

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Urologie Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend)

**Einfluss der veränderten Bevölkerungsstruktur auf  
die Identifizierung von familiären Prostatakarzinom-  
Patienten**

Robert Bittner

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Kathleen Herkommer
2. Prof. Dr. Thomas Meitinger

Die Dissertation wurde am 29.06.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.04.2021 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>3</b>
1.1 Fragestellung.....	13
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>14</b>
<b>2.1 Forschungsprojekt Familiäres Prostatakarzinom</b> .....	<b>14</b>
<b>2.2 Patientenrekrutierung, Datenerhebung und Nachsorge</b> .....	<b>14</b>
2.2.1 Ersterhebungsfragebogen .....	15
2.2.2 Klinischer Datenbogen .....	15
2.2.3 Nachsorgefragebogen .....	16
2.2.4 Datenverwaltung .....	16
<b>2.3 Studienkollektiv</b> .....	<b>17</b>
2.3.1 Einschlusskriterien .....	17
2.3.2 Gruppeneinteilung.....	17
<b>2.4 Untersuchte Parameter</b> .....	<b>17</b>
2.4.1 Soziodemographische, klinische und histopathologische Daten .....	17
2.4.2 Anzahl betroffener Angehöriger mit einem PCa .....	18
2.4.3 Familiäre Beziehung erstgradig betroffener Angehöriger mit einem PCa zum Patienten.....	18
2.4.4 Analysen zu Familienangehörigen .....	19
2.4.5 Zweitkarzinome der Index-Patienten.....	19
2.4.6 Karzinome erstgradiger Angehöriger der Index-Patienten.....	20
<b>2.5. Statistische Auswertung</b> .....	<b>22</b>
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>23</b>
<b>3.1 Patientenkollektiv</b> .....	<b>23</b>
3.1.1 Soziodemographische Daten .....	23
3.1.2 Klinische Daten.....	24
3.1.3 Angehörige mit einem PCa.....	25
<b>3.2 Familienangehörige in vier Geburtskohorten</b> .....	<b>26</b>
<b>3.3 Zweitkarzinome der Index-Patienten</b> .....	<b>27</b>
<b>3.4 Karzinome erstgradiger Angehöriger der Index-Patienten</b> .....	<b>29</b>
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>30</b>
<b>4.1 Einfluss der Bevölkerungsstruktur auf die Identifizierung familiärer PCa-Patienten</b> .....	<b>30</b>
<b>4.3 Karzinome erstgradiger Angehöriger</b> .....	<b>36</b>
<b>4.4 Stärken und Limitationen</b> .....	<b>38</b>
<b>5 Zusammenfassung</b> .....	<b>41</b>
<b>6 Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>44</b>
<b>7 Tabellarisches Verzeichnis</b> .....	<b>45</b>
<b>8 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>46</b>
<b>9 Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>52</b>
<b>10 Publikationen</b> .....	<b>53</b>
<b>11 Danksagung</b> .....	<b>62</b>

# 1 Einleitung

Das Prostatakarzinom (PCa) ist die häufigste Krebserkrankung beim Mann in Deutschland. Die Inzidenz lag im Jahre 2014 bei 57,370 Erkrankungen und ein Anstieg auf 66,800 Erkrankungen wird bis zum Jahre 2020 erwartet. Karzinome der Lunge, sowie des Darms lagen mit einer Inzidenz von 34,560, bzw. 33,120 Fällen an zweiter und dritter Stelle. Das Lebenszeitrisko an einem PCa zu erkranken betrug im Jahre 2014 etwa 12% (Robert Koch Institut 2017). Dabei ist das PCa mit einem mittleren Erkrankungsalter von 70,9 Jahren (2014) und mehr als 85% nach dem 65 Lebensjahr diagnostizierter Fälle überwiegend eine Erkrankung des höheren Lebensalters. In den krebsbedingten Todesarten liegt es nach dem Lungenkarzinom an zweiter Stelle (13,704 Todesfälle 2014), zeigt jedoch mit 90% die zweithöchste relative 10 Jahres-Überlebensrate nach dem Hodenkrebs (96%) (Robert Koch Institut 2017, alle Angaben beziehen sich auf das Jahr 2014).

Die Erkrankung ist in frühen Stadien zumeist asymptomatisch, so dass sie nur im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung entdeckt werden kann. Nach der S3-Leitlinie Prostatakarzinom sollen Männer, die mindestens 45 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von über 10 Jahren haben, über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden (Leitlinienprogramm Onkologie, AWMF, 2018). Zur Auswahl stehen die digital rektale Untersuchung, die jedoch eine Untersuchung mit niedriger Sensitivität und moderater Spezifität darstellt (Naji et al., 2018), sowie die Bestimmung des Serummarkers PSA (Prostata-spezifisches Antigen). Letztere Untersuchung führte seit ihrer Einführung Ende der 80er Jahre zu einer deutlichen Steigerung der Inzidenz des PCa. Seit 1990 hat sich diese im Vergleich zu 2014 mit damals etwa 30000 festgestellten Fällen annähernd verdoppelt. Die Zunahme der Inzidenz wird zusätzlich durch eine immer älter werdende Bevölkerung beeinflusst. So lag 1990 die Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung im Durchschnitt bei 72,6 Jahren und erhöhte sich bis zum Jahre 2015 auf 78,4 Jahre (Statistisches Bundesamt, 2018). Dörr et al. konnten in einer Studie, die auf Daten des Münchener Krebsregisters beruht zudem feststellen, dass sich der Anteil organbegrenzter Tumorstadien (T1 und T2 -Stadium) zwischen dem Jahr 1990 und 2010 deutlich erhöhte und dabei die 10-Jahres Überlebenszeit von 86% auf 92% anstieg. Die Autoren schlussfolgerten, dass dies vor allem auf die zunehmende Anwendung des PSA-Tests in der Früherkennung des PCa zurückzuführen sei (Dörr et al., 2015).

