

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Urologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Ärztlicher Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend)

Risikoorientierte Vorsorgeuntersuchung bei Angehörigen ersten Grades in Prostatakarzinom-Familien

Denis Christian Peter Ehrl

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 09.06.2010 bei der
Technischen Universität München eingereicht und
durch die Fakultät für Medizin am 20.10.2010 angenommen.

Für meine Familie und Anna

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	5
1	Einleitung	6
1.1	Fragestellung	17
2	Material und Methodik	19
2.1	Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“	19
2.2	Das Kollektiv	19
2.2.1	Patientenrekrutierung mittels Ersterhebungsbogen	19
2.2.2	Gruppeneinteilung der Indexpatienten	20
2.2.3	Kontaktaufnahme zu anamnestisch nicht betroffenen Brüdern der Indexpatienten	21
2.2.4	Gruppeneinteilung der Probanden nach familiärem Status	22
2.3	Vorsorgeuntersuchung der Probanden	23
2.3.1	Der Vorsorgebogen	23
2.3.1.1	Angaben des untersuchten Probanden	24
2.3.1.2	Angaben des untersuchenden Arztes	24
2.3.2	Die Patienteninformation „Prostatakrebs“	26
2.3.3	Die Vorsorgeparameter	28
2.3.3.1	Das prostataspezifische Antigen	28
2.3.3.2	Die digito-rektale Untersuchung	29
2.3.3.3	Der trans-rektale Ultraschall	30
2.3.3.4	Beurteilung der Untersuchungsergebnisse	30
2.3.4	Die Prostatabiopsie	31
2.4	Datenerfassung und -verarbeitung	32
2.5	Statistik	32
2.6	Datenschutzerklärung	33
3	Ergebnisse	34
3.1	Gruppeneinteilung der Probanden	34
3.2	Erhobene Parameter bei Prostatakarzinomvorsorge	35
3.2.1	PSA-Werte der Probanden bei Vorsorge	36

3.2.1.1	Beurteilung der bei Vorsorge bestimmten PSA-Werte anhand der gängigen Normgrenze	37
3.2.1.2	Beurteilung der bei Vorsorge bestimmten PSA-Werte anhand altersspezifischer PSA-Grenzwerte	38
3.2.2	Beurteilung der bei Vorsorge bestimmten DRU Ergebnisse	40
3.2.3	Kombinationen suspekter Vorsorgeparameter	41
3.3	Biopsien zur Diagnose des Prostatakarzinoms	42
3.3.1	Biopsien in den einzelnen Vorsorgegruppen	43
3.3.2	Biopsieergebnisse in Zusammenhang mit den „suspekten“ Vorsorgeparametern	43
3.3.3	Prostatakarzinom-Detektionsrate	44
3.3.4	Zusammenhang von Prostatakarzinom und „suspekten“ Vorsorgeparametern (DRU und/oder PSA-Wert)	45
3.3.5	PSA-Werte bei histologisch gesichertem Prostatakarzinom	46
3.3.5.1	Zusammenhang „suspekter“ PSA-Werte nach der gängigen PSA-Normgrenze und Prostatakarzinom	47
3.3.5.2	Zusammenhang „suspekter“ PSA-Werte nach den altersspezifischen PSA-Grenzwerten und Prostatakarzinom	48
3.4	Analyse des Alter der Probanden bei Vorsorge	49
3.4.1	Alter der Probanden bei Vorsorge	49
3.4.2	PSA-Werte in den Altersgruppen	51
3.4.3	Auffällige Vorsorgeuntersuchungen und durchgeführte Biopsien in den vier Altersgruppen	52
3.4.4	Altersverteilung der an PC erkrankten Probanden bei Diagnose	52
4	Diskussion	54
5	Zusammenfassung	75
6	Literaturverzeichnis	77
7	Danksagung	91

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ASR	Altersstandardisierte Rate
AUA	American Urological Association
BMI	Body Mass Index
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
bzw.	Beziehungsweise
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DKG	Deutschen Krebsgesellschaft
DRU	Digito-rektale Untersuchung
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
IGel	individuelle Gesundheitsleistung
IQR	Interquartilsbereich
m	Anzahl
Max	Maximum
Min	Minimum
ml	Milliliter
MS	Microsoft
n	Anzahl
o	Anzahl
p	Signifikanz
PC	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
r	Korrelation
RR	Relatives Risiko
SAS	Statistical Analysis System
SGB	Sozialgesetzbuch
sus.	suspekt
Tab.	Tabelle
TRUS	Trans-rektaler Ultraschall
USANZ	Urological Society of Australia and New Zealand
VU	Vorsorgeuntersuchung

1 Einleitung

Nach neuesten Schätzungen des Robert-Koch-Instituts ist das Prostatakarzinom (PC) mit jährlich über 58.000 Neuerkrankungen in Deutschland der häufigste maligne Tumor des Mannes [11]. 25,4% aller malignen Neoplasien beim Mann entfallen auf das PC [11]. Die Inzidenz liegt über alle Altersgruppen hinweg bei ca. 120 pro 100.000 Männer [88]. Aufgrund der demografischen Entwicklung in Deutschland, die einen prozentualen Anstieg älterer Männer bedingt, ist mit einer weiteren Zunahme der Inzidenz der klinisch manifestierten Prostatakarzinom-Erkrankungen zu rechnen [17]. Das Prostatakarzinom ist eine maligne Erkrankung, die vor allem im höheren Alter auftritt [11]. Nur 0,01% der Fälle erkranken vor dem 50. Lebensjahr an PC [11]. Aktuell liegt das mittlere Erkrankungsalter für PC bei ca. 69 Jahren [11] und entspricht damit etwa dem Alter für Krebserkrankungen insgesamt.

Vergleicht man die Rate der Prostatakarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland mit der in Europa, so liegt Deutschland mit dem fünften Platz im oberen Bereich. Tabelle (Tab.) 1 zeigt, dass die höchsten PC-Raten in Schweden, Finnland und Belgien auftreten sowie die niedrigsten Raten in Griechenland, Polen und Lettland [88].

Tab. 1: Angaben zur PC-Inzidenz pro 100.000 Einwohner in Europa [11]

Länder	Prostatakarzinom (Inzidenz) altersstandardisierte Rate (ASR*)
Lettland	19,8
Polen	24,1
Griechenland	26,2
Slowakei	30,5
Deutschland	60,5
Österreich	71,4
Belgien	74,1
Finnland	84,4
Schweden	90,9

* altersstandardisierte Rate: Inzidenz in einer Population bei einheitlicher Altersverteilung

Hinsichtlich Inzidenz und Mortalität unterliegt das Prostatakarzinom weltweit signifikanten geografischen Unterschieden. So liegt die Inzidenz in China bei 3 pro 100.000 Einwohner, in den USA bei 140 pro 100.000 Einwohner. Die Mortalität liegt äquivalent dazu bei 0,9% in China und 26,2% in den USA [52, 86] (Tab. 2).

Tab. 2: Gegenüberstellung der weltweiten Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms pro 100.000 Einwohner [52, 86]

Land / Region	Inzidenz	ASR* (Welt)	Mortalität
USA	140,8	104,3	26,2
Canada	121,1	83,9	26,1
China	1,5 – 3	1,7	0,9
Nordeuropa	80,1	45,5	36,3
Südafrika	18,4	42,8	11,1
Welt	17,8	21,2	6,7

* altersstandardisierte Rate: Inzidenz in einer Population bei einheitlicher Altersverteilung

Das Prostatakarzinom liegt mit 10,1% hinter dem Bronchialkarzinom mit 26,8% und dem Kolonkarzinom mit 12,8% an dritter Stelle bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen [11]. Im Jahr 2006 verstarben in Deutschland 11.577 Männer an einem Prostatakarzinom [16].

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist weitgehend ungeklärt und Inhalt zahlreicher Forschungsprojekte. Die wichtigsten bekannten Risikofaktoren sind ein hohes Alter [21, 85], fett- und kalorienreiche Ernährung [14, 48, 70], ethnische Abstammung [85] sowie genetische Disposition [10, 102] bzw. familiäre Häufung [40, 46, 54].

Mehr als 90% der an PC Erkrankten sind über 60 Jahre alt [88]. Die altersspezifische Inzidenz des Prostatakarzinoms liegt in der Altersgruppe von 50 bis 55 Jahren bei 0,04% und steigt in der Altersgruppe von 70 bis 75 Jahren bis auf einen Wert von 0,56% an [11].

Neben dem Alter wird in einigen Studien bei der Entstehung eines Prostatakarzinoms der Ernährung eine entscheidende Rolle zugesprochen [14, 48, 70]. Unterstützt wird diese These durch die niedrige PC-Inzidenz bei Asiaten, die sich traditionell weniger fetthaltig und hochkalorisch ernähren. Whittemore et al. [114] wiesen in ihrer Studie von 1995 nach, dass Asiaten, die als Jugendliche in die USA emigriert waren und dort seit über 25 Jahre leben, ein annähernd hohes PC-Erkrankungsrisiko wie die

übrige US-Bevölkerung aufwiesen. Dies deutet auf den großen Einfluss der Ernährung bei der Entstehung eines Prostatakarzinoms hin und spricht gegen eine ethnische Erklärung. Hingegen konnten Price et al. in ihrer Studie von 2006 weder zwischen Body-Mass-Index (BMI), PSA-Wert und/oder DRU-Befund noch zwischen BMI und einem PC einen signifikanten Zusammenhang darstellen [87]. Andere Studien zeigen [23, 27, 74, 95, 115], dass Afroamerikaner, die in den USA aufgewachsen sind und deren Lebensweise und Ernährung mit der der weißen US-Bevölkerung identisch ist, ein erhöhtes PC-Erkrankungsrisiko haben. Dieses unterschiedliche Risiko an PC zu erkranken, ist höchstwahrscheinlich auf ethnische Faktoren zurückzuführen [85].

Bis zu 20% aller neu diagnostizierten Prostatakarzinome weisen eine familiäre Disposition auf. Eine familiäre Häufung des Prostatakarzinoms konnte bereits 1956 von Morganti et al. [69] nachgewiesen werden. Diese Beobachtung bestätigen zahlreiche Fall-Kontroll-Studien. Die Studien zeigten, dass die familiäre Disposition einer der stärksten Risikofaktoren ist. So ist das Risiko an PC zu erkranken umso höher, je mehr PC-Fälle in der Familie auftreten. Das relative Risiko (RR) selbst an einem PC zu erkranken, steigt auf das 2,2-fache (95% CI 1,4 – 3,5) an, wenn man erstgradig mit einem an PC Erkrankten verwandt ist, auf das 4,9-fache (95% CI 1,4 – 3,5) bei zwei erstgradig Verwandten mit PC und auf das 10,9-fache (95% CI 1,4 – 3,5) wenn drei erstgradig Verwandte an PC erkrankt sind oder waren [102]. Neben der Anzahl der an PC Erkrankten ist auch der Verwandtschaftsgrad zum betroffenen Angehörigen für das eigene Erkrankungsrisiko entscheidend. So liegt das Relative Risiko selbst an PC zu erkranken bei 2,2 (95% CI 1,4 – 3,5), wenn ein Verwandter ersten Grades (Vater, Bruder oder Sohn des Betroffenen), bei 1,7 (95% CI 1,4 – 3,5), wenn ein Verwandter zweiten Grades (Onkel, Cousin oder Großvater des Betroffenen) an PC erkrankt ist oder war. Am höchsten ist das Erkrankungsrisiko mit einem RR von 8,8 (95% CI 1,4 – 3,5), wenn in einer Familie sowohl Verwandte ersten Grades als auch zweiten Grades an PC erkrankt sind oder waren [102].

Eine genetische Disposition wird auch bei Männern, die in jungen Jahren an PC erkranken, diskutiert [10, 21, 40, 53, 54, 97, 100, 102]. Dies wird durch ein erhöhtes PC-Erkrankungsrisiko für männliche Angehörige von sehr jung an PC erkrankten Patienten unterstrichen [21]. So ist das PC-Erkrankungsrisiko eines Mannes dessen Bruder vor dem 50. Lebensjahr an PC erkrankt um das 1,9-fache höher, als bei einem Mann dessen Bruder im Alter von 70 Jahren an einem PC erkrankt [20]. Wenn

ein weiterer Bruder im Alter von ≤ 50 Jahren an einem PC erkrankt ist, steigt das Risiko auf das 7,1-fache an [20].

Aktuell ist es keine evidenzbasierte Primärprävention des Prostatakarzinoms bekannt. In Studien wird derzeit eine karzinomprotektive Wirkung von z.B. Sojaextrakten, grünem Tee, Carotinoide, Phytoöstrogene, Selen, Vitamin E, Lykopen sowie von Omega-3-Fettsäuren untersucht [92, 105]. In anderen Studien wie dem „Prostate Cancer Prevention Trial“ (PCPT) wird die Wirkung einer Medikamenteneinnahme, z.B. von Finasterid, bei Patienten mit hohem Prostatakarzinomrisiko zur Prävention eines Prostatakarzinoms analysiert [49]. Diese Studien zeigen, dass keines der bisher untersuchten Medikamente präventiv verabreicht werden sollte. So demonstrieren Thompson et al. in einer Studie von 2003 auf der einen Seite eine PC verzögernde Wirkung von Finasterid bei protektiver Gabe, jedoch auf der anderen Seite waren die unter dieser Intervention auftretenden Tumore erheblich aggressiver [106].

Zur Sekundärprävention des Prostatakarzinoms empfehlen sich Früherkennungs- bzw. Screening-Untersuchungen. Bei der PC-Früherkennung werden Patienten mit prostatogenen Beschwerden (z.B. Miktionsbeschwerden) untersucht. Die Screening-Untersuchungen werden bei völlig gesunden Personen eingesetzt. Da das Prostatakarzinom im kurativen Anfangsstadium keine Symptome zeigt, ist das Ziel beider Untersuchungsformen, ein PC in einem organbegrenzten Stadium zu detektieren und dadurch mit einer vielfach besseren Chance kurativ zu therapieren. Durch diese Untersuchungen, aber auch durch Verbesserungen in der Therapie des PC, konnte die relative 5-Jahres-Überlebensrate von 82% im Jahr 1998 auf aktuell 87% gesteigert werden [44].

Im Jahr 1971 wurde durch die Bundesregierung eine gesetzliche Regelung zur Früherkennung von Krebserkrankungen erlassen und durch die Krankenkassen umgesetzt. Diese sind in § 25 des fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) verankert und bilden die Grundlage der „Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen“. Demnach hat jeder gesetzlich versicherte Mann ab dem 45. Lebensjahr – unabhängig von der gesetzlichen Krankenkasse – jährlich Anspruch auf Leistungen zur Früherkennung von Krebserkrankungen der Prostata, des äußeren Genitales und der Haut sowie ab dem 50. Lebensjahr auch des Dickdarmes. Bei den privaten Krankenversicherungen können diese Leistungen ohne Altersbeschränkung in

Anspruch genommen werden. Die Vorsorgeuntersuchung umfasst eine gezielte Anamnese inklusive der Frage nach Miktionsbeschwerden, die Inspektion und Palpation des äußeren Genitales, die digito-rektale Untersuchung (DRU) samt Abtastung der Prostata sowie die Palpation regionärer Lymphknoten [58]. Ab einem Alter von 50 Jahren besteht zusätzlich Anspruch auf Testung okkulten Blutes im Stuhl und ab dem 55. Lebensjahr auf die Durchführung einer Koloskopie.

Im Jahr 2004 nahmen jedoch lediglich 18,3% der gesetzlich versicherten Männer dieses Angebot der Krebsfrüherkennung in Anspruch [88]. Zahlen für die Inanspruchnahme bei privat versicherten Personen existieren laut Aussage des Verbandes der privaten Krankenversicherung e.V. nicht.

Die Gründe für eine Nichtinanspruchnahme der PC-Früherkennungsuntersuchung sind mannigfaltig [76, 89, 90]. So zeigten Romero et al. in ihrer Studie von 2008, dass 53,1% von 450 über das Prostatakarzinomrisiko aufgeklärten Männern eine Tastuntersuchung der Prostata wegen des Schamgefühls verweigern und 34,4% wegen eines möglichen Unwohlseins bei der Tastuntersuchung [89, 90].

Ein anderer Grund für eine Nichtinanspruchnahme ist die geringe PC-Detektionsrate der DRU. Durch eine jährliche digito-rektale Untersuchung werden lediglich 2 bis 5 % der PCs detektiert [88]. Bei der DRU können nur Karzinome der peripheren Zone der Prostata palpiert werden [88]. In der Studie von Spigelman et al. von 1986 zeigte sich, dass Tumore der Prostata erst ab einem Durchmesser von 7 mm bei der DRU erkannt werden können [96]. Neben den aufgeführten Nachteilen der DRU gelten als weitere Schwachstellen dieser Untersuchung die starke Untersucherabhängigkeit sowie die große Subjektivität. Bis zu 50% der Karzinome, die bei der Tastuntersuchung aufgefallen sind, können nicht mehr kurativ therapiert werden [51]. Ein weiteres Verfahren zur Früherkennung von Prostatakarzinomen ist die Messung der Serum-Konzentration des „Prostata-Spezifischen-Antigens“ (PSA) im Blut. Das PSA wurde erstmalig 1979 von Wang et al. aus Seminalplasma isoliert [112, 113] und ist heute der am häufigsten genutzte Marker in der Onkologie insgesamt [77]. Die Halbwertszeit der serinspezifischen Protease PSA, die eine strukturelle Ähnlichkeit mit Kallikrein aufweist, liegt bei 2,2 bis 3,2 Tagen [77, 99]. Die Expression des PSA steht unter der Kontrolle von Androgenen. PSA gilt nicht als reiner Tumormarker, sondern als organspezifischer Marker, auch wenn eine Erhöhung des Serum-PSA bei Ovarial- und Mammakarzinomen nachweisbar sein kann [59]. Da

sowohl eine maligne, nicht-maligne als auch eine benigne Erkrankung der Prostata zu einem Anstieg der Serum-PSA-Konzentration führt, muss bei der PSA-Bestimmung mit einer hohen Rate „falsch-positiver“ Befunde gerechnet werden. So führen Manipulationen an der Prostata wie die Prostatamassage, der transurethrale Katheterismus, die trans-rektale Sonographie (TRUS) und die Prostatabiopsie zu einem vorübergehenden Anstieg des PSA-Wertes um das bis zu fünfzigfache [112]. Bei der digito-rektalen Untersuchung der Prostata kommt es erst etwa zwei Stunden nach der Untersuchung zu einem signifikanten Anstieg des PSA-Wertes, daher sollte eine Blutentnahme innerhalb von zwei Stunden erfolgen [15, 112]. Ein Anstieg des PSA-Wertes tritt auch bei Harnwegsinfekten oder Leberfunktionsstörungen auf [39]. Bei einer Prostatitis kann es ebenfalls zu einem hochgradigen PSA-Wert-Anstieg kommen [71], ebenso wie bei einer benignen Prostatahyperplasie (BPH). Dieser ist jedoch in der Regel zehnmal niedriger pro Gramm Prostatagewebe als bei einem Prostatakarzinom [83].

Ito et al. zeigten, dass mit Hilfe der PSA-Wert Bestimmung etwa 75% aller asymptomatischen Prostatakarzinome entdeckt werden könnten [51].

Kritiker von Screeninguntersuchungen und PSA-Tests warnen jedoch vor der Gefahr der Überdiagnose. So würden Karzinome diagnostiziert und therapiert werden, die zu Lebzeiten des Patienten nicht manifest geworden wären (insignifikante Karzinome). Unterstützt werden diese Behauptungen durch Ergebnisse der Autopsien von 60- bis 90-jährigen Männern, bei denen zu Lebzeiten kein PC bekannt war und in der Autopsie in 15 bis 60% der Fälle ein PC diagnostiziert wurde [13]. Andere Autopsiestudien zeigen, dass bereits bei 50-jährigen Männern ein latentes PC mit einer Häufigkeit von 50% vorliegen kann [12, 91]. Mit zunehmendem Alter steigt auch dieser Anteil der latenten Prostatakarzinomen kontinuierlich an und liegt bei 85-jährigen Männern bei bis zu 85% [34]. Bei diesen Männern war das PC nicht lebensverkürzend. Die Diagnose und anschließende Therapie des Prostatakarzinoms hätte für diese Männer eine unnötige psychische und physische Belastung sowie mögliche unangenehme Nebenwirkungen bedeutet. Draisma et al. zeigten in ihrem Auszug aus der „European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)“, bei 42.376 untersuchten Männern und 1498 detektierten Prostatakarzinomen, dass bei einer einzelnen PSA-implizierenden Screeninguntersuchung im Alter von 55 Jahren eine PC-Überdiagnose von 27% nachzuweisen war und diese im Alter von 75 Jahren, auf 56% weiter stieg. Weiter

zeigten sie, dass bei PSA-implizierenden Screeningprogrammen mit vierjährigem Intervall, bei Männern von 55 bis 67 Jahren eine PC-Überdiagnose von 48% nachgewiesen werden konnte. Bei jährlichen PSA-implizierenden Vorsorgeuntersuchungen bei Männern im Alter von 55 bis 67 Jahren zeigte sich eine Überdetektion von 50%. Diese Studie empfiehlt Screening-Intervalle einschließlich einer PSA-Wert Bestimmung von mehr als einem Jahr, um die Gefahr einer Überdiagnose zu senken [37].

Es existieren keine internationalen Standards für eine PSA-Wert-Obergrenze zur PC-Früherkennung. Je nach Definition der PSA-Obergrenze resultiert ein mehr oder weniger großer Anteil an „falsch positiven“ bzw. „falsch negativen“ Testwerten [88]. Die meisten Testsysteme haben einen PSA-Normbereich bis $\leq 4,0$ ng/ml. Dieser Wert wird in den meisten Publikationen als PSA-Obergrenze genutzt. 80 bis 85% aller Männer liegen unter diesem Grenzwert [88]. PSA-Werte von 4,0 bis 10,0 ng/ml werden als Grauzone bzw. als für PC verdächtig angegeben, 10 bis 15% der Männer liegen in diesem Bereich [88]. Ein PSA-Wert $> 10,0$ ng/ml gilt als hochverdächtig für PC. 2 bis 5% aller Männer haben einen derartigen PSA-Wert [88]. Cooner et al. zeigten in ihrer Studie, dass der positive prädiktive Wert an einen PC zu erkranken bei einem PSA-Wert zwischen $> 4,0$ und $\leq 10,0$ ng/ml bei 25 bis 35% liegt und bei PSA-Werten $> 10,0$ ng/ml bei 50 bis 80% liegt [29, 35, 106]. PC-Patienten mit einem PSA-Wert $< 4,0$ ng/ml bei Diagnose haben in 90% der Fälle ein organbegrenzt PC. Bei PSA-Werten $> 10,0$ ng/ml sind nur noch 50% der Karzinome auf die Prostata begrenzt [79]. Andere Studien wie etwa die so genannte „Tirol Studie“, Österreich, verwenden den altersspezifischen PSA-Grenzwert nach Österling et al. [78], wobei dieser im Rahmen der „Tirol Studie“ bei 50 bis 75-jährigen Männern derart modifiziert wurde, dass auch PSA-Werte zwischen 4 und 6,5 ng/ml als auffällig definiert wurden [50]. In anderen Studien wie der von Babaian et al. wurde ein PSA-Wert von 2,5 ng/ml als oberer Grenzwert definiert [6].

Da nur organbegrenzte Prostatakarzinome kurativ therapiert werden können, ist für die weitere Prognose von zentraler Bedeutung, ob ein PC bei Diagnose noch auf das Organ begrenzt ist [88].

Die deutsche Gesellschaft für Urologie, die American Urological Association und die American Cancer Society empfehlen eine jährliche Vorsorgeuntersuchung aller gesunden Männer mit digito-rektaler Untersuchung und PSA-Wert Bestimmung ab einem Alter von 45 Jahren [107], ab einem Alter von 40 Jahren [4] bzw. ab einem

Alter von 50 Jahren [1]. In Deutschland ist die PSA-Wert Bestimmung aktuell nicht als Screening Parameter bei der Krebsvorsorge der gesetzlichen Krankenversicherungen vorgesehen, obwohl der Deutsche Bundesrat in seinem Beschluss vom 14.03.2003 die Kostenübernahme von PSA-Wert Bestimmungen durch die gesetzlichen Krankenversicherungen vorschlägt [18]. Der PSA-Wert wird in der Regel als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) auf Patientenwunsch bestimmt. Aktuell liegen die Kosten für die PSA-Wert Bestimmung abhängig vom jeweiligen Labor und verwendeten Testsystem bei etwa 20€ plus etwa 5€ für die Blutentnahme. Auch in anderen europäischen Staaten wie etwa Österreich und Großbritannien wird die PSA-Wert Bestimmung zur PC-Vorsorge von den staatlichen Gesundheitssystemen abgelehnt. Bei prostatogenen Beschwerden kann der PSA-Wert in Deutschland als Kassenleistung bestimmt werden.

Die Sicherung der pathologischen Diagnose Prostatakarzinom erfolgt bei suspekten Befunden der vorausgegangenen DRU der Prostata und/oder suspekten PSA-Werten mit Hilfe einer Prostatabiopsie. Diese Stanzbiopsie wird in der Regel transrektal, ultraschallgesteuert, in Lokalanästhesie und unter antibiotischen Schutz gewonnen [28]. Bei Erstbiopsie sollten 10 bis 12 Biopsien inkl. lateraler Proben entnommen werden, da die früher empfohlene Sextantenbiopsie [98] vor allem bei großen Drüsen (> 50g) eine niedrigere Sensitivität und Detektionsrate aufweist [3, 109].

In der Literatur wird seit Jahren diskutiert, welche Parameter bei PC Vorsorgeuntersuchungen bestimmt werden sollten, ob PC-Screening flächendeckend oder auf bestimmte Risikogruppen eingeschränkt durchgeführt werden sollte oder ob durch die diversen Screening-Strategien die prostatakarzinom-spezifische Mortalität gesenkt werden kann. So wurden etwa von Luboldt et al. [62] 2001 und Narod et al. [73] 1995 Studien durchgeführt, bei denen sowohl ein DRU durchgeführt als auch der PSA-Wert bestimmt wurde. Zeigte einer der beiden Parameter einen für PC suspekten Befund, wurde zur weiteren Abklärung und Diagnosesicherung eine Prostatabiopsie entnommen. In diesen Studien lag die PC-Detektionsrate zwischen 2,3 und 4,1% [62, 73]. In anderen Studien wurde als primäre Diagnostik nur eine PSA-Wert-Bestimmung und nur bei suspekten Werten eine DRU der Prostata durchgeführt [5, 15, 26, 50]. In der aufgeführten Literatur lag die PC Detektionsrate zwischen 1,2 und 2,6%. In all diesen Studien wurden die PC-

Vorsorgeuntersuchungen an einem unselektionierten Kollektiv ab einem Alter von 45 Jahren [50], 50 Jahren [5, 15, 26] oder 55 Jahren [5] durchgeführt.

