakarzinom abgegrenzt werden. Dieser Begriff ist eng an sogenannte Hereditätskriterien gekoppelt, die Carter et al. 1993 wie folgt festlegten: 1) mindestens 3 betroffene Angehörige I. Grades, 2) PC in drei aufeinanderfolgenden Generationen, 3) Erkrankungsalter bei zwei Brüdern \leq 55 Jahren [9]. Nur wenn eines dieser Kriterien auf eine Familie zutrifft, kann demnach von einer hereditären PC-Form ausgegangen werden. Da bisher weder histologisch noch klinisch oder prognostisch eindeutige Unterschiede zwischen der sporadischen bzw. hereditären Form des Prostatakarzinoms aufgezeigt werden konnten [28], bleiben diese Kriterien der einzige Anhaltspunkt, um Familien entsprechend zu klassifizieren.

Ein weiterer wesentlicher Einflussfaktor für das Risiko ein Prostatakarzinom zu entwickeln ist die ethnische Zugehörigkeit. Asiaten weisen im internationalen Vergleich die niedrigsten Inzidenzen vor. Jedoch gleicht sich in den USA das Risiko von asiatischen Immigranten und deren Nachkommen dem der weißen Bevölkerung an [25]. Dies führt zu der Annahme, dass dabei Umweltfaktoren, wie Ernährung und Lebensstil, eine wesentliche Rolle spielen. Im Gegensatz dazu zeigen in den USA lebende Afro-Amerikaner deutlich höhere Neuerkrankungs- und Sterberaten als weiße US-Amerikaner. Auch die Prognose des Karzinoms scheint in dieser Bevölkerungsgruppe schlechter zu sein. In einer groß angelegten Kohortenstudie aus den USA untersuchten Platz et al. den häufig diskutierten Zusammenhang zwischen der Risikoerhöhung bei Afro-Amerikanern und Unterschieden in Ernährung und Lebensweise dieser Population. Dazu wurden detaillierte Informationen über Lebensstil und Ernährungsgewohnheiten der Studienteilnehmer unterschiedlicher ethnischer Herkunft erfasst. Die Ergebnisse zeigen für Afro-Amerikaner ein altersstandardisiertes RR von 1,73, das nicht auf äußere Faktoren zurückgeführt werden kann [41]. Als mögliche Erklärung dafür werden auch Veränderungen auf genetischer Ebene in Erwägung gezogen. So treten einige Gene, die mit einer moderaten Erhöhung des Erkrankungsrisikos assoziiert sind, sogenannte Niedrigrisikogene, häufiger in bestimmten Populationen auf. In zahlreichen Studien konnten beispielsweise ethnische Unterschiede im Androgenrezeptor-Gen nachgewiesen werden. Polymorphismen dieses Gens, die mit einem erhöhten PC-Risiko einhergehen, kommen am häufigsten bei Afro-Amerikanern vor [16].

Zwei Studien aus England, die in den Jahren 2006 und 2007 veröffentlicht wurden, konnten eine generelle Risikoerhöhung für schwarze Bevölkerungsgruppen aufzeigen [11, 30]. In England lebende Männer dieser Population erkranken häufiger an einem Prostatakarzinom, unabhängig davon, ob sie afrikanischer, karibischer oder anderer Herkunft sind. Diese Beobachtung legt nahe, dass dabei insbesondere genetische Einflussfaktoren von Bedeutung sind.

Einen bisweilen sehr kontrovers diskutierten Risikofaktor stellen bestimmte Ernährungsgewohnheiten dar. Insbesondere ein gesteigerter Verzehr von Fleisch und tierischen Fetten steht im Verdacht, zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko und einer Mortalitätszunahme beizutragen [12]. Rohrmann et al. konnten dies in einer

prospektiven Studie hingegen nur für bearbeitetes Fleisch bestätigen [45]. Aktuelle, von Park et al. veröffentlichte Daten verneinen eine diesbezügliche Assoziation gänzlich [37]. Ebenso gibt es Hinweise für einen Anstieg der Inzidenzen und Mortalitätsraten beim Prostatakarzinom durch den verstärkten Konsum von Milchprodukten [12, 45]. In diesem Zusammenhang muss auch erwähnt werden, dass die Aufnahme von großen Mengen Kalzium in einigen Untersuchungen mit einer Risikoerhöhung und einer gesteigerten Mortalität assoziiert war [22, 44]. Außerdem zeigen einige Studien die Relevanz der Gesamtkalorienaufnahme und des Body-Mass-Index (BMI) als Einflussfaktoren auf [2, 40]. So kamen Giovannucci et al. zu dem Ergebnis, dass sich sowohl eine vermehrte Gesamtkalorienaufnahme als auch ein hoher BMI negativ auf das Tumorstadium und die Mortalität auswirken [22]. Einen Effekt von Übergewicht auf die PC-Inzidenz konnte, im Gegensatz zu früheren Arbeiten [2, 10], in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

Doch nicht nur schädigende, auch Einflüsse mit protektiver Wirkung kommen für das Prostatakarzinom in Betracht. So wird angenommen, dass Tomaten und Tomatenprodukte zu einer Risikoreduktion beitragen. Ursächlich sollen dabei vor allem darin enthaltene Lycopene sein. Eine Zusammenfassung zahlreicher Artikel zu dieser These führt auch hier kontroverse Ergebnisse an. Während einige Arbeitsgruppen von einer deutlichen Verminderung des Risikos (30-40%) ausgehen, konnten andere keinen signifikanten oder gar keinen Zusammenhang feststellen. Als mögliche Erklärung für den fehlenden Effekt in einigen Studien wird ein zu geringer Tomatenkonsum der Teilnehmer angeführt [21].

Der schützende Einfluss von Getreide, Reis, Zwiebeln, Sojabohnen [12] und den vornehmlich in Fisch enthaltenen Omega-3-Fettsäuren [22, 37] wird in der Literatur ebenso widersprüchlich diskutiert. Als Bestandteile einer traditionellen japanischen Ernährung werden diese Lebensmittel auch im Zusammenhang mit den zumindest teilweise alimentär bedingten, niedrigen Inzidenzen in Japan genannt [49].

Die Rolle von Vitamin D als weiteren schützenden Faktor ist ebenfalls nicht vollständig geklärt. Calcitriol, die hormonell aktive Form von Vitamin D, hemmt nachgewiesenermaßen das Wachstum von Prostata-Zellen und fördert deren Differenzierung. Auch eine Hemmung von Angiogenese, Tumorzellinvasion und

Metastasierung sowie antiinflammatorische Wirkungen gehen von Calcitriol aus [33, 36]. Ein Zusammenhang zwischen erhöhten Vitamin D Spiegel und einem reduzierten PC-Risiko konnte in Studien jedoch nur teilweise bestätigt werden [13, 17, 39]. Die Synthese von Calcitriol aus dem Vorläufer Vitamin D ist abhängig von UV-B Strahlung. Infolgedessen besteht ein umgekehrter Zusammenhang zwischen Sonnenexposition und PC-Inzidenz bzw. Mortalität [6, 12]. Erwähnenswert ist auch, dass der bereits genannte Risikofaktor Kalziumkonsum mit der protektiven Wirkung von Vitamin D in Verbindung gebracht werden kann, da Kalzium die Produktion des aktiven Metaboliten Calcitriol hemmt [20].

Familiäre Aggregation sowie die Erhöhung des Erkrankungsrisikos in Abhängigkeit von Zahl, Verwandtschaftsgrad und Diagnosealter der betroffenen Familienangehörigen weisen auf eine genetische Prädisposition für die Erkrankung hin. Zahlreiche Untersuchungen zur Identifikation der zugrundeliegenden Genveränderung und des Vererbungsmodus konnten weder die verantwortlichen Gene noch den vorliegenden Erbgang eindeutig festlegen. Vielmehr scheint es sich beim hereditären Prostatakarzinom in den meisten Fällen um eine genetisch heterogene Erkrankung zu handeln. D.h. es entsteht nicht, wie beispielsweise das hereditäre Mammakarzinom, durch die Mutation einzelner Gene, sondern resultiert aus dem Zusammenwirken von mehreren Veränderungen an unterschiedlichen Genorten. Durch Kopplungsanalysen können Genorte, die prädisponierende Gene enthalten, sogenannte Suszeptibilitätsloci, nachgewiesen werden. Dies gelang erstmals 1996 mit der Beschreibung eines Suszeptibilitätslocus in der Region 1q24-25 durch Smith et al., den diese als HPC1 („hereditary prostate cancer on chromosome 1“) bezeichneten [48]. Mittlerweile ist es gelungen, das für die Karzinomentwicklung verantwortliche Gen im HPC1-Locus als eines der ersten PC-Gene zu klonieren. Es handelt sich um das Ribonuklease L Gen (RNASEL), dem allem Anschein nach die Funktion eines Tumorsuppressorgens zukommt [8]. Entgegen der ursprünglichen Annahme, eine Kopplung zu HPC1 bestehe bei 34% der hereditären Prostatakarzinome, wurde der Anteil vier Jahre später in einer Metaanalyse auf lediglich 6% geschätzt [55].

In der Folge wurden zahlreiche weitere Loci beschrieben, die in Zusammenhang mit dem PC stehen. Neben HPC1 sind dies die Regionen 1q42-43 (PCaP: „predisposing for prostate cancer“) [5], Xq27-28 (HPCX: „hereditary prostate

cancer on X chromosome“) [56], 1p36 (CABP: „cancer of prostate and brain“) [19], 20q13 (HPC20: „hereditary prostate cancer on chromosome 20“) [4], 8p22-23 [57] und 17p11 (HPC2) [52]. In der 8p22-23-Region fanden Xu et al., die zuvor den Genlocus beschrieben hatten, später das Makrophagen Scavenger Rezeptor 1 Gen (MSR1), dessen Heterozygotieverlust gehäuft bei PC-Familien zu beobachten ist [58]. Dies führt zu der Annahme, dass es sich hierbei ebenfalls um ein Tumorsuppressorgen handelt. Das dritte eindeutig identifizierte Suszeptibilitätsgen befindet sich auf 17p11 und wird als ELAC2 (elaC homolog 2 [Escherichia coli]) bezeichnet [52].

Bei den aufgeführten Suszeptibilitätsloci handelt es sich um Regionen, in denen sich Hochrisikogene befinden. Diese zeichnen sich durch eine hohe Penetranz (Anteil der Merkmalsträger an den Genträgern) und eine niedrige Frequenz in der Bevölkerung aus. Die Bedeutung dieser Gene für familiäre Formen des Prostatakarzinoms wird folglich eher gering eingeschätzt. Die Relevanz der einzelnen Suszeptibilitätsloci hängt insbesondere vom untersuchten Patientenkollektiv ab. So zeigen sich beispielsweise höhere Anteile von Veränderungen auf HPC1 und PCaP, wenn in den untersuchten Familien mindestens 5 Angehörige betroffen sind, das Erkrankungsalter eher niedrig ist (<65) und eine eindeutige Vater-Sohn-Vererbung vorliegt [18, 24, 55]. Dies lässt auf eine autosomal-dominante Vererbung mit hoher Penetranz schließen. Eine Kopplung zu CABP lässt sich vermehrt in Kollektiven nachweisen, bei denen zusätzlich zu diesen Merkmalen gehäuft Koinzidenzen von Prostata- und ZNS-Tumoren auftreten [19]. HPC 20 dagegen wurde in einer Subgruppe identifiziert, in der weniger als 5 Familienmitglieder erkrankt waren, das Diagnosealter im Durchschnitt höher lag (≥65) und keine Vater-Sohn-Vererbung nachweisbar war [4]. Die Weitergabe der PC-Prädisposition aus der mütterlichen Linie und eine fehlende Vater-Sohn-Vererbung, gemäß dem X-chromosomalen Erbgang, in Verbindung mit einem späten Erkrankungsalter [47] sprechen für das Auftreten von HPCX-Mutationen in einem Kollektiv. Entscheidend ist neben diesen klinischen Merkmalen die Herkunft der untersuchten Population. So wird ein Zusammenhang zu HPCX in 41% der finnischen hereditären PC-Fälle angenommen, in den USA hingegen nur bei 15% [34]. Die Tatsache, dass die Relevanz eines Suszeptibilitätslocus wesentlich vom untersuchten

Patientenkollektiv abhängt, erklärt auch die oft widersprüchlichen Veröffentlichungen zum selben Genort aus unterschiedlichen Arbeitsgruppen.

Wie bereits erwähnt, lässt sich die Entstehung eines Prostatakarzinoms in den meisten Fällen nicht durch einzelne Mutationen in den beschriebenen Hochrisikogenen erklären. Vielmehr geht man heute davon aus, dass Polymorphismen zahlreicher Gene existieren, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergehen. Diese Genvarianten zeigen eine wesentlich höhere Frequenz in der Bevölkerung bei gleichzeitig niedrigerer Penetranz. D.h. jeder einzelne Polymorphismus bringt lediglich eine geringe Risikoerhöhung mit sich, das Vorhandensein von mehreren Niedrigrisikogenen kann jedoch im Sinne einer polygenen Vererbung zur Karzinomentwicklung führen. Dieser Mechanismus spielt möglicherweise bei der sporadischen Form des Prostatakarzinoms eine Rolle und lässt auf die Komplexität des genetischen Hintergrundes beim PC schließen. Die bislang beschriebenen Varianten finden sich zum Teil auf Genen, die in Androgenwirkung und -stoffwechsel involviert sind. Hier sind unter anderem das Androgenrezeptor(AR)-Gen auf Xq11-13 [23] oder das Gen der Steroid 5-alpha-Reduktase Typ II (SRD5A2) [43] auf 2p23 zu nennen. Das Vitamin-D-Rezeptor(VDR)-Gen auf 2q12 steht ebenfalls im Verdacht zu den Niedrigrisikogenen zu gehören [15]. Die Bedeutung zahlreicher weiterer Gene in diesem Zusammenhang wird diskutiert.