Als gesicherter Risikofaktor für die Entwicklung eines PCa gilt neben dem Alter und einer afrikanischen Herkunft, eine positive Familienanamnese (FA) (Morganti et al., 1956; Tan et al., 2015). Eine familiäre Häufung von PCa-Fällen wurde erstmals im Jahre 1956 beschrieben (Morganti et al., 1956), die genaue Bedeutung für die Risikoevaluation von Patienten jedoch erst später festgestellt.

Im Jahre 1993 stellten Carter et al. unter der Annahme, dass ein Teil der Erkrankungen auf einen autosomal-dominanten Erbgang zurückzuführen ist und mit der Zielsetzung PCa-Patienten mit einem familiären Risiko zu identifizieren, die sog. Hereditätskriterien auf (Carter et al., 1993). Demnach wurde ein Patient als hereditär betroffen charakterisiert, wenn er eines der folgenden Kriterien erfüllte:

- $\geq 3$  Familienmitglieder ersten Grades sind an einem PCa erkrankt,
- Familienmitglieder in drei aufeinanderfolgenden Generationen sind an einem PCa erkrankt,
- $\geq 2$  an einem PCa erkrankte Familienmitglieder waren bei Diagnose  $\leq 55$  Jahre alt.

Die Hereditätskriterien entwickelten sich in den 90er Jahren zu einem gebräuchlichen Parameter um Risikopatienten zu identifizieren und ein Kollektiv für genetische Grundlagenforschung zu definieren. Hereditäre Patienten sind eine Untergruppe von familiär betroffenen Patienten. Als letztere werden Patienten bezeichnet, die mindestens einen Angehörigen mit einem PCa haben. In den meisten Studien wird dabei der Focus auf die erstgradigen Angehörigen gelegt. PCa-Patienten mit einer negativen PCa-FA sind sporadisch betroffen.

Auf Grundlage der schwedischen Datenbank für familiäre Krebserkrankungen, der größten seiner Art weltweit, wurde berechnet, dass etwa jeder fünfte PCa-Patient mindestens einen erstgradigen Angehörigen mit einem PCa hat. Der Anteil familiär betroffener Patienten liegt damit deutlich über dem von anderen Krebserkrankungen, wie z.B. Mamma- (13,6%), und Kolonkarzinom (12,8%) (Hemminki et al., 2008).

Viele Studien beschäftigten sich mit möglichen klinischen und pathologischen Unterschieden zwischen familiären/hereditären und sporadischem PCa. Die Auswertungen erfolgten unter verschiedenen Gesichtspunkten, wie z.B. Alter und PSA-Wert bei Diagnose, Tumorstadium bei Diagnose, sowie Dauer des rezidivfreien-Überlebens des Patienten. Übereinstimmend war in den Studien, dass PCa-Patienten mit

einer positiven PCa-FA einen früheren Diagnosezeitpunkt und niedrigere PSA-Werte bei Diagnose hatten, als Patienten mit einer negativen PCa-FA. Die Autoren vermuteten, dass dies wahrscheinlich auch damit zu tun hat, dass familiär betroffene Patienten Vorsorgeuntersuchungen früher und häufiger in Anspruch nehmen (Marotte et al., 2004; Lee et al., 2005). Neben einem früheren Erkrankungsalter beschrieben Brandt et al. auch einen früheren Todeszeitpunkt von familiären PCa-Patienten (Brandt et al., 2009). Andere Studien konnten diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied feststellen (Grönberg et al., 1998, Azzouzi et al., 2003). Auch bezüglich des rezidivfreien Überlebens konnten Lee et al. und Liesenfeld et al. keinen Einfluss einer positiven FA feststellen (Lee et al., 2004; Liesenfeld et al., 2017).

Die Hereditätskriterien haben unverändert eine Bedeutung um ein Kollektiv für genetische Ursachenforschung des PCa zu definieren. Im klinischen Alltag wird hingegen eher zwischen sporadisch und familiär betroffenen Patienten unterschieden. Das Risiko der Angehörigen von familiär betroffenen Patienten kann dabei genauer unterteilt werden. Es ist abhängig von der Anzahl der betroffenen Angehörigen, der Art der Verwandtschaft und dem Alter der Angehörigen bei Erstdiagnose.