Um eine eventuell erhöhte PC Detektionsrate in der Risikogruppe mit „familiärer Disposition“ zu untersuchen, wurden sowohl retrospektive als auch prospektive Studien durchgeführt. Diese Studien wurden gehäuft in skandinavischen Ländern inszeniert, da diese Länder über ein nationales Krebsregister verfügen. In ihrer retrospektiven Studie von 2002 zeigten Hemminki et al. [44, 45] bei der Auswertung von über 180.000 Vätern und 3.710 Söhnen mit PC, dass Angehörige mit einem Bruder, der in einem Alter von unter 55 Jahren an einem PC erkrankt ist oder war, oder Angehörige, bei denen sowohl ein Bruder als auch der Vater unabhängig vom Alter an PC erkrankt sind oder waren, wegen ihres erhöhten RR mit 3,75 (95%CI, 2.73-4.95) bzw. 9,44 (95%CI, 5.76-14.03) selbst an PC zu erkranken, regelmäßig an Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen sollten. Grönberg et al. [43] zeigten in ihrer Studie nach Auswertung der nationalen schwedischen Krebsdatenbank, dass Angehörige mit mindestens zwei erst- oder zweitgradig an PC erkrankten Verwandten, ein erhöhtes Risiko haben, selbst vor dem 70. Lebensjahr an einem PC zu erkranken. Daher wird auch in dieser Studie die Empfehlung gegeben, dass bei derartiger Risikokonstellation eine regelmäßige PC Vorsorgeuntersuchung durchgeführt werden sollte.

Die Ergebnisse dieser Studien zeigen außerdem, dass Verwandte von jung (vor dem 55. Lebensjahr) an PC erkrankten Patienten und solche mit mehreren an PC erkrankten Patienten innerhalb einer Familie ein erhöhtes Risiko haben, selbst an einem PC zu erkranken.

In einer der wenigen prospektiven, randomisierten Screeninguntersuchungs-Studien an Risikokollektiven zeigte Matikainen et al. [66] bei erstgradigen Verwandten in PC-Familien in einer Querschnittsstudie, dass durch ein alleiniges altersspezifisches PSA-Screening, ein PC mit einer Rate von 3,3% neu detektiert werden konnte. Im Jahre 1992 führte die Studiengruppe um McWorther et al. [67] bei 34 erstgradigen Verwandten von an PC erkrankten Brüderpaaren eine PC-Vorsorgeuntersuchung durch. Diese Untersuchung bestand aus einer DRU, einer TRUS und einer PSA-Wert-Bestimmung sowie einer Quadranten- bzw. Sextanten-Biopsie der Prostata (abhängig von der Prostatagröße). In diesem kleinen und hochselektierten Probandenkollektiv lag die PC Detektionsrate bei 24%. Dieses Ergebnis wird in der Studie von Canby-Hagino et al. [19] bestätigt. Dabei wurde bei einem ähnlich

hochselektierten Kollektiv von 87 Probanden mit positiver Familienanamnese, unauffälliger DRU und unauffälligem PSA-Wert eine Prostatabiopsie entnommen. Nach der histopathologischen Auswertung dieser Biopsien ergab sich eine PC-Detektionsrate von 25,3% für dieses Kollektiv.

Valeri et al. [111] führten bei Verwandten ersten Grades von sporadisch und familiär betroffenen PC-Patienten eine PC-Vorsorgeuntersuchung durch. In beiden Gruppen ergab sich unabhängig vom Status (sporadisch/familiär) eine PC-Detektionsrate von 4,5%. Auffällig war jedoch, dass die Frühmanifestation (vor dem 65. Lebensjahr) eines PC bei einem Patienten für dessen Verwandte ersten Grades einen signifikanten Risikofaktor darstellte.

Seit den 1990er Jahren wird im Rahmen der „Tirol Studie“, Österreich, eine der größten PSA-Screeningsstudien Europas durchgeführt, um die Frage nach PSA-implizierenden Screening-Strategien zu beantworten, die eine Prostatakarzinom spezifische Mortalität senken sollten [9, 50, 84]. Im österreichischen Bundesland Tirol wurde allen Männern zwischen 45 und 75 Jahren eine kostenlose PSA-Wert-Bestimmung angeboten. In dieser Studie wurde anamnestisch keine Familienanamnese durchgeführt. Nach Auswertung der Ergebnisse zeigte sich, verglichen mit den anderen österreichischen Bundesländern, die kein kostenloses PSA-Screening anboten, eine deutlich geringere PC spezifische Mortalität, wobei die Gesamtmortalität jedoch konstant blieb. Diese Studien wurden jedoch nicht randomisiert durchgeführt, sodass unklar bleibt, ob es sich um einen spezifischen Screeningeffekt handelt oder ob andere Gründe zugrunde liegen, wie etwa regionale Unterschiede oder eine veränderte Therapie. Labrie et al. zeigten in ihrer randomisierten Studie (2004), mit 46.486 teilnehmenden Männern zwischen 45 und 80 Jahren in der Provinz Quebec Kanada, dass durch eine PSA implizierende Vorsorgeuntersuchung die PC spezifische Mortalität um 62% gesenkt werden konnte [60]. Auch in der finnischen Studie von Makinen et al. mit 20.716 Probanden wurde die Wirksamkeit einer alleinigen PSA-Wert Bestimmung zur PC-Vorsorge postuliert [63]. In diesen beiden Studien wurde ebenfalls auf eine Familienanamnese der untersuchten Probanden verzichtet [60, 63].

Um den Nutzen von Screeninguntersuchungen zu evaluieren, wurden im März 2009 gleichzeitig im New England Journal of Medicine die ersten Ergebnisse von zwei großen randomisierten Studien publiziert [2, 93].

Im Rahmen der randomisierten „European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)“, ein europäisches Forschungsprojekt von sieben kooperierenden europäischen Staaten, wurden 182.000 Probanden im Alter von 50 bis 74 Jahren in einem Zeitraum von 9 Jahren untersucht. Ziel dieser von der europäischen Union unterstützten Studie war es, eine abschließende Antwort auf die Frage zu finden, ob und in welchem Umfang PC-Screening-Programme die Mortalität reduzieren können und welche Programme der Gesetzgeber anbieten sollte [93]. Die ERSPC kommt in ihrer ersten aktuellen Publikation zu dem Zwischenergebnis, dass durch eine PSA-gestützte PC-Vorsorgeuntersuchung gesunder Männer die Mortalität signifikant um 20% verglichen mit einer nicht PSA-gescreenten Kontrollgruppe gesenkt werden konnte, jedoch erhöht sich das Risiko einer PC-Überdiagnose [93]. Bei weiterer Analyse des tatsächlichen Screeningverhaltens der Probanden in beiden Studiengruppen ließ sich eine weitere Reduktion der PC-Mortalität auf 28% nachweisen [93]. In dieser europäischen Studie waren zur Vermeidung eines prostatakarzinombedingten Todesfalles 1410 Männer nötig, bei denen der PSA-Wert bestimmt wurde sowie 48 Probanden, bei denen ein PC therapiert wurde [93]. Aufgrund dieses großen ökonomischen Aufwandes, der nötig ist um einen PC-bedingten Todesfall zu verhindern, raten sowohl die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) [33], als auch die American Urological Association (AUA) [7] als auch die Urological Society of Australia and New Zealand (USANZ) [108] und die Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) [36] in ihren Stellungnahmen vom März 2009 von einem uneingeschränkten flächendeckenden PSA-Screening ab. Diese empfehlen ein risikoorientiertes PSA-Screening und warten auf weitere Forschungsergebnisse aus dieser europäischen Gemeinschaftsstudie.

An dem vom National Cancer Institute der USA durchgeführten Forschungsprojekt „The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial“ nahmen im Zeitraum von 1993 bis 2001 76.693 Männer teil, die randomisiert in einen „Screening-Arm“ und einen „Kontrollarm“ eingeteilt wurden [2]. Den Probanden im „Screening-Arm“ wurde eine jährliche PSA-Testung empfohlen, den Probanden im „Kontrollarm“ wurde von einer derartigen Untersuchung abgeraten. Männer mit bekanntem PC waren von der Studie ausgeschlossen. Ziel der Studie war es, Erkenntnisse über den Nutzen von Krebs-Früherkennungsuntersuchungen allgemein und im speziellen für das PC zu gewinnen [2]. In der ersten aktuellen Publikation

nach sieben Jahren – der geplante Untersuchungszeitraum lag bei zehn Jahren – zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der PC-bedingten Mortalität zwischen beiden Studiengruppen [2]. Für die Interpretation dieser Ergebnisse ist es entscheidend zu wissen, dass aufgrund der weiten Verbreitung der PSA-Wert Bestimmung in den USA, über 34% aller Studienteilnehmer vor der Teilnahme an der Studie schon einmal einen PSA-Wert bestimmen lassen hatten und weitere etwa 10% den PSA-Wert bereits mehrfach bestimmen lassen hatten. Somit stellen diese 44% „vorgetestete Studienteilnehmer ein Kollektiv mit geringeren PC-Risiko dar [2, 103]. Auch bei dieser Studie fehlen noch abschließende Ergebnisse. Diese können erst erbracht werden, wenn bei allen lebenden Studienteilnehmern eine Mindestnachbeobachtungszeit von 13 Jahren gegeben ist [2]. Jedoch gehen die Empfehlungen der DGU, AUA, USANZ und DKG, basierend auf die Betrachtung der Ergebnisse der amerikanischen PLCO-Studie, in die gleiche Richtung, wie bei Beurteilung der Ergebnisse der europäischen ERSPC Studie [4, 33, 36, 108].

1.1 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Querschnittsstudie war es ein mögliches erhöhtes Prostatakarzinomerkrankungsrisiko für anamnestisch nicht an PC erkrankte Männer abhängig von der Anzahl der an PC erkrankten Verwandten in einer Familie zu evaluieren. Ein erhöhtes Prostatakarzinomerkrankungsrisiko abhängig von der familiären Disposition wurde bereits in diversen skandinavischen und US-amerikanischen Studien gezeigt und sollte nun für ein deutsches Kollektiv bestätigt werden. An einem großen Patientenkollektiv aus zahlreichen medizinischen Einrichtungen in ganz Deutschland sollte das individuelle Prostatakarzinomrisiko für anamnestisch gesunde Verwandte ersten Grades (Brüder), in einem Alter von 40 bis 75 Jahren, bei vorhandener oder fehlender familiärer Disposition im Rahmen einer urologischen Vorsorgeuntersuchung geprüft werden. Dazu wurden die teilnehmenden Brüder anhand ihres PC-Erkrankungsrisiko, abhängig von der Anzahl der Betroffenen in einer Familie, in drei Hauptgruppen („nicht betroffen“, „sporadisch“, „positive Familienanamnese“) sowie die Gruppe „positive Familienanamnese“ in zwei Untergruppen („familiär“ und „hereditär“) eingeteilt und die bei Vorsorge erhobenen Parameter PSA-Wert, DRU, TRUS und ggf. Biopsieergebnis analysiert.

In der vorliegenden Studie sollten die Anzahl der bei Vorsorge erhobenen Parameter (DRU und/oder PSA-Wert) und wie viele dieser Parameter einen für PC „suspekten“ Befund aufwiesen, dargestellt werden. Des Weiteren sollte analysiert werden, wie viele der Probanden mit „suspekten“ Vorsorgeparametern (DRU und/oder PSA-Wert) biopsiert wurden, wie viele Prostatakarzinome durch diese Biopsie detektiert wurden und welche der erhobenen Parameter zur Diagnose beigetragen hatte. Weiter sollten das individuelle PC-Erkrankungsrisiko abhängig vom familiären Status („nicht betroffen“, „sporadisch“, „positive Familienanamnese“, „familiär“ und „hereditär“) analysiert sowie evaluiert werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem familiären Status des Probanden und dem Anteil an „suspekten“ Befunden (DRU und/oder PSA-Wert) besteht. Ein anderes Ziel der vorliegenden Querschnittsstudie war es, die PC-Detektionsrate in den verschiedenen Vorsorgegruppen („nicht betroffen“, „sporadisch“, „positive Familienanamnese“ sowie „familiär“ und „hereditär“) zu ermitteln. Auch sollte das Alter der Probanden als Risikofaktor für PC analysiert werden und ein möglicher Zusammenhang des Alters der Probanden bei Vorsorge mit den erhobenen Untersuchungsbefunden (PSA-Wert und DRU) geprüft werden. Die Ergebnisse dieser Querschnittsstudie wurden mit anderen nationalen und internationalen Veröffentlichungen verglichen und in einen Zusammenhang gestellt. Es sollte evaluiert werden, welche Vorsorgeparameter zur Detektion eines Prostatakarzinoms beigetragen haben und ob daraus Rückschlüsse auf eine gezieltere bzw. umfassendere Vorsorge, als von den gesetzlichen Krankenkassen angeboten, gezogen werden können.

2 Material und Methodik

2.1 Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“

Von 1993 bis Oktober 2006 wurde an der Urologischen Klinik des Universitätsklinikums Ulm das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ durchgeführt. Seit Oktober 2006 wird das Forschungsprojekt an der Urologischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München weitergeführt. Ursprüngliches Ziel dieses Projektes war es, Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese zu erfassen und den Anteil an Patienten mit positiver Familienanamnese in Verhältnis zu allen PC-Patienten in Deutschland zu evaluieren. Seither wurde das Forschungsprojekt auf zahlreiche weitere Fragestellungen und Patientengruppen mit Prostatakarzinom ausgeweitet. Deutschlandweit wurden im Rahmen dieses Forschungsprojektes mit Hilfe urologischer Fachkliniken, niedergelassener Urologen, niedergelassener Allgemeinmediziner und Rehabilitationskliniken insgesamt 32.000 Patienten mit der Diagnose Prostatakarzinom erfasst.

2.2 Das Kollektiv

2.2.1 Patientenrekrutierung mittels Ersterhebungsbogen

Um die an PC erkrankten Patienten zur Teilnahme an unserer Studie zu motivieren, wurde diesen von Mitarbeitern unseres Projektes ein Ersterhebungsbogen und eine Patienteninformation zugesandt bzw. direkt von den kooperierenden Kolleginnen und Kollegen ausgehändigt. Die dabei erhobenen Daten wurden ausschließlich freiwillig angegeben.

Mittels dieses Ersterhebungsbogens wurden folgende Daten erfasst:

- Vor- und Nachname
- Geburtsdatum
- Adresse
- Behandelnde Klinik bzw. behandelnder Urologe

- Datum der Erstdiagnose (anhand dessen konnte mit Hilfe des Geburtsdatum das Diagnosealter errechnet werden)
- Art der therapeutischen Maßnahme
 - Prostataentfernung
 - Strahlentherapie
 - Hormonentzug
 - Hobelung
 - Chemotherapie
 - Keine Therapie
 - Sonstige Therapie
- Erste orientierende Familienanamnese
 - familiäre Prädispositionen für PC (Großvater, Vater, Bruder, Onkel, andere Familienmitglieder mit PC und deren Diagnosejahr)
 - Weitere maligne Tumore beim Patienten selbst oder bei Angehörigen (Art des malignen Tumors, Grad der Verwandtschaft und Angabe, ob lebend oder verstorben)
 - Geburts- und gegebenenfalls Sterbedaten in Jahren von Vater, Brüdern und Schwestern
 - Anzahl väterlicher und mütterlicher Cousins und Onkel

Der mittels dieses Ersterhebungsbogens rekrutierte Patient wurde als sog. „Indexpatient“ definiert.

2.2.2 Gruppeneinteilung der Indexpatienten

Um später einer gezielten Risikoanalyse für anamnestisch nicht erkrankte Verwandte ersten Grades nachgehen zu können, wurden die Indexpatienten anhand der Angaben im Ersterhebungsbogen gemäß ihres Familienstatus in zwei Gruppen eingeteilt. Bei fehlender positiver Familienanamnese wurde den Patienten der Status „sporadisch“, d.h. insgesamt ein PC-Fall pro Familie, zugeteilt. Den Patienten mit mindestens einem weiteren anamnestisch gesicherten PC-Fall in der Familie wurde der Status „positive Familienanamnese“, d.h. insgesamt zwei oder mehr PC-Fälle pro Familie, zugeteilt.

Aus diesen Zuteilungen ergaben sich folgende Gruppen:

- „sporadisch“ betroffene Patienten
- „positive Familienanamnese“ der betroffenen Patienten

2.2.3 Kontaktaufnahme zu anamnestisch nicht betroffenen Brüdern der Indexpatienten

Die schriftliche Kontaktaufnahme zu den Probanden erfolgte über den Indexpatienten. Dazu wurde den Indexpatienten, die mindestens einen weiteren lebenden Bruder im Alter von 40 bis 75 Jahren und ihre Einwilligung zur Mitarbeit gegeben haben, ein Adresserhebungsbogen zugesandt. Um den Rücklauf der Adresserhebungsbogen zu steigern, wurde die Probandeninformation „Prostatakrebs“ beigelegt. Diese informierte die Angehörigen der Indexpatienten über die zum familiären Prostatakarzinom in Deutschland gewonnenen Erkenntnisse und das in verschiedenen Studien bei anderen Populationen belegte, erhöhte PC-Erkrankungsrisiko abhängig von der Anzahl der an PC erkrankten Angehörigen.

Im Adresserhebungsbogen wurden folgende Daten aller lebenden Brüder erfragt:

- bekanntes Prostatakarzinom
- Vor- und Nachname
- Geburtsdatum
- Adresse
- Telefonnummer
- Erlaubnis um persönlichen Kontakt

Angehörige, bei denen ein Einverständnis zur Kontaktaufnahme vorlag, wurden in einem weiteren Schritt gesondert kontaktiert und um eine schriftliche Datenschutz- und Einwilligungserklärung gebeten (siehe 2.6). Dabei wurden diesen Probanden ein Vorsorgefragebogen und die Probandeninformation „Prostatakrebs“ zugesandt (siehe 2.3.1).

2.2.4 Gruppeneinteilung der Probanden nach familiärem Status

Die Probanden wurden analog der Einteilung ihrer Indexpatienten nach dem familiären Status in die Gruppen („familiär“ und „sporadisch“) eingeteilt. Somit entsprach der familiäre Status der Indexpatienten dem Status der untersuchten Probanden.

Um das individuelle Erkrankungsrisiko für PC einschätzen zu können, wurde den Männern mit positiver Familienanamnese (Probanden) zusätzlich ein Kontrollkollektiv mit anamnestisch gesunden Männern ohne positive Familienanamnese (Kontrolle) gegenübergestellt. Dieser Kontrollgruppe wurde der Status „nicht betroffen“ zugewiesen.

Daraus ergab sich für die Probanden anhand des familiären Status der Indexpatienten folgende Einteilung in drei Haupt- und zwei Untergruppen:

- Hauptgruppe 1 : „nicht betroffen“
(anamnestisch gesunder Mann ohne PC-Familienanamnese)
- Hauptgruppe 2 : „sporadisch“
(ein an PC erkrankter Bruder, kein weiteres PC in der Familie)
- Hauptgruppe 3 : „positive Familienanamnese“
(ein an PC erkrankter Bruder und mindestens ein weiteres PC in der Familie)
 - Untergruppe 3a : „familiär“
(nach Cussenot et al. 2003 [32], mindestens zwei an PC erkrankte Verwandte 1. oder 2. Grades innerhalb einer Familie)
 - Untergruppe 3b : „hereditär“
(nach Carter et al. 1993 [21], PC in einer Familie bei mindestens drei Verwandten 1. Grades oder in drei aufeinander folgenden Generationen oder das Erkrankungsalter bei zwei Brüdern bei < 55 Jahren)

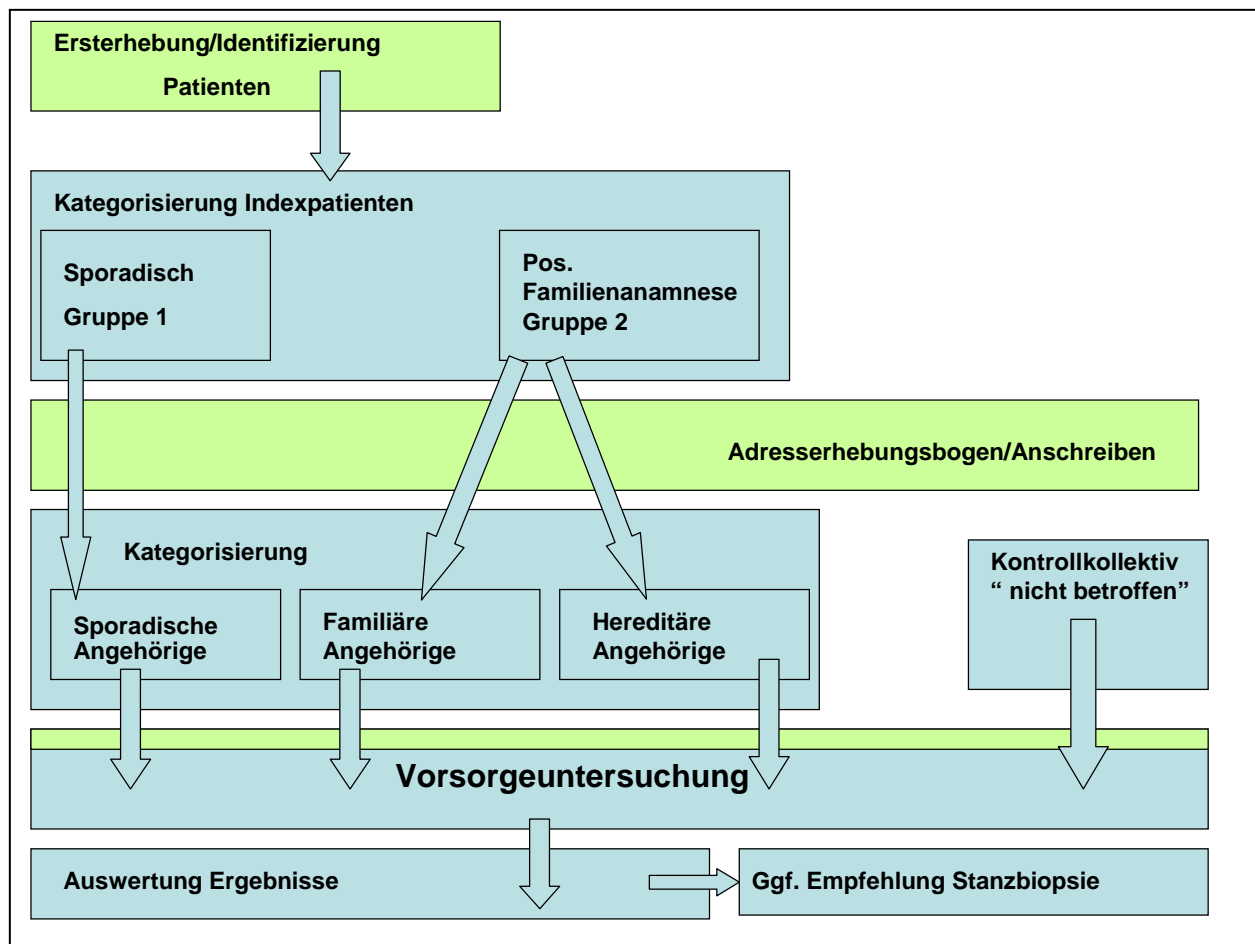


Abb. 1: Vorgehen bei der Identifizierung, Kategorisierung, Rekrutierung und Untersuchung der Probanden

2.3 Vorsorgeuntersuchung der Probanden

Den Probanden wurde eine Vorsorgeuntersuchung empfohlen, falls die letzte Untersuchung mehr als sechs Monate zurücklag. Waren seit der letzten Vorsorgeuntersuchung weniger als sechs Monate vergangen, baten wir um eine Zusendung der Ergebnisse.

2.3.1 Der Vorsorgebogen

Die Probanden wurden ersucht, eine Vorsorgeuntersuchung bei ihrem heimatnahen Urologen oder in einer ambulanten urologischen Einrichtung vornehmen zu lassen. Die Untersucher wurden um eine Überlassung der Vorsorgeuntersuchungsergebnisse gebeten. Diese Ergebnisse sollten in einen von

unserer Projektgruppe konzipierten, standardisierten „Vorsorgebogen“ eingetragen werden.

Für die Probanden und Kontrollen wurde ein identischer Vorsorgebogen verschickt, der in zwei Teile gegliedert war (siehe 2.4.1.1 und 2.4.1.2). Um die Wahrscheinlichkeit einer Rücksendung und damit die Erfassung aller Vorsorgegedaten erhöhen zu können, wurde jedem verschickten Vorsorgebogen ein frankierter Rückumschlag beigelegt.

Wenn innerhalb von 12 Monaten nach unserem Anschreiben an die Probanden und die Kontrollgruppe keine Reaktion erfolgte, gingen wir von einer Nichtteilnahme an unserem Projekt bzw. dem Vorsorgeprogramm aus.

2.3.1.1 Angaben des untersuchten Probanden

In diesem Teil des Vorsorgebogens wurden die Kontaktdaten der jeweiligen Probanden bzw. Kontrollen abgefragt. Dazu wurden von Mitarbeitern unseres Projektes Name, Vorname, Geburtsdatum und die Adresse der Probanden in den zugesandten Vorsorgefragenbogen gedruckt. Diese Angaben sollten von den Probanden auf Richtigkeit überprüft werden. Zusätzlich wurden die Probanden gebeten, ihre Telefonnummer und die Anzahl an PC erkrankter Angehöriger anzugeben.

2.3.1.2 Angaben des untersuchenden Arztes

Im zweiten Teil des Vorsorgefragebogens wurde der behandelnde Urologe gebeten, einen Praxisstempel oder seinen Namen mit Praxisadresse in den Vorsorgebogen einzutragen sowie das Datum der Prostatakarzinom-Vorsorgeuntersuchung anzugeben.

Neben diesen Formalien baten wir den Untersucher folgende Parameter in den im Rahmen der vorliegenden Studie konzipierten Vorsorgefragebogen einzutragen:

1. Digito-retakale Untersuchung

Der untersuchende Arzt konnte bei der DRU das Volumen der Prostata in ml eintragen sowie eine Beurteilung des Ergebnisses der DRU mittels Ankreuzen einer der folgenden Antwortmöglichkeiten abgeben:

- normal
- benigne Prostatahyperplasie (BPH)
- suspekt

2. Trans-rektaler Ultraschall

Die Ergebnisse des TRUS konnten ebenfalls durch Ankreuzen einer der drei folgenden Antwortmöglichkeiten in den Vorsorgefragebogen eingetragen werden:

- nicht durchgeführt
- unauffällig
- suspekt

3. Prostataspezifisches Antigen

Bei den PSA-Werten baten wir den Untersucher sowohl den Gesamt-PSA-Wert in ng/ml als auch den freien PSA-Wert in ng/ml anzugeben.