1.1. Fragestellung

Im Rahmen des nationalen Forschungsprojekts „Familiäres Prostatakarzinom“ werden seit 1999 Patienten rekrutiert und bezüglich ihrer lebenden sowie verstorbenen Angehörigen I. und II. Grades befragt. Die erhobenen Daten werden in einer Datenbank gesammelt und fortwährend aktualisiert.

In dieser Arbeit soll nun, neben der Gesamtzahl an Prostatakarzinompatienten in der Datenbank, erfasst werden, wie groß der jeweilige Anteil an sporadischen, familiären sowie hereditären Fällen im Kollektiv ist. Durch eine zusätzliche striktere Definition von „sporadisch“ und „familiär“ können diese Gruppen weiter eingegrenzt werden. Dadurch lässt sich darstellen, welche Familien für weitere

genetische Analysen überhaupt geeignet sind, da sie mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer familiären Erkrankung betroffen sind. Außerdem soll dabei eine Möglichkeit zur Selektion von sporadischen PC-Fällen aufgezeigt werden, die als repräsentative Vergleichsgruppe dienen können.

Ferner wird untersucht, wie viele Angehörige pro Familie erkrankt sind, und in welchem Verwandtschaftsverhältnis diese zum Indexpatienten stehen. In Abhängigkeit von diesen Daten kann dann eine Klassifikation der familiär Betroffenen erfolgen, um diese relativ große und inhomogene Gruppe weiter zu unterteilen.

Darüber hinaus wird bei den familiären und hereditären Prostatakarzinomen der Vererbungsmodus erfragt, damit die Häufigkeiten der male-to-male und der non-male-to-male Vererbung verglichen werden können.

Arbeitsgruppen, die sich mit den familiären oder gar hereditären Formen des Prostatakarzinoms befassen, stoßen immer wieder auf die Problematik der Identifikation von Familien, in denen eine derartige Erkrankung vorliegt. Um Prostatakarzinompatienten in sporadische, familiäre oder hereditäre Fälle einzuteilen, werden umfassende Angaben über Erkrankungsfälle bei erst- und zweitgradigen Familienangehörigen benötigt. Männer, die an einem PC erkranken, sind in der Regel mindestens 50 Jahre alt. In dieser Altersgruppe sind Informationen über eine Prostatakreberkrankung beim Vater oder bei Brüdern häufig nicht verfügbar. Zudem haben zahlreiche Indexpatienten keine männlichen Angehörigen, die aufgrund ihres Alters jemals dem Risiko einer Prostatakarzinomerkrankung ausgesetzt waren. PC-Patienten, deren Familienanamnese aus den genannten Gründen negativ ist, werden in der Regel als sporadisch betroffen klassifiziert. Die Bezeichnung eines Prostatakarzinoms als sporadisch legt nahe, dass die Erkrankung nicht auf einer erblichen Weitergabe innerhalb der Familie beruht. Diese Annahme ist jedoch nur sinnvoll, wenn der Indexpatient über prädisponierte männliche Angehörige sowie über ausreichende Informationen zu PC-Fällen in der Familie verfügt.

Aus diesem Grund soll bei sporadisch betroffenen Familien untersucht werden, ob männliche Angehörige I. Grades existieren, die mindestens 50 bzw. 60 Jahre alt geworden sind. Andererseits sollen Familien identifiziert werden, in denen die

Klassifikation als sporadisch ausschließlich auf dem Fehlen von erstgradigen Angehörigen mit einem Alter von mindestens 50 bzw. 60 Jahren beruht.

2. Material und Methodik

2.1. Patientenrekrutierung

Seit 1999 werden Patienten für die nationale Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“ rekrutiert. Eine flächendeckende Patientenrekrutierung wird durch die Kooperation mit zahlreichen urologischen Kliniken, Rehabilitationskliniken und niedergelassenen Urologen in ganz Deutschland ermöglicht. Die Patienten werden von den behandelnden Ärzten, unabhängig von ihrer Familienanamnese, auf das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ hingewiesen und erhalten einen sogenannten Ersterhebungsbogen sowie eine Patienteninformation.

2.2. Ersterhebungsbogen

Indexpatient: Durch den Ersterhebungsbogen wird der Prostatakarzinompatient erstmals erfasst und als Indexpatient in die Datenbank aufgenommen. In Abgrenzung zu erkrankten Angehörigen erhalten Indexpatienten in der Datenbank immer die Mitglieds-ID 01.

Kontrollperson: Ist die Person mit der ID 01 hingegen nicht an einem PC erkrankt handelt es sich um eine Kontrollperson. Bei allen Kontrollpersonen wird bei Aufnahme in die Datenbank ein Prostatakarzinom durch eine Vorsorgeuntersuchung mit unauffälliger digital-rektaler Untersuchung und PSA-Werten im Normbereich ausgeschlossen.

Im Ersterhebungsbogen werden folgende Daten erfasst:

- **Persönliche Daten** (Name, Adresse, Geburtsdatum, Telefonnummer)
- **Rekrutierende Klinik oder Urologe**

Um die Herkunft des Bogens stets eindeutig nachvollziehen zu können, wird diese Information schon im Vorfeld in den Bogen eingetragen. In den Rehabilitationskliniken sollen die Patienten darüber hinaus die behandelnde Akutklinik angeben.

- **Datum der Erstdiagnose**

Hier soll eingetragen werden, in welchem Jahr und in welchem Monat das Prostatakarzinom erstmalig diagnostiziert worden ist.

- **Behandlung des Prostatakarzinoms**

Hier kann der Patient durch Ankreuzen Angaben zur durchgeführten Therapie machen, wobei Mehrfachnennungen möglich sind. Zur Auswahl stehen:

- nerverhaltende Prostataentfernung (Antwortmöglichkeit 2006 neu in den Bogen aufgenommen)
- nicht nerverhaltende Prostataentfernung
- Hobelung
- Hormonentzug
- Strahlentherapie
- Freitextfeld

- **Familienanamnese**

Der Patient soll angeben, ob weitere Angehörige an Prostatakrebs erkrankt sind oder waren, und, falls ja, welche Angehörigen betroffen sind. Zudem wird abgefragt, ob und ggf. wann betroffene Familienmitglieder verstorben sind. Durch diese Information soll abgeklärt werden, ob theoretisch von diesen Angehörigen zukünftig weitere Daten erhoben werden können. Die Familienanamnese wird auch auf andere Malignome ausgeweitet. Es wird erfasst, welcher Angehörige an welcher Krebsart erkrankt ist, und ob dieser bereits verstorben ist.

- **Anzahl, Geburts- und Sterbedaten der erstgradigen Angehörigen**

In einer Tabelle sollen Geburtsjahr und ggf. Sterbejahr der erstgradigen Angehörigen eingetragen werden. Ursprünglich wurden hier nur männliche Angehörige (Vater, Brüder) erfasst. Seit 3 Jahren werden diese Angaben auch

über die Mutter und Schwestern des Indexpatienten erhoben. Ferner wird nach der Anzahl an Söhnen bzw. Töchtern gefragt.

Der Bogen enthält überdies die Frage nach dem Einverständnis des Patienten zu einer weiteren Befragung durch das Universitätsklinikum Ulm (bis 09/2006) bzw. die Urologische Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München (seit 10/2006) und eine Datenschutzerklärung.

2.3. Verwandtschaftsgrad

Die männlichen Angehörigen des Indexpatienten werden gemäß ihrem Verwandtschaftsverhältnis in Angehörige ersten, zweiten und dritten Grades eingeteilt.

- Angehörige I. Grades: Vater, Bruder und Sohn
- Angehörige II. Grades: Großvater, Enkel, Onkel und Neffe
- Angehörige III. Grades: Cousin und Großonkel

2.4. Status der Familien

Als Familie werden in der vorliegenden Arbeit die Indexpatienten bzw. Kontrollpersonen und ihre in die Datenbank aufgenommenen Angehörigen bezeichnet.

Die Familien werden, je nach Anzahl und Verwandtschaftsverhältnis der an einem PC erkrankten Familienmitglieder, in fünf Gruppen eingeteilt.

- **Nicht betroffen**

Zu dieser Gruppe gehören die Familien der Kontrollpersonen.

- **Sporadisch**

Familien, in denen lediglich der Indexpatient erkrankt ist, gelten als sporadisch betroffen.

- **Familiär**

Wenn neben der Erkrankung des Indexpatienten noch mindestens ein weiteres Prostatakarzinom bei einem Angehörigen vorliegt, wird die Familie als familiär betroffen bezeichnet.

- **„Familiär“**

Zu den „familiär“ Betroffenen werden in vorliegender Studie ausschließlich Familien mit mindestens einem erkrankten Angehörigen I. Grades gerechnet.

- **Hereditär**

Eine hereditäre PC-Erkrankung liegt definitionsgemäß vor, wenn eines der sogenannten Johns-Hopkins-Kriterien vorliegt. Diese sind 1993 von Carter et al. [9] wie folgt festgelegt worden:

1. Mindestens 3 erkrankte Verwandte I. Grades (z.B. Vater und zwei Söhne, drei Brüder)
2. Auftreten eines PCs in drei aufeinanderfolgenden Generationen (z. B. Großvater, Vater, Sohn) oder
3. 2 Verwandte I. Grades mit einem Erkrankungsalter ≤ 55 Jahre

2.5. Anzahl der betroffenen Angehörigen in der Familie des Indexpatienten

Im Rahmen der vorliegenden Studie wird die Anzahl der an einem Prostatakarzinom erkrankten Angehörigen pro Familie bestimmt. Diese wird als absolute Zahl zwischen 1 und 10 sowie als prozentualer Anteil, bezogen auf alle Familien mit erkrankten Angehörigen, angegeben. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich die Angabe nur auf die Familienangehörigen bezieht. Der Indexpatient, bei dem definitionsgemäß eine PC-Erkrankung vorliegt, wird nicht mitgezählt.

2.6. Anzahl aller erfassten Prostatakarzinompatienten

Die Gesamtzahl aller in die Datenbank aufgenommenen Prostatakarzinompatienten setzt sich aus der Anzahl der Indexpatienten und aller betroffenen Angehörigen zusammen.

2.7. Vererbungsmodus

Mithilfe des anamnestisch erstellten Stammbaums der jeweiligen Familie können zwei Vererbungsmuster unterschieden werden.

- **male-to-male (mtm)**

Eine Weitergabe der Erkrankung von Mann zu Mann wird angenommen, wenn in einer Familie der Vater und mindestens ein Sohn erkranken oder PC-Fälle ausschließlich bei Verwandten der väterlichen Seite bekannt sind.

- **non-male-to-male (nmtm)**

Familien, in denen ausschließlich mütterliche Verwandte des Indexpatienten betroffen sind, gehören der Gruppe der nmtm-Vererbung an.

Der Vererbungsmodus wird im Folgenden mit Hilfe dieser englischen Bezeichnungen beschrieben, da sich im Deutschen keine entsprechenden Begriffe finden.

2.8. Unterteilung der Familien mit familiärem Status

Zur weiteren Unterteilung der relativ inhomogenen Gruppe der Familien mit familiärem Status wurde von unserer Arbeitsgruppe eine eigene Klassifikation erstellt. Mit deren Hilfe wurden sechs Untergruppen von 1 bis 6 definiert, in denen, aufgrund von Unterschieden in Zahl und Verwandtschaftsgrad betroffener Angehöriger, die Wahrscheinlichkeit für eine hereditäre Erkrankung variiert.

Gruppe 1 entspricht dabei dem hereditären Status, mit steigender Zahl wird die Wahrscheinlichkeit für eine vererbare Veränderung in der Familie geringer.

- 1 hereditäres Prostatakarzinom entsprechend der von Carter et al. festgelegten Kriterien (siehe 2.4.)
- 2 mindestens 3 Betroffene in der Familie aber kein hereditäres PC bzw.
mindestens 2 gesicherte Fälle und 2 anamnestische Fälle
- 3 2 gesicherte Fälle und 1 anamnestischer Fall
- 4 2 Brüder betroffen
- 5 2 Betroffene (Indexpatient und Onkel, Cousin oder Großvater)
- 6 Vater erkrankt

Analog zu den von Carter et al. definierten Kriterien wird hier der Indexpatient bei der Anzahl der Betroffenen pro Familie mitgezählt. Bei den anamnestischen Fällen handelt es sich um PC-Fälle aus der Familienanamnese des Indexpatienten, die nicht durch Arztbriefe oder histologische Befunde verifiziert werden können, da die erkrankten Angehörigen bereits vor längerer Zeit verstorben sind.

2.9. Sporadische Patienten mit und ohne männliche Angehörige I. Grades

Bei Patienten aus der Gruppe der sporadisch Betroffenen wird untersucht, ob der Indexpatient über lebende bzw. bereits verstorbene männliche Angehörige I. Grades verfügt, die aufgrund ihres Alters für eine PC-Erkrankung disponiert sind oder waren. Mithilfe dieser Information können Patienten mit negativer Familienanamnese sechs unterschiedlich definierten Subgruppen zugewiesen werden.

Die Gruppen „sporadisch“ A-D umfassen Patienten, die zum Zeitpunkt der PC-Diagnose über männliche Angehörige I. Grades (siehe 2.3.) verfügen, die mindestens 50 bzw. 60 Jahre alt geworden sind.

In Abhängigkeit davon, welche bzw. wie viele erstgradige Angehörige zur Definition herangezogen werden, können vier Untergruppen festgelegt werden:

- A.** mindestens ein Bruder, der zum Zeitpunkt der PC- Diagnose beim Indexpatient das Alter von mindestens 50/60 Jahren erreicht hat.
- B.** mindestens zwei Brüder, die zum Zeitpunkt der PC- Diagnose beim Indexpatient das Alter von mindestens 50/60 Jahren erreicht haben.
- C.** Vater hat zum Zeitpunkt der PC- Diagnose beim Indexpatient das Alter von mindestens 50/60 Jahren erreicht.
- D.** Vater und mindestens ein Bruder, die zum Zeitpunkt der PC- Diagnose beim Indexpatient das Alter von 60 Jahren erreicht haben.