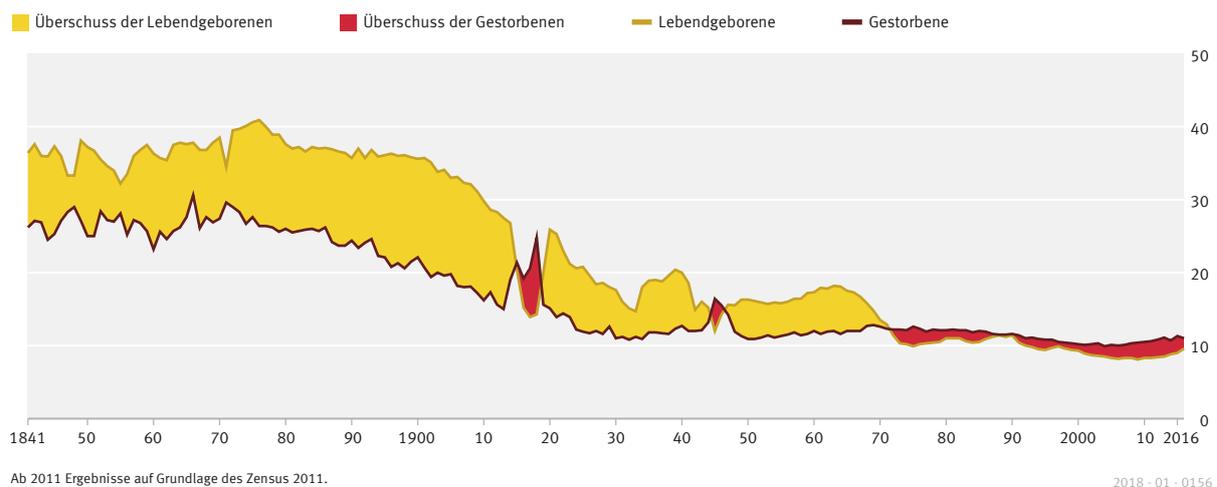
So steigt das eigene Risiko bei einem nach dem 65. Lebensjahr betroffenen Vater auf das etwa zweifache und bei einem nach dem 65 Jahren betroffenen Bruder auf das etwa dreifache. Das Risiko für das Auftreten eines PCa liegt beim 3,5-fachen, wenn ein PCa beim Vater vor dem 60. Lebensjahr diagnostiziert wurde, bzw. beim 3,9-fachen, wenn der Bruder statt des Vaters in diesem Lebensalter betroffen war. Bei mehreren betroffenen erstgradigen Angehörigen erhöht sich das Risiko weiter. Das Risiko selbst zu erkranken, kann bei z.B. drei betroffenen Brüdern, von denen einer vor dem 60 Lebensjahr betroffen war, das bis zu 23-fache betragen (Brandt et al., 2010). Zeegers et al. gaben auf Basis einer Metaanalyse an, dass die PCa Erkrankung eines zweitgradigen Angehörigen nur noch zu einer Risikoerhöhung um das etwa 1,7-fache führe (Zeegers et al., 2008). Bei betroffenen drittgradigen Angehörigen ist von einer noch geringeren Risikoerhöhung auszugehen. Das erhöhte Risiko von Patienten mit einer positiven PCa-FA spiegelt sich auch in den Empfehlungen der S3-Leitlinie Prostatakarzinom wider. Diese empfiehlt Patienten mit einer positiven PCa-FA schon 5 Jahre früher, also ab einem Alter von 40 Jahren, mit Vorsorgeuntersuchungen zu beginnen (Leitlinienprogramm Onkologie, AWMF, 2018).

Die Häufung von PCa in einer Familie kann durch erblich bedingte Prädisposition, den Einfluss gemeinsamer Umwelteinflüsse oder zufällig verursacht werden.

Eine genetische Komponente ist bei familiären/hereditären Patienten häufiger zu finden als bei sporadischen. Obwohl Fortschritte in der Forschung erzielt worden sind, sind die zum PCa beitragenden genetischen Faktoren noch nicht vollständig aufgeklärt. Bekannt ist, dass das PCa eine genetisch heterogene Erkrankung ist. Auf Grundlage genetischer Analysen wurden autosomal-dominante, autosomal-rezessive und X-chromosomale Vererbungsmodi vermutet (Carter et al., 1992; Monroe et al., 1995). Mutationen in wenigen Hoch-Risiko-Genen (*BRCA-1/2*, *HOX-B13*) wurden identifiziert, kommen jedoch nur mit niedrigen Allelfrequenzen (<1%) vor. In der Mehrzahl der Fälle scheint die Mutation einer Vielzahl von Genen mit geringem Risiko und/oder von Einzelnukleotidvarianten, denen der Austausch eines Nukleotids im DNA-Molekül zugrunde liegt, zur Erkrankung beizutragen (Eeles et al., 2014; Al Olama et al., 2014). Zurzeit ist ein genetischer Test zur Abschätzung des individuellen PCa-Risikos im klinischen Alltag noch nicht etabliert. Einer sorgfältigen FA zur Risikoevaluation und klinischen Beratung kommt daher eine umso größere Bedeutung zu. Eine negative FA schließt dabei ein erhöhtes Risiko ein PCa zu entwickeln nicht zwangsläufig aus. In dem Falle, dass der Vater eines Patienten z.B. früh verstorben ist oder kein Kontakt zu diesem besteht, kann die Frage ob dieser ein PCa entwickelt hätte, nicht beantwortet werden. Auch eine kleine Familiengröße mit keinem oder nur einem Bruder erschwert die Risikoabschätzung des Patienten.