4. Stanzbiopsie

Als nächster Punkt wurde die Prostatastanzbiopsie im Vorsorgebogen abgefragt. Dabei wurde der Untersucher gebeten, mittels Ankreuzen folgende Möglichkeiten auszuwählen und bei durchgeführter Biopsie eine Kopie des histologischen Befundes beizulegen:

- nicht durchgeführt
- unauffällig
- Prostatakarzinom

5. Beurteilung der Vorsorgeuntersuchung

Abschließend wurde der untersuchende Urologe um eine Beurteilung der Prostatavorsorgeuntersuchung gebeten. Dabei konnte er aus folgenden Antwortmöglichkeiten durch Ankreuzen auswählen:

- unauffälliges Untersuchungsergebnis
- karzinomverdächtig, kontrollbedürftig
- histologisch gesichertes Prostatakarzinom

2.3.2 Die Patienteninformation „Prostatakrebs“

die Urologische Klinik der Technischen Universität München führt seit mehreren Jahren ein Forschungsprojekt zu dem Thema „Familiäres Prostatakarzinom“ durch, an dem auch Ihr Bruder teilnimmt. Dieser hat uns mit Ihrer Zustimmung, Ihre Adresse zukommen lassen.

Familiäres Prostatakarzinom bedeutet, dass innerhalb einer Familie Prostatakrebs gehäuft vorkommt. Unser Ziel ist es einerseits genetische Ursachen des Prostatakrebses näher zu erforschen, andererseits möchten wir das Risiko für gesunde Angehörige besser abschätzen können.

Prostatakrebs ist in Deutschland die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Jährliche werden in Deutschland 46.000 Neu-Erkrankungen entdeckt. Schätzungsweise 8-10% aller Männer (8-10 von 100) erkranken im Laufe ihres Lebens an Prostatakrebs. Allerdings werden nur 2-3 dieser Patienten an der Erkrankung verstreben, da Prostatakrebs in der Regel sehr langsam wächst.

Als wichtigste Risikofaktoren für Prostatakrebs sind ein hohes Alter und eine familiäre Prädisposition (Prostatakrebs bei Familienangehörigen) bekannt. Es konnte nachgewiesen werden, dass etwa jeder zehnte Tumor auf eine solche erbliche Veranlagung, mütterlicherseits wie väterlicherseits zurückgeht.

Wir möchten Sie bitten, in den nächsten Wochen eine Vorsorgeuntersuchung bei einem Urologen durchführen zu lassen. Dies ist nicht nur für unsere Forschung von Bedeutung, sondern liegt auch in Ihrem Interesse.

Um Prostatakrebs zu diagnostizieren, wird der Urologe die Prostata abtasten und einen Bluttest (sog. PSA-Wert = Prostata Spezifisches Antigen) durchführen. Derzeit werden die Kosten des PSA-Testes nicht von den gesetzlichen Krankenkassen

übernommen, außer es zeigt sich im Rahmen dieser Untersuchung ein erhöhter Wert. Die Kosten zur Bestimmung des PSA-Wertes liegen zwischen 20€ und 35 €. Leider ist es uns nicht möglich diesen Betrag für Sie zu übernehmen.

Ein erhöhter PSA-Wert (Prostata Spezifisches Antigen) kann das Vorliegen von Prostatakrebs anzeigen, noch bevor der Betroffene Beschwerden wahrnimmt und auch wenn die Tastuntersuchung der Prostata noch unauffällig ist. Wird bei 1000 Männern das PSA bestimmt wird, zeigt sich bei etwa 100 ein erhöhter Wert. In den meisten Fällen wird man nun neben dem Abtasten der Prostata, eine trans-rektale Ultraschalluntersuchung und eine Gewebeprobe der Prostata empfehlen. Dies wird in örtlicher Betäubung über den Enddarm durchgeführt. Dabei wird jedoch nur bei 30 dieser Männer tatsächlich Prostatakrebs nachgewiesen. Bei 70 Männern war der PSA-Test „falsch positiv“, d.h. die Erhöhung des PSA-Wertes ist durch einen anderen Umstand bedingt (z.B. gutartige Prostatavergrößerung).

Die gängigen Behandlungsmöglichkeiten des Prostatakrebses beinhalten Operation, Bestrahlung und Hormontherapie.

Ob eine generelle Prostatavorsorgeuntersuchung Vorteile für die Patienten bringt ist wissenschaftlich noch nicht endgültig belegt. Wir wissen jedoch, dass Prostatakrebs, der im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung entdeckt wurde, eher geheilt werden kann, da das Erkrankungsstadium in der Regel nicht so weit fortgeschritten ist. Daher stehen wir Vorsorgeuntersuchungen ab dem 50. Lebensjahr positiv gegenüber. Patienten, die Angehörige mit Prostatakrebs haben, sollten bereits ab dem 40. Lebensjahr zur Vorsorge gehen. Wir erachten es für wichtig, dass die Vorsorgeuntersuchungen regelmäßig durchgeführt werden. Wir empfehlen eine jährliche Kontrolle.

Unsere Forschungsgruppe möchte herausfinden, bei welchen Patienten das Risiko so hoch ist, dass engmaschige urologische Untersuchungen erforderlich sind. Hierzu benötigen wir Ihre Hilfe.

2.3.3 Die Vorsorgeparameter

Aufgrund der geringen TRUS-Fallzahlen (siehe 2.4.2.3), wurde dieser Vorsorgeparameter bei der nachfolgenden Auswertung bzw. Klassifizierung der Vorsorgeparameter nicht weiter berücksichtigt.

Die übrigen beiden Untersuchungsparameter, PSA (siehe 2.4.2.1) und DRU (siehe 2.4.2.2), wurden jeweils in „unauffällig“ und „suspekt“ unterteilt.

2.3.3.1 Das prostataspezifische Antigen

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist eine serinspezifische Protease mit einer Molekülgröße von 30.000 Dalton. Es wird fast ausschließlich von Epithelzellen der Prostata gebildet und ist in hohen Konzentrationen im Seminalplasma enthalten (bis zu 3 mg/ml). Das PSA dient der Verflüssigung des Samens bei der Ejakulation und tritt in geringen Mengen über die in der Prostata gelegenen Blutgefäße in den allgemeinen Blutkreislauf über. Die Expression des PSA wird durch Androgene gesteuert. Der PSA-Wert wird aus Blutserum mittels Radio- oder Enzymimmunoassay bestimmt. Ursachen für eine erhöhte Serumkonzentration können ein Prostatakarzinom, eine Prostatitis oder auch eine benigne Prostatahyperplasie sein. Auch andere Ereignisse, wie etwa körperliche Anstrengung, Geschlechtsverkehr, Druck auf die Prostata wie etwa beim Fahrradfahren oder die digito-rektale Untersuchung selbst, können zu erhöhten Werten führen und sollten daher vor einer Blutentnahme vermieden werden. Der PSA-Wert spielt eine wichtige Rolle in der Früherkennung und Nachsorge des Prostatakarzinoms.

In der Literatur existiert bisher kein international anerkannter Standard für einheitliche PSA-Grenzwerte bzw. eine einheitliche PSA-Wert Obergrenze, ab dem aufgrund des Karzinomverdachtes eine Prostatabiopsie durchgeführt werden sollte. Ein unterhalb vom Labor meist angegebenen Grenzwerte von $< 4,0$ ng/ml liegender PSA-Wert schließt ein PC nicht aus, die Wahrscheinlichkeit eines Karzinoms steigt jedoch mit der Höhe des PSA-Wertes. In der vorliegenden Studie wurden die PSA-Werte nach folgendem gängigen Schema eingeteilt:

- unauffälliger PSA-Wert : $\leq 4,0$ ng/ml
- verdächtiger PSA-Wert : $> 4,0$ ng/ml und $\leq 10,0$ ng/ml
- hochverdächtiger PSA-Wert : $> 10,0$ ng/ml

Grundlage für diese Einteilung war die Studie von Cooner et al. [29], die zeigte, dass der positive prädiktive Wert an einem PC zu erkranken bei PSA-Werten zwischen $> 4,0$ und $\leq 10,0$ ng/ml bei 25 bis 35% und bei Werten $> 10,0$ ng/ml bei 50 bis 80% liegt. In der weiteren Auswertung der bei Vorsorge bestimmten PSA-Werte wurden die verdächtigen PSA-Werte (zwischen $> 4,0$ ng/ml und $\leq 10,0$ ng/ml) und die hochverdächtigen PSA-Werte ($> 10,0$ ng/ml), einheitlich als „suspekter“ PSA-Wert eingeteilt.

Neben dieser Einteilung wurden die PSA-Werte in dieser Studie auch anhand der altersspezifischen PSA-Grenzwerte nach Oesterling et al., 1993, beurteilt [78].

Tab. 3: altersspezifischer PSA-Grenzwert in ng/ml nach Oesterling et al., 1993 [78]

Alter in Jahren	PSA* Blutserumwert in ng/ml
40 - 49 Jahre	2,5 ng/ml
50 - 59 Jahre	3,5 ng/ml
60 - 69 Jahre	4,5 ng/ml
70 - 79 Jahre	6,5 ng/ml

*Prostata-spezifisches Antigen

Dabei galten die PSA-Werte als „suspekt“, die in der jeweiligen Altersgruppe den altersspezifischen PSA-Grenzwert nach Oesterling et al. [78] überschritten.

2.3.3.2 Die digito-rektale Untersuchung

Die digito-rektale Untersuchung wurde unter Berücksichtigung der in der Literatur angegebenen Kriterien, wie etwa Konsistenz, Abgrenzbarkeit, Größe in Zentimetern und Verschieblichkeit der Prostata, durchgeführt. Bei fehlendem palpatorischem Hinweis auf eine pathologische Veränderung im Sinne eines Prostatakarzinoms konnte der behandelnde Arzt, in dem von uns zugeschickten Vorsorgebogen, aus den vorgegebenen Antwortmöglichkeiten zum Ankreuzen auswählen:

- digito-rektale Untersuchung „normal“
- benigne Prostatahyperplasie („BPH“)

Diesen Antwortmöglichkeiten wurde der Status „DRU unauffällig“ zugeordnet.

Im Gegensatz dazu wurde eine DRU als „suspekt“ gewertet, wenn es bei dieser Untersuchung nicht möglich war, pathologisch veränderte Regionen der Prostata als ein malignes Geschehen auszuschließen. In diesem Fall konnte vom behandelnden Arzt, in dem von uns zugeschickten Vorsorgebogen mit der vorgegebenen Antwortmöglichkeit zum Ankreuzen, DRU „suspekt“ ausgewählt werden. Der Befund der Tastuntersuchung wurde somit in folgende Kategorien eingeteilt:

- DRU „suspekt“
- DRU „unauffällig“

2.3.3.3 Der trans-rektale Ultraschall

Aufgrund der geringen Fallzahlen (bei 30,5% der Probanden durchgeführt) wurde der trans-rektale Ultraschall (TRUS) nicht als eigenständiger Vorsorgeparameter ausgewertet. Der TRUS ermöglicht eine deutlich bessere Beurteilung der Prostata, als die suprapubische Sonographie. Mit Hilfe der TRUS kann das Volumen der Prostata in Milliliter (ml) bestimmt werden. Regelmäßig liegt das Volumen im Schnitt zwischen 19 und 29 ml. Das bei der TRUS der Probanden bestimmte Volumen der Prostata konnte vom untersuchenden Arzt, in dem von uns zugeschickten Vorsorgebogen eingetragen werden, und wurde von uns zur Beurteilung des Gesamtprofils genutzt.

2.3.3.4 Beurteilung der Untersuchungsergebnisse

Eine erste Beurteilung der Untersuchungsergebnisse erfolgte durch den behandelnden Urologen. Dieser wurde gebeten, auf dem ihm vorgelegten Vorsorgefragebogen, eine der vordruckten Antwortmöglichkeiten anzukreuzen:

- unauffälliges Untersuchungsergebnis
- karzinomverdächtig, kontrollbedürftig
- histologisch gesichertes Prostatakarzinom

Eine weitere Beurteilung der Vorsorgeuntersuchungsergebnisse erfolgte im Rahmen dieser Studie. Diese gliedert sich wie folgt auf:

1. „Unauffälliger“ PSA-Wert und „unauffällige“ DRU = „unauffällige“ Vorsorge
2. „Suspekter“ PSA-Wert = „suspekte“ Vorsorge
3. „Suspekte“ DRU = „suspekte“ Vorsorge
4. „Suspekter“ PSA-Wert und „suspekte“ DRU = „suspekte“ Vorsorge

2.3.4 Die Prostatabiopsie

Die Prostatabiopsie dient zur Verifizierung eines Prostatakarzinomverdacht. Die Indikation zur Biopsie wurde durch den behandelnden Urologen gestellt. Bei folgenden „suspekten“ Untersuchungsbefundmöglichkeiten (siehe 2.3.2.4) wurde von den behandelnden Urologen meist eine Stanzbiopsie entnommen.

- „suspekter“ PSA-Wert
- „suspekte“ DRU
- „suspekte“ DRU und „suspekter“ PSA-Wert

Auch andere Parameter und Faktoren wie etwa die körperliche Konstitution u.ä. flossen in die Entscheidung ein, ob eine Biopsie der Prostata entnommen wurde. Diese weiteren Parameter und Faktoren wurden jedoch in dieser Studie nicht abgefragt und entziehen sich daher unserer Kenntnis.

Die Biopsien wurden histopathologisch ausgewertet und deren Ergebnisse dieser Studie zur Verfügung gestellt. Die Ergebnisse dieser mikroskopischen Untersuchungen wurden folgendermaßen kategorisiert:

- unauffällige Biopsie
- histologisch gesichertes Prostatakarzinom

Bei den Probanden mit diagnostiziertem Prostatakarzinom wurde dies mit folgenden Merkmalen in Zusammenhang gesetzt:

- „suspekte“ DRU
- „suspekter“ PSA-Wert
- „suspekte“ DRU und „suspekter“ PSA-Wert
- „suspekter“ PSA-Wert gemäß des altersspezifischen PSA-Grenzwertes nach Oesterling et al. [78]
- Alter bei Diagnose
- Unterteilung in die vier Altersgruppen (< 49 Jahre, 50 – 59 Jahre, 60 – 69 Jahre und > 70 Jahre)

2.4 Datenerfassung und -verarbeitung

Speziell für das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ wurde eine relationale 4.0 Access-Datenbank erstellt. In dieser wurden die gesammelten Daten der Patienten dokumentiert. Unvollständig ausgefüllte Fragebögen wurden als solche vermerkt und gingen nicht in unsere Auswertungen ein. Zur Auswertung der Daten wurde das Tabellenkalkulationsprogramm MS Excel 2000 sowie das Statistikprogramm SAS (Statistical Analysis System, Version 9.1) verwendet. Die Darstellung der Daten in Abbildungen und Tabellen wurde mit MS Excel 2000, MS Word 2000 und SPSS (Version 11.0) erstellt.

2.5 Statistik

Alle untersuchten Werte und Parameter wurden aus einer relationalen 4.0 Access-Datenbank abgefragt, anonymisiert und anschließend mit Hilfe des Statistikprogramms SAS (Statistical Analysis System, Version 9.1) ausgewertet.

Bei der statistischen Auswertung wurden für die Merkmale „PSA-Wert“, „Alter bei Vorsorge“ und „Altersverteilung der an PC erkrankten Probanden bei Diagnose“ folgende statistische Größen zu einen für die gesamte Studienpopulation, zum anderen für die Probanden bei gesichertem Prostatakarzinom und zuletzt auch unterteilt in die einzelnen Altersgruppen (< 49 Jahre, 50 - 59 Jahre, 60 - 69 Jahre und > 70 Jahre) für den Untersuchungszeitraum berechnet:

- absolute und relative Häufigkeit
- arithmetischer Mittelwert
- Median (M)
- Minimum (Min), Maximum (Max)
- Interquartilsbereich (IQR)

Für die Daten der Merkmale „DRU“, „Auffällige Vorsorgeuntersuchung“, „Biopsieentnahme“, „Biopsieergebnis“, „histologisch gesichertes Prostatakarzinom (PC)“ wurden die absolute und relative Häufigkeit sowohl für das gesamte Studienkollektiv als auch unterteilt in die einzelnen Altersgruppen (< 49 Jahre, 50 - 59 Jahre, 60 - 69 Jahre und > 70 Jahre) für den Untersuchungszeitraum errechnet.

Sämtliche Parameter wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Für alle nicht normalverteilte Parameter wurden der Median, der Durchschnitt sowie das 1. und 3. Quartil berechnet. Bei diesen erfolgte die Bestimmung signifikanter Unterschiede mit dem Mann-Whitney-U-Test, im Gegensatz zu den Normalverteilten, die mit dem Student-t-Test ausgewertet wurden. Signifikanzprüfungen erfolgten mit der mehrfaktoriellen, einfachen Varianzanalyse, dem Wilcoxon-Test.

Nach Spearman-Rho erfolgten Bestimmungen der Korrelationen mit Rangkorrelationskoeffizienten. Die erfassten qualitativen Merkmale und die relativen Ereignishäufigkeiten sämtlicher Parameter wurden mittels Crosstabulation und der Prüfgröße Chi-Quadrat PEARSON auf Signifikanz geprüft.

Die Bewertung der Signifikanz p wurde wie folgt durchgeführt:

- Nicht signifikant $p > 0,05$
- Signifikant $p < 0,05$
- Hoch signifikant $p < 0,01$

2.6 Datenschutzerklärung

Die Studienteilnehmer wurden über die ärztliche Schweigepflicht aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zu einer EDV-technischen Erfassung ihrer Daten.

3 Ergebnisse

3.1 Gruppeneinteilung der Probanden

An der vorliegenden Studie nahmen durch Rücksendung des ausgefüllten Vorsorgebogens insgesamt 1140 Probanden teil. Diese Probanden wurden anhand des familiären Status (siehe Definition Material und Methodik 2.2.4) in die drei Hauptgruppen „nicht betroffen“, „sporadisch“ und „positive Familienanamnese“ eingeteilt. Die Gruppe mit dem Status „positive Familienanamnese“ wurde weiter in zwei Untergruppen „familiär“ und „hereditär“ unterteilt. Die drei Hauptgruppen waren mit 397 Probanden in der Gruppe mit dem Status „nicht betroffen“, 385 Probanden in der Gruppe mit dem Status „sporadisch“ und 358 in der Gruppe mit dem Status „positive Familienanamnese“ ähnlich groß. Die beiden Untergruppen mit dem Status „familiär“ und „hereditär“ unterschieden sich hingegen mit 284 zu 74 Probanden in ihrer Größe. Abbildung (Abb.) 2 zeigt die Aufteilung der teilnehmenden Probanden gemäß ihrem familiären Status in die einzelnen Gruppen.

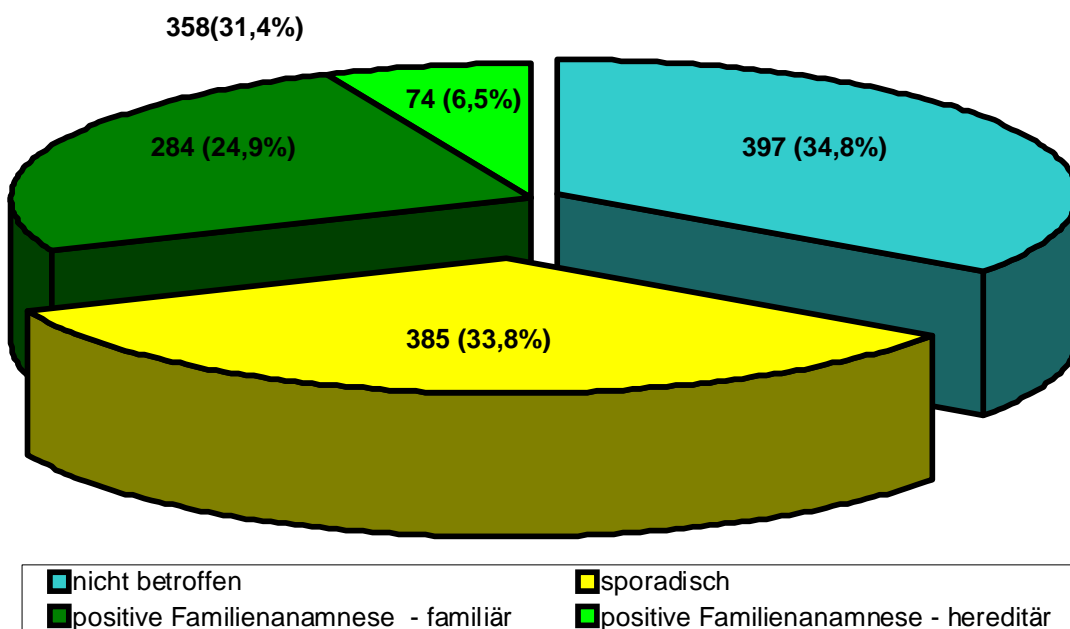


Abb. 2: Absolute (n) und relative (%) Häufigkeit der durch Rücksendung der Vorsorgefragebögen an der vorliegenden Studie teilnehmenden Probanden, unterteilt in die drei Hauptgruppen „nicht betroffen“, „sporadisch“ und „positive Familienanamnese“ mit den beiden Untergruppen „familiär“ und „hereditär“

3.2 Erhobene Parameter bei Prostatakarzinomvorsorge

In dieser Studie wurden der PSA-Wert und die DRU als Parameter der Prostatakarzinomvorsorge analysiert. Bei den insgesamt 1140 untersuchten Probanden wurden 963 PSA-Wert Bestimmungen und 883 DRUs durchgeführt. Bei 706 der Probanden wurde sowohl eine DRU als auch eine PSA-Wert-Bestimmung durchgeführt. In der Hauptgruppe mit dem Status „nicht betroffen“ wurden verglichen mit den anderen Haupt- und Untergruppen prozentual die wenigsten DRUs, PSA-Wert Bestimmungen und Bestimmungen beider Parameter zusammen durchgeführt (48,9% DRUs, 69,8% PSA-Wert Bestimmungen und 18,6% DRUs zusammen mit PSA-Wert Bestimmungen). In Tab. 4 wird eine Übersicht über die absoluten (n) und relativen Häufigkeiten (%) der bei der Prostatakarzinomvorsorgeuntersuchung erhobenen Parameter, anhand des Familienstatus in die jeweiligen Gruppen unterteilt, gegeben.

Tab. 4: Übersicht absoluter und relativer (%) Häufigkeiten der untersuchten Vorsorgeparameter (PSA-Wert und DRU) in den einzelnen Vorsorgegruppen von insgesamt n Probanden der jeweiligen Gruppen

	n	PSA*	DRU**	PSA* + DRU**
nicht betroffen	397	69,8% (277)	48,9% (194)	18,6% (74)
sporadisch	385	94,3% (363)	92,7% (357)	87,0% (335)
positive Familienanamnese	358	90,2% (323)	92,7% (332)	83,0% (297)
- familiär	284	90,1% (256)	91,6% (260)	81,7% (232)
- hereditär	74	90,5% (67)	97,3% (72)	87,8% (65)
Summe	1140	84,5% (963)	77,5% (883)	61,9% (706)

* Prostataspezifisches Antigen

** Digito-rektale Untersuchung

Tab. 5 zeigt, dass bei Vorsorgeuntersuchungen der 1140 Probanden mit insgesamt 61,9% (706) am häufigsten eine PSA-Wert Bestimmung zusammen mit einer DRU durchgeführt wurde. Eine alleinige PSA-Wert Bestimmung wurde bei 22,6% (257) sowie eine alleinige DRU bei 15,5% (177) der Probanden durchgeführt. Bei Gegenüberstellung der absoluten und relativen Häufigkeit der erhobenen Parameter in den einzelnen Vorsorgegruppen lässt sich beobachten, dass die Hauptgruppe mit

dem familiären Status „nicht betroffen“ mit 51,1% (203) alleinigen PSA-Wert-Bestimmungen, 30,2% (120) alleinigen DRUs und 18,7% (74) Kombinationsbestimmungen deutlich von den absoluten und relativen Häufigkeiten der anderen Haupt- und Untergruppen abweicht. So wurden in den Hauptgruppen „sporadisch“ und „positive Familienanamnese“ zusammen bei 7,3% (54) der Probanden bei Vorsorge nur eine PSA-Wert-Bestimmung, bei 7,7% (57) der Probanden lediglich eine DRU und bei 85,0% (632) sowohl eine PSA-Wert Bestimmung als auch eine DRU durchgeführt.