Diese Definitionen schließen alle Indexpatienten ein, deren Vater bzw. Brüder das angegebene Alter erreicht haben, unabhängig davon, ob diese zum Zeitpunkt der Diagnose bereits verstorben waren.

Außerdem sollen sporadisch betroffene Familien identifiziert werden, in denen alle männlichen Angehörigen I. Grades zum Zeitpunkt ihres Todes oder zum Zeitpunkt der PC-Diagnose jünger als 50 bzw. 60 Jahre alt waren.

Anhand der festgesetzten Altersgrenze können zwei weitere Untergruppen definiert werden:

- E.** Alter bei Diagnose/Sterbealter von Vater und Bruder des Indexpatienten < 50
bzw.
Alter bei Diagnose/Sterbealter vom Vater < 50 und kein Bruder vorhanden

F. Alter bei Diagnose/Sterbealter von Vater und Bruder des Indexpatienten < 60

bzw.

Alter bei Diagnose/Sterbealter vom Vater < 60 und kein Bruder vorhanden

Das Sterbealter des Vaters bzw. Bruders kann durch Subtraktion des Geburtsdatums vom Sterbedatum der Person errechnet werden und wird in Jahren angegeben.

2.10. Datenbank

Die Daten werden in einer relationalen 4.0 Access-Datenbank gespeichert. Zur Erstellung von Stammbäumen wird das Programm Cyrillic 3.1 verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Vorhandene Familien und Gesamtzahl aller Prostatakarzinompatienten

Die Datenbank des nationalen Forschungsprojekts „Familiäres Prostatakarzinom“ enthielt zum Zeitpunkt der Datenauswertung im März 2009 Daten von 25.716 Familien. Insgesamt waren 32.450 Prostatakarzinompatienten erfasst. Den größten Teil der Familien stellten die 25.065 Indexpatienten und ihre Angehörigen dar. Darüber hinaus waren Familien von 651 männlichen Personen erfasst, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Datenbank nicht an einem Prostatakarzinom erkrankt waren. Dieses Kollektiv dient als Kontrollgruppe und wird daher in den folgenden Auswertungen nicht mehr berücksichtigt.

Anhand der gesammelten Daten war es möglich, die Familien der Patienten näher zu untersuchen. Von Interesse waren dabei insbesondere die Anzahl der ebenfalls an einem PC erkrankten Angehörigen sowie ihr Verwandtschaftsverhältnis zum Indexpatienten. Darüber hinaus sollte bei Patienten ohne weitere Prostatakarzinomfälle in der Familie geklärt werden, ob überhaupt disponierte Personen, sprich männliche Angehörige, vorhanden waren.

Die Familien der Indexpatienten wurden, entsprechend ihrer Familienanamnese, in vier Gruppen unterteilt (siehe Tab. 1). Dabei lag in den meisten Fällen (77,4%) eine sporadische Prostatakarzinomerkrankung vor. 22,6% der Erkrankten hatten hingegen eine positive Familienanamnese und wurden deshalb als familiär betroffen klassifiziert. Ein „familiäres“ PC, im Sinne einer Erkrankung eines erstgradigen Angehörigen in der Familie des Indexpatienten, war bei 19,0% festzustellen. Die Kriterien einer hereditären Erkrankung (siehe Material und Methodik 2.4.) erfüllten insgesamt 2,6% der Familien im untersuchten Kollektiv. Dies entspricht einem Anteil von 11,5% innerhalb der Gruppe der familiär betroffenen Patienten.

Tab. 1: Status der 25.065 Familien der Indexpatienten, welche im März 2009 in der nationalen Datenbank „familiäres Prostatakarzinom“ enthalten waren

Status der Familien	%	n
Sporadisch	77,4	19.394
Familiär	22,6	5.671
„Familiär“	19,0	4.769
Hereditär	2,6	650

3.2. Indexpatienten mit positiver Familienanamnese

In diese Gruppe fallen 5.671 Familien mit insgesamt 13.056 PC-Fällen.

Im Folgenden werden die Familien nach der Anzahl sowie dem Verwandtschaftsgrad und -verhältnis der betroffenen Angehörigen aufgeteilt. Anhand des beobachteten Vererbungsmodus der Prostatakarzinomerkkrankung erfolgt eine weitere Stratifikation der Familien.

3.2.1. Anzahl der an einem Prostatakarzinom erkrankten Angehörigen pro Familie

Bei allen familiär betroffenen Fällen wurde untersucht, wie viele Familienangehörige zusätzlich zum Indexpatienten an einem Prostatakarzinom erkrankt waren. Diese Zahl lag zwischen einem und 10 betroffenen Angehörigen pro Familie. In den meisten Familien, in denen eine familiäre Form des PCs (siehe Material und Methodik 2.4.) vorlag, waren ein (77,4%) oder zwei (16,9%) weitere Angehörige erkrankt. Drei betroffene Angehörige hatten 4,3% aller Indexpatienten

mit positiver Familienanamnese. Lediglich ein Prozent berichtete über eine PC-Erkrankung bei vier weiteren Angehörigen. Fünf oder mehr Prostatakarzinome in der Familie waren bei insgesamt 20 (0,3%) der 5.671 familiär erkrankten Indexpatienten diagnostiziert worden (siehe Tab. 2).

Tab. 2: Anzahl der an einem Prostatakarzinom erkrankten Angehörigen in den Familien der familiär betroffenen Indexpatienten

Anzahl erkrankter Angehöriger	n	%
1	4391	77,4
2	959	16,9
3	245	4,3
4	56	1,0
5	13	0,2
6	3	0,1
7	2	0,0
8	0	0,0
9	0	0,0
10	2	0,0
gesamt	5671	100

3.2.2. Verwandtschaftsverhältnis und Verwandtschaftsgrad der an einem Prostatakarzinom erkrankten Angehörigen

Mithilfe der erhobenen Informationen über lebende sowie verstorbene Angehörige des Indexpatienten war es möglich, Stammbäume der Familien zu erstellen. Betrachtet man darin das Verwandtschaftsverhältnis, in dem die erkrankten Angehörigen zum Indexpatienten stehen, lässt sich feststellen, dass in den meisten Fällen der Vater (2.910) bzw. Bruder (2.454) von einer Prostatakarzinomerkrankung betroffen war. In der Datenbank waren zudem 973

Onkel mit PC, 625 erkrankte Großväter und 157 erkrankte Cousins, jeweils mütterlicher- oder väterlicherseits, erfasst. 18 Patienten berichteten über das Auftreten eines Prostatakarzinoms bei ihrem Sohn, was einem Anteil von 0,2% aller Angehöriger mit PC entspricht. 251 erkrankte Familienangehörige waren anderweitig verwandte männliche Personen, darunter Neffen und Großonkel. Diese als „sonstige Verwandte“ bezeichnete Gruppe umfasste 3,4% der Angehörigen mit PC und wurde nicht weiter unterteilt.

Entsprechend ihrem Verwandtschaftsverhältnis wurden die betroffenen Angehörigen in Verwandte ersten, zweiten, und dritten Grades unterteilt (siehe Material und Methodik 2.3.). Dabei konnte ein Großteil (72,9%) der Angehörigen mit Prostatakarzinom zur Gruppe der erstgradig Verwandten gerechnet werden. 21,6% waren Angehörige II. Grades, während die relativ kleine Fraktion der Angehörigen III. Grades (2,1%) allein durch die Cousins der Indexpatienten gebildet wurde. Absolutzahlen und prozentuale Anteile zum Verwandtschaftsverhältnis erkrankter Angehöriger sind folgender Tabelle sowie Abbildung 1 zu entnehmen.

Tab. 3: Verwandtschaftsverhältnis, in dem die an einem Prostatakarzinom erkrankten Angehörigen zum Indexpatienten stehen

Verwandtschaftsverhältnis	n	%
Vater	2.910	39,4
Bruder	2.454	33,2
Onkel	973	13,2
Großvater	625	8,5
Cousin	157	2,1
Sohn	18	0,2
sonstige	248	3,4
gesamt	7.385	100

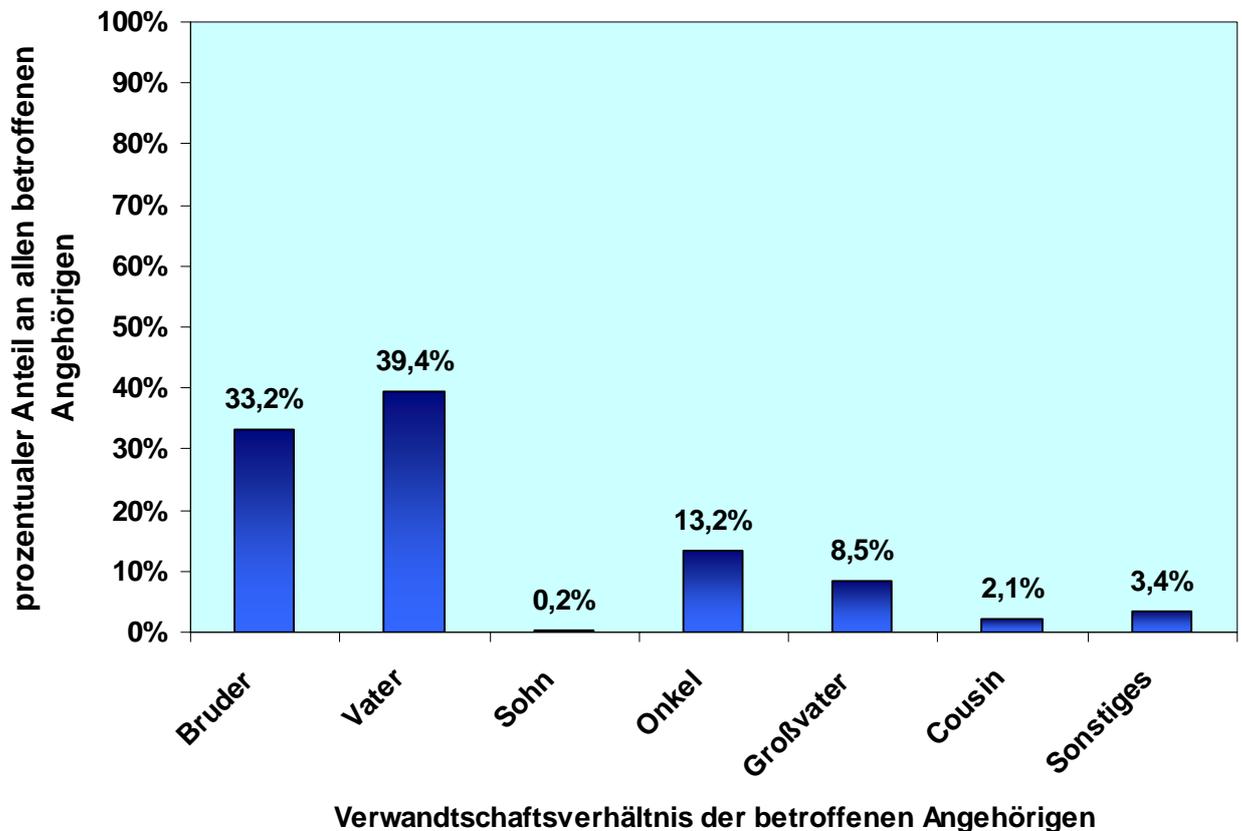


Abb. 1: Verwandtschaftsverhältnis der an einem Prostatakarzinom erkrankten Angehörigen (n = 7.385)

3.2.3. Vererbungsmodus der Prostatakarzinomerkrankung

Durch eine Analyse der Familienstammbäume kann festgestellt werden, welcher Vererbungsmodus bei der Weitergabe einer Erkrankung zugrunde liegt. Unterliegt das Prostatakarzinom einer male-to-male-Vererbung, wird es nur vom Vater zum Sohn weitergegeben. In diesem Fall sind also nur Väter bzw. Söhne und Angehörige väterlicherseits betroffen. Ein derartiges Vererbungsmuster war bei 57,8% der Familien, in denen ein familiäres Prostatakarzinom vorlag, zu erkennen. Bei den restlichen 42,2% waren hingegen ausschließlich Angehörige von der mütterlichen Seite erkrankt. In diesen Familien fand demzufolge eine non-male-to-male-Vererbung der Karzinomerkrankung statt.