In Deutschland gab es im 20. Jahrhundert große Veränderungen innerhalb der Bevölkerungsstruktur in Bezug auf Bevölkerungsgröße, Geburtenrate und Lebenserwartung. Im Jahre 1900 hatte Deutschland etwa 56 Millionen Einwohner. Die Anzahl erhöhte sich bis zum Jahre 1950 auf etwa 69 Millionen und stabilisierte sich seit dem Jahre 1970 auf dem heutigen Niveau von rund 80 Millionen Einwohnern. Die relative Bevölkerungsgröße ist, abgesehen von Ein- und Auswanderung, vor allem von dem Verhältnis von Lebendgeborenen zu Verstorbenen abhängig. Bis zum Jahre 1970 gab es bis auf die Ereignisse des 1. und 2. Weltkrieges einen Überschuss der Lebendgeborenen. Seitdem hat sich das Verhältnis angeglichen, bzw. die Anzahl Gestorbener überwiegt mittlerweile leicht (Statistisches Bundesamt, 2018) (**Abbildung 1**).

### Lebendgeborene und Gestorbene je 1 000 Einwohner/-innen



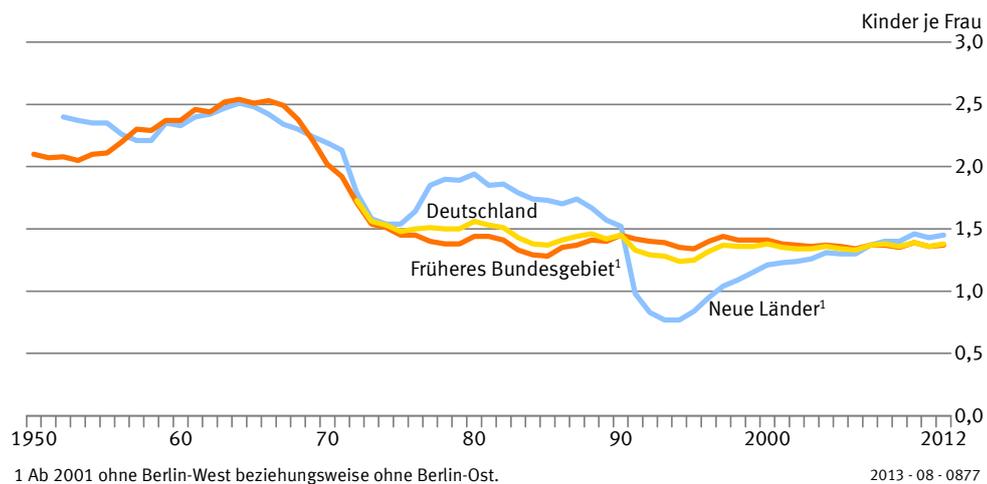
**Abbildung 1: Lebendgeborene und Gestorbene in Deutschland ohne Aufgliederung nach Landesteilen und Staatsgebieten (Quelle: Statistisches Jahrbuch 2018, Seite 34, Statistisches Bundesamt).**

Die Bevölkerungsgröße ist unter anderem von zwei Einflussgrößen abhängig: der Anzahl der Neugeborenen je Frau (Geburtenziffer) und der Anzahl potentieller Mütter.

Die Anzahl der Neugeborenen je Frau lag um 1900 bei 4,2 Kinder/Frau und fiel bis zum Jahre 2000 auf 1,4 Kinder/Frau. Dies führte folglich zu einer Abnahme der Familiengröße. Abgesehen von sozialen und gesellschaftlichen Veränderungen, ist dies vermutlich auch auf verbesserte Verhütungsmethoden zurückzuführen. So sank nach Einführung der Antibabypille 1960 die Geburtenrate von etwa 2,3 Kinder/Frau (1960) auf 1,5 Kinder/Frau (1975). Seit dem Jahre 1995 zeichnet sich wieder ein leichter Aufwärtstrend bezüglich der Anzahl der Neugeborenen je Frau ab. Die Anzahl stieg von 1,3 Kinder/Frau im Jahre 1995 auf 1,6 Kinder/Frau im Jahre 2016. Die Geburtenziffer, welche bis in die 60er Jahre vorlag, wurde jedoch bei weitem nicht wieder erreicht (Statistisches Bundesamt, 2013)