Tab. 5: Übersicht absoluter und relativer (%) Häufigkeiten der untersuchten Vorsorgeparameter (nur PSA-Wert, nur DRU und PSA-Wert + DRU) in den einzelnen Vorsorgegruppen von insgesamt n Probanden der jeweiligen Gruppen

	n	nur PSA*	nur DRU**	PSA* + DRU**
nicht betroffen	397	203 (51,1%)	120 (30,2%)	74 (18,7%)
sporadisch	385	28 (7,3%)	22 (5,7%)	335 (87,0%)
positive Familienanamnese	358	26 (7,2%)	35 (9,8%)	297 (83,0%)
- familiär	284	24 (8,4%)	28 (9,9%)	232 (81,7%)
- hereditär	74	2 (2,7%)	7 (9,5%)	65 (87,8%)
Summe	1140	257 (22,6%)	177 (15,5%)	706 (61,9%)

* Prostataspezifisches Antigen

** Digito-rektale Untersuchung

3.2.1 PSA-Werte der Probanden bei Vorsorge

Die Serum PSA-Werte der insgesamt 963 PSA-Wert Bestimmungen lagen im Median bei 1,1 ng/ml (Mittelwert = 2,1 ng/ml; Range 0,1 ng/ml – 68,3 ng/ml). Die PSA-Werte in der Hauptgruppe mit dem Status „nicht betroffen“ waren mit im Median 0,8 ng/ml (Mittelwert = 1,3 ng/ml; Range 0,1 ng/ml – 18,5 ng/ml) verglichen mit den PSA-Werten im Median der anderen Haupt- und Untergruppen am niedrigsten. Bei der Untergruppe mit dem Status „hereditär“ wies der PSA-Wert mit im Median 2,6 ng/ml (Mittelwert = 3,7 ng/ml; Range 0,3 ng/ml – 20,7 ng/ml) verglichen mit den PSA-Werten der übrigen Haupt- und Untergruppen die höchsten Werte auf. [siehe Tab. 6]

Tab. 6: Anzahl n, Mittelwert, Median, Min, Max und IQR der PSA-Werte in den einzelnen Vorsorgegruppen sowie Anzahl der nicht durchgeführten PSA-Wert Bestimmungen in den einzelnen Gruppen

	n	Mittelwert	Median	Min	Max	IQR	Kein PSA*
nicht betroffen	277	1,3	0,8	0,1	18,5	0,5 – 1,4	120
sporadisch	363	2,0	1,3	0,1	21,2	0,8 – 2,4	22
positive Familienanamnese	323	2,9	1,4	0,1	68,3	0,8 – 3,25	35
- familiär	256	2,6	1,3	0,1	68,3	0,8 – 2,7	28
- hereditär	67	3,7	2,6	0,3	20,7	0,9 – 4,5	7
Summe	963	2,1	1,1	0,1	68,3	0,7 – 2,3	177

* Prostataspezifisches Antigen

3.2.1.1 Beurteilung der bei Vorsorge bestimmten PSA-Werte anhand der gängigen Normgrenze

In der vorliegenden Studie erfolgte die Einteilung der bei Vorsorge erhobenen PSA-Werte einerseits gemäß des in der Studie von Cooner et al. [29] publizierten positiven prädiktiven Wert an PC zu erkranken (siehe Material und Methodik 2.3.2.1). So gilt ein PSA-Wert $\leq 4,0$ ng/ml als ein für PC unauffälliger Wert, ein PSA-Wert zwischen $> 4,0$ ng/ml und $\leq 10,0$ ng/ml als ein für PC verdächtiger Wert und ein PSA-Wert $> 10,0$ ng/ml stellt einen für PC hochverdächtigen Wert dar. Bei 88,9% (856) der insgesamt 963 PSA-Wert Bestimmungen ergab sich ein PSA-Wert von $\leq 4,0$ ng/ml. 8,5% (82) hatten einen PSA-Wert zwischen $> 4,0$ ng/ml und $\leq 10,0$ ng/ml und 2,6% (25) wiesen einen hochverdächtigen Befund auf. Die gemäß ihres familiären Status eingeteilten Gruppen unterschieden sich untereinander sowohl in der absoluten als auch relativen Häufigkeit bei den für PC verdächtigen und bei den für PC hochverdächtigen PSA-Werten. [siehe Tab. 7]

Tab. 7: Relative (%) und absolute (n) Häufigkeit der bei Vorsorge bestimmten PSA-Werte und deren Einteilung nach Cooner et al. [29] in $\leq 4,0$ ng/ml, $> 4,0$ ng/ml und $\leq 10,0$ ng/ml und $> 10,0$ ng/ml unterteilt in die Vorsorgegruppen

	% (n)	PSA* ≤ 4 ng/ml	PSA* >4 und ≤ 10 ng/ml	PSA* > 10 ng/ml
nicht betroffen	69,8%(277)	95,3%(264)	4,0%(11)	0,7% (2)
sporadisch	94,3%(363)	91,2%(331)	6,9%(25)	1,9% (7)
positive Familienanamnese				
- familiär	90,2%(323)	80,8%(261)	14,2%(46)	5,0%(16)
- hereditär	90,1%(256)	84,0%(215)	12,5%(32)	3,5% (9)
- hereditär	90,5% (67)	68,7% (46)	20,9%(14)	10,4%(7)
Summe	84,5%(963)	88,9%(856)	8,5%(82)	2,6%(25)

* Prostataspezifisches Antigen

In der weiteren statistischen Auswertung der Ergebnisse der PSA-Wert Bestimmungen wurden die für PC verdächtigen und hochverdächtigen PSA-Werte einheitlich als „suspekt“ definiert.

3.2.1.2 Beurteilung der bei Vorsorge bestimmten PSA-Werte anhand altersspezifischer PSA-Grenzwerte

Neben der unter 3.2.1.1 dargestellten Einteilung der PSA-Grenzwerte nach dem positiven prädiktiven Wert an einem PC zu erkranken, wurden die PSA-Werte anhand des altersspezifischen PSA-Grenzwertes in ng/ml nach Oesterling et al., 1993 [78], aufgeschlüsselt. Bei dieser Auswertung zeigte sich, dass trotz des mit zunehmendem Alter ansteigenden PSA-Referenzbereiches bei steigendem Alter der Probanden sowohl die absolute als auch die relative Häufigkeit der als „suspekt“ definierten PSA-Werte anstieg. In den Altersgruppen „< 49 Jahre“ und „50 - 59 Jahre“ wurden anhand des altersspezifischen PSA-Grenzwertes nach Österling et al. [78] 8 bzw. 5 „suspekte“ PSA-Werte mehr als mit der Einteilung nach Cooner et al. [29] erkannt. Im Gegensatz dazu wurden in den Altersgruppen „60 - 69 Jahre“ und „> 70 Jahre“ 8 bzw. 5 „suspekte“ PSA-Werte weniger detektiert.

Tab. 8 gibt einen Überblick über den jeweiligen altersspezifischen PSA-Referenzbereich nach Oesterling et al. [78], über die Anzahl n aller bei Vorsorge

bestimmten PSA-Werte sowie die absolute (n) und relative (%) Häufigkeit der in dieser Studie ermittelten „suspekten“ PSA-Werte sowie die Anzahl der Probanden, die durch den altersspezifischen PSA-Grenzwert verglichen zum gängigen Normwert nach Cooner et al. [29] mehr detektiert wurden, die Anzahl der Probanden, die verglichen zum Normwert nach Cooner et al. [29] weniger als „suspekt“ detektiert wurden.

Tab. 8: Anzahl (n) aller PSA-Werte anhand des altersspezifischen PSA-Grenzwertes in ng/ml nach Oesterling et al. [78] eingeteilt sowie absolute (m) und relative (%) Häufigkeit der „suspekten“ PSA-Werte

	Anzahl (n) Probanden	PSA* Referenz- bereich in ng/ml nach Oesterling et al. [78]	n (%) „suspekter“ PSA*-Wert nach Oesterling et al. [78]	Anzahl mehr detektierter „suspekten“ PSA*-Werte vgl. mit Cooner [29]	Anzahl weniger detektierter „suspekten“ PSA*-Werte vgl. mit Cooner [29]
≤ 49 Jahre	192	0 – 2,5 ng/ml	9 (4,7%)	8	0
50 - 59 Jahre	352	0 – 3.5 ng/ml	30 (8,5%)	5	0
60 - 69 Jahre	359	0 – 4,5 ng/ml	56 (15,6%)	0	8
≥ 70 Jahre	60	0 – 6,5 ng/ml	12 (19,7%)	0	5
Summe	963	-	107 (11,1%)	13	13

*Prostata-spezifisches Antigen

In einem weiteren Schritt wurden die gemäß des altersspezifischen PSA-Referenzbereiches nach Oesterling et al., 1993 [78], aufgeschlüsselten Vorsorge-PSA-Werte, wie in Tab. 9 dargestellt, nach der Anzahl der „suspekten“ PSA-Werte in den jeweiligen Haupt- und Untergruppen aufgeteilt.

Tab. 9: Anzahl, der bei PC-Vorsorgeuntersuchung bestimmten, gemäß des altersspezifischen PSA-Wertes in ng/ml nach Oesterling et al. eingeteilt und als „suspekt“ definierten PSA-Werte, gemäß ihres familiären Status in die jeweiligen Vorsorgegruppen eingeteilt [78]

	„suspekte“ PSA*-Werte nach Oesterling et al., 1993 [78]			
	< 49 Jahre	50 - 59 Jahre	60 - 69 Jahre	> 70 Jahre
nicht betroffen	3	9	2	3
sporadisch	4	6	19	3
positive Familienanamnese	2	15	35	6
- familiär	2	9	23	3
- hereditär	0	6	12	3
Summe	9	30	56	12

* Prostataspezifisches Antigen

3.2.2 Beurteilung der bei Vorsorge bestimmten DRU Ergebnisse

Insgesamt wiesen 42 (4,8%) der 883 durchgeführten digito-rektalen Untersuchungen auf ein PC hin und wurden daher als „suspekt“ definiert. In der Hauptgruppe mit dem Status „positive Familienanamnese“ war die DRU mit einer Rate von 6,6% nicht bedeutend häufiger „suspekt“ als in der Hauptgruppe der „sporadischen“ Probanden, bei denen der Tastbefund nur in 5,6% der Fälle „suspekt“ ausfiel. In der Hauptgruppe „nicht betroffen“ wiesen nur 0,5% der Probanden einen für PC „suspekten“ Tastbefund auf. Am häufigsten zeigte sich eine „suspekte“ DRU mit einer Häufigkeit von 8,3% in der Untergruppe mit dem familiären Status „hereditär“. (siehe Tab. 10)

Tab. 10: Anzahl Σ der erhobenen DRU-Befunde sowie die relative (%) und absolute (n) Häufigkeit der für PC „suspekten“ DRU Befunde

	Σ	%(n) DRU* „suspekt“
nicht betroffen	194	0,5% (1)
sporadisch	357	5,6% (20)
positive Familienanamnese	310	6,6% (21)
- familiär	262	5,7% (15)
- hereditär	72	8,3% (6)
Summe	883	4,8% (42)

*Digito-rektale Untersuchung

3.2.3 Kombinationen suspekter Vorsorgeparameter

Eine Prostatakarzinomvorsorgeuntersuchung wurde als „suspekt“ gewertet, wenn einer oder beide der untersuchten Vorsorgeparameter – DRU und PSA-Wert – ein „suspektes“ Ergebnis aufwiesen. Bei den insgesamt 121 „suspekten“ Vorsorgeuntersuchungen ergab sich am häufigsten mit 64 Fällen die Kombination einer „unauffälligen“ DRU und eines für PC „suspekten“ PSA-Wertes. Die einzelnen Kombinationsmöglichkeiten der „suspekten“ Vorsorgeuntersuchungen, zugeordnet zu den jeweiligen Vorsorgehaupt- und -untergruppen, werden in Tab. 11 dargestellt.

Tab. 11: Einteilung der 121 für PC suspekten Vorsorgeuntersuchungen in die Gruppen und Aufteilung nach Anzahl n der Probanden nach den Kombinationsmöglichkeiten der beiden Parameter DRU und PSA, als „suspekt (su.)“, „unauffällig (un.)“ und „nicht bestimmt (n.b.)“

n	DRU* su. PSA** su.	DRU* su. PSA** un.	DRU* su. PSA** n.b.	DRU* un. PSA** su.	DRU* n.b. PSA** su.
nicht betroffen	1	0	0	5	7
sporadisch	10	8	2	22	0
positive Familienanamnese	17	2	2	37	8
- familiär	12	2	1	22	7
- hereditär	5	0	1	15	1
Summe	28	10	4	64	15

* Digito-rektale Untersuchung

** Prostataspezifische Antigen

3.3 Biopsien zur Diagnose des Prostatakarzinoms

In der vorliegenden Studie wurden bei 73 (60,3%) der 121 Probanden, die eine für ein PC „suspektes“ Vorsorgeuntersuchung aufwies, eine Biopsie der Prostata entnommen. Bei weiterer Auswertung zeigte sich, dass 63 der Probanden, bei denen eine Biopsie der Prostata durchgeführt wurde, nach den Kriterien unserer Studie (siehe Material und Methodik 2.3.2.1, 2.3.2.2 und 2.3.2.4) eine „suspektes“ Vorsorgeuntersuchung aufwies. Von diesen wurde bei 30 (41,1%) Probanden die Indikation zur Biopsie einzig wegen eines „suspekten“ PSA-Wertes nach den Kriterien von Cooner et al. [29], bei 6 (8,2%) Probanden wegen einer alleinigen „suspekten“ DRU und bei 27 (37,0%) Probanden aufgrund eines „suspekten“ PSA-Wertes in Kombination mit einer „suspekten“ DRU gestellt. Bei den anderen 10 (13,7%) Probanden wurde die Indikation zur Biopsie der Prostata durch den jeweiligen behandelnden niedergelassenen Urologen aufgrund dessen Beurteilung der Vorsorgeuntersuchungsergebnisse durchgeführt. Diese Prostatabiopsien sollten in einer anschließenden histopathologischen Untersuchung den Verdacht eines Prostatakarzinoms verifizieren.

3.3.1 Biopsien in den einzelnen Vorsorgegruppen

Im Rahmen dieser Studie konnte bei 36 (49,3%) von insgesamt 73 durchgeführten Biopsien in der anschließenden mikroskopischen Untersuchung ein histopathologisch gesichertes PC nachgewiesen werden. In Tab. 12 werden die in Folge „suspekter“ Vorsorgeuntersuchungen durchgeführten Biopsien in den einzelnen Vorsorgegruppen, gemäß ihres familiären Status, angegeben und das histopathologische Ergebnis der Biopsie angezeigt.

Tab. 12: Anzahl Σ der suspekten Vorsorgeuntersuchungen (VU), absolute (n) und relative (%) Häufigkeit der davon abhängig durchgeführten Prostatabiopsien sowie Einteilung der absoluten (n) und relativen (%) Häufigkeit der Biopsieergebnisse in „unauffällig“ und „Prostatakarzinom (PC)“ in den einzelnen Vorsorgegruppen

	Suspekte VU	n (%) Biopsie durchgeführt	n (%) Biopsie Ergebnis	
			unauffällig	PC*
Nicht betroffen	13	1 (7,7%)	1 (100%)	0 (0%)
sporadisch	42	27 (64,3%)	13 (48,1%)	14 (51,9%)
positive Familienanamnese	66	45 (68,2%)	23 (51,1%)	22 (48,9%)
- familiär	44	28 (63,6%)	14 (50,0%)	14 (50,0%)
- hereditär	22	17 (77,3%)	9 (52,9%)	8 (47,1%)
Summe	121	73 (60,3%)	37 (50,7%)	36 (49,3%)

* Prostatakarzinom

3.3.2 Biopsieergebnisse in Zusammenhang mit den „suspekten“ Vorsorgeparametern

Um die prognostische Aussagekraft „suspekter“ Ergebnisse der Vorsorgeparameter (DRU und/oder PSA-Wert), die den klinischen Verdacht auf ein Prostatakarzinom aufwerfen, überprüfen zu können, wurden diese Parameter in Tab. 13 gemäß ihres familiären Status in Verhältnis zu den Ergebnissen der durchgeführten Prostatabiopsien gesetzt.

War nur die DRU bei Vorsorge „suspekt“, wurde bei anschließender Prostatabiopsie insgesamt bei 60,6% der Probanden ein PC detektiert. Bei alleinig „suspektem“

PSA-Wert wurde bei nachfolgender Biopsie der Prostata ein PC bei 61,4% der Probanden detektiert. Waren im Rahmen der Prostatakarzinomvorsorgeuntersuchung beide Parameter (DRU und PSA-Wert) „suspekt“, wurde bei der nachfolgenden Biopsie insgesamt bei 70,4% ein PC detektiert und in der Gruppe mit dem Status „positive Familienanamnese“ sowie deren beiden Untergruppen mit dem Status „familiär“ und „hereditär“ bei dieser Konstellation der „suspekten“ Vorsorgeparameter in 75% der Fälle.

Tab. 13: Ergebnisse der Prostatabiopsie in Zusammenhang mit den verschiedenen für PC suspekten Vorsorgeparametern [DRU suspekt (sus.) und/oder PSA suspekt (sus.)] in den Vorsorgegruppen, bei denen durch die Biopsie der Prostata ein PC detektiert wurde

	DRU* sus.		PSA** sus.		DRU* + PSA** sus.	
	Biopsie	PC***	Biopsie	PC***	Biopsie	PC***
nicht betroffen	1	0% (0)	1	0% (0)	1	0% (0)
sporadisch	14	57,1% (8)	19	68,4% (13)	10	70% (7)
positive Familienanamnese	18	66,7%(12)	37	59,5% (22)	16	75% (12)
- familiär	13	69,2% (9)	23	60,9% (14)	12	75,0% (9)
- hereditär	5	60,0% (3)	14	57,1% (8)	4	75,0% (3)
Summe	33	60,6%(20)	57	61,4% (35)	27	70,4% (19)

* Digito-rektale Untersuchung

** Prostataspezifisches Antigen

*** Prostatakarzinom

3.3.3 Prostatakarzinom Detektionsrate

Aufgrund der in der vorliegenden Studie durchgeführten Vorsorgeuntersuchungen wurden bei den insgesamt 1140 Probanden bei 73 durchgeführten Biopsien 36 histologisch gesicherte Prostatakarzinome detektiert. Daraus ergibt sich in der vorliegenden Studie eine PC-Detektionsrate von insgesamt 3,2%. In der Untergruppe mit dem Status „hereditär“ fällt die Rate an detektierten Prostatakarzinomen mit 10,8% deutlich höher aus als in der Untergruppe mit dem Status „familiär“ mit 4,9% oder der Hauptgruppe mit dem familiären Status „sporadisch“ mit 3,6%. In der Gruppe „nicht betroffen“ lag die PC-Detektionsrate bei 0,0%. [Tab. 14]

Bei Gegenüberstellung der PC-Detektionsraten der einzelnen Vorsorgegruppen mit der Hauptgruppe mit dem familiären Status „nicht betroffen“ zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied („sporadisch“ – „nicht betroffen“: 3,6% vs. 0,0%, $p < 0,01$; „positive Familienanamnese“ – „nicht betroffen“ : 6,2% vs. 0,0%, $p < 0,01$; „familiär“ – „nicht betroffen“: 4,9% vs. 0,0%, $p < 0,01$; „hereditär“ – „nicht betroffen“: 10,8% vs. 0,0%, $p < 0,01$). Bei Gegenüberstellung der Hauptgruppe mit dem Status „sporadisch“ und der Untergruppe mit dem familiären Status „hereditär“ zeigte sich mit einer PC-Detektionsrate von 3,6% vs. 10,8% ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$). Kein signifikanter Unterschied konnte beim Vergleich der Gruppen mit dem Status „familiär“ und „hereditär“ festgestellt werden (4,9% vs. 10,8%, $p = 0,58$). Jedoch ist eine deutliche Tendenz zu einer höheren Rate an Detektionen in der „hereditären“ Gruppe zu erkennen. Die Auswertung der Gegenüberstellung der Vorsorgegruppen „sporadisch“ und „familiär“ ($p = 0,394$) sowie „sporadisch“ und „positive Familienanamnese“ ($p = 0,104$) ergab in der PC-Detektionsrate keinen signifikanten Unterschiede.

Tab. 14: Absolute (n) und relative (%) Häufigkeit der detektierten Prostatakarzinome in den einzelnen Probandengruppen sowie Anzahl (Σ) der Probanden in den jeweiligen Vorsorgegruppen

	Σ	% (n) PC*-Detektionsrate
nicht betroffen	397	0 (0)
sporadisch	385	3,6% (14)
positive Familienanamnese	358	6,2% (22)
- familiär	284	4,9% (14)
- hereditär	74	10,8% (8)
Summe	1140	3,2% (36)

* Prostatakarzinom

3.3.4 Zusammenhang von Prostatakarzinom und „suspekten“ Vorsorgeparametern (DRU und/oder PSA-Wert)

In der weiteren Auswertung der Ergebnisse wurden nun die Vorsorgeparameter PSA-Wert und DRU bzw. deren Kombination direkt zur Anzahl der durch diese Parameter bei Vorsorge detektierten Prostatakarzinome gesetzt. Abb.3 zeigt, dass 100% der

insgesamt 36 diagnostizierten Prostatakarzinome bei der PC-Vorsorgeuntersuchung sowohl über den PSA-Wert, als auch über die DRU detektiert werden konnten. 35 der 36 detektierten PCs hatten einen „suspekten“ PSA-Wert. Dagegen zeigten 20 (55,6%) der 36 detektierten Prostatakarzinome eine für PC „suspekte“ DRU.

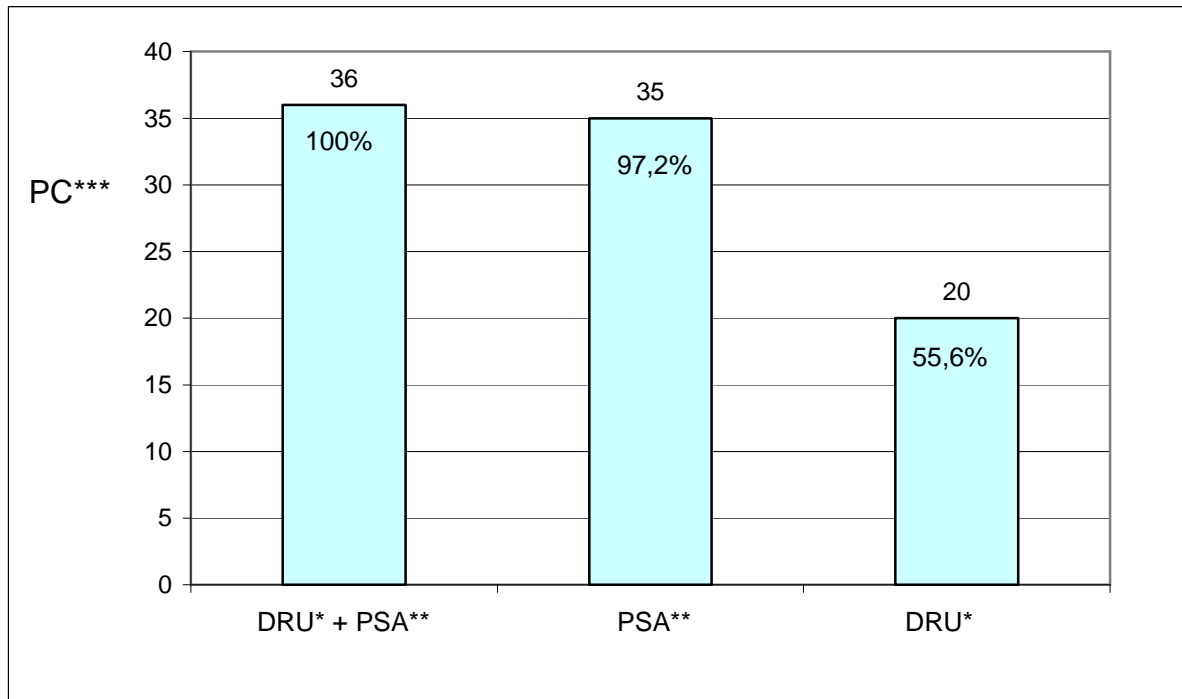


Abb. 3: Anzahl detektierte Prostatakarzinome (PC) durch die verschiedenen bei Vorsorgeuntersuchung erhobenen Parameter (PSA + DRU, PSA und DRU)

- * Digito-rektale Untersuchung
- ** Prostataspezifische Antigen
- *** Prostatakarzinom

3.3.5 PSA-Werte bei histologisch gesichertem Prostatakarzinom

Bei den 36 Probanden mit diagnostiziertem Prostatakarzinom lag der PSA-Wert im Median bei 8,4 ng/ml (Durchschnitt 11,0 ng/ml, Range 4,0 – 68,3 ng/ml). Die Untergruppe mit dem Status „hereditär“ zeigte, verglichen mit den anderen Haupt- und Untergruppen, bei histologisch gesichertem Prostatakarzinom mit einem PSA-Wert von im Median 10,5 ng/ml (Durchschnitt 10,2 ng/ml) den höchsten PSA-Wert. Bei Gegenüberstellung der Mediane der PSA-Werte bei diagnostiziertem PC zeigte sich kein wesentlicher Unterschied in der PSA-Werthöhe zwischen den jeweiligen Vorsorgegruppen („sporadisch“ – „familiär“: 8,6 vs. 7,6 ng/ml; „sporadisch“ – „hereditär“: 8,6 vs. 10,5 ng/ml; „sporadisch“ – „positive Familienanamnese“: 8,6 vs.

8,2 ng/ml; „familiär“ – „hereditär“: 7,6 vs. 10,5 ng/ml). Tab. 15 gibt einen Überblick über den PSA-Wert bei Diagnose des Prostatakarzinoms im Median, im Durchschnitt, Minimum und Maximum in ng/ml in den einzelnen Vorsorgegruppen.

Tab. 15: PSA-Wert bei Diagnose des PC in den jeweiligen Vorsorgegruppen im Median, im Durchschnitt, Minimum und Maximum in ng/ml

Status	PSA* Median	PSA* Durchschnitt	PSA* Min	PSA* Max
nicht betroffen	-	-	-	-
sporadisch	8,6	8,7	4	21,2
positive Familienanamnese	8,2	12,4	4,3	68,3
- familiär	7,6	13,7	4,3	68,3
- hereditär	10,5	10,2	6,3	14,6
Summe	8,4	11,0	4	68,3

* Prostataspezifisches Antigen

3.3.5.1 Zusammenhang „suspekter“ PSA-Werte nach der gängigen PSA-Normgerenze und Prostatakarzinom

Aus den insgesamt 963 PSA-Werten dieser Studie konnten anhand der Beurteilung nach Cooner et al. [29] (siehe Material und Methodik 2.3.2.1) 107 „suspekte“ PSA-Werte detektiert werden. Aus diesen 107 „suspekten“ PSA-Werten ergaben sich bei 57 Biopsieentnahmen mit anschließender histopathologischer Untersuchung 35 histologisch gesicherte Prostatakarzinome. [Tab. 16]

Tab. 16: Anzahl (n) PSA-Wert-Bestimmungen, Anzahl (m) „suspekte“ PSA-Werte, davon abhängige absolute (o) und relative (%) Häufigkeit der diagnostizierten PCs

	n	m „suspekter“ PSA*-Wert	o(%) PC**
nicht betroffen	277	13	0
sporadisch	363	32	13 (40,6%)
positive Familienanamnese	323	62	22 (35,5%)
- familiär	256	41	14 (34,2%)
- hereditär	67	21	8 (38,1%)
Summe	963	107	35 (32,7%)

* Prostataspezifisches Antigen

** Prostatakarzinom

3.3.5.2 Zusammenhang „suspekter“ PSA-Werte nach den altersspezifischen PSA-Grenzwerten und Prostatakarzinom

Bei Beurteilung der insgesamt 963 PSA-Wert-Bestimmungen mit Hilfe des altersspezifischen PSA-Referenzbereiches nach Oesterling et al. [78] (siehe Material und Methodik 2.3.2.1), ergaben sich 107 für PC „suspekte“ PSA-Werte. Bei den anschließenden 52 Biopsieentnahmen und histopathologischen Untersuchungen, wurden 32 histologisch gesicherte PC ermittelt. Trotz des altersabhängig zunehmenden PSA-Referenzbereiches nach Oesterling et al. [2] erhöhte sich mit zunehmendem Alter kontinuierlich die relative Häufigkeit von 0,0% in der Altersgruppe „< 49 Jahre“ auf 41,7% in der Altersgruppe „> 70 Jahre“ ein Prostatakarzinom im Rahmen der Prostatakarzinomvorsorgeuntersuchung neu zu diagnostizieren. [siehe Tab. 17] Durch den altersspezifischen PSA-Grenzwert wurden insgesamt drei PC weniger als mit der gängigen Normgrenze nach Cooner et al. [1] detektiert. [siehe Tab. 16 und Tab. 17]

Tab. 17: Anzahl (n) Probanden in den jeweiligen Altersgruppen, Anzahl (n) mit „suspekten“ PSA-Werten nach dem altersspezifischem PSA-Grenzwert in ng/ml nach Oesterling et al. [78] sowie absolute (n) und relative (%) Häufigkeit detektierter PCs dieser „suspekten“ PSA-Werte und Anzahl (n) der nicht erkannten PCs mit Hilfe des altersspezifischen PSA-Grenzwertes

Alter in Jahren	Anzahl (n) Probanden	Anzahl (n) „suspekter“ PSA*-Wert nach Oesterling et al. [78]	Anzahl n (%) detektierter PC** bei „suspektem“ PSA*-Wert nach Oesterling et al. [78]	Anzahl (n) nicht erkannte PC
< 49 Jahre	192	9	0 (0%)	0
50 - 59 Jahre	352	30	5 (16,7%)	0
60 - 69 Jahre	359	56	19 (33,9%)	2
> 70 Jahre	60	12	8 (66,7%)	1
Summe	963	107	32 (29,9%)	3

* Prostataspezifisches Antigen

** Prostatakarzinom

3.4 Analyse des Alters der Probanden bei Vorsorge

3.4.1 Alter der Probanden bei Vorsorge

Das Alter der 1140 Probanden lag zum Zeitpunkt der Prostatakarzinomvorsorgeuntersuchung im Durchschnitt bei 57,7 Jahren (Median 58,2 Jahre, Min 39,8 Jahre, Max 75,5 Jahre). Die Gruppen mit dem Status „sporadisch“ und „positive Familienanamnese“ zeigten mit 60,1 Jahren und 60,3 Jahren keinen Unterschied im Durchschnitt des Alters bei Vorsorge. Zwischen diesen beiden Vorsorgegruppen mit dem Status „sporadisch“ und „positive Familienanamnese“ (60,1 Jahre) und der Gruppe mit dem Status „nicht betroffen“ (53,0 Jahre) bestand ein deutlicher Unterschied im Durchschnitt des Alters der Probanden bei PC-Vorsorgeuntersuchung. Tab. 18 zeigt den Durchschnitt, Median, Min, Max und Range des Alters in den einzelnen Risikoprofilgruppen.