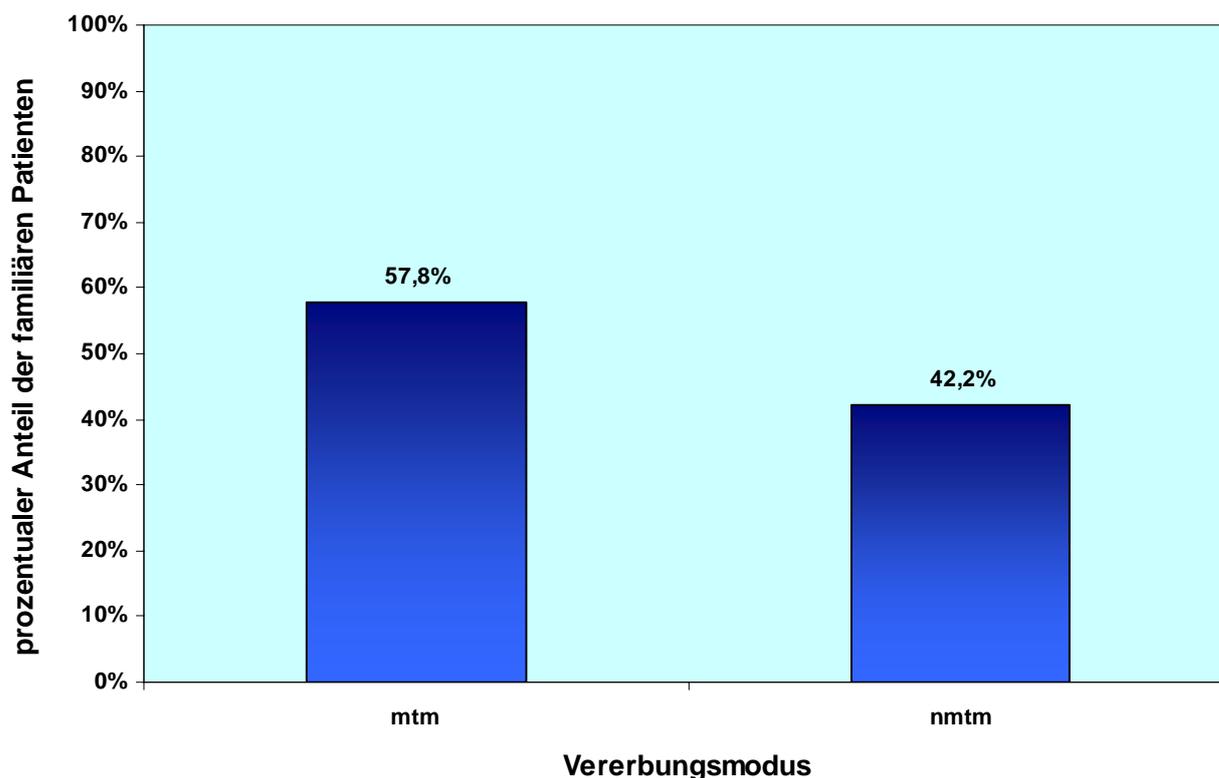


Abb. 2: Vererbungsmodus des Prostatakarzinoms bei familiär betroffenen Patienten

3.2.4. Unterteilung der Familien mit familiärem Status

Die relativ inhomogene Gruppe der familiär betroffenen Familien wurde anhand von neu definierten Kriterien unterschiedlichen Subgruppen zugeteilt. Diese von unserer Arbeitsgruppe entwickelte Klassifikation umfasst 6 Kategorien (siehe Material und Methodik 2.8.), die sich an Verwandtschaftsverhältnis und Anzahl der erkrankten Angehörigen orientieren.

Mit 2.177 familiär Betroffenen stellte die Kategorie 6 die größte Gruppe dar, zu der alle Familien gerechnet wurden, in denen der Vater von einer PC-Erkrankung betroffen war. Die zweitgrößte Gruppe, Nummer 4, bestand aus Familien mit zwei erkrankten Brüdern. Diesem Kriterium entsprachen insgesamt 1.360 Familien. In der 5. Gruppe befanden sich diejenigen Indexpatienten und ihre Angehörige, die über ein Prostatakarzinom bei einem Angehörigen II. Grades berichteten. Dies traf auf 913 Patienten mit positiver Familienanamnese zu. 650 Familien erfüllten die

Kriterien eines hereditären Prostatakarzinoms nach Carter et al. (siehe 2.4.) und wurden daher der Gruppe 1 zugeteilt. Die Kategorien 2 und 3 trafen jeweils nur auf eine geringe Zahl (297 bzw. 285) der Familien mit familiärem PC zu.

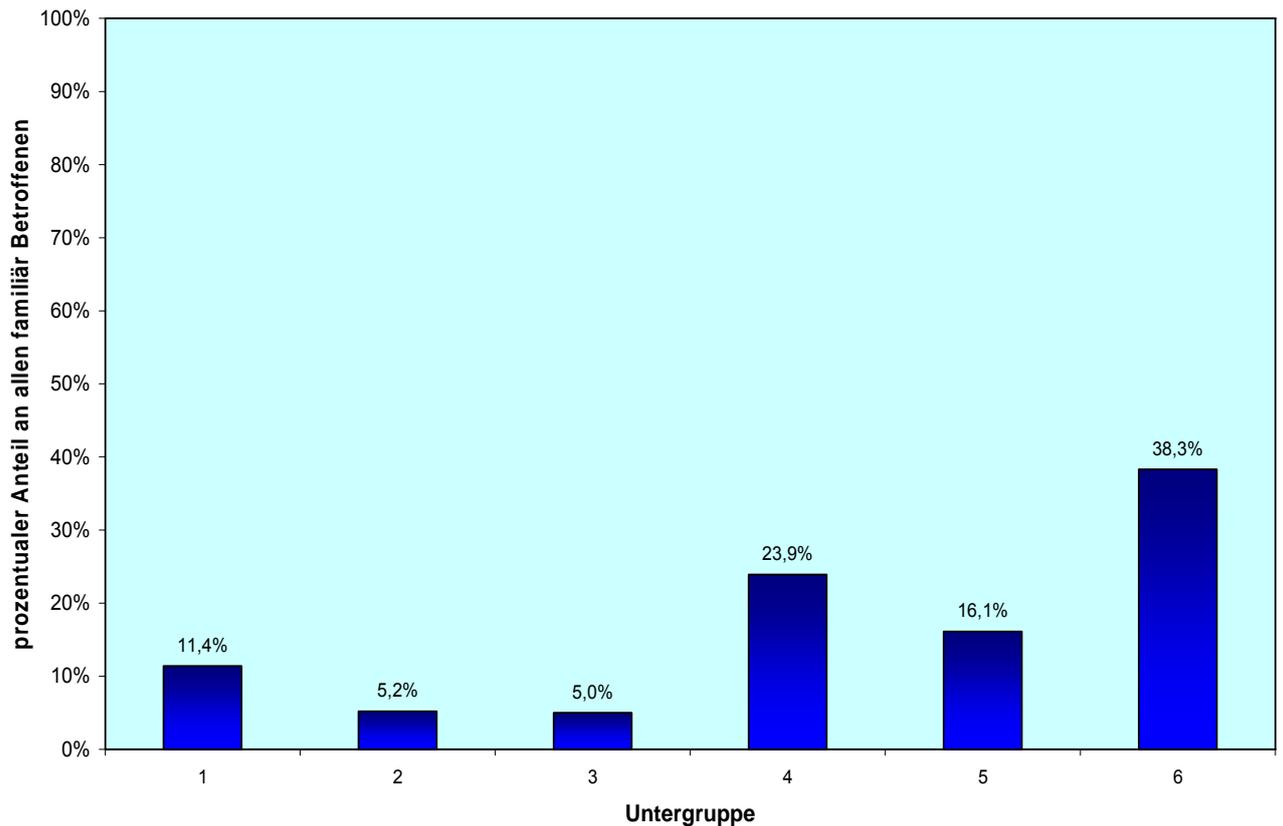


Abb. 3: Unterteilung der Familien mit familiärem Status in die Untergruppen 1-6

- 1 hereditäres Prostatakarzinom entsprechend der von Carter et al. festgelegten Kriterien (siehe 2.4.)
- 2 mindestens 3 Betroffene in der Familie aber kein hereditäres PC bzw. mindestens 2 gesicherte Fälle und 2 anamnestische Fälle
- 3 2 gesicherte Fälle und 1 anamnestischer Fall
- 4 2 Brüder betroffen
- 5 2 Betroffene (Indexpatient und Onkel, Cousin oder Großvater)
- 6 Vater erkrankt

3.3. Indexpatienten ohne positive Familienanamnese

Von einer sporadischen Form des Prostatakarzinoms wird definitionsgemäß immer dann gesprochen, wenn in der Familie des Indexpatienten keine weiteren Fälle der Erkrankung aufgetreten sind. Diese Definition beinhaltet allerdings keine Aussage darüber, ob der Patient über Angehörige verfügt, die ein entsprechendes Alter erreicht haben, um für ein PC prädisponiert zu sein. Daher wurden bei allen als sporadisch klassifizierten Familien Untersuchungen zum Alter bzw. Sterbealter des Vaters, sowie zu Anzahl und (Sterbe-)alter von etwaigen Brüdern durchgeführt. Anhand dieser Daten wurden die Patienten sechs unterschiedlichen Gruppen A-F zugeteilt.

3.3.1. Indexpatienten mit erstgradigen männlichen Angehörigen

Eine relativ strikte Definition einer sporadischen Prostatakarzinomerkrankung kam bei der Gruppe der „sporadisch“ erkrankten Familien zur Anwendung. Neben der negativen Familienanamnese des Indexpatienten war hier das Vorhandensein von männlichen Angehörigen I. Grades, die ein bestimmtes Alter erreicht haben, ein weiteres Kriterium für die Zuteilung zu dieser Gruppe. In Abhängigkeit davon, ob der Vater, der Bruder, mehrere Brüder oder der Vater und mindestens ein Bruder älter als 50 bzw. 60 Jahre alt geworden sind, wurden die „sporadischen“ Familien vier unterschiedlich definierten Subgruppen A-D zugeteilt (siehe Material und Methodik 2.9.).

Insgesamt hatten 8.204 (42,3%) der sporadisch erkrankten Indexpatienten einen oder mehrere Brüder. 6.602 davon gaben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose an, mindestens einen lebenden Bruder zu haben.

Betrachtet man die Anzahl der Familien, die den jeweiligen Gruppen A-D zugeteilt werden konnten, so fällt auf, dass diese mit der erforderlichen Zahl an nicht erkrankten Angehörigen abnimmt. Wählt man eine Altersgrenze von 50 Jahren, so können 6.519 Familien zur Gruppe A1 (mindestens ein Bruder, der zum Zeitpunkt der PC-Diagnose beim Indexpatient mindestens 50 Jahre alt geworden war) gerechnet werden. Im Vergleich dazu ist Gruppe B1 mit 1.975 Familien deutlich

kleiner, da hier das Vorhandensein von mindestens zwei Brüdern im entsprechenden Alter vorausgesetzt wird (siehe Tab. 4).

Auch das Anheben der zugrunde gelegten Altersgrenze bei den Brüdern bzw. Vätern hat eine Abnahme der Anzahl an Familien in der entsprechenden Gruppe zur Folge. So wird die Gruppe C1 (Vater des Indexpatienten hat das Alter von 50 Jahren erreicht) um 1.140 Patienten reduziert, wenn die Altersgrenze bei den Vätern um 10 Jahre von 50 auf 60 Jahre erhöht wird.

Die folgende Tabelle zeigt den prozentualen Anteil sowie die Anzahl an Familien, die den jeweiligen Kriterien der Gruppen A-D entsprechen.

Tab. 4: prozentualer Anteil und Anzahl n der Familien, die die Kriterien eines „sporadischen“ Prostatakarzinoms gemäß den Definitionen A-D erfüllen

Untergruppe	%	n
A1 (≥50)	51,0	6.519 / 12.770
A2 (≥60)	38,9	4.967 / 12.770
B1 (≥50)	15,5	1.975 / 12.770
B2 (≥60)	9,6	1.221 / 12.770
C1 (≥50)	83,4	9.938 / 11.912
C2 (≥60)	73,8	8.798 / 11.912
D	29,7	3.543 / 11.912

- A.** mindestens ein Bruder, der zum Zeitpunkt der PC- Diagnose beim Indexpatient das Alter von mindestens 50/60 Jahren erreicht hat
- B.** mindestens zwei Brüder, die zum Zeitpunkt der PC- Diagnose beim Indexpatient das Alter von mindestens 50/60 Jahren erreicht haben
- C.** Vater hat zum Zeitpunkt der PC- Diagnose beim Indexpatient das Alter von mindestens 50/60 Jahren erreicht
- D.** Vater und mindestens ein Bruder, die zum Zeitpunkt der PC- Diagnose beim Indexpatient das Alter von 60 Jahren erreicht haben

3.3.2. Indexpatienten ohne erstgradige männliche Angehörige

13.132 sporadisch erkrankte Indexpatienten gaben in der Familienanamnese den Tod des Vaters vor dem Zeitpunkt der Erstdiagnose an. Bei 2.106 sporadisch Betroffenen war der Vater im Alter von 49 Jahren oder jünger verstorben. 3.310 Väter waren zum Zeitpunkt ihres Todes jünger als 60 Jahre.

Alle sporadischen Indexpatienten, die keinerlei männliche Angehörige I. Grades im Alter von mindestens 50 bzw. 60 Jahren hatten, wurden identifiziert. In Abhängigkeit von der zugrunde gelegten Altersgrenze wurden ihre Familien den Untergruppen E (keine erstgradigen Angehörigen ≥ 50) und F (keine erstgradigen Angehörigen ≥ 60) zugewiesen.

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung hatten 9,0% der Indexpatienten mit negativer Familienanamnese weder einen Vater noch einen Bruder, der das Alter von mindestens 50 Jahren erreicht hatte. In 16,0% der untersuchten Familien gab es keine Angehörigen I. Grades, die 60 Jahre oder älter geworden waren (siehe Tab. 5).

Tab. 5: prozentualer Anteil und Anzahl n der sporadisch betroffenen Familien, in denen der Indexpatient keine erstgradigen männlichen Angehörigen im Alter von mindestens 50 (E) bzw. 60 (F) Jahren hat

Untergruppe	%	n
E (≥ 50)	9,0	1.067 / 11.912
F (≥ 60)	16,0	1.910 / 11.912

4. Diskussion

Die Datengrundlage für die genannten Ergebnisse lieferte die Datenbank des nationalen Forschungsprojekts „Familiäres Prostatakarzinom“. Im März 2009 wurde eine Auswertung aller 25.716 gespeicherten Familiendatensätze durchgeführt. Um ein derartig umfangreiches Kollektiv zu erhalten, wurden seit 1999 deutschlandweit Prostatakarzinompatienten rekrutiert. Voraussetzung dafür war die Kooperation mit zahlreichen Akutkliniken, niedergelassenen Urologen und Rehabilitationskliniken. In den letzten Jahren ist die Zahl der in Akutkliniken rekrutierten Patienten deutlich rückläufig. Dies liegt vermutlich daran, dass im Rahmen des stationären Aufenthalts meist keine Zeit bleibt, die Patienten über das Projekt zu informieren und sie zur Teilnahme zu motivieren, zumal sich die Liegezeiten nach Prostatektomien seit Einführung der diagnosis related groups (DRGs) im Jahr 2004 erheblich verkürzt haben.