**(Abbildung 2).**

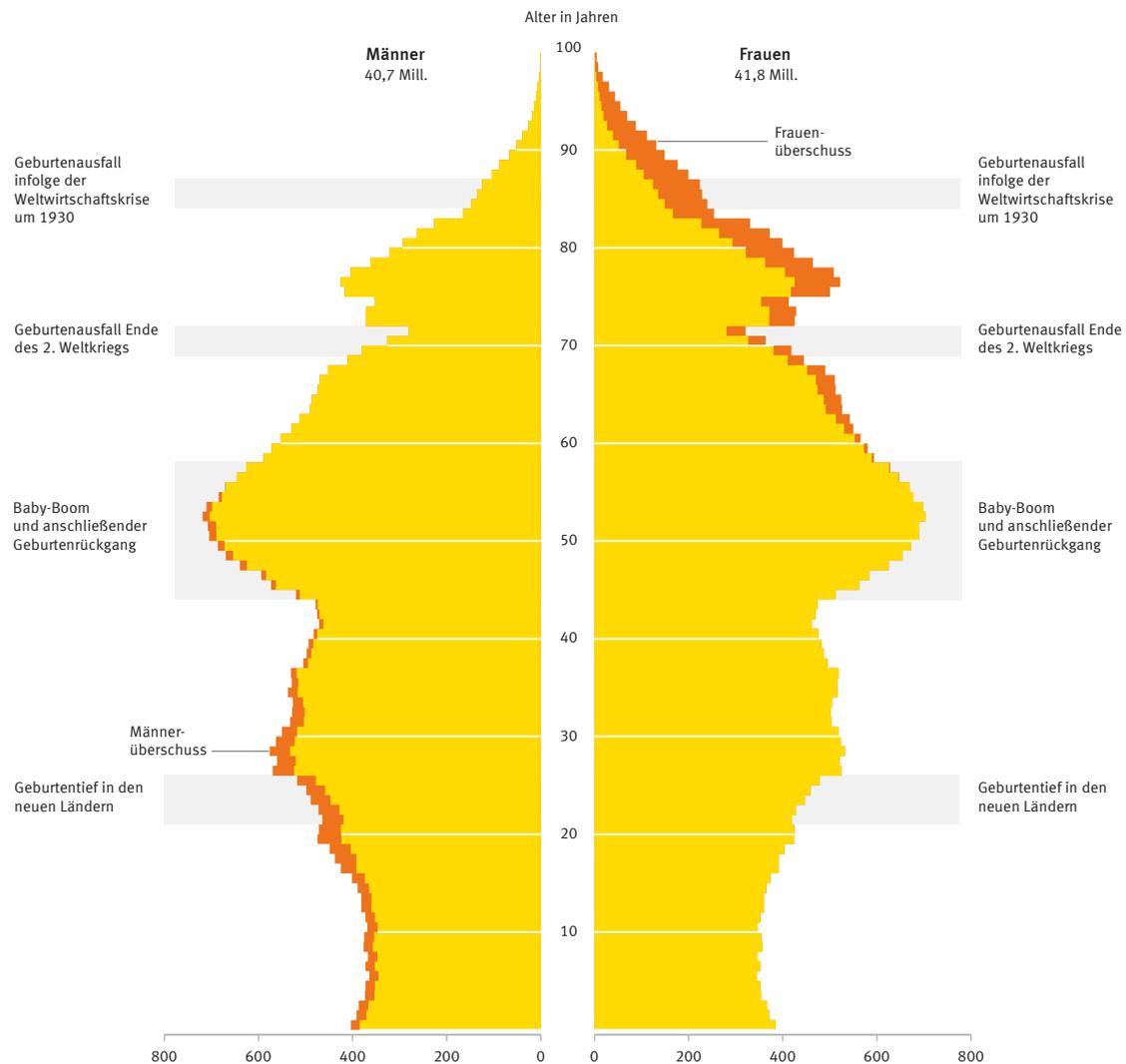
Abb 1.6 Zusammengefasste Geburtenziffer



**Abbildung 2: Zusammengefasste Geburtenziffer in Deutschland 1950-2012 (Geburtenrends und Familiensituation in Deutschland 2012, Seite 14, Statistisches Bundesamt 2013)**

Die Bevölkerungspyramide 2016 verdeutlicht, wie sehr der Anteil von Frauen im geburtsfähigen Alter und damit die Anzahl potentieller Mütter aktuell im Vergleich zu früheren Jahrzehnten zurückgegangen ist. Sie dokumentiert zudem wichtige Ereignisse des 20. Jahrhunderts, die Einfluss auf die Bevölkerungsgröße hatten. Dies ist in zeitlich aufsteigender Reihenfolge das Geburtentief infolge der Weltwirtschaftskrise um 1930, der Geburtenausfall zum Ende des 2. Weltkrieges 1944/1945, der „Baby-Boom“ in den 1950er Jahren und das seit den 1970er Jahren einsetzende Geburtentief sowohl in den alten, als auch in den neuen Bundesländern (**Abbildung 3**). Insbesondere der 2. Weltkrieg war ein Ereignis mit weitreichenden Folgen auf die Bevölkerungsstruktur in Deutschland. So wird insgesamt von etwa 6,4 Millionen Kriegstoten auf deutscher Seite ausgegangen (Overmans, 2008). Viele davon waren junge Männer und in der Folge sind viele Kinder ohne Vater aufgewachsen.

Altersaufbau der Bevölkerung 2016  
in 1 000 je Altersjahr



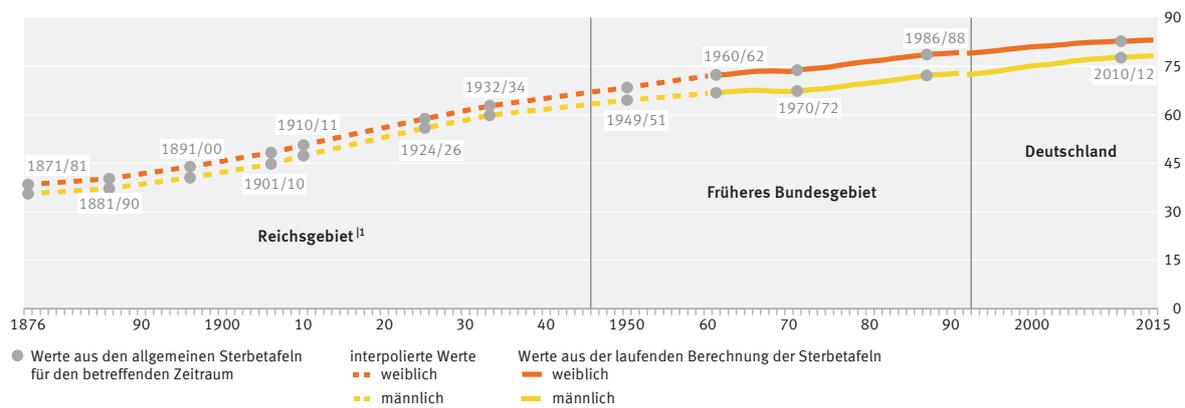
Stichtag: 31.12. – Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung.  
Zu den Ergebnissen 2016 siehe Hinweise unter "Methodik" (Bevölkerungsfortschreibung) am Ende dieses Kapitels.