Tab. 18: Durchschnitt, Median, Min und Max des Alters (in Jahren) der verschiedenen Probandengruppen bei PC-Vorsorge

	Durchschnitt	Median	Min	Max
nicht betroffen	53,0	52,0	39,9	75,5
sporadisch	60,1	61,3	40,3	75,3
positive Familienanamnese	60,3	61,3	39,8	75,3
- familiär	59,9	60,7	39,8	75,0
- hereditär	61,5	63,4	39,9	75,3
Summe	57,7	58,2	39,8	75,5

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen bestimmten Altersgruppen und dem Auftreten eines Prostatakarzinoms zu erkennen, wurden die drei Haupt- und zwei Untergruppen in einem weiteren Schritt in vier Altersgruppen (< 49 Jahre, 50 - 59 Jahre, 60 - 69 Jahre und > 70 Jahre) unterteilt. In der Altersgruppe „> 70 Jahre“ konnten mit 79 Probanden, verglichen mit der Anzahl der Probanden in den anderen Altersgruppen, die geringste Anzahl an Teilnehmern für unsere Prostatakarzinomvorsorgestudie rekrutiert werden. In Tab. 19 wird die Anzahl n der Probanden der Vorsorgegruppen, unterteilt anhand ihres familiären Status, in den einzelnen Altersgruppen wiedergegeben.

Tab. 19: Anzahl n der Probanden in den einzelnen Vorsorgegruppen und Unterteilung dieser in die jeweiligen Altersgruppen (< 49 Jahre, 50 - 59 Jahre, 60 - 69 Jahre und > 70 Jahre)

	n	< 49 Jahre	50 - 59 Jahre	60 - 69 Jahre	> 70 Jahre
nicht betroffen	397	154	180	47	16
sporadisch	385	49	120	188	28
positive Familienanamnese	358	47	107	169	35
- familiär	284	37	94	130	23
- hereditär	74	10	13	39	12
Summe	1140	250	407	404	79

3.4.2 PSA-Werte in den Altersgruppen

Die Altersgruppen „< 49 Jahre“ vs. „50 - 59 Jahre“, „< 49 Jahre“ vs. „60 - 69 Jahre“, „< 49 Jahre“ vs. „> 70 Jahre“, „50 - 59 Jahre“ vs. „60 - 69 Jahre“ und „50 - 59 Jahre“ vs. „> 70 Jahre“ unterschieden sich in ihrer Tendenz sowohl im Median als auch im Durchschnitt der PSA-Werte. Die Gegenüberstellung der Mediane der PSA-Werte in der Altersgruppe „60 - 69 Jahre“ mit 1,7 ng/ml und „> 70 Jahre“ mit 2,1 ng/ml ergab keinen entscheidenden Unterschied. In der Altersgruppe „> 70 Jahre“ wurden mit im Median 2,1 ng/ml und im Durchschnitt 4,0 ng/ml die höchsten PSA-Werte bei der Vorsorgeuntersuchung ermittelt. Mit im Median 0,8 ng/ml und im Durchschnitt 0,9 ng/ml wurden die niedrigsten PSA-Werte in der Altersgruppe „< 49 Jahre“ bestimmt. Abb. 4 stellt die Verteilung der PSA-Wert-Höhen in den vier Altersgruppen dar.

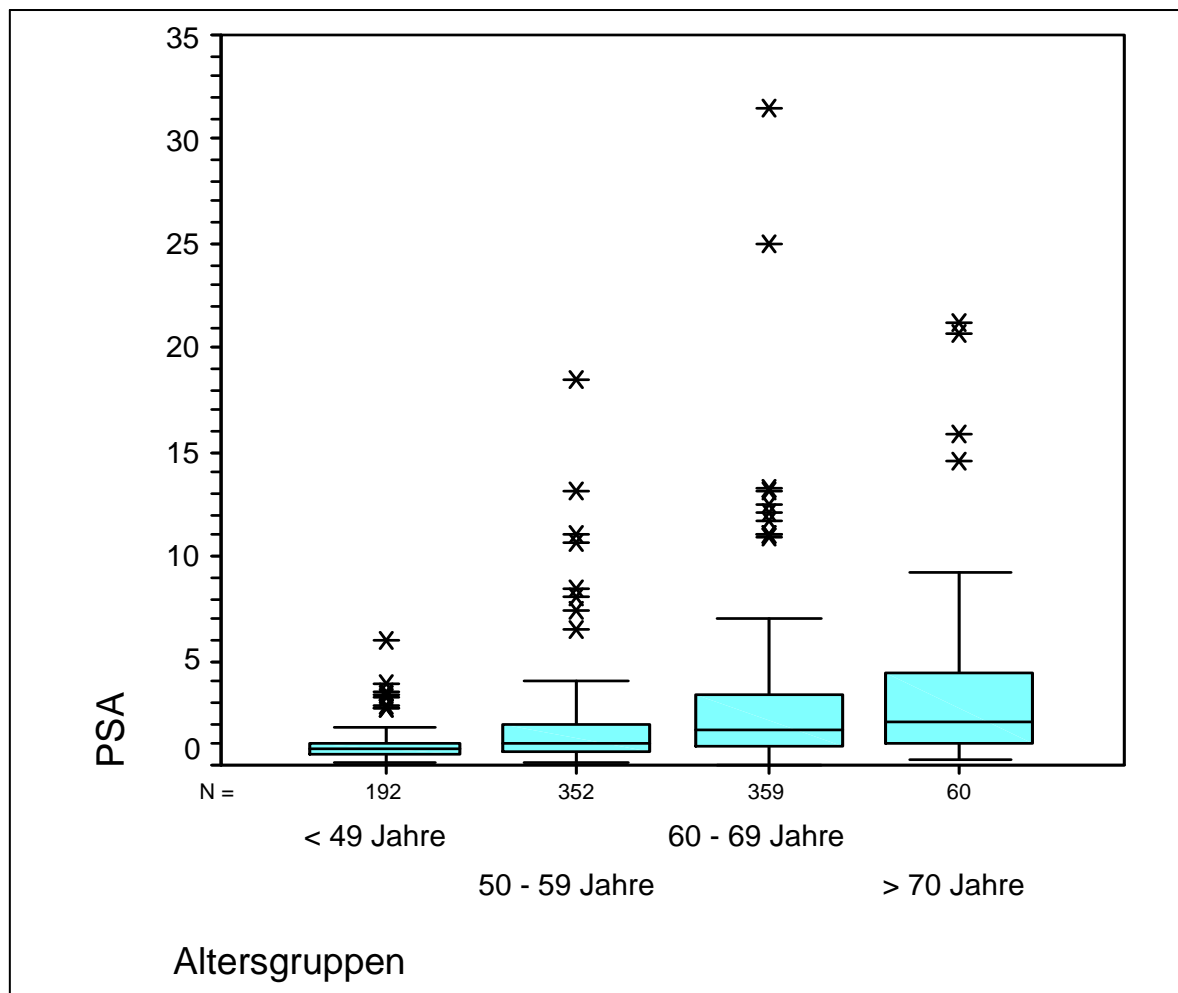


Abb. 4: Verteilung der PSA-Wert Höhen in den vier Altersgruppen (in der Altersgruppe „50 - 59 Jahre“ wurde auf Gründen der Übersichtlichkeit des Boxplots auf den Extremwert PSA = 68,3 ng/ml einmalig verzichtet)

3.4.3 Auffällige Vorsorgeuntersuchungen und durchgeführte Biopsien in den vier Altersgruppen

In der vorliegenden Studie kam es mit zunehmendem Alter der Probanden bei Prostatakarzinomvorsorge zu einer Zunahme der relativen Häufigkeit der „suspekten“ Vorsorgeuntersuchungen (siehe Definition Material und Methodik 2.3.2.1, 2.3.2.2 und 2.3.2.4). So stieg die relative Häufigkeit von der Altersgruppe „< 49 Jahre“ mit 1,2% an „suspekten“ Vorsorgeuntersuchungen auf 22,8% in der Altersgruppe „> 70 Jahre“ an. Dieser Anstieg wurde auch innerhalb der drei Hauptgruppen und den zwei Untergruppen der jeweiligen Altersgruppen beobachtet. Ebenso stieg mit zunehmendem Alter in den einzelnen Vorsorgegruppen die relative Häufigkeit der im Rahmen der Vorsorge diagnostizierten Prostatakarzinome an. In der Altersgruppe „< 49 Jahre“ wurden bei insgesamt 3 „suspekten“ Vorsorgeuntersuchungen in den drei Haupt- und zwei Untergruppen nur eine Prostatabiopsie in der Untergruppe mit dem Status „familiär“ entnommen. Diese eine Biopsie wies in der anschließenden histopathologischen Untersuchung ein für PC unauffälliges Ergebnis auf. Die Probanden in der Altersgruppe „50 - 59 Jahre“ hatten in 7,6% (31) der Fälle eine für PC „suspekten“ Vorsorgeuntersuchung. Von diesen 31 wurde bei 13 direkt eine Biopsie zur anschließenden pathologischen Auswertung entnommen. Dabei wurde bei 38,5% (5) ein PC detektiert. In der Altersgruppe „60 - 69 Jahre“ kam es zu einer weiteren Zunahme der „suspekten“ Vorsorgeuntersuchungen mit 17,1% (61). Ebenso wurde mit 48 (69,6%) eine höhere absolute und relative Häufigkeit an Prostatabiopsien direkt entnommen. Bei der nachfolgenden histopathologischen Auswertung der Biopsien zeigten sich bei 22 (45,8%) Probanden ein histopathologisch gesichertes PC. Die Gruppe der „> 70 jährigen“ Probanden zeigte bei 22,8% (18) ein für PC „suspektes“ Vorsorgeergebnis. In dieser Altersgruppe wurde bei 61,1% (11) direkt eine Prostatabiopsie entnommen. Dabei wurde in 81,8% (9) der Fälle ein PC detektiert.

3.4.4 Altersverteilung der an PC erkrankten Probanden bei Diagnose

Das Alter der 36 Probanden, bei denen im Rahmen der vorliegenden Vorsorgestudie, ein histologisch gesichertes PC diagnostiziert worden war, lag im Median bei 67,5 Jahren (Durchschnitt 66,3 Jahre). Bei Diagnose eines Prostatakarzinoms bestand im

Alter der 36 Probanden in den einzelnen Haupt- und Untergruppen, kein Unterschied. Der Median und der Durchschnitt des Diagnosealters in Jahren der Probanden mit gesichertem Prostatakarzinom, in den jeweiligen Risikoprofilgruppen, wird in Tab. 21 angegeben.

Tab. 21: Relative (%) und absolute (n) Häufigkeit der diagnostizierten Prostatakarzinome, in den drei Haupt- und zwei Untergruppen sowie Alter in Jahren der erkrankten Probanden bei Diagnose eines PCs im Median und Durchschnitt

	n	% (n) PC*	Durchschnitt Alter bei Diagnose	Median Alter bei Diagnose
nicht betroffen	397	0	0	0
sporadisch	385	3,6% (14)	66,1	65,5
positive Familienanamnese	358	6,2% (22)	66,5	68,1
- familiär	284	4,9% (14)	67,3	68,7
- hereditär	74	10,8% (8)	65,0	66,4
Summe	1140	3,2% (36)	66,3	67,5

* Prostatakarzinom

4 Diskussion

Eine für PC positive Familienanamnese stellt, wie in diversen Studien gezeigt [10, 21, 40-42, 53, 54, 69, 102], einer der stärksten Risikofaktoren, selbst an einem PC zu erkranken, dar. So haben Männer mit positiver Familienanamnese ein 2 bis 10fach erhöhtes PC-Erkrankungsrisiko, verglichen mit Männern ohne familiäre Disposition [21]. Das Risiko an einem PC zu erkranken steigt mit der Anzahl der betroffenen Familienangehörigen, dem Verwandtschaftsgrad und dem Erkrankungsalter der erkrankten Angehörigen [10, 21, 40, 69, 97, 100, 102]. Aus diesen Gründen empfehlen die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) [33], die American Urological Association (AUA) [4, 7], die Urological Society of Australia and New Zealand (USANZ) und die Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) [36] in ihren Stellungnahmen vom März 2009 erneut entsprechende Vorsorgeuntersuchungen in Risikofamilien. Anhand der vorliegenden Querschnittsstudie sollte im Rahmen einer urologischen Vorsorgeuntersuchung das Prostatakarzinomerkrankungsrisiko für anamnestisch nicht an Prostatakarzinom (PC) erkrankten Probanden bei vorhandener oder fehlender familiärer Disposition an einem nationalen Kollektiv erstmals geprüft werden.

An der vorliegenden Studie nahmen insgesamt 1140 Probanden teil (Brüder und Kontrollpersonen). Die Teilnehmerzahl in unserem Vorsorgeprogramm war verglichen mit anderen Studien mit ähnlicher Fragestellung und ähnlich selektionierten Probandenkollektiven höher. So lag die Teilnehmeranzahl etwa in der 2006 von Paiss et al. [81] publizierten Studie bei 513 oder in der Studie von Valeri et al. von 2002 [111] bei 442.

Die Kontaktaufnahme zu den untersuchten Probanden erfolgte „indirekt“ über den sog. „Indexpatienten“, welcher zur Aufnahme der Familie in die nationale Datenbank führte. Ein ähnliches Vorgehen kann auch bei anderen Studien beobachtet werden. So wurde etwa in der Studie von Cormier et al. [30] der sog. „Indexfall“ über die geplante Vorsorgestudie informiert und gebeten, die beigelegten Vorsorgeaufforderungsschreiben an lebende Brüder und Söhne im Alter von 40 bis 70 Jahren weiterzuleiten. In dieser Studie nahmen jedoch lediglich 138 der 837 kontaktierten Probanden teil. Diese niedrige Teilnehmerzahl könnte einerseits daran

liegen, dass der kontaktierte „Indexfall“ die Unterlagen über die geplante Vorsorgestudie nicht an die Verwandten ersten Grades weitergegeben hatte und andererseits, dass der potenzielle Proband durch ein Schreiben aufgefordert wurde, selbst Kontakt zum Vorsorgezentrum aufzunehmen. In der Studie von Valeri et al. [111] erfolgte die Kontaktaufnahme zu den Angehörigen ersten Grades ebenfalls „indirekt“ über einen „PC-Indexpatienten“. Dieser Indexpatient wurde über die geplante Vorsorgestudie informiert und um Rücksendung der Kontaktdaten aller lebender Verwandter ersten Grades im Alter von 40 bis 70 Jahren gebeten. Nach Auswertung der Fragebögen der 435 antwortenden „PC-Indexpatienten“ ergaben sich 747 potentielle Probanden für diese Studie. Diese Probanden wurden in einem nächsten Schritt direkt zu einer PC-Vorsorgeuntersuchung aufgefordert. Schließlich beteiligten sich 442 (49%) der Probanden an der Studie von Valeri et al. [111].

Um eine ähnlich hohe Teilnahmerate zu erreichen, wählten wir in der vorliegenden Studie ein ähnliches Vorgehen wie Valeri et al. [111]. So wurde der Kontakt zu den Probanden ebenfalls über den „Indexpatienten“ hergestellt. Diese „Indexpatienten“ wurden postalisch um eine Zusendung der Kontaktdaten und eine schriftliche Erlaubnis zur Kontaktaufnahme zu allen lebenden Brüdern zwischen 40 und 75 Jahren gebeten. Um die potenziellen Probanden über die geplante Studie zu informieren, wurde dem Adresserhebungsbogen eine Probandeninformation beigelegt. Diese informierte den „Indexpatienten“ über das, in diversen skandinavischen und US-amerikanischen Studien gezeigte, erhöhte PC-Erkrankungsrisiko, abhängig von der Anzahl erkrankter Verwandter [10, 21, 40-42, 53, 54, 69, 102], und die geplante Studie. In einem nächsten Schritt wurden die Probanden direkt kontaktiert. Bei dieser Kontaktaufnahme wurden die Probanden zu einer PC-Vorsorgeuntersuchung bei einem heimatnahen Urologen ihrer Wahl aufgefordert bzw. um eine Übermittlung der Vorsorgeergebnisse gebeten, wenn die letzte Vorsorgeuntersuchung weniger als sechs Monate zurücklag. Hierzu wurde den Probanden der Vorsorgebogen, auf den der untersuchende Urologe die Ergebnisse der Untersuchung eintragen sollte sowie ein frankierter Rückumschlag zugesandt.

Die 1140, durch Rücksendung der ausgefüllten Vorsorgebögen, an der vorliegenden Studie teilnehmenden Probanden wurden anhand des familiären Status der „Indexpatienten“ in die Hauptgruppen „sporadisch“ und „positive Familienanamnese“ unterteilt. Diese Einteilung wurde auch von Valeri et al. [111] in ihrer Studie von 2002

verwendet. Zusätzlich wurde in der vorliegenden Studie die Hauptgruppe mit dem Status „positive Familienanamnese“ weiter nach Cussenot et al. [32] in eine Untergruppe mit dem Status „familiär“ sowie nach den Kriterien von Carter et al. [21] in eine Untergruppe mit dem Status „hereditär“ unterteilt. Durch diese weitere Unterteilung sollte die prognostische Aussagekraft der Anzahl der erstgradigen an PC erkrankten Angehörigen in einer Familie (positive Familienanamnese) als besonderer Risikofaktor evaluiert werden. Wie bereits ausgeführt, ist eine positive Familienanamnese für Prostatakarzinom einer der stärksten Risikofaktoren selbst an einem Prostatakarzinom zu erkranken [10, 21, 40-42, 53, 54, 69, 102].

Neben diesen zwei Haupt- und zwei Untergruppen wurde wie etwa in der Studie von Mäkinen et al. [64] eine dritte Hauptgruppe als Kontrollgruppe rekrutiert. Probanden dieser Gruppe hatten keine für PC positive Familienanamnese. Dieser Kontrollgruppe bzw. Hauptgruppe wurde in dieser Querschnittsstudie der familiäre Status „nicht betroffen“ zugeteilt. Die drei untersuchten Hauptgruppen waren mit 397 Probanden in der Gruppe mit dem Status „nicht betroffen“, 385 Probanden in der Hauptgruppe mit dem Status „sporadisch“ und 358 Probanden in der Gruppe „positive Familienanamnese“ ähnlich groß. Somit hatten die untersuchten Gruppen eine homogene Gruppengröße und eine gute Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Vorsorgegruppen war gewährleistet. Die beiden Untergruppen hingegen unterschieden sich in ihrer Gruppengröße mit 74 Probanden mit dem Status „hereditär“ und 284 Probanden mit dem Status „familiär“.

Im Gegensatz zu anderen Vorsorgestudien wie etwa die von Brawer et al. [15], Valeri et al. [111], Mäkinen et al. [64] oder Nam et al. [72] wurden die PC-Vorsorgeuntersuchungen der Probanden nicht zentralisiert, sondern durch einen heimatnahen Urologen nach Wahl der teilnehmenden Probanden durchführt. Somit hatten wir nur bedingt, durch Aushändigung des Vorsorgebogens als Wegweiser, Einfluss auf die Parameter, die bei Vorsorge bestimmt wurden.

In der vorliegenden Studie wurde die relative und absolute Häufigkeit der erhobenen Vorsorgeparameter (DRU und/oder PSA-Wert) sowie wie viele von diesen Parametern einen für PC „suspekten“ Befund aufwiesen analysiert. So wurden bei den insgesamt 1140 Probanden 84,5% PSA-Wert-Bestimmungen, 77,5% DRUs und bei 61,9% der Probanden beide Parameter zusammen bestimmt. Bei Analyse der absoluten und relativen Häufigkeiten der bei Vorsorge bestimmten Parameter zeigte

sich, dass in der Hauptgruppe mit dem familiären Status „nicht betroffen“ 51,1% alleinige PSA-Wert-Bestimmungen, 30,2% alleinige DRUs und 18,7% Kombinationsbestimmungen von PSA-Wert zusammen mit DRU durchgeführt wurden. Entgegen der prozentualen Verteilung der bei Vorsorge bestimmten Parameter in der Gruppe mit dem Status „nicht betroffen“ wurden in den anderen Vorsorgegruppen vor allem beide Parameter zusammen bestimmt. In der Hauptgruppe mit dem Status „sporadisch“ wurden nur 7,3% alleinige PSA-Wert Bestimmungen, 5,7% alleinige DRUs, jedoch 87,0% Kombinationsbestimmungen (PSA-Wert und DRU) durchgeführt. Ähnliches konnte auch in der Hauptgruppe mit dem familiären Status „positive Familienanamnese“ mit 7,2% alleinigen PSA-Wert Bestimmungen, 9,8% alleinigen DRUs sowie 83,0% Bestimmungen beider Parameter (PSA und DRU), beobachtet werden. So konnte die Studie zeigen, dass in der Gruppe mit dem Status „nicht betroffen“, obwohl Teil der kostenlosen Krebsfrüherkennungsuntersuchung in Deutschland [58], weniger DRUs der Prostata verglichen mit den anderen Vorsorgegruppen durchgeführt wurden. Diese unterschiedliche Verteilung der bei Vorsorge erhobenen Parameter zwischen den Probanden mit dem Status „nicht betroffen“ und den Probanden der übrigen Gruppen könnte mehrere Gründe haben. So könnten Probanden mit familiärer Disposition besser über die Möglichkeiten in der PC-Diagnostik informiert gewesen sein bzw. besser von ihren niedergelassenen Urologen über die Möglichkeiten aufgrund des erhöhten Erkrankungsrisikos aufgeklärt worden sein und daher vermehrt eine ganzheitliche (PSA-Wert und DRU) Vorsorgeuntersuchung in Anspruch genommen haben. Entgegen dieser These zeigten Paiss et al. in ihrer Studie [82] von 2005 mit 476 Probanden mit einem und 312 Probanden mit mindestens zwei an PC erkrankten Angehörigen, dass die Akzeptanz der Vorsorge auch bei familiärer Prädisposition lediglich durch individuelle Eigenschaften und die persönliche Einstellung der Einzelperson und nicht durch familiäre Faktoren beeinflusst wird. Inwieweit das Risikobewusstsein für das Prostatakarzinom durch die familiäre Prädisposition modifiziert wird, wurde durch diese Studie von Paiss et al. nicht beantwortet [82]. Unterstützt wird die Studie von Paiss et al. [82] durch die Arbeiten von Miller et al. [68] und Steele et al. [101]. So zeigten diese, dass Verwandte ersten Grades von Männern mit PC der festen Überzeugung waren, eine Erkrankung aufgrund der familiären Prädisposition sei unabwendbar. Daraus resultierte die Annahme dieser Angehörigen, dass eine präventive Maßnahme, im Speziellen eine

regelmäßige Vorsorgeuntersuchung, keinen Nutzen für sie haben würde. Daher nehmen diese auch keine präventiven Maßnahmen in Anspruch.

In der vorliegenden Arbeit könnte der PSA-Wert bei Vorsorge in der Gruppe mit dem Status „nicht betroffen“ am häufigsten alleine bestimmt worden sein, da die deutsche Bevölkerung aufgrund aktueller Medienberichte über den PSA-Wert am besten über die Möglichkeit einer PC-Vorsorge durch einen Bluttest informiert war. Cormier et al. zeigten in ihrer 2003 [31] durchgeführten Studie über den Wissenstand zum PC-Screening, dass 96% der befragten Probanden die PSA-Wert Bestimmung als geeigneten Parameter für die PC-Diagnostik angaben. Darüber hinaus könnte eine Vielzahl der Probanden in der vorliegenden Studie diesen Test als alleinige PC-Vorsorge auch gefordert haben, um eine oft als unangenehm empfundene DRU zu vermeiden. Ähnliche Beobachtungen zeigt die Studie von Romero et al. [89], in der Gründe für eine Nichtinanspruchnahme einer DRU im Rahmen einer PC-Vorsorge evaluiert wurden. So verweigerten 53,1% der Probanden eine Tastuntersuchung der Prostata wegen des Schamgefühls und 34,4% wegen eines möglichen Unwohlseins bei der Tastuntersuchung.