Ein weiteres Problem stellt das Fehlen einer bundesweiten epidemiologischen Krebsregistrierung dar. In Deutschland erfolgt, im Gegensatz zu anderen Ländern, wie beispielsweise Schweden, keine vollständige Erfassung von neu auftretenden Krebserkrankungen. Epidemiologische Studien zum Prostatakarzinom (PC) können somit aufgrund der unzureichenden Datenlage hierzulande zum jetzigen Zeitpunkt nicht durchgeführt werden.

Zahlreiche Arbeitsgruppen haben sich bisher mit den Unterschieden zwischen der sporadischen, der familiären und der hereditären Prostatakarzinomerkrankung befasst. So wurde nach bestimmten biologischen, histologischen oder klinischen Charakteristika geforscht, sowie der Therapieerfolg in Abhängigkeit von der Familienanamnese untersucht. Auch in epidemiologischen Studien und Arbeiten zur Identifikation von Risikogenen beim PC sind die Begriffe sporadisch, familiär und hereditär zu finden. Eine klar festgelegte, international gültige Definition der Bezeichnungen existiert dabei allerdings nicht.

In der vorliegenden Arbeit wurden Familien als sporadisch betroffen bezeichnet, in denen neben dem Indexpatienten keine weiteren Angehörigen an einem PC

erkrankt waren. Valeri et al. wendeten in einer Arbeit zu den klinischen und biologischen Eigenschaften des hereditären Prostatakarzinoms eine striktere Definition an [53]. Hier wurden nur diejenigen Patienten in die Vergleichsgruppe der sporadisch Betroffenen aufgenommen, die Informationen über mindestens zwei nicht betroffene Brüder im Alter von 50 Jahren oder älter vorzuweisen hatten. Unsere Arbeitsgruppe, die sich ebenfalls mit den klinischen Eigenschaften des hereditären PCs im Gegensatz zur sporadischen Erkrankung befasste, wählte in einer Studie ein ähnliches Einschlusskriterium für sporadische Patienten. Diese mussten über zwei mindestens 60 Jahre alte Brüder verfügen [27]. Diesen Definitionen entsprechen in unserem Kollektiv die Patienten der Gruppe „sporadisch“ B.

Das Vorliegen eines familiären Prostatakarzinoms wurde in vorliegender Studie angenommen, wenn in der Familie des Indexpatienten mindestens ein weiterer Angehöriger erkrankt war. Dieses Kriterium erfüllten 22,6% der erfassten Familien. Häufiger werden bei der Definition des familiären PCs jedoch nur erstgradige Angehörige miteinbezogen. Dies wurde im untersuchten Kollektiv bei der Gruppe der „familiär“ Betroffenen berücksichtigt, der insgesamt 19,0% der Familien angehörten. 2008 veröffentlichte Daten aus einer nationalen schwedischen Krebsdatenbank zeigen einen ähnlichen Anteil (20,2%) an familiären Fällen [26]. Allerdings beschränkten sich in dieser Studie die Informationen über Angehörige I. Grades auf Väter und Brüder, während die Söhne nicht berücksichtigt wurden. In unserem Kollektiv stellen Söhne einen vernachlässigbar kleinen Teil (0,2%) der betroffenen Angehörigen dar. Ähnlich niedrige Anteile dürften sich in allen Patientenkollektiven finden, in denen das PC größtenteils innerhalb der letzten 10 Jahre diagnostiziert wurde. Da die Patienten bei Diagnose durchschnittlich ca. 69 Jahre alt sind, haben die Söhne in der Regel das Risikoalter für eine Prostatakarzinomerkrankung noch nicht erreicht. Betrachtet man jedoch Patienten, bei denen der Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits 10 Jahre oder noch länger zurückliegt, dürften sich bedeutend höhere Anteile an erkrankten Söhnen finden. Mit 15,9% wird der Anteil an Patienten mit erkrankten erstgradigen Verwandten in einer australischen Arbeit etwas niedriger angegeben [50]. Andere Arbeitsgruppen ziehen weitere Merkmale heran, um das familiäre PC von den übrigen Formen der Erkrankung abzugrenzen. In einer niederländischen Veröffentlichung aus dem Jahr 2008 findet sich beispielsweise folgende Definition für das familiäre

Prostatakarzinom in Abgrenzung zum hereditären PC: in einer Familie sind mindestens zwei Angehörige I. Grades im Alter von über 55 Jahren erkrankt oder ein erstgradiger Angehöriger und mindestens zwei Angehörige II. Grades [32].

Die Festlegung auf ein hereditäres PC bei 2,6% der in der Datenbank erfassten Familien stützte sich auf die 1993 von Carter et al. definierten Johns-Hopkins-Kriterien (siehe 2.4.). Diese häufig herangezogene Definition ist als allgemeingültig anzusehen. Lediglich bei speziellen Fragestellungen, wie beispielsweise bestimmte genetische Analysen, kommt eine erweiterte Form dieser Kriterien zur Anwendung. So schlugen Cussenot et al. vor, eine hereditäre Erkrankung auch dann anzunehmen, wenn in einer Familie mindestens drei Mitglieder, inklusive zweitgradiger Angehöriger, erkrankt sind [15]. Durch diese Erweiterung der ursprünglichen Definition um ein weiteres Kriterium werden neben der autosomal-dominanten Weitergabe der Erkrankung auch X-chromosomale oder rezessive Vererbungsmuster berücksichtigt.

Der Anteil der hereditären PC-Fälle im untersuchten Kollektiv stimmt teilweise mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen überein. In einer italienischen Studie aus dem Jahr 2005 entsprachen insgesamt 2,3% der 606 aufgenommenen Familien den Johns-Hopkins-Kriterien. Im Bezug auf alle Patienten mit positiver Familienanamnese waren dies 18,4%. Somit lag der Anteil der hereditären Fälle an allen familiär Betroffenen deutlich höher als in der vorliegenden Arbeit (11,5%) [46]. Bezieht man in unserem Kollektiv die hereditären PC-Fälle lediglich auf Patienten mit erkrankten Angehörigen I. Grades, ergibt sich ein etwas höherer Anteil von 13,6%. Valeri et al. untersuchten ein Kollektiv von 691 PC-Patienten, von denen sie 3,9% der hereditären Kohorte zuteilten [53]. Auch bezogen auf die familiären Fälle war der Anteil der hereditären Erkrankung mit 27% wesentlich größer als in unserer Datenbank. Allerdings lag hierbei eine striktere Definition des familiären PCs (Erkrankung eines Angehörigen I. Grades) zugrunde. Beim Vergleich dieser Zahlen mit weiteren Arbeiten wird deutlich, dass die Daten zum Anteil des hereditären PCs in der Literatur oft nicht konkordant sind. Dabei sind jedoch stets auch die deutlichen Unterschiede im Bezug auf die Größe des Kollektivs zu berücksichtigen. Während sich die genannten Arbeiten auf die Daten von 606 bzw. 691 Familien beziehen, ist unsere Datengrundlage mit über 25.000 erfassten Familien wesentlich umfangreicher. Ein entsprechend großes Kollektiv

stand für eine von Albright et al. in Utah durchgeführte Studie aus dem Jahr 2005 zur Verfügung, in der das Risiko für Malignome bei Angehörigen von PC-Patienten untersucht wurde [1]. Die Datengrundlage für diese Arbeit stellte die Utah population database dar, eine seit 30 Jahren existierende Datenbank, in der sowohl Familienstammbäume, als auch Krebsdaten gesammelt werden. Diese Datenbank enthielt zum Zeitpunkt der Auswertung 16.744 Prostatakarzinompatienten und deren Stammbäume, die jeweils mindestens 3 Generationen umfassten. Der Anteil der hereditären Prostatakarzinome wird in dieser Studie mit 7,4% wesentlich höher angegeben als in unserem Kollektiv (2,6%). Dies ist einerseits durch die hier angewendete Definition von hereditär erklärbar, die sich nicht auf die John-Hopkins-Kriterien stützt, sondern alle Patienten mit mindestens drei erkrankten Angehörigen I. oder II. Grades umfasst. Sicherlich ist jedoch auch die sehr umfangreiche Datenlage entscheidend. Die Utah population database enthält nicht nur Informationen über die aktuelle Bevölkerungssituation aus Geburtsurkunden, Totenscheinen und Volkszählungen, sondern auch Stammbäume, die bis zu neun Generationen umfassen. Darüber hinaus werden die Daten jährlich mit dem staatlichen Krebsregister abgeglichen und aktualisiert. Dadurch ist es möglich, bei allen Indexpatienten eine ausführliche Familienanamnese über mehrere Generationen zu erheben. Während in unserem Kollektiv nur etwas mehr als 300 Familien (1,3%) unter die von Albright et al. definierte Gruppe der hereditären Prostatakarzinome fallen, haben diese 1.238 hereditäre PC-Familien (7,4%) identifiziert. Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass die Identifikation von familiären oder hereditären Prostatakarzinomen wesentlich von den verfügbaren Informationen zur Familienanamnese abhängt.

Bei allen familiär betroffenen Familien vorliegender Studie erfolgte eine Klassifikation bezüglich des Verwandtschaftsgrades und -verhältnisses, in dem die an einem PC erkrankten Angehörigen zum Indexpatienten standen. Betrachtet man das Ergebnis dieser Stratifikation, wird deutlich, dass es sich bei den erkrankten Angehörigen in den meisten Fällen um den Vater des Patienten handelte (39,4%). Zusammen mit den ebenfalls häufig betroffenen Brüdern (33,2%), Onkel (13,2%) und Großvätern (8,5%) stellten sie rund 95% aller Angehörigen mit Prostatakarzinom dar. Diese Zahlen decken sich weitgehend mit

den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen, die das Verwandtschaftsverhältnis der erkrankten Familienmitglieder ermittelt haben. In einer aktuellen genetischen Analyse aus England wurden erstgradige männliche Verwandte von 4.390 PC-Patienten untersucht [35]. Auch hier trat ein Prostatakarzinom meist beim Vater des Indexfalls auf (50,4%). Die restlichen erkrankten Angehörigen waren größtenteils Brüder. Mit knapp 1% stellten Söhne der Patienten wie in unserer Datenbank (0,2%) nur einen kleinen Teil der Betroffenen dar. Cui et al. kamen im Rahmen einer Segregationsanalyse, in die Väter, Brüder und Onkel der Patienten aufgenommen waren, ebenfalls zu einem ähnlichen Ergebnis [14]. Die 863 an einem PC erkrankten Angehörigen setzten sich zu ca. 45% aus Vätern, zu 31% aus Brüdern und zu 24% aus Onkel zusammen.

Aktuelle Veröffentlichungen, in denen, wie in der vorliegenden Arbeit, die Familienanamnese auf alle Angehörigen I., II. und III. Grades ausgeweitet wird, sind in der Literatur nicht zu finden.

Beim Vergleich dieser Anteile ist zu beachten, dass sich das Verwandtschaftsverhältnis stets auf den Indexpatienten bezieht. Folglich würden sich die angegebenen Anteile verschieben, wenn man die Familie von einem anderen betroffenen Mitglied ausgehend, z.B. vom Vater des Patienten aus, betrachtet. Somit ist der Vergleich der Anzahl an betroffenen Vätern und betroffenen Söhnen wenig sinnvoll, da diese, in Abhängigkeit von welcher Generation aus die Familie betrachtet wird, austauschbar ist. Auch das Vorliegen einer familiären bzw. hereditären PC-Erkrankung hängt davon ab, welches erkrankte Familienmitglied als Indexpatient bezeichnet wird.

Wird beispielsweise in folgendem Stammbaum (siehe Abb. 4) die Person 1 als Indexpatient gewählt, so liegt definitionsgemäß ein hereditäres Prostatakarzinom vor, da Bruder und Sohn des Patienten erkrankt sind. Würde man hingegen die Familie über Patient 2 rekrutieren, läge bei Erkrankung von Vater und Onkel ein familiäres PC vor. Vom Patient 3 aus betrachtet sind der Bruder und der Neffe betroffen, was ebenfalls die Diagnose einer familiären Erkrankung zur Folge hätte.

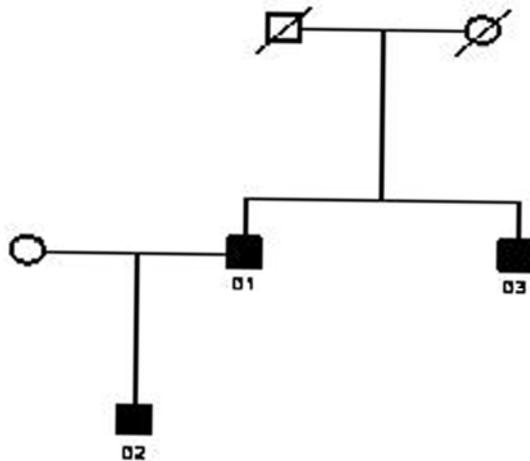


Abb. 4: Beispielstammbaum

Dies ist auch bei der Einteilung der erkrankten Familienmitglieder in Angehörige I., II. und III. Grades zu berücksichtigen. In unserer Analyse waren fast 75% aller Angehörigen mit PC erstgradige Verwandte. Nur etwas mehr als 20% waren zweitgradig, die restlichen Erkrankten drittgradig verwandt. Die bereits zitierte Arbeitsgruppe aus Utah ermittelte hingegen eine annähernd gleichwertige Verteilung zwischen erstgradigen (ca. 52%) und zweitgradigen (ca. 48%) Angehörigen mit Prostatakarzinom [1]. Allerdings wurden auch in dieser Studie PC-Fälle lediglich bei Verwandten I. und II. Grades registriert. Beim Vergleich der Daten ist zu beachten, dass Patienten in unserem Kollektiv sicherlich in vielen Fällen keine oder nur unvollständige Informationen über den Gesundheitszustand ihrer Angehörigen II. Grades besaßen, meist aber über Erkrankungen beim Vater oder Bruder informiert waren. Indes stützte sich die Familienanamnese in der Arbeit aus Utah nicht allein auf die Angaben des Indexpatienten. Mithilfe der erfassten Familienstammbäume über mehrere Generationen und Informationen aus der nationalen Krebsdatenbank war es der Arbeitsgruppe möglich, alle betroffenen Angehörigen in den Familien zu registrieren.