2018 - 01 - 0153

**Abbildung 3: Altersaufbau der Bevölkerung 2016 in Deutschland (Quelle: Statistisches Jahrbuch 2018, Seite 25, Statistisches Bundesamt).**

Im Gegensatz zur Geburtenziffer stieg die Lebenserwartung im 20. Jahrhundert stetig. Im Jahre 1900 lag die Lebenserwartung des Mannes nur bei etwa 45 Jahren, stieg zum Jahre 1950 auf etwa 65 Jahre und zum Jahre 2000 auf etwa 76 Jahre (**Abbildung 4**). Dies ist insbesondere auf Faktoren wie eine verbesserte Ernährung, einen höheren durchschnittlichen Lebensstandard, sowie medizinischen und hygienischen Fortschritt zurückzuführen.

Lebenserwartung bei Geburt  
in Jahren



**Abbildung 4: Lebenserwartung bei Geburt in Deutschland (Quelle: Statistisches Jahrbuch 2018, Seite 37, Statistisches Bundesamt.)**

Studien, die sich mit dem Problem der Identifizierung von Risikopatienten vor dem Hintergrund einer sich wandelnden Bevölkerungsstruktur beschäftigt haben, wurden bisher kaum durchgeführt. In einer der wenigen Studien stellten Herkommer et al. 2016 fest, dass die Hereditätskriterien zur Stauseinteilung des PCa im Zuge des demographischen Wandels zunehmend weniger geeignet sind (Herkommer et al., 2016).

Wie beschrieben ist das PCa eine Erkrankung, die im Allgemeinen eine günstige Prognose im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen aufweist. Gerade bei einem langen Krebs-spezifischen Überleben stellt sich die Frage nach der Häufigkeit, dem Risiko und der Vorsorge bezüglich von Zweitkarzinomen.

Studien, die sich mit dem Risiko von Zweitkarzinomen bei PCa-Patienten beschäftigten, unterschieden u.a. nach der initialen Therapie, der Latenzzeit zum Zweitkarzinom, dem Alter bei PCa-Diagnose und der Ethnizität des Patienten. Verglichen wurde das Risiko für ein Zweitkarzinom in der Regel mit dem Risiko der altersstandardisierten Allgemeinbevölkerung (Davis et al., 2014; Desautels et al, 2016; Hemelrijck et al., 2012; Thellenberg et al., 2003).

Davis et al. stellten für PCa-Patienten insgesamt ein geringeres Risiko fest ein Zweitkarzinom zu entwickeln als für die Allgemeinbevölkerung (Standardized Incidence Ratio (SIR)=0,60; 95% Konfidenzintervall (KI), 0,60-0,61). Es fielen zudem keine Unterschiede im Gesamtrisiko bezüglich der Ethnizität (schwarz, weiß) auf. Ein erhöhtes Risiko wurde für Karzinome der Blase (SIR=1,05; 95% KI, 1,02-1,07), Niere (SIR=1,12; 95% KI, 1,07-1,17), des endokrinen Systems (SIR=1,12; 95% KI, 1,02-1,23), sowie des

Weichteilgewebes ( $SIR=1,14$ ; 95% KI, 1,03-1,26) festgestellt. Männer, bei denen bezüglich Ihrer PCa-Erkrankung eine Strahlentherapie durchgeführt worden war, zeigten ein erhöhtes Risiko für Blasen ( $SIR=1,42$ ) und Rektumkarzinom ( $SIR=1,72$ ) verglichen mit Patienten, die keine Strahlentherapie erhalten hatten ( $SIR_{Blase}=0,76$ ;  $SIR_{Rektum}=0,74$ ) (Davis et al., 2014).

Hemelrijck et al. analysierten Karzinome, die vor und nach dem PCa diagnostiziert worden waren und stellten jeweils ein erhöhtes Risiko für Karzinome der Blase, des Kolons und für weißen Hautkrebs fest (7%, 1,3%, 1,03% erhöhtes Risiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung) (Hemelrijck et al., 2012).

Eine Studie von Desautels et al. untersuchte PCa-Patienten nur im Hinblick auf die Entwicklung von einem kolorektalem Karzinom und stellte ein Risikoerhöhung für Kolonkarzinome (Hazard Ratio (HR)=1,14; 95% KI, 1,02-1,27), bzw. Rektumkarzinom fest (HR=1,36; 95% KI, 1,09-1,71). Das Risiko für ein Rektumkarzinom war dabei insbesondere nach Strahlentherapie erhöht (HR=2,06; 95% KI, 1,42-2,99) (Desautels et al., 2016).

Thellenberg et al. stellten ausschließlich in den ersten sechs Monate nach PCa-Diagnose ein erhöhtes Risiko für die Detektion eines Zweitkarzinoms fest ( $SIR_{0-6Monate}=3,43$ ; 95% KI, 3,32-3,57), anschließend fiel dieses wieder ( $SIR_{>6Monaten}=0,93$ ; 95% KI, 0,91-0,95). Dies sei möglicherweise das Ergebnis der intensivierten Untersuchungen im Rahmen des Staging des PCa. Die Autoren hoben in der Studie auch insbesondere ein erhöhtes Risiko für männlichen Brustkrebs hervor ( $SIR=2,01$ ; 95% KI, 1,44-2,74) (Thellenberg et al., 2003).