Die PSA-Werte der insgesamt 963 Bestimmungen dieser Studie lagen im Median bei 1,1 ng/ml (Durchschnitt 2,1 ng/ml). Damit lagen die PSA-Werte unserer Studie im Median in einem ähnlichen Bereich derer von Luboldt et al. [62], die einen Wert 1,4 ng/ml im Median aufwiesen. Jedoch lassen sich die beiden Studien nur bedingt miteinander verglichen. Mögliche Gründe für einen etwas niedrigeren medianen PSA-Wert unserer Studie lassen sich durch das Design der Studien, die höhere PC-Detektionsrate der Studie von Luboldt et al.[62], das unterschiedlich selektionierte Probandenkollektiv und auch das höhere mediane Alter der Probanden in der Arbeit von Luboldt et al. [62] erklären. So wurden die PSA-Werte unserer Studie nicht einheitlich im gleichen Labor wie bei Luboldt et al. [62] untersucht und folglich nicht alle mit dem gleichen Test-Kit bestimmt, sondern aufgrund der deutschlandweiten Probandenrekrutierung in verschiedenen Laboren mit unterschiedlichen PSA-Test-Kits bestimmt. In der vorliegenden Studie wurde in der Untergruppe mit dem Status „hereditär“ mit PSA-Werten von 2,6 ng/ml im Median (Mittelwert 3,7 ng/ml) der höchste mediane Wert bei Vorsorge im Vergleich zu den anderen Vorsorgegruppen ermittelt. In der weiteren Auswertung sollte nun die These geprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen PSA-Wert-Höhe und dem familiären PC Erkrankungsrisiko

besteht. Im Gegensatz dazu zeigten Kiemeney et al. [56] in ihrer Studie über Vorsorgeuntersuchungen bei hereditären (nach den Kriterien von Carter et al. [21]) Prostatakarzinom-Familien in den Niederlanden, dass der PSA-Wert der 132 anamnestisch nicht an PC erkrankten untersuchten Männer im Alter von 50 bis 75 Jahren mit „hereditären“ Familienstatus im Median bei 1,3 ng/ml (Range 0,1 – 11.4 ng/ml) lag. In der Hauptgruppe mit dem Status „positive Familienanamnese“ wurden PSA-Werte im Median von 1,4 ng/ml (Mittelwert 2,9 ng/ml) sowie in der Hauptgruppe mit dem Status „sporadisch“ PSA-Werte im Median von 1,3 ng/ml (Mittelwert 2,0 ng/ml) ermittelt. Zu einem ähnlichen Ergebnis wie in der vorliegenden Studie kamen auch Paiss et al. [80] in ihrer Studie von 2002. So lag der PSA-Wert in der Gruppe mit „positiver Familienanamnese“ im Mittelwert bei 2,4 ng/ml und in der „sporadischen“ Gruppe im Mittelwert bei 1,9 ng/ml [80]. In der vorliegenden Studie wurden in der Hauptgruppe „nicht betroffen“ mit 0,8 ng/ml im Median die niedrigsten PSA-Werte bei den PC-Vorsorgeuntersuchungen festgestellt. Anhand dieser Ergebnisse konnte die These unterstützt werden, dass es mit steigendem familiären PC-Erkrankungsrisiko – unabhängig vom „Outcome“ (PC oder nicht erkrankt) – zu einem Anstieg der PSA-Werte im Median über die einzelnen Vorsorgegruppen hinweg kommt.

In der weiteren Auswertung wurden nun die bei Vorsorge bestimmten PSA-Werte auf der einen Seite nach der gängigen Normgrenze von 4,0 ng/ml gemäß der Studie von Cooner et al. [29] und auf der anderen Seite anhand der altersspezifischen PSA-Grenzwerte nach Österling et al. [78] beurteilt. Bei der Beurteilung der PSA-Werte zeigte sich, dass 88,9% der Probanden einen „unauffälligen“ PSA-Wert $< 4,0$ ng/ml hatten, 8,5% der Probanden Werte zwischen $\geq 4,0$ ng/ml und $< 10,0$ ng/ml aufwiesen und damit für PC „verdächtige“ PSA-Werte hatten sowie 2,6% der Probanden PSA-Werte $\geq 10,0$ ng/ml zeigten, die als „hochverdächtig“ für PC definiert waren. Diese Verteilung der PSA-Werte wird auch in der Studie von Catalonia et al. [24] unterstrichen. Catalonia et al. verwendeten die gleiche Einteilung in $\leq 4,0$ ng/ml, $4,0 - 10,0$ ng/ml und $\geq 10,0$ ng/ml und es findet sich bei der Analyse von 6630 Vorsorgeuntersuchungen eine ähnliche Aufteilung in die drei Bereiche wie in der vorliegenden Studie. Von den 6630 im Rahmen der Studie von Catalonia et al. untersuchten Probanden zeigten 85,2% einen für PC „unauffälligen“ PSA-Wert ($< 4,0$ ng/ml), 12,2% einen „verdächtigen“ PSA-Wert ($4,0$ ng/ml bis $< 10,0$ ng/ml) und 2,6% einen „hochverdächtigen“ Wert (PSA $\geq 10,0$ ng/ml) [24]. Auch Luboldt et al. konnten

in ihrer Studie, in der die PSA-Werte anhand der gleichen Kriterien beurteilt wurden wie in der vorliegenden Studie, in 12,8% der durchgeführten Vorsorgeuntersuchungen „verdächtige“ PSA-Werte und in 4,4% „hochverdächtige“ PSA-Werten und damit eine ähnlich hohe relative und absolute Häufigkeit an für PC „suspekten“ PSA-Werte ermitteln [62]. In der Studie von Luboldt et al. wurden die PSA-Werte, um Abweichungen der PSA-Werte auszuschließen, alle einheitlich im selben Labor mit dem gleichen Test-Kit (Tandem R-assay – Hybritech Inc.) bestimmt [62]. In der vorliegenden Studie konnte die höchste relative Häufigkeit an für PC „verdächtigen“ (20,9%) und „hochverdächtigen“ (10,4%) PSA-Werten in der Untergruppe mit dem Status „hereditär“ ermittelt werden. Die geringste relative Häufigkeit hingegen konnte mit 4,0% und 0,7% in der Hauptgruppe mit dem Status „nicht betroffen“ ermittelt werden. Auch diese Ergebnisse stützen die Beobachtungen eines PSA-Wert-Anstieges abhängig vom familiären Risiko an PC zu erkranken. In der weiteren Auswertung der PSA-Werte dieser Studie, beurteilt nach der gängigen Normgrenze von $< 4,0$ ng/ml, wurden die für PC „verdächtigen“ und „hochverdächtigen“ PSA-Werte einheitlich als „suspekt“ definiert.

Im Folgenden wurden die PSA-Werte anhand der altersspezifischen PSA-Grenzwerte nach Österling et al. [78] analysiert. Dabei wurden insgesamt 107 für PC „suspekte“ PSA-Werte nach Österling et al. [78] ermittelt. Diese 107 „suspekten“ PSA-Werte nach dem Grenzwert von Österling et al. [78] unterscheiden sich von den 107 „suspekten“ PSA-Werten, die nach der Normgrenze nach Cooner et al. [29] eingeteilt wurden. (Zufälligerweise ergab das Ergebnis beider Auswertungen $n = 107$ „suspekte“ PSA-Werte). Diese 107 (11,1%) „suspekten“ PSA-Werte nach dem altersspezifischen PSA-Grenzwert wurden in der vorliegenden Studie in die drei Haupt- und zwei Untergruppen eingeteilt. Die meisten für PC „suspekten“ PSA-Werte nach Österling et al. [78] konnten in der Untergruppe „hereditär“ ermittelt werden und dabei im speziellen in der Altersgruppe „60 - 69 Jahre“. Mögliche Ursachen für diese Verteilung sind einerseits eventuell erhöhte PSA-Werte bei erhöhtem familiären Risiko für PC [10], andererseits die höhere absolute und relative Häufigkeit an PC bei erhöhtem familiären Risiko [15, 36, 40] (damit einhergehende erhöhte PSA-Werte) sowie, dass das PC-Haupterkrankungsalter im Mittel bei 69 Jahren [11] liegt.

In der vorliegenden Arbeit wurden bei 1140 untersuchten Probanden insgesamt 883 (77,6%) digito-rektale Untersuchungen der Prostata durchgeführt. Bei diesen 883

DRUs wurde in 4,8% der Fälle ein für PC „suspekter“ Befund ermittelt. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Luboldt et al. in ihrer Studie [62]. Bei 11.644 untersuchten Probanden zeigte sich in 5,4% der Fälle eine „suspekte“ DRU. Gründe für diese niedrige relativen Häufigkeiten an „suspekten“ Tastuntersuchungen der Prostata liegen in der großen Subjektivität, Untersucherabhängigkeit sowie Erfahrung des Untersuchenden.

In der vorliegenden Studie wurde eine PC-Vorsorgeuntersuchung als „suspekt“ interpretiert, wenn einer oder beide der untersuchten Vorsorgeparameter (PSA-Wert und/oder DRU) ein für PC „suspektes“ Ergebnis aufwiesen. In den drei Haupt- und zwei Untergruppen erfüllten insgesamt 121 Vorsorgeuntersuchungen (13 Probanden mit dem Status „nicht betroffen“, 42 mit dem familiären Status „sporadisch“ und 66 mit dem Status „positive Familienanamnese“, davon 44 Probanden in der Untergruppe mit dem Status „familiär“ und 22 in der Untergruppe mit dem familiären Status „hereditär“) diese Kriterien und wurden als „suspekt“ eingestuft. Gleich beurteilten auch Nam et al. die Vorsorgeergebnisse in ihrer Studie von 2007 [72]. Ein PSA-Wert $\geq 4,0$ ng/ml und/oder ein „suspekter“ DRU-Befund wurden als „suspektes“ Vorsorgeergebnis gewertet [72].

In einem weiteren Schritt wurden nun die „suspekten“ Vorsorgeergebnisse der vorliegenden Arbeit nach Kombinationsmöglichkeiten („nicht bestimmt“, „unauffällig“ und „suspekt“) der einzelnen Parameter untersucht. Mit insgesamt 64 „suspekten“ Vorsorgen ergab sich dabei am häufigsten die Kombination einer „unauffälligen“ DRU und eines für PC „suspekten“ PSA-Wertes, gefolgt von einer für PC „suspekten“ DRU und eines für PC „suspekten“ PSA-Wertes mit insgesamt 28 Fällen. Auch in der Studie von Luboldt et al. [62] zeigten sich bei gleicher Beurteilung der Vorsorgeuntersuchungen wie in der vorliegenden Studie insgesamt 2337 „suspekte“ Vorsorgeuntersuchungen. Dabei ergab sich ebenfalls mit 1710 Fällen am häufigsten die Kombination einer für PC „unauffälligen“ DRU und eines für PC „suspekten“ PSA-Wertes, gefolgt von der Kombination eines „suspekten“ PSA-Wertes und einer „suspekten“ DRU (298 Probanden).

In der vorliegenden Studie wurde einerseits bei „suspekter“ Vorsorgeuntersuchung nach den Kriterien unserer (DRU und/oder PSA-Wert „suspekt“) sowie andererseits auch bei „suspekter“ Beurteilung der Ergebnisse durch den untersuchenden

niedergelassenen Urologen, aufgrund anderer uns wegen des Studiendesigns nicht bekannter Gründe, eine Biopsie der Prostata durchgeführt. Von den insgesamt 121 „suspekten“ Untersuchungen wurde bei 60,3% (73/121) der Probanden direkt im Anschluss an die Vorsorgeuntersuchung folgend, eine Prostatabiopsie entnommen. Die wenigsten Biopsien wurden in der Hauptgruppe mit dem Status „nicht betroffen“, mit nur einer Biopsie, durchgeführt. In den Gruppen „sporadisch“ und „familiär“ waren die relativen Häufigkeiten an durchgeführten Biopsien mit etwa 64% nahezu identisch. Dieses Ergebnis erlaubt den Rückschluss, dass Probanden mit dem Status „familiär“ trotz eines vermeintlich erhöhten Erkrankungsrisikos nicht häufiger biopsiert wurden als „sporadisch“ betroffene Probanden. Entgegen dieser Beobachtung wurden bei den Probanden in der Untergruppe mit dem Status „hereditär“, die wegen der familiären Prädisposition das höchste PC Erkrankungsrisiko aufweisen, mit 77,3% die meisten Biopsien durchgeführt.

Bei Analyse der Parameter die zur Indikation einer Prostatabiopsie herangezogen wurden, zeigte sich bei den 73 biopsierten Probanden, dass die Biopsie aufgrund eines alleinig „suspekten“ PSA-Wertes bei 41,1%, einer alleinig „suspekten“ DRU bei 8,2%, der Kombination beider „suspekten“ Parameter bei 37,0% und bei 13,7% der Probanden, aufgrund eines möglichen „suspekten“ PSA-Verlaufs (wegen des gewählten Studiendesigns, jedoch nicht genau bekannt) durchgeführt wurde. Bei Auswertung der Biopsieraten abhängig von den absoluten Häufigkeiten an für PC „suspekten“ PSA-Werten und „suspekten“ DRUs der Prostata zeigte sich, dass bei insgesamt 107 „suspekten“ PSA-Werten nach der gängigen Normgrenze $< 4,0$ ng/ml 57 Biopsien entnommen wurden. Bei insgesamt 42 „suspekten“ Tastuntersuchungen der Prostata wurde bei 33 Probanden eine Biopsie der Prostata durchgeführt. Somit ergibt sich eine Biopsierate von 53,3% bzw. 78,6%. Diese Ergebnisse stimmen grob mit den Ergebnissen einer Untersuchung von Herkommer et al. (2004) über die Indikation zur Prostatabiopsie niedergelassener Urologen in Deutschland überein [47]. Diese Studie zeigte, dass 99% der befragten niedergelassenen Urologen einen „suspekten“ DRU-Befund als Indikation zur Biopsie der Prostata sahen. Dagegen sei die Indikation zur Biopsie aufgrund eines „suspekten“ PSA-Wertes eher von Begleitfaktoren wie dem Alter des Patienten, der Größe der Prostata, mögliche irritative Faktoren (Infekt, Manipulationen usw.) sowie einer eventuellen Medikamenteneinnahme, abhängig [47]. Die Gründe, dass nur 60,3% der Probanden der vorliegenden Studie durch die niedergelassenen Urologen biopsiert wurden sind

mannigfaltig. So könnten einerseits die Angst der Probanden vor der schmerzhaften und unangenehmen Maßnahme, andererseits die Verdrängung des eigenen Erkrankungsrisikos [75, 104], die Angst vor einem möglichen positiven Untersuchungsergebnis [104] sowie das Fehlen urologisch-klinischer Beschwerden die Probanden von der Durchführung einer Prostatabiopsie abgehalten haben. Nach einer Publikation von Seitz aus dem Jahr 2008, stellt sowohl eine „suspekte“ DRU der Prostata, als auch ein PSA-Wert $\geq 4,0$ ng/ml (Hybritech-Assay) eine absolute Indikation zur Biopsie der Prostata dar. Des Weiteren stellen ein PSA-Wert $< 4,0$ ng/ml bei positiver Familienanamnese für PC und einer PSA-Velocity $> 0,75$ ng/ml/Jahr oder ein fPSA $< 25\%$ sowie ein „suspekter“ TRUS-Befund eine relative Indikation zu Biopsie dar [94].

Neben den aufgeführten Faktoren ist sicherlich eines der Hauptprobleme der PSA-Wert Interpretation, dass in der Literatur kein einheitlicher PSA-Grenzwert existiert. So beurteilen einige niedergelassene Urologen und Fachkliniken den PSA-Wert mittels des vom Labor vorgegebenen Normbereiches, andere nutzen den altersspezifischen PSA-Grenzwert nach Österling et al. [78] und wieder andere nutzen einen modifizierten altersspezifischen PSA-Grenzwert, wie etwa in der „Tirol Studie“ angewandt [50]. Drummond et al. zeigten in ihrer Vergleichsstudie in die sie die PSA-Grenzwerte von 55 Laboren in Irland einbezogen, dass eine Streubreite von 2,0 ng/ml bis 4,0 ng/ml bestehe [38].

Aufgrund des gewählten Designs dieser Studie war der Einfluss unserer Forschungsgruppe auf die Vorgehensweise der einzelnen Urologen bei „suspekten“ PSA-Werten eingeschränkt. Labrie et al. [61], Catalona et al. [26] und Brawer et al. [15] zeigten in ihren Studien, dass eine PC-Vorsorgeuntersuchung mit PSA-Wert-Bestimmung als zentrales Diagnosekriterium eine effektive Methode darstellt, um organbegrenzte PC zu detektieren.

In der vorliegenden Studie wurden bei den insgesamt 1140 untersuchten Probanden durch die Vorsorgeuntersuchung und nachfolgende Biopsie 36 histopathologisch gesicherte Prostatakarzinome diagnostiziert. Damit lag die PC-Detektionsrate insgesamt bei 3,2%. 55,6% der detektierten Probanden zeigten bei der Vorsorge eine für PC „suspekte“ DRU der Prostata. 97,2% der diagnostizierten Probanden wiesen bei Untersuchung einen „suspekten“ PSA-Wert nach der gängigen Normgrenze nach Cooner et al. [29] auf. Brawer et al. [15] kamen in ihrer Studie von

1992 zu einem ähnlichen Ergebnis. Im Rahmen dieser Studie wurden bei 187 der insgesamt 1249 untersuchten Probanden ein „suspekter“ PSA-Wert nach der Normgrenze $< 4,0$ ng/ml ermittelt. Von diesen 187 Probanden erklärten sich 105 zu weiteren Untersuchungen (DRU und Biopsie) bereit. Dabei wurden 32 Prostatakarzinome detektiert. Somit lag die PSA-abhängige PC-Detektionsrate der Studie bei 2,6%. Bei einer Analyse der DRU-Befunde der 32 detektierten Prostatakarzinome ergab sich bei 8 Männern ein Normalbefund, bei 4 eine Asymmetrie, bei 12 eine Induration und bei nur 8 Probanden ein für PC „suspekter“ Befund. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass ohne eine PSA-Wert-Bestimmung 75,0% der detektierten Prostatakarzinome bei alleiniger DRU und nachfolgender Biopsie nicht erkannt worden wären [15]. Diese Ergebnisse werden weiter durch die Studie von Luboldt et al. aus dem Jahr 2001 [62] unterstrichen. Im Rahmen dieser wurde bei 11.644 Männern im Alter von 45 bis 75 Jahren eine PC-Vorsorgeuntersuchung durchgeführt, die unter anderem einen PSA-Test und eine DRU umfasste. Auch diese Studiengruppe definierte einen PSA-Wert $\geq 4,0$ ng/ml als für PC „suspekt“. So wurde bei „suspektem“ PSA-Wert und/oder für PC „suspekter“ DRU die Indikation zu Prostatabiopsie gestellt. Insgesamt wurden in dieser Studie bei 1115 durchgeführten Biopsien der Prostata 262 Karzinome diagnostiziert. Dies entspricht einer PC-Detektionsrate von 2,6%. Bei 54,6% der PC-Patienten wurde einzig wegen des „suspekten“ PSA-Wertes das PC detektiert. Dem gegenüber wurden nur 5,3% der detektierten Karzinome durch eine alleinige „suspekte“ DRU der Prostata diagnostiziert [62]. Auch die Studiengruppe um Catalona et al. [24] machte eine ähnliche Beobachtung. Catalona et al. [24] konnten in ihrer Studie mit 6630 Probanden im Alter von über 50 Jahren, insgesamt 264 PCs detektieren. Über die PSA-Wert Bestimmung konnte eine signifikant höhere Anzahl der Probanden detektiert werden (81,8% Detektion; 216/264) als über die Tastuntersuchung der Prostata (55,3% Detektion; 146/264) ($p < 0,001$). 44,7% (118) dieser detektierten PCs konnten nicht mittels DRU, sondern einzig mittels PSA-Wert-Bestimmung diagnostiziert werden. Hingegen fielen lediglich 18,2% (48) der 264 detektierten PCs über eine alleinige „suspekte“ DRU auf [24].

Die Ergebnisse dieser Studien und die Resultate unserer Studie unterstreichen den hohen Stellenwert der PSA-Wert-Bestimmung neben der im Rahmen der Krebsvorsorgeuntersuchung der gesetzlichen Krankenkassen empfohlenen [58] Tastuntersuchung der Prostata zur Detektion eines Prostatakarzinoms.

Bei Analyse der PC-Detektionsraten der einzelnen Haupt- und Untergruppen mit unterschiedlichem familiären Status („nicht betroffen“, „sporadisch“, „positive Familienanamnese“ sowie „familiär“ und „hereditär“) zeigten sich teilweise erhebliche Unterschiede. Die Gegenüberstellung der PC-Detektionsraten der einzelnen Vorsorgegruppen mit der Hauptgruppe „nicht betroffen“ ergab einen signifikanten Unterschied („sporadisch“ – „nicht betroffen“: 3,6% vs. 0,0%, $p < 0,01$; „positive Familienanamnese“ – „nicht betroffen“ : 6,2% vs. 0,0%, $p < 0,01$; „familiär“ – „nicht betroffen“: 4,9% vs. 0,0%, $p < 0,01$; „hereditär“ – „nicht betroffen“: 10,8% vs. 0,0%, $p < 0,01$). Auch bei Gegenüberstellung der PC-Detektionsraten der Hauptgruppe mit dem Status „sporadisch“ und der Untergruppe mit dem familiären Status „hereditär“ zeigte sich mit einer Rate von 3,6% vs. 10,8% ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$). Hingegen konnte kein Unterschied beim Vergleich der Detektionsraten der Gruppen mit dem Status „familiär“ und „hereditär“ gezeigt werden (4,9% vs. 10,8%, $p = 0,58$). Dennoch ist eine deutliche Tendenz zu einer höheren Rate an Detektionen in der „hereditären“ Gruppe zu erkennen. Beim Vergleich der PC-Detektionsraten in den Vorsorgegruppen „sporadisch“ und „familiär“ ($p = 0,394$) sowie „sporadisch“ und „positive Familienanamnese“ ($p = 0,104$) ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Mäkinen et al. [64]. So lag die PC-Detektionsrate bei den Probanden mit „positiver Familienanamnese“ mit 3,0% tendenziell höher als bei der Gruppe ohne Familienanamnese mit 2,4%, jedoch konnte kein statistischer Unterschied gezeigt werden. Auch Valeri et al. [111] konnten in ihrer Studie von 2002 mit 442 untersuchten Männern, im Alter von 40 bis 70 Jahren keinen signifikanten Unterschied in der PC-Detektionsrate zwischen einem „sporadisch“ (ein PC-Fall in der Familie) und „familiär“ (≥ 2 PC-Fälle in der Familie) betroffenen Probandenkollektiv zeigen (3,6% vs. 6,2%; $p = 0,47$) [111].

Die PC-Detektionsrate in der Gruppe der Probanden mit dem familiären Status „sporadisch“ und „positive Familienanamnese“ zusammen, lag mit 4,8% leicht höher, als in anderen europäischen Screeninguntersuchungen, wie z.B. in der Studie von Matikainen et al. [66]. In dieser finnischen Vorsorgestudie lag die PC-Detektionsrate bei einem Kollektiv anamnestisch nicht betroffener erstgradiger Verwandter von „PC-Indexpatienten“ bei 3,3%. Auch in anderen Studie wie der von Auvinen et al. [5], Mäkinen et al. [25] oder Brawer et al. [15] lagen die Detektionsraten bei nur 2,6%, 3,0% bzw. 2,6%. Gründe für diese unterschiedlichen Detektionsraten sind in der

Probandenselektion, dem Alter der Probanden, den unterschiedlichen bei Vorsorge erhobenen Parametern, der Indikation zur Biopsie und auch im unterschiedlichen Vorsorgeverhalten in der jeweiligen Bevölkerung zu suchen.

In der hochselektionierten Untergruppe mit dem familiären Status „hereditär“ lag die PC-Detektionsrate bei 10,2%. In der von McWhorter et al. (1992) [67] durchgeführten Screeningstudie an erstgradigen Verwandten von an PC erkrankten Brüderpaaren ergab sich eine PC-Detektionsrate von 23,5%. Diese Vorsorgeuntersuchung umfasste eine DRU, einen TRUS, eine PSA-Wert-Bestimmung und bei allen Probanden eine Prostatabiopsie [67]. Diese deutlich höhere Detektionsrate verglichen mit der vorliegenden Studie kann durch das sehr umfangreiche und vor allem invasive Vorgehen von McWhorter et al. [67] erklärt werden. In einer prospektiven Studie mit 87 Teilnehmern konnten Canby-Hagino et al. [19] eine PC-Detektionsrate von 25,3% (Alter bei PC im Median 60,9 Jahre) zeigen. Einschlusskriterien dieser Studie waren: positive Familienanamnese für PC (mindestens ein Verwandter ersten oder zweiten Grades mit PC), prostataspezifisches Antigen (PSA) $\leq 4,0$ ng/ml, normale digito-rektale Untersuchung (DRU), negative PC-Anamnese, Alter zwischen 40 und 80 Jahren und Bereitschaft für eine Prostatabiopsie (10 bis 12 Biopsien). In dieser Studie wurde die familiäre Prädisposition für PC als einziger Risikofaktor bei unauffälligen Vorsorgeparametern für PC berücksichtigt [19], jedoch wurde in dieser Studie leider die Erkrankungsrate nicht in Abhängigkeit vom Verwandtschaftsgrad angegeben. Auch Babaian et al. konnten in ihrer Studie von 2001 [6] mit 151 Probanden eine hohe PC-Detektionsrate von 24,5% ermitteln. Einschlusskriterien dieser Studie waren ein PSA-Wert zwischen 2,5 und 4,0 ng/ml, ein Alter zwischen 40 und 75 Jahren vorhandene Informationen über betroffene Angehörige in der jeweiligen Familie und die Bereitschaft, im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung neben DRU und TRUS auch eine elffache Biopsie durchführen zu lassen. Ausschlusskriterien waren eine vorherige Prostatabiopsie, Blasenentleerungsstörungen, Einnahme von Serum PSA-Wert erhöhenden Medikamenten oder eine vorherige Adenomektomie [6]. Von 268 Probanden erfüllten 151 oben aufgeführte Kriterien und wurden nach Erhebung dieser aufgeführten Parameter biopsiert [6]. Eine noch höhere PC-Detektionsrate mit 41,9% erzielten Nam et al. in ihrer Studie zur Erhebung des individuellen PC-Risikos in Toronto und Cleveland, USA [72]. Dazu untersuchten Nam et al. 2700 Probanden mit einem PSA ≥ 4 ng/ml und/oder „suspekter“ DRU sowie in einer Kontrollgruppe

408 Freiwillige mit einem PSA < 4 ng/ml, von denen jedoch 160 eine auffällige DRU aufwiesen. Von jedem Probanden wurden neben einer systematischen Biopsie (6 bis 15 Biopsien, im Median 8 Biopsien) folgende Parameter erhoben: Alter, urologische Vorerkrankungen (AUA Symptom Score), DRU, Serum PSA (durch das gleiche Labor bestimmt), freies:totales PSA Quotient (mittels standardisiertem Kit – Beckmann-Coulter, Brea, Kalifornien), familiäre Vorgeschichte für PC und ethnische Abstammung. Ausschlusskriterien waren ein Serum PSA > 50 ng/ml sowie die Ablehnung der Durchführung bzw. Erhebung eines der oben genannten Parameter. Bei den 3108 teilnehmenden Probanden im Alter von 40 bis 94 Jahren ergab sich in 42% ein histologisch gesichertes PC (Alter bei PC im Median 66,0 Jahre). Unter diesen 3108 befanden sich die 408 Kontrollpersonen mit normalen PSA-Wert (< 4,0 ng/ml), von denen 160 eine für PC „suspekte“ DRU aufwiesen. Bei ihnen konnte in 24,3% (99/408) ein PC detektiert werden. In dieser Studie wurde die Gruppe der an PC Erkrankten mit der Gruppe der Nicht-Erkrankten (Alter im Median 63,6 Jahre) hinsichtlich der potentiellen Risikofaktoren für PC verglichen. Alle untersuchten Risikofaktoren (Alter, vorhandene positive Familienanamnese für PC, Ethnische Herkunft, untere Harnwegssymptome, „suspekte“ DRU, „suspekter“ PSA-Wert und erhöhter freies:totales PSA-Quotient) korrelierten signifikant mit dem Auftreten eines PCs ($p < 0,001$) [72]. Die aufgeführten Studien erreichen durch ihre sehr umfangreiche und vor allem sehr invasive Vorgehensweise diese hohen PC-Detektionsraten und unterstreichen auch den Erfolg einer strengen Biopsie-Indikationsstellung. Kritiker warnen jedoch bei derart hohen Detektionsraten vor einer hohen Rate an Überdetektion insignifikanter Karzinome [12, 13, 91].