Bei der Klassifikation der Familien in vorliegender Studie wurde zudem der Vererbungsmodus einbezogen, welcher mithilfe des Familienstammbaums ermittelt wurde. Dabei lag bei knapp 60% der Familien eine male-to-male-

Vererbung vor. Eine Weitergabe der Erkrankung von der mütterlichen Seite war demzufolge etwas seltener anzunehmen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine amerikanische Arbeitsgruppe in einer 2002 veröffentlichten Studie [38]. Diese gaben ebenfalls in mehr als der Hälfte (56%) der Fälle eine Vererbung von der väterlichen Seite der Verwandtschaft an. Auch die Untersuchung des Vererbungsmodus hängt im Wesentlichen davon ab, wie viele Angaben der Indexpatient über PC-Erkrankungen in vorangegangenen Generationen machen kann.

Einen zentralen Gesichtspunkt der vorliegenden Arbeit stellen die Schwierigkeiten dar, die sich bei der Festlegung auf eine sporadische, familiäre oder hereditäre Prostatakarzinomkrankung ergeben. Bereits im Jahr 2000 beschrieben Valeri et al. die Grenzen der Klassifikation in die genannten Gruppen [53]. So seien in allen drei Bereichen fehlerhafte Einteilungen möglich. Bei den sporadischen Fällen sollte dies durch die stringendere Definition der sporadischen Erkrankung vermindert werden, indem alle Patienten ausgeschlossen wurden, die nicht mindestens zwei Brüder in einem bestimmten Alter ohne PC-Erkrankung vorweisen konnten. Jedoch könne es sich bei den als familiär klassifizierten Familien durchaus um hereditäre Fälle handeln, bei denen aufgrund der geringen Zahl an männlichen Angehörigen oder unentdeckter PC-Fälle die John-Hopkins-Kriterien nicht zuträfen. Auch eine Überschätzung der Zahl an familiären, sowie hereditären Prostatakarzinomfällen könne nicht ausgeschlossen werden, da die hohe Prävalenz der Erkrankung zu zufälligen Häufungen innerhalb der Familien führen könne [53].

Bei der Durchsicht der aktuellen diesbezüglichen Literatur fällt auf, dass diese bedeutenden Erkenntnisse keinerlei Erwähnung finden. Auch Konsequenzen im Hinblick auf die Definitionskriterien des sporadischen, familiären und hereditären PCs wurden nicht weiter diskutiert.

In vorliegender Arbeit wurden die genannten Schwierigkeiten bei der Klassifikation aufgegriffen und anhand der verfügbaren Daten zur Familienstruktur der Patienten belegt.

Besonders deutlich wird die Problematik bei der genaueren Analyse der Familien, die der Definition eines sporadischen PCs gerecht wurden. Die alleinige Angabe

einer blanden Familienanamnese eines Patienten ist wenig aussagekräftig ohne die Angabe, ob überhaupt Angehörige dem Risiko einer Erkrankung ausgesetzt waren. Angenommen in der untersuchten Familie haben weder der Vater noch ein Bruder, falls vorhanden, das Risikoalter für ein PC erreicht, wird der Indexpatient der Gruppe der sporadischen Fälle zugeordnet. Die Frage, ob seine Erkrankung jedoch tatsächlich sporadisch ist oder nur aufgrund seiner familiären Situation als solche auftritt, kann letztlich nicht geklärt werden.

Um die Anzahl von falsch klassifizierten Patienten in der sporadischen Gruppe zu reduzieren, wurden die Familien gemäß der Zahl an vorhandenen Angehörigen stratifiziert. Vom Fehlen jeglicher genetischer Prädisposition als Voraussetzung für das sporadische Vorliegen der Erkrankung kann nur ausgegangen werden, wenn der Indexpatient über eine ausreichende Zahl an nicht betroffenen, männlichen Angehörigen verfügt, die ein bestimmtes Alter erreicht haben. Sporadische Patienten, die über entsprechende Familienverhältnisse berichteten, wurden daher selektiert und Subgruppen zugeteilt. Falls in einer Familie sowohl der Vater als auch mindestens ein Bruder des PC-Patienten das 60. Lebensjahr erreichen, ohne wissentlich an einem Prostatakarzinom zu erkranken, liegt vergleichsweise sicher eine sporadische Form des Karzinoms vor. In unserem Kollektiv erfüllten ca. 30% aller als sporadisch klassifizierten Familien dieses Kriterium. Noch unwahrscheinlicher ist die fälschliche Annahme einer sporadischen Erkrankung, wenn Patienten ohne erkrankte Angehörige zum Zeitpunkt der Diagnose Informationen über mindestens zwei nicht erkrankte Brüder im Alter von mindestens 60 Jahren besitzen. Lediglich bei 10% der Indexpatienten in der sporadischen Gruppe konnte eine derartige Familienanamnese erhoben werden. Folglich müssten, je nach zugrundeliegender Definition, 70% bzw. 90% aller sporadischen Familien aus der Gruppe ausgeschlossen werden, da bei diesen die Festlegung auf eine sporadische Erkrankung fraglich ist.

Aussagen über den Status der Familie können nicht getroffen werden, wenn kein männlicher Angehöriger I. Grades 60 Jahre alt geworden ist. Dies traf auf 16% der sporadisch Erkrankten zu. Somit hat in dieser Kohorte kein erstgradiger Angehöriger des Indexpatienten das Risikoalter für ein PC erreicht. Demzufolge

gaben die Patienten eine blande Familienanamnese an und die Familien wurden als sporadisch klassifiziert.

Eine sinnvolle Stratifikation setzt also voraus, dass Informationen über die Anzahl an männlichen Angehörigen des Indexfalls vorliegen. Ist dies nicht der Fall, so erhält man eine inhomogene Gruppe aus Familien, in denen der tatsächliche Status meist fraglich und teilweise völlig unklar ist.

Ein wesentliches Problem bei der Identifikation von Familien, in denen eine hereditäre Prostatakarzinomkrankung vorliegt, stellt das Wissen der Patienten über Erkrankungen bei ihren Angehörigen dar. Zumal in Deutschland, wie bereits erwähnt, kein nationales Krebsregister existiert, stützt sich die Familienanamnese und somit die Klassifikation der Familien ausschließlich auf Informationen des Patienten. Da das mittlere Erkrankungsalter beim Prostatakarzinom bei 69 Jahren liegt, sind dessen Angaben über Eltern, Großeltern oder Onkel häufig nur unzureichend, weil die genannten Angehörigen in der Regel bereits verstorben sind. Hinzu kommt, dass in der Generation der Eltern die Inzidenz des Prostatakarzinoms deutlich niedriger war. Grund dafür ist zum einen sicherlich die geringere Lebenserwartung. Insbesondere in Deutschland haben viele Väter bzw. Brüder des Patienten das Risikoalter für ein Prostatakarzinom gar nicht erreicht, da sie einem der beiden Weltkriege zum Opfer gefallen sind. Zum anderen spiegeln sich die mangelhaften Früherkennungsmaßnahmen vor Einführung der PSA-Testung Mitte der achtziger Jahre in niedrigeren Inzidenzzahlen wider. Zudem wurde eine Prostatakreberkrankung in der Elterngeneration der Patienten häufig nicht innerhalb der Familie thematisiert, so dass viele Patienten keinerlei Angaben machen können, ob ihr Vater oder Onkel an einem PC erkrankt war.

Aus diesen Gründen bestanden zu Beginn der Datenerfassung im Rahmen des Forschungsprojekts „Familiäres Prostatakarzinom“ Zweifel, ob die Rekrutierung einer repräsentativen Anzahl an hereditären PC-Familien gelingen würde. Daher wurde eine Klassifikation entwickelt, die es ermöglichen sollte, Familien mit familiärem PC entsprechend der Wahrscheinlichkeit für eine hereditäre Erkrankung weiter zu unterteilen. Neben der Gruppe 1, die definitionsgemäß hereditär betroffene Familien enthielt, wurden in Abhängigkeit von Anzahl und Verwandtschaftsverhältnis der erkrankten Angehörigen fünf weitere Gruppen

definiert. Mit steigender Gruppennummer nahm die Wahrscheinlichkeit für eine erbliche Erkrankung ab, da Familien mit wenigen oder nur zweitgradig verwandten erkrankten Angehörigen höheren Gruppen zugeteilt wurden. Aufgrund der erfolgreichen Rekrutierung einer großen Zahl an Prostatakarzinomfamilien konnte auch eine beträchtliche Menge an Familien mit hereditärem PC erfasst werden. Folglich relativierte sich die Bedeutung der genannten Klassifikation im Verlauf, da es nicht nötig war, durch Ausweitung der Definitionskriterien mehr hereditäre Familien zu erhalten. Dennoch erfolgte bei Familien mit familiärem Status weiterhin eine entsprechende Unterteilung in die Untergruppen 1 bis 6.

Die Anzahl an männlichen Angehörigen I. Grades pro Familie ist ein bedeutender Einflussfaktor für den Anteil an familiären bzw. hereditären Fällen in der untersuchten Population. Da die Söhne der Indexpatienten in unserem Kollektiv nicht vollständig erfasst wurden, konnte die durchschnittliche Anzahl an erstgradigen männlichen Angehörigen nicht ermittelt werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass verschiedene Populationen wesentliche Unterschiede in der Familienstruktur aufweisen. Als Beispiel dafür ist die bereits erwähnte Studie von Albright et al. aus Utah zu nennen [1]. Die Arbeitsgruppe untersuchte die Familien von 16.744 PC Fällen mit insgesamt 140.275 Angehörigen I. Grades. Dies entspricht einer durchschnittlichen Zahl von rund 7,4 Angehörigen I. Grades pro Indexpatient. Ursächlich für diese relativ große Zahl an Angehörigen dürfte sein, dass Mormonen einen großen Teil der Bevölkerung in Utah darstellen, welche häufig in sehr großen Familienverbänden zusammenleben. Daher bietet sich diese Population für Untersuchungen zur familiären bzw. hereditären Form des Prostatakarzinoms an.

Große PC-Familien mit mehr als drei erkrankten Angehörigen sind in Deutschland aus oben genannten Gründen sehr selten zu finden. In unserem Kollektiv waren dies lediglich 76 von insgesamt über 25.000 untersuchten Familien. Zur Rekrutierung solcher Familien, beispielsweise um Kopplungsanalysen durchzuführen, benötigt man folglich eine große Menge an Indexpatienten.

Die Auswertung unserer Datenbank zeigt letztlich, dass die Gruppe des familiären PCs lediglich zu 10% aus hereditären Fällen besteht. Analog dazu ist in der sporadischen Gruppe, bei entsprechender Definition, ebenfalls nur jeder 10.

Patient mit großer Wahrscheinlichkeit sporadisch erkrankt. Prostatakarzinompatienten, bei denen das Vorliegen einer sporadischen bzw. hereditären Form der Erkrankung eindeutig diagnostiziert werden kann, stellen folglich nur einen geringen Teil am Gesamtkollektiv dar. Dennoch sind es gerade diese Patienten, die für weitere klinische oder genetische Auswertungen relevant sind. Zur Rekrutierung solcher Patienten muss deshalb von einem vergleichsweise großen Kollektiv ausgegangen werden, aus dem dann die hereditären bzw. sporadischen Fälle selektiert werden können. Soll beispielsweise eine Gruppe von 100 „nachweislich“ sporadischen Patienten gebildet werden, so müssen zunächst ca. 1.000 Patienten rekrutiert werden, bei denen ohne Berücksichtigung der Familienstruktur von einer sporadischen Erkrankung ausgegangen wird. Geht man von einem Anteil von 80% sporadischen PCs aus, muss das Ausgangskollektiv dementsprechend wenigstens 1.250 Familien umfassen. Umgekehrt müssten, um 100 hereditäre Fälle zu erfassen, ca. 1.000 familiär betroffene Patienten zur Verfügung stehen. Dazu bedürfte es bei 20% an familiären PC-Fällen der Rekrutierung von mindestens 5.000 Patienten und deren Familien. Hinzu kommt, dass für genetische Analysen nicht nur der Indexpatient, sondern mindestens ein weiterer betroffener Angehöriger aus der Familie an der Untersuchung teilnehmen sollte. Familien können daher nicht in die Studie eingeschlossen werden, wenn die erkrankten Angehörigen nicht teilnehmen möchten oder können. In vielen Fällen stehen die betroffenen Familienmitglieder nicht für die Studienteilnahme zur Verfügung, da sie bereits verstorben, unbekannt verzogen oder ins Ausland abgewandert sind. Auch einige Indexpatienten verweigern aus privaten Gründen die Kontaktaufnahme zu ihren Angehörigen im Rahmen der Studie. Demzufolge müsste für die Rekrutierung von 100 Familien mit hereditärem PC, beispielsweise zur Teilnahme an einer genetischen Analyse, die Größe des Ausgangskollektivs deutlich über 5.000 Familien liegen. In anderen Populationen, wie der erwähnten Mormonenpopulation, dürfte aufgrund der Größe der Familien die Identifikation von hereditären Prostatakarzinomen wesentlich einfacher sein als in Deutschland.