Noch nicht untersucht wurde zum Beispiel, ob sich das Risiko für bestimmte Zweitkarzinome vor dem Hintergrund einer positiven PCa-FA erhöht. Dies ist insbesondere interessant um gemeinsam zugrunde liegende Mechanismen in der Ätiologie identifizieren zu können.

Zahlreiche Studien haben berichtet, dass Angehörige von PCa-Patienten nicht nur ein erhöhtes Risiko für ein PCa haben, sondern auch für andere Karzinome. Es wurde, teils in den Ergebnissen voneinander abweichend, ein erhöhtes Risiko für zahlreiche Karzinomarten berichtet. So wurde u.a. ein erhöhtes Risiko für Karzinome der Brust, der Verdauungsorgane, der Niere und des lymphatischen Systems berichtet (Albright et al., 2005; Beebe- Dimmer et al., 2015; Damber et al., 1998; Grönberg et al., 2000; Hemminki et al., 2005).

Damber et al. beschrieben in einer Studie auf Grundlage der umfangreichen schwedischen Krebs-Datenbank ein erhöhtes Risiko für das kolorektale Karzinom unter Söhnen und Töchtern von vor dem 70. Lebensjahr betroffenen PCa-Patienten (SIR 1,48; 95% KI, 1,10-1,95). Eine Erhöhung des Risikos für andere Karzinomarten konnte nicht festgestellt werden (Damber et al., 1998).

Unter Kindern von hereditär betroffenen PCa-Patienten konnten Grönberg et al. zwei Jahre später ein erhöhtes Risiko für das Magen-(SIR 2,78; 95% KI, 1,59-4,52), Brust-(SIR 1,58; 95% KI, 1,01-2,35), und Nierenkarzinom (SIR 2,51; 95% KI, 1,15-4,77) feststellen. Das Gesamtrisiko für die Entwicklung eines beliebigen Karzinoms war jedoch nicht erhöht (SIR 1,16; 95% KI, 0,97-1,38). Die Analysen erfolgten dabei auch auf Grundlage der schwedischen Krebs-Datenbank (Grönberg et al., 2000).

In einer Studie von Albright et al. wurde ebenfalls das Risiko für Karzinome Angehöriger von hereditären PCa-Patienten bestimmt. Die Auswertung erfolgte hier auf Grundlage der Utah-Bevölkerungsdatenbank. Das Patientenkollektiv wurde als vergleichbar mit dem der nordeuropäischen Länder, sowie der USA insgesamt beschrieben. Bei erstgradigen Angehörigen von PCa-Patienten konnte hier gleichsam ein erhöhtes Risiko für das Brust- und Nierenkarzinom festgestellt werden. Zusätzlich jedoch auch für weitere Karzinome, wie des Kolons, der Gallenblase, der Haut (Malignes Melanom) und des lymphatischen Systems (Multiplen Myelom, Non-Hodgkin-Lymphom). Ein erhöhtes Risiko für Magenkarzinome wurde jedoch nicht beschrieben (Albright et al., 2005).

Beebe-Dimmer et al. untersuchten eine mögliche Risikoerhöhung von Brustkrebs unter Angehörigen von PCa-Patienten und fanden hier eine moderate Risikoerhöhung (HR: 1,14; 95% KI, 1,02-1,46) (Beebe-Dimmer et al., 2015).

Einen umgekehrten Ansatz verfolgten Hemminki et al., sie stellten fest, dass Söhne von Patientinnen mit Mamma- oder Ovarialkarzinom ein erhöhtes Risiko für ein PCa hatten (SIR<sub>Brust</sub> 1,09; 95% KI, 1,09-1,29, SIR<sub>Ovarien</sub> 1,22; 95% KI, 1,03-1,43). In dem Falle, dass Geschwister die Hodgkin-Krankheit oder Leukämie hatten, wurde das Risiko ebenfalls als erhöht beschrieben (SIR<sub>Hodgkin</sub> 1,78; 95% KI, 1,05-2,82, SIR<sub>Leukämie</sub> 1,39; 95% KI, 1,01-1,88) (Hemminki et al., 2005).

In den Studien insgesamt am häufigsten genannt waren Karzinome der Brust. Als gemeinsam genetische Risikofaktoren für das PCa und das Mammakarzinom sind Mutationen in den Hochrisikogenen *BRCA-1* und *-2* identifiziert worden. Diese kommen zwar nur mit niedrigen Allelfrequenzen vor, könnten aber möglicherweise einen Teil des erhöhten Risikos erklären.

## 1.1 Fragestellung

Eine positive Familienanamnese ist neben dem Alter und der Ethnizität ein bedeutender Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms (PCa). Eine negative Familienanamnese kann beispielsweise auch darauf beruhen, dass der Vater unbekannt oder die Familiengröße klein ist. Insbesondere im 20. Jahrhundert gab es große Schwankungen innerhalb der Bevölkerungsstruktur in Bezug auf Geburtenraten und Lebenserwartung in Deutschland.