In der vorliegenden Studie wurde der Median und der Durchschnitt der PSA-Werte bei detektiertem PC untersucht. Der Median der PSA-Werte bei PC in den Hauptgruppen mit dem familiären Status „sporadisch“ und „positive Familienanamnese“ lag nahezu einheitlich bei 8,6 bzw. 8,2 ng/ml. Valeri et al. [111] konnten in ihrer vergleichbar aufgebauten Studie ebenfalls keinen entscheidenden Unterschied im Median der PSA-Werte bei PC in den beiden untersuchten Probandenkollektiven („sporadisch“ und „familiär“) mit etwa 8 ng/ml aufzeigen. Auch in der Studie von Mäkinen et al. [64] zeigte sich, bei ähnlichem Studiendesign wie in der vorliegenden Studie, kein entscheidender Unterschied im Median der PSA-Werte bei PC zwischen den Probanden mit positiver Familienanamnese und solchen ohne.

So lag der PSA-Wert in der Gruppe mit positiver Familienanamnese im Median bei 6,2 ng/ml und damit unter dem in der Gruppe ohne Familienanamnese mit im Median 7,5 ng/ml ($p=0,24$) [64]. Somit zeigen die Ergebnisse unserer Studie und der aufgeführten Studien, dass bei diesen Vorsorgegruppen mit vermeintlich unterschiedlichem PC-Erkrankungsrisiko, der PSA-Wert bei Diagnose nahezu gleich hoch im Median liegt. In der vorliegenden Studie zeigte sich bei weiterer Auswertung der medianen PSA-Werte bei PC, dass in der Untergruppe mit dem familiären Status „hereditär“ mit im Median 10,5 ng/ml die höchsten PSA-Werte bei Diagnose eines PC ermittelt wurden.

In der weiteren Auswertung der vorliegenden Studie wurden nun die PSA-Werte bei detektiertem PC auf der einen Seite nach der gängigen Normgrenze von Cooner et al. [29] auf der anderen Seite gemäß der altersspezifischen PSA-Grenzwerte von Österling et al. [78], unabhängig vom Befund der DRU bewertet. Dabei zeigte sich, dass in den drei Haupt- und zwei Untergruppen bei 36 diagnostizierten PCs in 97,2% der Fälle (35/36) ein nach der gängigen Normgrenze von Cooner et al. [29] ein für PC „suspekter“ PSA-Wert vor lag. Auch die Studiengruppen um Luboldt et al. [62] und Catalona et al. [24] kamen mit 94,7% und 81,8% PSA-Wert abhängig detektierten Prostatakarzinomen zu einem ähnlichen Ergebnis. Bei weiterer Auswertung der PSA-Werte dieser Studie anhand der altersspezifischen PSA-Grenzwerte nach Österling et al. („< 49 Jahre“, „50 - 59 Jahre“, „60 - 69 Jahre“ und „> 70 Jahre“) [78] hätten nur 32 der 36 detektierten PC diagnostiziert werden können. Österling et al. zeigten in ihrer Studie von 1993, dass die PSA Konzentration direkt mit dem Alter ($r=0,43$; $p<0,001$) und Prostatavolumen ($r=0,55$; $p<0,001$) korreliert. Das Prostatavolumen wiederum korreliert direkt mit dem Patientenalter ($r=0,43$; $p<0,001$). So steigt die Konzentration des prostataspezifischen Antigens bei einem gesunden 60-jährigen Mann ohne PC-Risikofaktoren jährlich um etwa 3,2% (0,04 ng/ml pro Jahr). Aus diesen Ergebnissen berechneten Österling et al. ihre altersspezifischen PSA-Grenzwerte [78]. Die geringere berechnete PC-Detektionsrate anhand der altersspezifischen PSA-Grenzwerte nach Österling et al. [78] dürfte darin begründet sein, dass die niedergelassenen Urologen in der Regel die Indikation zur Biopsie nach der gängigen Normgrenze von $< 4,0$ ng/ml gestellt haben. Daher wurden die Probanden in den Altersgruppen „< 49 Jahre“ und „50 - 59 Jahre“ nicht bereits ab einem nach Österling et al. [78] „suspekten“ PSA-Wert

biopsiert, sondern erst bei Werten $\geq 4,0$ ng/ml. Aus diesem Grund besteht die Möglichkeit, dass eventuell vorhandene Prostatakarzinome der Probanden dieser Altersgruppen unentdeckt geblieben sind. Prostatakarzinome, die bei niedrigeren PSA-Werten detektiert werden, haben laut Carter et al. [22] mit höherer Wahrscheinlichkeit ein kleineres Volumen und sind besser differenziert als solche, die bei hohen PSA-Werten detektiert werden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Kotsis et al. [57]. Sie zeigten in ihrer Studie, dass ein frühes Erkrankungsalter mit einem besseren Differenzierungsgrad des PC korreliert. Ebenso zeigten Khan et al. in ihrer Studie von 2003, dass jung (< 50 Jahre) an PC erkrankte Männer eher ein organbegrenzt PC aufweisen als in einem höheren Alter erkrankte Männer [55]. Marotte et al. konnten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen jüngerem PC-Diagnosealter, geringeren PSA-Werten bei Diagnose und der Tendenz eines besser differenzierten Tumors bei Probanden mit „positiver Familienanamnese“ gegenüber „sporadischen“ Probanden zeigen [65]. Die Ergebnisse dieser aufgeführten Studien zeigen, dass bei jüngeren Männern mit „suspekten“ Vorsorgeparametern strenger bzw. früher die Indikation zur Biopsie der Prostata gestellt werden sollte, um ein mögliches PC in einem noch organbegrenzten Stadium detektieren zu können. Aus diesem Grund sollte bei jüngeren Patienten eher die altersspezifischen PSA-Grenzwerte nach Österling et al. [78] verwendet werden bzw. der PSA-Verlauf untersucht werden.

Bei Auswertung der PSA-Werte anhand der altersspezifischen Grenzwerte nach Österling et al. [78] in den Altersgruppen „60 - 69 Jahre“ und „ > 70 Jahre“ zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass zwei bzw. ein PC nicht erkannt worden wären. Um eine bessere Detektionsrate für diese Altersgruppen zu ermöglichen, sollte daher ein Vorgehen wie in der „Tirol Studie“ gewählt werden. Zu Beginn der „Tirol Studie“ wurde der altersspezifische PSA-Grenzwert nach Österling et al. [78] verwendet, jedoch wurde dieser für die Altersgruppen „60 - 69 Jahre“ und „ > 70 Jahre“ modifiziert. So galten in diesen Gruppen PSA-Werte ab $> 4,0$ ng/ml als für PC „suspekt“ [50]. In der vorliegenden Studie sind durch Anwendung eines PSA-Wertes $> 4,0$ ng/ml als „suspekt“ die beiden PC in der Altersgruppen „60 – 69 Jahre“ sowie das eine Karzinom in der Gruppe „ > 70 Jahre“ ebenfalls detektiert worden. Im weiteren Verlauf der „Tirol Studie“ wurde der PSA-Grenzwert, um die Rate der PC-Detektion noch weiter steigern zu können, weiter modifiziert [8]. Es wurde eine Kombination aus altersspezifischen Gesamt-PSA-Grenzwert und Anteil des freien

PSA-Wertes genutzt. Bei Probanden in einem Alter von 40 - 49 Jahren wurde bereits ab einem PSA-Wert $> 1,25$ ng/ml, bei Männern von 50 - 59 Jahren ab $> 1,75$ ng/ml, im Alter von 60 - 69 Jahren ab $> 2,25$ ng/ml und bei 70 - 79 jährigen Probanden ab $> 3,25$ ng/ml die Indikation zur Biopsie gestellt [8]. Die Ergebnisse der aufgeführten Studien sowie unserer Studie lassen den Rückschluss zu, dass eine Biopsie, gerade bei jüngeren Probanden mit familiärer Disposition die Indikation bereits bei niedrigeren PSA-Werten, unabhängig vom DRU-Befund, gestellt werden sollte, um ein PC in einem organbegrenzten, kurativ therapierbaren Stadium diagnostizieren zu können.

Entgegen dieses Rückschlusses warnen Kritiker von Screeninguntersuchungen und PSA-Tests jedoch vor der Gefahr der Überdiagnose, von so genannten insignifikanten Karzinomen, die zu Lebzeiten der Patienten nicht manifest geworden wären. Unterstützt wird dies durch die Ergebnisse einer Autopsiestudie von Bova et al. [13] von 1998. In dieser Studie wurden Männer in einem Alter von 60 bis 90 Jahren autopsiert. Dabei zeigte sich, dass in der Autopsie bei 15 bis 60% der Männer, bei denen zu Lebzeiten kein PC bekannt war, ein PC diagnostiziert wurde [13]. Andere Autopsiestudien zeigen, dass bereits bei 50-jährigen Männern ein latentes PC mit einer Häufigkeit von 50% vorliegen kann [9]. Mit zunehmendem Alter steigt auch dieser Anteil der latenten Prostatakarzinomen kontinuierlich an und liegt bei 85-jährigen Männern bei bis zu 85% [26]. Bei diesen Männern war das PC nicht lebensverkürzend. Die Diagnose und anschließende Therapie des Prostatakarzinoms hätte für diese Männer eine unnötige psychische und physische Belastung sowie mögliche unangenehme Nebenwirkungen bedeutet, dadurch wäre es zu einer Reduktion der Lebensqualität dieser Männer gekommen.

In der vorliegenden Studie wurde das Alter der Probanden bei Vorsorge ausgewertet. Das Alter der insgesamt 1140 Probanden lag im Median bei 58,2 Jahren. Damit lag das Alter der Probanden bei Vorsorge deutlich unter dem der Probanden der Studien von Babaian et al. [6] mit im Median 62 Jahren und Luboldt et al. mit im Median ebenfalls 62 Jahren sowie Brawer et al. [15] mit im Median 66,8 Jahren. Da das mittlere Erkrankungsalter für PC aktuell bei ca. 69 Jahren liegt [11] und nur 0,01% der Fälle vor dem 50. Lebensjahr auftreten [11], kann anhand des niedrigeren Alters der Probanden dieser Studie eventuell die niedrigere PC-Detektionsrate, verglichen mit den aufgeführten Studien, erklärt werden. In der vorliegenden Studie waren die

Probanden in der Hauptgruppe mit dem Status „nicht betroffen“ mit im Median 52,0 Jahren am jüngsten. In der Gruppe mit dem Status „hereditär“ waren die Probanden mit im Median 63,4 Jahren am ältesten.

Analysiert man in der vorliegenden Arbeit die insgesamt 963 PSA-Werte in den einzelnen Altersgruppen, so zeigte sich eine kontinuierliche Zunahme der PSA-Werte über die einzelnen Gruppen. Die PSA-Werte in der Altersgruppe „< 49 Jahre“ lagen im Median bei 0,8 ng/ml, in der Altersgruppe „50 - 59 Jahre“ im Median bei 1,1 ng/ml, in der Gruppe „60 – 69 Jahre“ im Median bei 1,7 ng/ml und bei der Gruppe „> 70 Jahre“ im Median bei 2,1 ng/ml. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam wie bereits aufgezeigt auch Österling et al. in ihrer Studie von 1993 [78]. So steigt die Konzentration des PSA bei einem gesunden 60-jährigen Mann ohne PC-Risikofaktoren jährlich um etwa 3,2% (0,04 ng/ml pro Jahr) [78]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Valeri et al. in ihrer Studie über den Nutzen von zielgerichteten PC-Vorsorgeuntersuchungen bei Hochrisikofamilien für PC und die Bedeutung einer Frühmanifestation der Prostatakarzinoms vor dem 65. Lebensjahr für Verwandte ersten Grades [111].

In der weiteren Auswertung wurden die einzelnen Altersgruppen in Bezug zu den „suspekten“ Vorsorgeergebnissen und den davon abhängigen Biopsieraten gesetzt. So kam es mit zunehmendem Alter der Probanden bei Prostatakarzinomvorsorge zu einer Zunahme der relativen Häufigkeit der „suspekten“ Vorsorgeuntersuchungen. Die relative Häufigkeit „suspekter“ Vorsorgeuntersuchungen stieg von 1,2% in der Altersgruppe „< 49 Jahre“ auf 22,8% in der Altersgruppe „> 70 Jahre“ an. Dieser Anstieg wurde auch bei Unterteilung der jeweiligen Altersgruppen in die drei Hauptgruppen und den zwei Untergruppen beobachtet. Ebenfalls kam es in den einzelnen Vorsorgegruppen mit zunehmendem Alter zu einem Anstieg der relativen Häufigkeit der im Rahmen der Vorsorge diagnostizierten Prostatakarzinome. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass je älter die Probanden desto häufiger eine „suspekte“ Vorsorgeuntersuchung und daher um so öfters die Indikation zu Prostatabiopsie. Damit wird die Indikation zu Biopsie altersabhängig gestellt und somit werden bei älteren Probanden mehr PCs detektiert. In der Studie von Valeri et al. zeigten nur 0,8% der Probanden in der Altersgruppe der „40 - 49 Jährigen“ eine „suspekte“ Vorsorgeuntersuchung und in der Altersgruppe „50 - 70 Jahre“ 12,4%

[111]. Die beiden Studien lassen sich jedoch nur bedingt vergleichen, da in der Studie von Valeri et al. keine Auswertung der DRU-Ergebnisse der Prostata bei Vorsorge erfolgte und daher eine Reihe von „suspekten“ Vorsorgeuntersuchungen eventuell nicht erkannt werden konnte. Valeri et al. konnten dabei in der Gruppe „40 - 49 Jahre“ ein PC detektieren, in der Gruppe „50 - 70 Jahre“ neun PC (ein Proband verstarb an PC noch vor Biopsieentnahme und sechs Probanden verweigerten die Biopsie der Prostata) [111]. Auch Luboldt et al. konnten in ihrer Studie ein ähnliches Ergebnis zeigen, jedoch wurden lediglich die Altersgruppen „60 - 69 Jahre“ und „70 - 75 Jahre“ ausgewertet [62].

Abschließend wurde in der vorliegenden Studie das Alter der Probanden in den jeweiligen Haupt- und Untergruppen bei detektiertem PC ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass das Alter der 36 Probanden mit detektiertem Prostatakarzinom im Median bei 67,5 Jahren (Mittelwert 66,3 Jahre) lag. Damit lag das Alter der an PC erkrankten Probanden unter dem aktuellen Mittelwert für PC mit insgesamt 69 Jahren [11], jedoch im Median über dem Alter der Studien von Nam et al. mit 65,9 Jahren [72], Canby-Hagino et al. mit 60,9 Jahren [19] oder auch Babaian et al. mit 62 Jahren [6]. Das Diagnosealter der Probanden unserer Studie kann durch verschiedene Einflüsse begründet sein. Nam et al. zum Beispiel biopsierten alle 3108 Probanden ihres Kollektivs [72]. Zum Teil wurde diese Biopsie auch ohne einen für PC „suspekten“ Vorsorgebefund (DRU und/oder PSA) durchgeführt. Durch diese sehr invasive Vorgehensweise wurde unter Umständen eine hohe Zahl an insignifikanten PCs detektiert, woraus einerseits mit 42,0% eine sehr hohe PC-Detektionsrate und andererseits auch ein im Median niedrigeres Diagnosealter der Probanden resultiert [72]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Canby-Hagino et al. in ihrer Studie [19]. In dieser Studie wurden nur Probanden mit positiver Familienanamnese, „unauffälligem“ PSA-Wert (nach den Kriterien nach Cooner et al. [29]) und „unauffälliger“ DRU biopsiert. Diese Studiengruppe erreichte in jenem hochselektionierten Probandenkollektiv durch dieses Vorgehen eine hohe PC-Detektionsrate und ein geringeres Diagnosealter der an PC erkrankten Probanden von im Median 60,9 Jahren [19]. Auch Babaian et al. erzielten bei ähnlichem Vorgehen ähnliche Ergebnisse [6].

Das Alter der Probanden in der Untergruppe mit dem Status „hereditär“ war in der vorliegenden Studie im Median mit 66,4 Jahren am niedrigsten, bei im Vergleich zu

den anderen Gruppen am höchste medianen Alter der Probanden bei Vorsorge (63,4 Jahre zu 60,7 Jahre zu 61,3 Jahre). Dieses Ergebnis wird von einer Studie von Valeri et al. aus dem Jahr 2000 unterstützt [110]. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass „hereditär“ (Definition nach Carter et al. [21]) betroffene Probanden in jüngeren Jahren an PC erkranken als „familiär“ (2 PC Fälle in einer Familie und mindestens ein Proband > 55 Jahre an PC erkrankt) oder „sporadisch“ (Familien mit nur einem PC Fall) betroffene Probanden [110].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es abhängig vom familiären Status und dem Alter zu einer Änderung der für PC „suspekten“ digito-rektalen Untersuchungen der Prostata, PSA-Werte, Vorsorgeuntersuchungen, Anzahl und Ergebnis der Biopsien sowie Anzahl der detektierten Prostatakarzinome kam. So war die relative Häufigkeit von all diesen untersuchten und analysierten Parametern in der Untergruppe mit dem familiären Status „hereditär“ am höchsten und in der Hauptgruppe mit dem Status „nicht betroffen“ am niedrigsten. Somit konnte die vorliegende deutsche Querschnittsstudie die Ergebnisse diverser skandinavischer und U.S.-amerikanischer Studien unterstreichen, wonach das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken mit steigender Anzahl an Betroffenen innerhalb einer Familie exponentiell zunimmt. Neben dem gesteigerten familiären Risiko an PC zu erkranken, konnte in der vorliegenden Studie der PSA-Wert als eines der wichtigsten Instrumente zur PC-Vorsorgeuntersuchung bestätigt werden. Auch konnte die Überlegenheit der PSA-Wert-Bestimmung gegenüber der DRU der Prostata bei PC-Screening, im Speziellen bei PC Risikofamilien, unterstrichen werden. Des Weiteren wurde das Alter als Risikofaktor für PC untersucht. Dabei zeigte sich, wie in zahlreichen Studien belegt, dass es mit zunehmendem Alter unabhängig vom familiären Status zu einem Anstieg der PC Fälle kam.

Aufgrund der deutschlandweiten Rekrutierung der Probanden, hatte unsere Forschungsgruppe keinen entscheidenden Einfluss darauf, von wem die Vorsorgeuntersuchung durchgeführt (Urologe/Hausarzt) wurde, welche Untersuchungen durchgeführt und welche Parameter erhoben wurden. Daraus resultierte teilweise eine Streuung der PSA-Werte. Diese PSA-Werte wurden von den verschiedenen niedergelassenen Urologen (zum Teil auch Hausärzten) in unterschiedlichen Laboren mit teilweise verschiedenen Test-Kits bestimmt. Unsere

Forschungsgruppe hatte ebenfalls keinen direkten Einfluss auf die Beurteilung der Vorsorgeuntersuchungsparameter. So konnte die Indikation zur Biopsie in dieser Studie weder standardisiert gestellt noch standardisiert durchgeführt werden. Ein anderes Problem unserer Studie war es, dass nicht alle Biopsien durch denselben Pathologen im selben Institut untersucht wurden. Auch diese Faktoren können eine Variabilität der Untersuchungsbefunde bewirken. Des Weiteren war das Kollektiv dieser Studie wegen der Rekrutierungsform über den „Indexpatienten“ nicht repräsentativ für Gesamt-Deutschland. Ein anderer Nachteil dieser Studie war das geringe Alter der Kontroll- bzw. Hauptgruppe mit dem familiären Status „nicht betroffen“ bei Vorsorgeuntersuchung. So war in dieser Gruppe der Anteil der über 60-Jährigen zu gering, um eine suffiziente und repräsentative Kontrollgruppe darzustellen.

Auch könnte in einer folgenden Studie bei Vorsorge der Probanden das Alter des „Indexpatienten“ bei PC-Diagnose als eigenständiger Risikofaktor mitberücksichtigt werden, um eine mögliche Abhängigkeit zwischen dem Erkrankungsalter des „Indexpatienten“ und des Probanden evaluieren zu können. All diese Punkte sollten bei einer neuen Studie berücksichtigt werden, um eine noch fundiertere Aussage, über das Risiko an PC zu erkranken, treffen zu können.

Wie aktuell Gegenstand zahlreicher Studien in der PC Forschung, sollten für die Zukunft neue, validere molekulare Marker für eine noch bessere PC-Diagnostik miteinbezogen werden.

5 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom (PC) ist in Deutschland der häufigste maligne Tumor des Mannes. Die wichtigsten bekannten Risikofaktoren, die die Entstehung eines PC begünstigen sind zunehmendes Alter, alimentäre Faktoren, ethnische Herkunft und genetische bzw. familiäre Prädisposition.

Da ein PC im organbegrenzten Frühstadium meist symptomlos verläuft, jedoch nur in diesem Stadium kurative Therapieansätze möglich sind, hat die Vorsorgeuntersuchung bei dieser malignen Erkrankung des Mannes einen entscheidenden Stellenwert. Geeignete Parameter für diese Vorsorgeuntersuchung sind vor allem die digito-rektale Untersuchung (DRU) der Prostata sowie die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA).

Ziel der vorliegenden Querschnittsstudie war es, die PC-Detektionsrate für anamnestisch nicht an PC erkrankte Männer (Brüder) abhängig von der Anzahl der an PC erkrankten Verwandten in einer Familie zu evaluieren. Daneben sollte der Stellenwert der PSA-Wert Bestimmung und der DRU bei der PC-Vorsorgeuntersuchung geprüft werden. An der vorliegenden Studie nahmen deutschlandweit insgesamt 1140 Probanden teil. Diese wurden anhand ihres familiären Status in drei Hauptgruppen („nicht betroffen“, „sporadisch“ und „positive Familienanamnese“) und die Gruppe mit dem familiären Status „positive Familienanamnese“ in zwei Untergruppen („familiär“ und „hereditär“) eingeteilt. Dabei konnte zwischen den einzelnen Gruppen, abhängig von deren familiärem Erkrankungsrisiko ein unterschiedliches Vorsorgeverhalten beobachtet werden. So wurde bei Probanden ohne familiäre Disposition, mit dem Status „nicht betroffen“, bei Vorsorge in der überwiegenden Mehrheit entweder der PSA-Wert bestimmt oder eine DRU durchgeführt. Hingegen wurden in den übrigen Gruppen mit familiärer Disposition in der überwiegenden Mehrheit beide Parameter bestimmt.

Das Alter der Probanden bei Vorsorgeuntersuchung lag insgesamt im Median bei 58,2 Jahren, wobei die Probanden in der Gruppe mit dem Status „nicht betroffen“ mit im Median 52,0 Jahren bei Vorsorge am jüngsten und die Probanden in der Gruppe „hereditär“ mit im Median 63,4 Jahren bei Vorsorge am ältesten waren.

Bei Auswertung der beiden Vorsorgeparameter (DRU und PSA-Wert) zeigte sich eine kontinuierliche Zunahme der Häufigkeiten an für PC „suspekten“

Vorsorgeergebnissen mit steigendem familiärem Risiko der Probanden. Gleiches kann auch bei Analyse der medianen PSA-Werte beobachtet werden.

Insgesamt zeigten 121 Probanden nach Beurteilung der Vorsorgeparameter eine für PC „suspekte“ Vorsorgeuntersuchung, wobei auch hierbei eine Zunahme an „suspekten“ Vorsorgen mit steigendem familiärem Risiko zu beobachten war. Von diesen wurde in 60,3% (73/121) der Fälle zeitnah eine Biopsie der Prostata entnommen. Bei 41,1% der Probanden wurde die Indikation zur Biopsie aufgrund eines alleinig „suspekten“ PSA-Wertes gestellt, in 8,2% wegen einer alleinigen „suspekten“ DRU, in 37,0% aufgrund eines „suspekten“ PSA-Wertes in Kombination mit einer „suspekten“ DRU sowie bei 13,7% aufgrund eines „suspekten“ PSA-Verlaufs. In der anschließenden histopathologischen Untersuchung konnten 36 PCs diagnostiziert werden. Damit ergab sich insgesamt eine PC-Detektionsrate von 3,2%. Bei Auswertung der Detektionsraten in den einzelnen Vorsorgegruppen zeigte sich die geringste Rate mit 0,0% in der Gruppe mit dem Status „nicht betroffen“ und die höchste mit 10,8% in der Gruppe mit dem Status „hereditär“. Weiter wurde untersucht, welcher der Parameter zur PC-Detektion geführt hatte. Dabei zeigte sich das 97,2% der Probanden mit diagnostiziertem PC einen „suspekten“ PSA-Wert und 55,6% eine „suspekte“ DRU aufwiesen.