Ein zentrales Problem bei der Datenerfassung im Rahmen des Forschungsprojekts „Familiäres Prostatakarzinom“ stellte das Informationsdefizit im Bezug auf PC-Fälle in vorangegangenen Generationen dar. So wurde

beispielsweise im Falle einer Erkrankung des Onkels, Großvaters oder Cousins nur teilweise berücksichtigt, ob der erkrankte Angehörige über die väterliche oder die mütterliche Seite mit dem Indexpatienten verwandt war. Lückenlose Informationen über alle Erkrankungsfälle in den Familien würden für zukünftige Arbeiten zum familiären bzw. hereditären Prostatakarzinom einen entscheidenden Vorteil bedeuten.

Um die Durchführung epidemiologischer Studien zum Prostatakarzinom künftig auch in Deutschland zu ermöglichen, wäre die flächendeckende Erfassung aller PC-Fälle mit Hilfe eines nationalen Krebsregisters wünschenswert.

Dies würde sicherlich auch zur Klärung der Frage beitragen, ob das familiäre Prostatakarzinom mit dem gehäuftem Auftreten anderer Tumorerkrankungen assoziiert ist. Ein entsprechender Zusammenhang konnte bislang noch nicht nachgewiesen werden.

5. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Seit ca. 20 Jahren ist dabei ein deutlicher Anstieg der Erkrankungshäufigkeit zu beobachten. Betroffen sind vor allem Männer höheren Alters, im Durchschnitt tritt das Karzinom im Alter von 69 Jahren auf. Somit stellt das Lebensalter einen wichtigen Risikofaktor für das Prostatakarzinom dar. Eine entscheidende Rolle für das Erkrankungsrisiko spielt zudem die Familienanamnese. Vor allem für Männer mit erkrankten Angehörigen I. Grades oder mehreren Prostatakarzinomfällen in der Familie konnte eine Risikoerhöhung nachgewiesen werden. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich insbesondere mit der Familienanamnese und der Familienstruktur des untersuchten Patientenkollektivs.

Die zugrundeliegenden Daten wurden seit 1999 im Rahmen des nationalen Forschungsprojekts „Familiäres Prostatakarzinom“ erhoben. Durch die Zusammenarbeit mit zahlreichen urologischen Kliniken, Rehabilitationskliniken und niedergelassenen Urologen wurde eine flächendeckende nationale Patientenrekrutierung ermöglicht. Im März 2009 erfolgte eine umfangreiche Auswertung der seit 10 Jahren bestehenden Datenbank, die zu diesem Zeitpunkt Daten von 25.065 Prostatakarzinompatienten und ihren Familienangehörigen enthielt.

Dieses Kollektiv wurde in Abhängigkeit von der Familienanamnese in vier Gruppen unterteilt. 77,4% der Indexpatienten hatten keine betroffenen Angehörigen und wurden als sporadisch betroffen klassifiziert. Die restlichen Patienten (22,6%) gehörten der Gruppe der familiär Betroffenen an, da sie mindestens einen erkrankten Angehörigen hatten. Innerhalb dieser Gruppe wurden zwei Subgruppen definiert. Die „familiär“ Betroffenen, insgesamt 19% aller Familien, hatten mindestens einen betroffenen Angehörigen I. Grades. Ein hereditäres Prostatakarzinom, entsprechend den von Carter et al. 1993 definierten Kriterien (1. mindestens 3 betroffene Angehörige I. Grades, 2. PC in drei

aufeinanderfolgenden Generationen, 3. Erkrankungsalter bei zwei Brüdern \leq 55 Jahren), lag bei 2,6% der Indexpatienten vor.

Die Anzahl der betroffenen Angehörigen lag zwischen eins und zehn. In den meisten Familien waren ein (77,4%) bzw. zwei (16,9%) weitere Angehörige erkrankt. Ein Prostatakarzinom lag dabei am häufigsten beim Vater (39,4%) oder Bruder (33,2%) des Indexpatienten vor. Die Erkrankung wurde in knapp 60% der Fälle vom Vater zum Sohn bzw. von Angehörigen väterlicherseits weitergegeben, was einer male-to-male-Vererbung entspricht.

Bei sporadisch betroffenen Patienten wurde die Familienstruktur näher beleuchtet. Dabei wurden einerseits Patienten selektiert, deren männliche Angehörige I. Grades ein bestimmtes Alter erreicht haben und somit dem Risiko einer Prostatakarzinomerkrankung ausgesetzt waren. Andererseits wurden Patienten ohne erstgradige männliche Angehörige im Alter von mindestens 50 bzw. 60 Jahren identifiziert. Ziel dieser Untersuchung war, zu unterscheiden, ob tatsächlich eine sporadische Erkrankung vorlag, oder ob die negative Familienanamnese allein durch das Fehlen von disponierten, männlichen Angehörigen zu erklären war.

Wählt man als alleiniges Definitionskriterium für eine sporadische Prostatakarzinomerkrankung eine negative Familienanamnese, ohne Informationen über Anzahl und Lebensalter von männlichen Angehörigen zu berücksichtigen, ist diese Unterscheidung nicht möglich. Man erhält dadurch eine relativ inhomogene Gruppe von Patienten, bei denen nicht sicher vom Fehlen einer genetischen Prädisposition ausgegangen werden kann. Als repräsentative Vergleichsgruppe, beispielsweise für klinische oder genetische Auswertungen, ist diese nicht geeignet.

Dieser Problematik wurde in der bisherigen Literatur wenig Beachtung geschenkt. In vorliegender Arbeit wurde erstmals versucht, neue Kriterien zur Definition eines sporadischen Prostatakarzinoms zu entwickeln. Setzt man beispielsweise voraus, dass der Patient mindestens zwei nicht betroffene Brüder hat, die das Alter von 60 Jahren erreicht haben, ist mit relativ großer Sicherheit von einer sporadischen Erkrankung auszugehen. In unserem Kollektiv erfüllten lediglich 10% der sporadischen Patienten dieses Kriterium. Bei Patienten, die keine männlichen Angehörigen I. Grades im Alter von mindestens 50 Jahren haben oder hatten, ist

die Festlegung auf eine sporadische Erkrankung dagegen wenig sinnvoll. Dies war bei 10% der sporadischen Patienten in unserer Datenbank der Fall.

Genetische Analysen zum Prostatakarzinom werden oft an Familien durchgeführt, in denen eine hereditäre Erkrankung vorliegt. Der Anteil der hereditären Fälle lag im untersuchten Kollektiv bei 11,5% der familiär Betroffenen. Beim Vergleich dieser Daten mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen, stößt man teilweise auf deutliche Unterschiede. Entscheidend bei der Identifikation von hereditären Prostatakarzinomen sind die verfügbaren Informationen über betroffene Angehörige des Indexpatienten. Da in Deutschland bisher kein nationales Krebsregister zur zentralen Erfassung aller Erkrankungsfälle existiert, stützt sich die Selektion der hereditären Fälle allein auf die Aussagen des Indexpatienten. Aufgrund des hohen Durchschnittsalters der Patienten gestaltet es sich oft schwierig, Informationen über Eltern, Großeltern oder Brüder einzuholen, da diese häufig bereits verstorben sind. Eine geringere Lebenserwartung in der Elterngeneration der heutigen Patienten sowie die mangelhaften Früherkennungsmaßnahmen vor Einführung der PSA-Bestimmung erklären zudem, warum das Prostatakarzinom zu dieser Zeit seltener diagnostiziert wurde. Folglich ist die Identifikation von hereditären Prostatakarzinomen hierzulande vergleichsweise schwierig.

Da sowohl hereditäre als auch sporadische Prostatakarzinompatienten eine Minderheit im Gesamtkollektiv darstellen, wird für die Rekrutierung dieser Patientengruppen ein relativ großes Ausgangskollektiv benötigt. Geht man beispielsweise davon aus, dass der Nachweis einer sporadischen Erkrankung bei lediglich 10% aller Patienten mit negativer Familienanamnese gelingt, sind zur Rekrutierung von 100 sporadischen PC-Fällen zunächst 1.000 Patienten ohne erkrankte Angehörige erforderlich. Da dies auf ca. 80% aller Prostatakarzinompatienten zutrifft, müsste das Ausgangskollektiv mindestens 1.250 Patienten umfassen. Entsprechend werden für die Identifikation von 100 hereditären Fällen ca. 1.000 familiäre Patienten benötigt. Bei einem Anteil von 20% familiären PCs müssten primär mindestens 5.000 Patienten und deren Angehörige rekrutiert werden.

Zukünftige Arbeitsgruppen sollten möglichst umfangreiche und vollständige Informationen zur Familienanamnese und Familienstruktur des Indexpatienten

erheben, um eine zuverlässige Klassifikation in sporadische, familiäre und hereditäre Prostatakarzinomfälle zu erreichen.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Albright, L.A., Schwab, A., Camp, N.J., Farnham, J.S., Thomas, A. Population-based risk assessment for other cancers in relatives of hereditary prostate cancer (HPC) cases. *The Prostate*. 64 (2005) 347-355.
- [2] Andersson, S.O., Wolk, A., Bergstrom, R., Adami, H.O., Engholm, G., Englund, A., Nyren, O. Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers. *Journal of the National Cancer Institute*. 89 (1997) 385-389.
- [3] Batzler, W.U., Giersiepen, K., Hentschel, S., Husmann, G., Kaatsch, P., Katalinic, A., Kieschke, J., Kraywinkel, K., Meyer, M., Stabenow, R., Stegmaier, C., Bertz, J., Haberland, J., Wolf, U. . Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 2008;
- [4] Berry, R., Schroeder, J.J., French, A.J., McDonnell, S.K., Peterson, B.J., Cunningham, J.M., Thibodeau, S.N., Schaid, D.J. Evidence for a prostate cancer-susceptibility locus on chromosome 20. *American journal of human genetics*. 67 (2000) 82-91.
- [5] Berthon, P., Valeri, A., Cohen-Akenine, A., Drelon, E., Paiss, T., Wöhr, G., Latil, A., Millasseau, P., Mellah, I., Cohen, N., Blanche, H., Bellane-Chantelot, C., Demenais, F., Teillac, P., Le Duc, A., de Petriconi, R., Hautmann, R., Chumakov, I., Bachner, L., Maitland, N.J., Lidereau, R., Vogel, W., Fournier, G., Mangin, P., Cussenot, O., et al. Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. *American journal of human genetics*. 62 (1998) 1416-1424.
- [6] Boscoe, F.P., Schymura, M.J. Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the United States, 1993-2002. *BMC cancer*. 6 (2006) 264.
- [7] Bruner, D.W., Moore, D., Parlanti, A., Dorgan, J., Engstrom, P. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer*. 107 (2003) 797-803.

- [8] Carpten, J., Nupponen, N., Isaacs, S., Sood, R., Robbins, C., Xu, J., Faruque, M., Moses, T., Ewing, C., Gillanders, E., Hu, P., Bujnovszky, P., Makalowska, I., Baffoe-Bonnie, A., Faith, D., Smith, J., Stephan, D., Wiley, K., Brownstein, M., Gildea, D., Kelly, B., Jenkins, R., Hostetter, G., Matikainen, M., Schleutker, J., Klinger, K., Connors, T., Xiang, Y., Wang, Z., De Marzo, A., Papadopoulos, N., Kallioniemi, O.P., Burk, R., Meyers, D., Gronberg, H., Meltzer, P., Silverman, R., Bailey-Wilson, J., Walsh, P., Isaacs, W., Trent, J. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nature genetics*. 30 (2002) 181-184.
- [9] Carter, B.S., Bova, G.S., Beaty, T.H., Steinberg, G.D., Childs, B., Isaacs, W.B., Walsh, P.C. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *The Journal of urology*. 150 (1993) 797-802.
- [10] Cerhan, J.R., Torner, J.C., Lynch, C.F., Rubenstein, L.M., Lemke, J.H., Cohen, M.B., Lubaroff, D.M., Wallace, R.B. Association of smoking, body mass, and physical activity with risk of prostate cancer in the Iowa 65+ Rural Health Study (United States). *Cancer Causes Control*. 8 (1997) 229-238.
- [11] Chinegwundoh, F., Enver, M., Lee, A., Nargund, V., Oliver, T., Ben-Shlomo, Y. Risk and presenting features of prostate cancer amongst African-Caribbean, South Asian and European men in North-east London. *BJU international*. 98 (2006) 1216-1220.
- [12] Colli, J.L., Colli, A. International comparisons of prostate cancer mortality rates with dietary practices and sunlight levels. *Urologic oncology*. 24 (2006) 184-194.
- [13] Corder, E.H., Guess, H.A., Hulka, B.S., Friedman, G.D., Sadler, M., Vollmer, R.T., Lobaugh, B., Drezner, M.K., Vogelman, J.H., Orentreich, N. Vitamin D and prostate cancer: a prediagnostic study with stored sera. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2 (1993) 467-472.
- [14] Cui, J., Staples, M.P., Hopper, J.L., English, D.R., McCredie, M.R., Giles, G.G. Segregation analyses of 1,476 population-based Australian families affected by prostate cancer. *American journal of human genetics*. 68 (2001) 1207-1218.
- [15] Cussenot, O., Valeri, A. Heterogeneity in genetic susceptibility to prostate cancer. *European journal of internal medicine*. 12 (2001) 11-16.