Bei Einteilung der Probanden, abhängig vom familiären Risiko an PC zu erkranken, in die Altersgruppen („< 49 Jahre“, „50 - 59 Jahre“, „60 - 69 Jahre“, „> 70 Jahre“) zeigte sich mit steigendem Alter der Probanden sowohl eine kontinuierliche Zunahme der PSA-Werte im Median sowie der Anzahl an „suspekten“ PSA-Werten als auch eine Zunahme der Anzahl an „suspekten“ DRUs. Deshalb konnte mit zunehmendem Alter, unabhängig vom familiären Risiko, ein Anstieg der Häufigkeiten der durchgeführten Biopsien und auch ein Anstieg der detektierten PCs gezeigt werden. Abschließend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse unserer Studie denen der Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), der American Urological Association (AUA), der Urological Society of Australia and New Zealand (USANZ) und der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) in deren neuesten Stellungnahmen vom März 2009 entsprechen. Demnach sollte besonders bei Personen mit entsprechendem familiärem Risiko eine (jährliche) PC-Vorsorgeuntersuchung sowohl mittels DRU der Prostata, als auch mittels PSA-Wert-Bestimmung, durchgeführt werden.

6 Literaturverzeichnis

- [1] ACS American Cancer Society: Cancer Facts & Figures 2009. American Cancer Society, <http://www.cancer.org>. (2009)
- [2] Andriole, G. L., Crawford, E. D., Grubb, R. L., 3rd, Buys, S. S., Chia, D., Church, T. R., Fouad, M. N., Gelmann, E. P., Kvale, P. A., Reding, D. J., Weissfeld, J. L., Yokochi, L. A., O'Brien, B., Clapp, J. D., Rathmell, J. M., Riley, T. L., Hayes, R. B., Kramer, B. S., Izmirlian, G., Miller, A. B., Pinsky, P. F., Prorok, P. C., Gohagan, J. K., Berg, C. D. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 360 (2009) 1310-1319
- [3] Applewhite, J. C., Matlaga, B. R., McCullough, D. L. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J Urol.* 168 (2002) 500-503
- [4] Association, A. U. Prostate Cancer Screening. AUA Foundation. (2009)
- [5] Auvinen, A., Tammela, T., Stenman, U. H., Uusi-Erkila, I., Leinonen, J., Schroder, F. H., Hakama, M. Screening for prostate cancer using serum prostate-specific antigen: a randomised, population-based pilot study in Finland. *Br J Cancer.* 74 (1996) 568-572
- [6] Babaian, R. J., Johnston, D. A., Naccarato, W., Ayala, A., Bhadkamkar, V. A., Fritsche, H. H., Jr. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml: relation to biopsy strategy. *J Urol.* 165 (2001) 757-760
- [7] Barry, J. AUA Statement about Prostate-Specific Antigen Testing. AUA (American Urological Association). (2009)
- [8] Bartsch, G., Horninger, W., Klocker, H., Pelzer, A., Bektic, J., Oberaigner, W., Schennach, H., Schafer, G., Frauscher, F., Boniol, M., Severi, G., Robertson, C., Boyle, P. Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. *BJU Int.* 101 (2008) 809-816

- [9] Bartsch, G., Horninger, W., Klocker, H., Reissigl, A., Oberaigner, W., Schonitzer, D., Severi, G., Robertson, C., Boyle, P. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology*. 58 (2001) 417-424
- [10] Bastacky, S. I., Wojno, K. J., Walsh, P. C., Carmichael, M. J., Epstein, J. I. Pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol*. 153 (1995) 987-992
- [11] Batzler, W., Giersiepen, K., Hentschel, S., Husmann, G., Kaatsch, P. Krebs in Deutschland 2003 - 2004. Häufigkeiten und Trends. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 6. überarbeitete Auflage (2008) 70 - 73
- [12] Becker, N. PSA-Test zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Der Onkologe*. 10 (2004) 66 - 74
- [13] Bova, G. S., Partin, A. W., Isaacs, S. D., Carter, B. S., Beaty, T. L., Isaacs, W. B., Walsh, P. C. Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. *J Urol*. 160 (1998) 660-663
- [14] Bravo, M. P., Castellanos, E., del Rey Calero, J. Dietary factors and prostatic cancer. *Urol Int*. 46 (1991) 163-166
- [15] Brawer, M. K., Chetner, M. P., Beatie, J., Buchner, D. M., Vessella, R. L., Lange, P. H. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol*. 147 (1992) 841-845
- [16] 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. *Int J Cancer*. 107 (2003) 797-803
- [17] Bundesamt, S. Pressemitteilung vom 07. November 2006: Bevölkerungsentwicklung in Deutschland bis 2050. www.destatis.de. (Stand: 20.06.2009) (2006)

- [18] Bundesrat Bundesrat fasst EntschlieÙung zur Übernahme der Kosten von PSA-Tests durch gesetzliche Krankenversicherung. Internet Drucksache. (2004) 913/902
- [19] Canby-Hagino, E., Hernandez, J., Brand, T. C., Troyer, D. A., Higgins, B., Ankerst, D. P., Thompson, I. M., Leach, R. J., Parekh, D. J. Prostate cancer risk with positive family history, normal prostate examination findings, and PSA less than 4.0 ng/mL. *Urology*. 70 (2007) 748-752
- [20] Carter, B. S., Beaty, T. H., Steinberg, G. D., Childs, B., Walsh, P. C. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 89 (1992) 3367-3371
- [21] Carter, B. S., Bova, G. S., Beaty, T. H., Steinberg, G. D., Childs, B., Isaacs, W. B., Walsh, P. C. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol*. 150 (1993) 797-802
- [22] Carter, H. B., Epstein, J. I., Chan, D. W., Fozard, J. L., Pearson, J. D. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *Jama*. 277 (1997) 1456-1460
- [23] Castro, P., Creighton, C. J., Ozen, M., Berel, D., Mims, M. P., Ittmann, M. Genomic profiling of prostate cancers from African American men. *Neoplasia*. 11 (2009) 305-312
- [24] Catalona, W. J., Richie, J. P., Ahmann, F. R., Hudson, M. A., Scardino, P. T., Flanigan, R. C., deKernion, J. B., Ratliff, T. L., Kavoussi, L. R., Dalkin, B. L. et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 151 (1994) 1283-1290
- [25] Catalona, W. J., Smith, D. S., Ratliff, T. L., Basler, J. W. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *Jama*. 270 (1993) 948-954

- [26] Catalona, W. J., Smith, D. S., Ratliff, T. L., Dodds, K. M., Coplen, D. E., Yuan, J. J., Petros, J. A., Andriole, G. L. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 324 (1991) 1156-1161
- [27] Cheng, I., Witte, J. S., McClure, L. A., Shema, S. J., Cockburn, M. G., John, E. M., Clarke, C. A. Socioeconomic status and prostate cancer incidence and mortality rates among the diverse population of California. *Cancer Causes Control.* (2009)
- [28] Collins, G. N., Lloyd, S. N., Hehir, M., McKelvie, G. B. Multiple transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies--true morbidity and patient acceptance. *Br J Urol.* 71 (1993) 460-463
- [29] Cooner, W. H., Mosley, B. R., Rutherford, C. L., Jr., Beard, J. H., Pond, H. S., Terry, W. J., Igel, T. C., Kidd, D. D. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol.* 143 (1990) 1146-1152; discussion 1152-1144
- [30] Cormier, L., Kwan, L., Reid, K., Litwin, M. S. Knowledge and beliefs among brothers and sons of men with prostate cancer. *Urology.* 59 (2002) 895-900
- [31] Cormier, L., Reid, K., Kwan, L., Litwin, M. S. Screening behavior in brothers and sons of men with prostate cancer. *J Urol.* 169 (2003) 1715-1719
- [32] Cussenot, O., Kouri, G. [Genetics and germinal tumors of the testis]. *Prog Urol.* 13 (2003) 1257
- [33] DGU Europäische Studie: 20 Prozent weniger Prostatakarzinomtote dank PSA-Screening. Die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. nimmt Stellung. www.newsletter.dgu.de/Newsletter/dgu-psa.pdf. (2009)
- [34] Dhom, G. Epidemiologic aspects of latent and clinically manifest carcinoma of the prostate. *J Cancer Res Clin Oncol.* 106 (1983) 210-218

- [35] Djavan, B., Ravery, V., Zlotta, A., Dobronski, P., Dobrovits, M., Fakhari, M., Seitz, C., Susani, M., Borkowski, A., Boccon-Gibod, L., Schulman, C. C., Marberger, M. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol.* 166 (2001) 1679-1683
- [36] DKG Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie (AUO) zur Publikation der Screening-Studien von Schröder et al. und Andriole et al. *New Engl J Med/März* 2009. http://www.krebsgesellschaft.de/download/stellungnahme_auo_23_03_09.pdf. (2009)
- [37] Draisma, G., Boer, R., Otto, S. J., van der Crujisen, I. W., Damhuis, R. A., Schroder, F. H., de Koning, H. J. Lead times and overdetected due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 95 (2003) 868-878
- [38] Drummond, F. J., Sharp, L., Comber, H. Major inter-laboratory variations in PSA testing practices: results from national surveys in Ireland in 2006 and 2007. *Ir J Med Sci.* 177 (2008) 317-323
- [39] Fornara, P., Jurczok, A. [PSA related screening of prostate cancer. Panic or improvement?]. *Aktuelle Urol.* 35 (2004) 43-48
- [40] Ghadirian, P., Cadotte, M., Lacroix, A., Perret, C. Family aggregation of cancer of the prostate in Quebec: the tip of the iceberg. *Prostate.* 19 (1991) 43-52
- [41] Goldgar, D. E., Easton, D. F., Cannon-Albright, L. A., Skolnick, M. H. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst.* 86 (1994) 1600-1608
- [42] Gronberg, H., Damber, L., Damber, J. E. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer.* 77 (1996) 138-143

- [43] Gronberg, H., Wiklund, F., Damber, J. E. Age specific risks of familial prostate carcinoma: a basis for screening recommendations in high risk populations. *Cancer*. 86 (1999) 477-483
- [44] Hemminki, K., Czene, K. Age specific and attributable risks of familial prostate carcinoma from the family-cancer database. *Cancer*. 95 (2002) 1346-1353
- [45] Hemminki, K., Czene, K. Attributable risks of familial cancer from the Family-Cancer Database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 11 (2002) 1638-1644
- [46] Herkommer, K., Paiss, T., Merz, M., Gschwend, J. E., Kron, M. [Association of a positive family history with histopathology and clinical course in early-onset prostate cancer]. *Urologe A*. 45 (2006) 1532-1539
- [47] Herkommer, K., Volkmer, B., Geschwend, J., Hautmann, R., Paiss, T. Beeinflusst Prostatakarzinom in der Familienanamnese die Vorsorgepraxis deutscher Urologen? Südwestdeutscher Urologenkongress, Heidelberg. (2004)
- [48] Heshmat, M. Y., Kaul, L., Kovi, J., Jackson, M. A., Jackson, A. G., Jones, G. W., Edson, M., Enterline, J. P., Worrell, R. G., Perry, S. L. Nutrition and prostate cancer: a case-control study. *Prostate*. 6 (1985) 7-17
- [49] Higgins, B., Thompson, I. M. The Prostate Cancer Prevention Trial: current status. *J Urol*. 171 (2004) S15-17; discussion S18
- [50] Horninger, W., Reissigl, A., Rogatsch, H., Volgger, H., Studen, M., Klocker, H., Bartsch, G. Prostate cancer screening in the Tyrol, Austria: experience and results. *Eur J Cancer*. 36 (2000) 1322-1335
- [51] Ito, K., Kubota, Y., Yamamoto, T., Suzuki, K., Fukabori, Y., Kurokawa, K., Yamanaka, H. Long term follow-up of mass screening for prostate carcinoma in men with initial prostate specific antigen levels of 4.0 ng/ml or less. *Cancer*. 91 (2001) 744-751

- [52] Jemal, A., Ward, E., Wu, X., Martin, H. J., McLaughlin, C. C., Thun, M. J. Geographic patterns of prostate cancer mortality and variations in access to medical care in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 14 (2005) 590-595
- [53] Keetch, D. W., Humphrey, P. A., Smith, D. S., Stahl, D., Catalona, W. J. Clinical and pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol.* 155 (1996) 1841-1843
- [54] Keetch, D. W., Rice, J. P., Suarez, B. K., Catalona, W. J. Familial aspects of prostate cancer: a case control study. *J Urol.* 154 (1995) 2100-2102
- [55] Khan, M. A., Han, M., Partin, A. W., Epstein, J. I., Walsh, P. C. Long-term cancer control of radical prostatectomy in men younger than 50 years of age: update 2003. *Urology.* 62 (2003) 86-91; discussion 91-82
- [56] Kiemeneij, 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. *Int J Cancer.* 122 (2008) 871-876
- [57] Kotsis, S. V., Spencer, S. L., Peyser, P. A., Montie, J. E., Cooney, K. A. Early onset prostate cancer: predictors of clinical grade. *J Urol.* 167 (2002) 1659-1663
- [58] Krankenkassen, B. d. Ä. u. Richtlinien über die Früherkennung von Krebserkrankungen. *Bundesanzeiger Nr. 192.* (2005) 14983
- [59] Kucera, E., Kainz, C., Tempfer, C., Zeillinger, R., Koelbl, H., Sliutz, G. Prostate specific antigen (PSA) in breast and ovarian cancer. *Anticancer Res.* 17 (1997) 4735-4737
- [60] Labrie, F., Candas, B., Cusan, L., Gomez, J. L., Belanger, A., Brousseau, G., Chevrette, E., Levesque, J. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate.* 59 (2004) 311-318

- [61] Labrie, F., Dupont, A., Suburu, R., Cusan, L., Tremblay, M., Gomez, J. L., Emond, J. Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J Urol.* 147 (1992) 846-851; discussion 851-842
- [62] Luboldt, H. J., Bex, A., Swoboda, A., Husing, J., Rubben, H. Early detection of prostate cancer in Germany: a study using digital rectal examination and 4.0 ng/ml prostate-specific antigen as cutoff. *Eur Urol.* 39 (2001) 131-137
- [63] Makinen, T., Tammela, T. L., Hakama, M., Stenman, U. H., Rannikko, S., Aro, J., Juusela, H., Maattanen, L., Auvinen, A. Prostate cancer screening within a prostate specific antigen range of 3 to 3.9 ng./ml.: a comparison of digital rectal examination and free prostate specific antigen as supplemental screening tests. *J Urol.* 166 (2001) 1339-1342
- [64] Makinen, T., Tammela, T. L., Stenman, U. H., Maattanen, L., Rannikko, S., Aro, J., Juusela, H., Hakama, M., Auvinen, A. Family history and prostate cancer screening with prostate-specific antigen. *J Clin Oncol.* 20 (2002) 2658-2663
- [65] Marotte, J. B., Ferrari, M. K., McNeal, J. E., Brooks, J. D., Presti, J. C., Jr. Time trends in pathologic features of radical prostatectomy--impact of family history. *Urol Oncol.* 22 (2004) 169-173
- [66] Matikainen, M. P., Schleutker, J., Morsky, P., Kallioniemi, O. P., Tammela, T. L. Detection of subclinical cancers by prostate-specific antigen screening in asymptomatic men from high-risk prostate cancer families. *Clin Cancer Res.* 5 (1999) 1275-1279
- [67] McWhorter, W. P., Hernandez, A. D., Meikle, A. W., Terreros, D. A., Smith, J. A., Jr., Skolnick, M. H., Cannon-Albright, L. A., Eyre, H. J. A screening study of prostate cancer in high risk families. *J Urol.* 148 (1992) 826-828
- [68] Miller, S. M., Diefenbach, M. A., Kruus, L. K., Watkins-Bruner, D., Hanks, G. E., Engstrom, P. F. Psychological and screening profiles of first-degree relatives of prostate cancer patients. *J Behav Med.* 24 (2001) 247-258

- [69] Morganti, G., Gianferrari, L., Cresseri, A., Arrigoni, G., Lovati, G. [Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate.]. *Acta Genet Stat Med.* 6 (1956) 304-305
- [70] Morton, M. S., Griffiths, K., Blacklock, N. The preventive role of diet in prostatic disease. *Br J Urol.* 77 (1996) 481-493
- [71] Nadler, R. B., Humphrey, P. A., Smith, D. S., Catalona, W. J., Ratliff, T. L. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 154 (1995) 407-413
- [72] Nam, R. K., Toi, A., Klotz, L. H., Trachtenberg, J., Jewett, M. A., Appu, S., Loblaw, D. A., Sugar, L., Narod, S. A., Kattan, M. W. Assessing individual risk for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 25 (2007) 3582-3588
- [73] Narod, S. A., Dupont, A., Cusan, L., Diamond, P., Gomez, J. L., Suburu, R., Labrie, F. The impact of family history on early detection of prostate cancer. *Nat Med.* 1 (1995) 99-101
- [74] Nieder, A. M., Taneja, S. S., Zeegers, M. P., Ostrer, H. Genetic counseling for prostate cancer risk. *Clin Genet.* 63 (2003) 169-176
- [75] Nijs, H. G., Essink-Bot, M. L., DeKoning, H. J., Kirkels, W. J., Schroder, F. H. Why do men refuse or attend population-based screening for prostate cancer? *J Public Health Med.* 22 (2000) 312-316
- [76] Odedina, F. T., Campbell, E. S., LaRose-Pierre, M., Scrivens, J., Hill, A. Personal factors affecting African-American men's prostate cancer screening behavior. *J Natl Med Assoc.* 100 (2008) 724-733
- [77] Oesterling, J. E. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol.* 145 (1991) 907-923

- [78] Oesterling, J. E., Jacobsen, S. J., Chute, C. G., Guess, H. A., Girman, C. J., Panser, L. A., Lieber, M. M. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama*. 270 (1993) 860-864
- [79] Online, A. S3 Leitlinie der Deutschen Urologen: PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik. www.leitlinien.net. (2004)
- [80] Paiss, T., Gschwend, J. E., Maier, C., Eisele, M., Vogel, W., Hautmann, R. E., Herkommer, K. [Preventing prostate carcinoma in men with familial disposition]. *Urologe A*. 41 (2002) 596-601
- [81] Paiss, T., Herkommer, K., Kahn, D., Gschwend, J. E., Kufer, R., Maier, C., Vogel, W., Hogel, J., Hautmann, R. E. [Prospective evaluation of prostate cancer screening in men with a family history of the disease]. *Urologe A*. 45 (2006) 1002-1005
- [82] Paiss, T., Kahn, D., Kufer, R., Maier, C., Vogel, W., Gschwend, J. E., Hautmann, R. E., Herkommer, K. [Is the prostate cancer screening behaviour of men with familial predisposition predictable?]. *Urologe A*. 44 (2005) 387-392
- [83] Partin, A. W., Catalona, W. J., Southwick, P. C., Subong, E. N., Gasior, G. H., Chan, D. W. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology*. 48 (1996) 55-61
- [84] Pelzer, A. E., Tewari, A., Bektic, J., Berger, A. P., Frauscher, F., Bartsch, G., Horninger, W. Detection rates and biologic significance of prostate cancer with PSA less than 4.0 ng/mL: observation and clinical implications from Tyrol screening project. *Urology*. 66 (2005) 1029-1033
- [85] Pienta, K. J., Esper, P. S. Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med*. 118 (1993) 793-803

- [86] Postma, R., Schroder, F. H. Screening for prostate cancer. *Eur J Cancer*. 41 (2005) 825-833
- [87] Price, M. M., Hamilton, R. J., Robertson, C. N., Butts, M. C., Freedland, S. J. Body mass index, prostate-specific antigen, and digital rectal examination findings among participants in a prostate cancer screening clinic. *Urology*. 71 (2008) 787-791
- [88] Rohde, V., Katalinic, A., Wasern, J. e. a. Prostataerkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert-Koch-Institut (2007) 7 - 27
- [89] Romero, F. R., Romero, A. W., Brenny Filho, T., Bark, N. M., Yamazaki, D. S., de Oliveira, F. C. Patients' perceptions of pain and discomfort during digital rectal exam for prostate cancer screening. *Arch Esp Urol*. 61 (2008) 850-854
- [90] Romero, F. R., Romero, K. R., Brenny, F. T., Pilati, R., Kulysz, D., de Oliveira Junior, F. C. Reasons why patients reject digital rectal examination when screening for prostate cancer. *Arch Esp Urol*. 61 (2008) 759-765
- [91] Sakr, W. A., Haas, G. P., Cassin, B. F., Pontes, J. E., Crissman, J. D. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol*. 150 (1993) 379-385
- [92] Schmitz-Drager, B. J., Eichholzer, M., Beiche, B., Ebert, T. Nutrition and prostate cancer. *Urol Int*. 67 (2001) 1-11
- [93] Schroder, F. H., Hugosson, J., Roobol, M. J., Tammela, T. L., Ciatto, S., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Lilja, H., Zappa, M., Denis, L. J., Recker, F., Berenguer, A., Maattanen, L., Bangma, C. H., Aus, G., Villers, A., Rebillard, X., van der Kwast, T., Blijenberg, B. G., Moss, S. M., de Koning, H. J., Auvinen, A. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 360 (2009) 1320-1328
- [94] Seitz, M. TZM Prostatakarzinom - Screening und Früherkennung. *Urogenitale Tumoren*. 4 (2008) 7 - 11

- [95] Spain, P., Carpenter, W. R., Talcott, J. A., Clark, J. A., Do, Y. K., Hamilton, R. J., Galanko, J. A., Jackman, A., Godley, P. A. Perceived family history risk and symptomatic diagnosis of prostate cancer: the North Carolina Prostate Cancer Outcomes study. *Cancer*. 113 (2008) 2180-2187
- [96] Spigelman, S. S., McNeal, J. E., Freiha, F. S., Stamey, T. A. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol*. 136 (1986) 1228-1230
- [97] Spitz, M. R., Currier, R. D., Fueger, J. J., Babaian, R. J., Newell, G. R. Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. *J Urol*. 146 (1991) 1305-1307
- [98] Stamey, T. A. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology*. 45 (1995) 2-12
- [99] Stamey, T. A., Yang, N., Hay, A. R., McNeal, J. E., Freiha, F. S., Redwine, E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 317 (1987) 909-916
- [100] Stanford, J. L., Ostrander, E. A. Familial prostate cancer. *Epidemiol Rev*. 23 (2001) 19-23
- [101] Steele, C. B., Miller, D. S., Maylahn, C., Uhler, R. J., Baker, C. T. Knowledge, attitudes, and screening practices among older men regarding prostate cancer. *Am J Public Health*. 90 (2000) 1595-1600
- [102] Steinberg, G. D., Carter, B. S., Beaty, T. H., Childs, B., Walsh, P. C. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*. 17 (1990) 337-347
- [103] Stockle, M. [Do current studies really prove the uselessness of PSA screening? : Attempt at a critical interpretation of the publicized data and the resulting echoes in the media.]. *Urologe A*. (2009)

- [104] Taylor, K. L., Shelby, R., Kerner, J., Redd, W., Lynch, J. Impact of undergoing prostate carcinoma screening on prostate carcinoma-related knowledge and distress. *Cancer*. 95 (2002) 1037-1044
- [105] Terry, P., Lichtenstein, P., Feychting, M., Ahlbom, A., Wolk, A. Fatty fish consumption and risk of prostate cancer. *Lancet*. 357 (2001) 1764-1766
- [106] Thompson, I. M., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Miller, G. J., Ford, L. G., Lieber, M. M., Cespedes, R. D., Atkins, J. N., Lippman, S. M., Carlin, S. M., Ryan, A., Szczepanek, C. M., Crowley, J. J., Coltman, C. A., Jr. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 349 (2003) 215-224
- [107] Urologie, D. G. f. Die Krebsvorsorge beim Mann. <http://www.urologenportal.de/krebsvorsorge.html>. (2007)
- [108] USANZ Doubts raised over US study on prostate cancer screening test. www.usanz.org.au/uploads/29168/ufiles/PSA%20Testing.pdf. (2009)
- [109] Uzzo, R. G., Wei, J. T., Waldbaum, R. S., Perlmutter, A. P., Byrne, J. C., Vaughan, E. D., Jr. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology*. 46 (1995) 831-836
- [110] Valeri, A., Azzouzi, R., Drelon, E., Delannoy, A., Mangin, P., Fournier, G., Berthon, P., Cussenot, O. Early-onset hereditary prostate cancer is not associated with specific clinical and biological features. *Prostate*. 45 (2000) 66-71
- [111] Valeri, A., Cormier, L., Moineau, M. P., Cancel-Tassin, G., Azzouzi, R., Doucet, L., Baschet, F., Cussenot, I., L'Her, J., Berthon, P., Mangin, P., Cussenot, O., Morin, J. F., Fournier, G. Targeted screening for prostate cancer in high risk families: early onset is a significant risk factor for disease in first degree relatives. *J Urol*. 168 (2002) 483-487

[112] Wang, M. C., Papsidero, L. D., Kuriyama, M., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P., Chu, T. M. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate*. 2 (1981) 89-96

[113] Wang, M. C., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P., Chu, T. M. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. 17 (1979) 159-163

[114] Whittemore, A. S., Kolonel, L. N., Wu, A. H., John, E. M., Gallagher, R. P., Howe, G. R., Burch, J. D., Hankin, J., Dreon, D. M., West, D. W. et al. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst*. 87 (1995) 652-661

[115] Xu, J., Kibel, A. S., Hu, J. J., Turner, A. R., Pruett, K., Zheng, S. L., Sun, J., Isaacs, S. D., Wiley, K. E., Kim, S. T., Hsu, F. C., Wu, W., Torti, F. M., Walsh, P. C., Chang, B. L., Isaacs, W. B. Prostate Cancer Risk Associated Loci in African Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. (2009)

7 Danksagung

Herrn Prof. Dr. J. Gschwend, Ärztlicher Direktor der urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, danke ich für die Möglichkeit meine Dissertation in seiner Abteilung erstellen zu können.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau PD. Dr. K. Herkommer MBA, für die freundliche Überlassung des Themas, die nette persönliche und hervorragende wissenschaftliche Betreuung. Mit ihrem großen Engagement und ihrer ausdauernden Unterstützung stand sie mir stets bei Fragen und Problemen zur Seite.

Zu großem Dank bin ich auch Frau Prof. Dr. Kron verpflichtet, für die Unterstützung und Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Dem Team des EDV-, Studien- und Datenzentrum, besonders Herrn H.-J. Rosengart möchte ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Realisierung meines Promotionsvorhabens danken.

Für die Übermittlung der Patientendaten und für die gute Zusammenarbeit bedanke ich mich bei den Kolleginnen und Kollegen der urologischen und allgemeinmedizinischen Arztpraxen ganz herzlich.

Ebenso möchte ich mich bei allen Patienten und deren Angehörigen, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen, bedanken.

Außerdem gilt mein Dank meiner Familie und allen Freunden, die mich in jeglicher Hinsicht unterstützt haben und somit die Ausführung und Fertigstellung meiner Promotion ermöglichten.

In besonderem Maße gilt dies für meine Partnerin Anna.