- [16] Edwards, A., Hammond, H.A., Jin, L., Caskey, C.T., Chakraborty, R. Genetic variation at five trimeric and tetrameric tandem repeat loci in four human population groups. *Genomics*. 12 (1992) 241-253.
- [17] Gann, P.H., Ma, J., Hennekens, C.H., Hollis, B.W., Haddad, J.G., Stampfer, M.J. Circulating vitamin D metabolites in relation to subsequent development of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 5 (1996) 121-126.
- [18] Gibbs, M., Chakrabarti, L., Stanford, J.L., Goode, E.L., Kolb, S., Schuster, E.F., Buckley, V.A., Shook, M., Hood, L., Jarvik, G.P., Ostrander, E.A. Analysis of chromosome 1q42.2-43 in 152 families with high risk of prostate cancer. *American journal of human genetics*. 64 (1999) 1087-1095.
- [19] Gibbs, M., Stanford, J.L., McIndoe, R.A., Jarvik, G.P., Kolb, S., Goode, E.L., Chakrabarti, L., Schuster, E.F., Buckley, V.A., Miller, E.L., Brandzel, S., Li, S., Hood, L., Ostrander, E.A. Evidence for a rare prostate cancer-susceptibility locus at chromosome 1p36. *American journal of human genetics*. 64 (1999) 776-787.
- [20] Giovannucci, E. Dietary influences of 1,25(OH)₂ vitamin D in relation to prostate cancer: a hypothesis. *Cancer Causes Control*. 9 (1998) 567-582.
- [21] Giovannucci, E. A review of epidemiologic studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer. *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J. 227 (2002) 852-859.
- [22] Giovannucci, E., Liu, Y., Platz, E.A., Stampfer, M.J., Willett, W.C. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *International journal of cancer*. 121 (2007) 1571-1578.
- [23] Giovannucci, E., Stampfer, M.J., Krithivas, K., Brown, M., Dahl, D., Brufsky, A., Talcott, J., Hennekens, C.H., Kantoff, P.W. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 94 (1997) 3320-3323.
- [24] Gronberg, H., Xu, J., Smith, J.R., Carpten, J.D., Isaacs, S.D., Freije, D., Bova, G.S., Danber, J.E., Bergh, A., Walsh, P.C., Collins, F.S., Trent, J.M., Meyers, D.A., Isaacs, W.B. Early age at diagnosis in families providing evidence of linkage to the hereditary prostate cancer locus (HPC1) on chromosome 1. *Cancer research*. 57 (1997) 4707-4709.

- [25] Haenszel, W., Kurihara, M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*. 40 (1968) 43-68.
- [26] Hemminki, K., Sundquist, J., Bermejo, J.L. How common is familial cancer? *Ann Oncol*. 19 (2008) 163-167.
- [27] Herkommer, K., Autenrieth, M., Merkle, M., Hautmann, R., Gschwend, J.E., Kron, M. Hereditary vs. sporadic prostate cancer: Differences in clinical data and progression-free survival? *European Urology Supplements*. (2007) 903.
- [28] Herkommer, K., Paiss, T., Merz, M., Gschwend, J.E., Kron, M. [Association of a positive family history with histopathology and clinical course in early-onset prostate cancer]. *Der Urologe. Ausg.* 45 (2006) 1532-1539.
- [29] Husmann, G., Kaatsch, P., Katalinic, A., Kraywinkel, K., Bertz, J., Haberland, J., Wolf, U. . *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends*. 2010;
- [30] Jack, R.H., Davies, E.A., Moller, H. Testis and prostate cancer incidence in ethnic groups in South East England. *International journal of andrology*. 30 (2007) 215-220; discussion 220-211.
- [31] Johns, L.E., Houlston, R.S. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU international*. 91 (2003) 789-794.
- [32] Kiemeny, L.A., Broeders, M.J., Pelger, M., Kil, P.J., Schroder, F.H., Witjes, J.A., Vasen, H.F. Screening for prostate cancer in Dutch hereditary prostate cancer families. *International journal of cancer*. 122 (2008) 871-876.
- [33] Krishnan, A.V., Peehl, D.M., Feldman, D. The role of vitamin D in prostate cancer. *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung*. 164 (2003) 205-221.
- [34] Lange, E.M., Chen, H., Brierley, K., Perrone, E.E., Bock, C.H., Gillanders, E., Ray, M.E., Cooney, K.A. Linkage analysis of 153 prostate cancer families over a 30-cM region containing the putative susceptibility locus HPCX. *Clin Cancer Res*. 5 (1999) 4013-4020.
- [35] Macinnis, R.J., Antoniou, A.C., Eeles, R.A., Severi, G., Guy, M., McGuffog, L., Hall, A.L., O'Brien, L.T., Wilkinson, R.A., Dearnaley, D.P., Arden-Jones, A.T., Horwich, A., Khoo, V.S., Parker, C.C., Huddart, R.A., McCredie, M.R., Smith, C.,

- Southey, M.C., Staples, M.P., English, D.R., Hopper, J.L., Giles, G.G., Easton, D.F. Prostate cancer segregation analyses using 4390 families from UK and Australian population-based studies. *Genetic epidemiology*. (2009)
- [36] Moreno, J., Krishnan, A.V., Feldman, D. Molecular mechanisms mediating the anti-proliferative effects of Vitamin D in prostate cancer. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 97 (2005) 31-36.
- [37] Park, S.Y., Murphy, S.P., Wilkens, L.R., Henderson, B.E., Kolonel, L.N. Fat and meat intake and prostate cancer risk: the multiethnic cohort study. *International journal of cancer*. 121 (2007) 1339-1345.
- [38] Plaetke, R., Thompson, I., Sarosdy, M., Harris, J.M., Troyer, D., Arar, N.H. Genetic fieldwork for hereditary prostate cancer studies. *Urologic oncology*. 7 (2002) 19-27.
- [39] Platz, E.A., Leitzmann, M.F., Hollis, B.W., Willett, W.C., Giovannucci, E. Plasma 1,25-dihydroxy- and 25-hydroxyvitamin D and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control*. 15 (2004) 255-265.
- [40] Platz, E.A., Leitzmann, M.F., Michaud, D.S., Willett, W.C., Giovannucci, E. Interrelation of energy intake, body size, and physical activity with prostate cancer in a large prospective cohort study. *Cancer research*. 63 (2003) 8542-8548.
- [41] Platz, E.A., Rimm, E.B., Willett, W.C., Kantoff, P.W., Giovannucci, E. Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *Journal of the National Cancer Institute*. 92 (2000) 2009-2017.
- [42] Powell, I.J., Meyskens, F.L., Jr. African American men and hereditary/familial prostate cancer: Intermediate-risk populations for chemoprevention trials. *Urology*. 57 (2001) 178-181.
- [43] Reichardt, J.K., Makridakis, N., Henderson, B.E., Yu, M.C., Pike, M.C., Ross, R.K. Genetic variability of the human SRD5A2 gene: implications for prostate cancer risk. *Cancer research*. 55 (1995) 3973-3975.
- [44] Rodriguez, C., McCullough, M.L., Mondul, A.M., Jacobs, E.J., Fakhrabadi-Shokoohi, D., Giovannucci, E.L., Thun, M.J., Calle, E.E. Calcium, dairy products, and risk of prostate cancer in a prospective cohort of United States men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 12 (2003) 597-603.

- [45] Rohrmann, S., Platz, E.A., Kavanaugh, C.J., Thuita, L., Hoffman, S.C., Helzlsouer, K.J. Meat and dairy consumption and subsequent risk of prostate cancer in a US cohort study. *Cancer Causes Control*. 18 (2007) 41-50.
- [46] Sacco, E., Prayer-Galetti, T., Pinto, F., Ciaccia, M., Fracalanza, S., Betto, G., Pagano, F. Familial and hereditary prostate cancer by definition in an Italian surgical series: clinical features and outcome. *European urology*. 47 (2005) 761-768.
- [47] Schleutker, J., Matikainen, M., Smith, J., Koivisto, P., Baffoe-Bonnie, A., Kainu, T., Gillanders, E., Sankila, R., Pukkala, E., Carpten, J., Stephan, D., Tammela, T., Brownstein, M., Bailey-Wilson, J., Trent, J., Kallioniemi, O.P. A genetic epidemiological study of hereditary prostate cancer (HPC) in Finland: frequent HPCX linkage in families with late-onset disease. *Clin Cancer Res*. 6 (2000) 4810-4815.
- [48] Smith, J.R., Freije, D., Carpten, J.D., Gronberg, H., Xu, J., Isaacs, S.D., Brownstein, M.J., Bova, G.S., Guo, H., Bujnovszky, P., Nusskern, D.R., Damber, J.E., Bergh, A., Emanuelsson, M., Kallioniemi, O.P., Walker-Daniels, J., Bailey-Wilson, J.E., Beaty, T.H., Meyers, D.A., Walsh, P.C., Collins, F.S., Trent, J.M., Isaacs, W.B. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science (New York, N.Y.)*. 274 (1996) 1371-1374.
- [49] Sonoda, T., Nagata, Y., Mori, M., Miyanaga, N., Takashima, N., Okumura, K., Goto, K., Naito, S., Fujimoto, K., Hirao, Y., Takahashi, A., Tsukamoto, T., Fujioka, T., Akaza, H. A case-control study of diet and prostate cancer in Japan: possible protective effect of traditional Japanese diet. *Cancer science*. 95 (2004) 238-242.
- [50] Staples, M.P., Giles, G.G., English, D.R., McCredie, M.R., Severi, G., Cui, J.S., Hopper, J.L. Risk of prostate cancer associated with a family history in an era of rapid increase in prostate cancer diagnosis (Australia). *Cancer Causes Control*. 14 (2003) 161-166.
- [51] Steinberg, G.D., Carter, B.S., Beaty, T.H., Childs, B., Walsh, P.C. Family history and the risk of prostate cancer. *The Prostate*. 17 (1990) 337-347.
- [52] Tavtigian, S.V., Simard, J., Teng, D.H., Abtin, V., Baumgard, M., Beck, A., Camp, N.J., Carillo, A.R., Chen, Y., Dayananth, P., Desrochers, M., Dumont, M.,

Farnham, J.M., Frank, D., Frye, C., Ghaffari, S., Gupte, J.S., Hu, R., Iliev, D., Janecki, T., Kort, E.N., Laity, K.E., Leavitt, A., Leblanc, G., McArthur-Morrison, J., Pederson, A., Penn, B., Peterson, K.T., Reid, J.E., Richards, S., Schroeder, M., Smith, R., Snyder, S.C., Swedlund, B., Swensen, J., Thomas, A., Tranchant, M., Woodland, A.M., Labrie, F., Skolnick, M.H., Neuhausen, S., Rommens, J., Cannon-Albright, L.A. A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nature genetics*. 27 (2001) 172-180.

[53] Valeri, A., Azzouzi, R., Drelon, E., Delannoy, A., Mangin, P., Fournier, G., Berthon, P., Cussenot, O. Early-onset hereditary prostate cancer is not associated with specific clinical and biological features. *The Prostate*. 45 (2000) 66-71.

[54] Verhage, B.A., Aben, K.K., Witjes, J.A., Straatman, H., Schalken, J.A., Kiemeny, L.A. Site-specific familial aggregation of prostate cancer. *International journal of cancer*. 109 (2004) 611-617.

[55] Xu, J. Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24-25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics. *American journal of human genetics*. 66 (2000) 945-957.

[56] Xu, J., Meyers, D., Freije, D., Isaacs, S., Wiley, K., Nusskern, D., Ewing, C., Wilkens, E., Bujnovszky, P., Bova, G.S., Walsh, P., Isaacs, W., Schleutker, J., Matikainen, M., Tammela, T., Visakorpi, T., Kallioniemi, O.P., Berry, R., Schaid, D., French, A., McDonnell, S., Schroeder, J., Blute, M., Thibodeau, S., Gronberg, H., Emanuelsson, M., Damber, J.E., Bergh, A., Jonsson, B.A., Smith, J., Bailey-Wilson, J., Carpten, J., Stephan, D., Gillanders, E., Amundson, I., Kainu, T., Freas-Lutz, D., Baffoe-Bonnie, A., Van Aucken, A., Sood, R., Collins, F., Brownstein, M., Trent, J. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nature genetics*. 20 (1998) 175-179.

[57] Xu, J., Zheng, S.L., Hawkins, G.A., Faith, D.A., Kelly, B., Isaacs, S.D., Wiley, K.E., Chang, B., Ewing, C.M., Bujnovszky, P., Carpten, J.D., Bleecker, E.R., Walsh, P.C., Trent, J.M., Meyers, D.A., Isaacs, W.B. Linkage and association studies of prostate cancer susceptibility: evidence for linkage at 8p22-23. *American journal of human genetics*. 69 (2001) 341-350.

[58] Xu, J., Zheng, S.L., Komiya, A., Mychaleckyj, J.C., Isaacs, S.D., Hu, J.J., Sterling, D., Lange, E.M., Hawkins, G.A., Turner, A., Ewing, C.M., Faith, D.A.,

Johnson, J.R., Suzuki, H., Bujnovszky, P., Wiley, K.E., DeMarzo, A.M., Bova, G.S., Chang, B., Hall, M.C., McCullough, D.L., Partin, A.W., Kassabian, V.S., Carpten, J.D., Bailey-Wilson, J.E., Trent, J.M., Ohar, J., Bleecker, E.R., Walsh, P.C., Isaacs, W.B., Meyers, D.A. Germline mutations and sequence variants of the macrophage scavenger receptor 1 gene are associated with prostate cancer risk. *Nature genetics*. 32 (2002) 321-325.

7. Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen E. Gschwend, Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, danke ich für die Möglichkeit zur Dissertation an seiner Klinik.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Kathleen Herkommer für die interessante Themenstellung und die ausdauernde, geduldige Betreuung. Durch konstruktive Kritik, Korrekturen und hilfreiche Anregungen stand sie mir stets unterstützend zur Seite.

Herrn Hans-Jörg Rosengart danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten und die Hilfe bei allen „computertechnischen“ Problemen.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Melanie Niedermeier bedanken, die mir bei der Erstellung der Graphiken und Tabellen behilflich war.

Ich danke allen ärztlichen Kollegen in urologischen Kliniken, Rehakliniken und Tumorzentren, sowie den niedergelassenen Urologen, die uns bei der Patientenrekrutierung unterstützt haben.

Allen Patienten, die durch ihre Teilnahme am nationalen Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ die Grundlage für meine Dissertation geschaffen haben, möchte ich herzlich danken.

Meinem Verlobten, Herrn Gregor Brenner, danke ich für die langjährige, uneingeschränkte und bedingungslose Unterstützung während meiner gesamten Studienzeit.