Als Ziel dieser Studie wurden die Auswirkungen einer sich ändernden Bevölkerungsstruktur auf die Identifizierung von familiär betroffenen PCa-Patienten untersucht. Das Patientenkollektiv umfasste Patienten, welche zwischen 1925-1964 geboren wurden. In vier Geburtskohorten wurde jeweils die Anzahl der Brüder, der Söhne und das Sterbealter der Väter ermittelt. Die Familienstruktur der PCa-Patienten wurde untersucht und es wurde ermittelt wie viele Angehörigen jeweils an einem PCa erkrankt sind und welcher Verwandtschaftsgrad zu diesen vorliegt.

Darüber hinaus wurden weitere Karzinome der untersuchten PCa-Patienten ausgewertet, bzw. jene Karzinome, welche bei deren erstgradigen Angehörigen (weiblich/männlich) zusätzlich zum PCa aufgetreten sind. Beide Untersuchungen wurden in Abhängigkeit einer erstgradigen PCa-Familienanamnese durchgeführt.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Forschungsprojekt Familiäres Prostatakarzinom**

Das deutschlandweite Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ wurde im Jahre 1993 an der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Ulm begonnen. Anfänglich bestand die Zielsetzung des Projektes darin, die genetischen Ursachen des Prostatakarzinoms genauer zu erforschen. Zu diesem Zweck wurden Patienten mit einer positiven Prostatakarzinom-Familienanamnese (PCa-FA) (Vater, Bruder oder Sohn betroffen) rekrutiert, Familienstammbäume angelegt und molekulargenetische Untersuchungen durchgeführt. War die Selektion der Patienten zu Beginn noch maßgeblich auf solche mit einer positiven Familienanamnese ausgelegt, begann im Jahre 1999 unter der Leitung von Frau Prof. Herkommer die deutschlandweite Rekrutierung von Prostatakarzinom (PCa) Patienten unabhängig von der Familienanamnese (FA). Mit wachsender Bekanntheit des Projektes stieg dabei die Anzahl der rekrutierenden Kliniken und Urologen.

Die ursprünglichen Fragestellungen aus der Genetik konnten zunehmend erweitert werden durch solche aus den Bereichen der Ätiologie, der Epidemiologie, der Vor-, und Nachsorge, bzw. der Psychoonkologie des PCa.

Insbesondere ermöglicht die Datenbank des Forschungsprojektes dabei die Gegenüberstellung familiär und sporadisch betroffener PCa-Patienten. Seit Oktober 2006 wird das Forschungsprojekt von der Urologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München fortgeführt und von Frau Prof. Herkommer geleitet.

### **2.2 Patientenrekrutierung, Datenerhebung und Nachsorge**

PCa-Patienten werden deutschlandweit in Zusammenarbeit mit zahlreichen Akut- und Rehakliniken, sowie niedergelassenen Urologen rekrutiert. Im Gespräch mit dem behandelnden Arzt erhalten die Patienten Informationen über das Forschungsprojekt und einen Ersterhebungsfragebogen. Mit Unterschrift und Einsendung dieses Bogens erklären sich die Patienten zur Teilnahme an der Studie und der EDV-basierten Verarbeitung Ihrer Daten bereit.

### 2.2.1 Ersterhebungsfragebogen

Mit dem Ersterhebungsfragebogen werden folgende Informationen erfasst:

- **Persönliche Daten**  
Vorname, Name, Adresse, Geburtsdatum, Telefonnummer
- **Behandelnde Klinik, bzw. behandelnder Arzt**
- **Datum der Erstdiagnose**
- **Bisherige Behandlung des PCa**  
Prostataentfernung nervenerhaltend / nicht nervenerhaltend, Strahlentherapie, Hormonentzug, Hobelegung, sonstige
- **Familienanamnese**  
Familienangehörige (auch gesunde): Vater, Mutter, Brüder, Schwestern, jeweils mit Geburts- (und Sterbejahr). Anzahl der Kinder (Söhne, Töchter)  
Patient an einer anderen Krebsart zusätzlich erkrankt?  
Angehörige an einem PCa / einer anderen Krebsart erkrankt?
- **Datenschutzerklärung**

Die eingesendeten Fragebögen werden in die Datenbank eingetragen und jedem Teilnehmer wird ein individueller Probandencode zugewiesen. Der erste Patient, der von einer Familie erfasst wird, wird als Index-Patient der Familie bezeichnet. Vom Index-Patienten aus, wird die Familie betrachtet. Falls weitere erstgradige Angehörige an einem PCa erkrankt sind, wird diesen ebenfalls ein Ersterhebungsfragebogen zugesandt.

### 2.2.2 Klinischer Datenbogen

Patienten, die im Ersterhebungsfragebogen einer weiteren Kontaktaufnahme zugestimmt haben, wird ein klinischer Datenbogen zugesandt. Dieser wird teils vom Patienten, teils vom behandelnden Urologen ausgefüllt und enthält folgende Informationen:

#### **Angaben des Patienten:**

- Art der Diagnose des PCa  
(Vorsorge / Nebenbefund)
- Anzahl der Vorsorgeuntersuchungen vor Diagnose des PCa
- An einem PCa erkrankte Angehörige (lebend/verstorben)
- Prostatakrebsbehandlung

Datum / PSA-Wert der letzten Nachsorgebehandlung, durchgeführte Therapien des PCa (Bestrahlung / Hormontherapie / weitere Therapien)

**Angaben des behandelnden Urologen:**

- PSA-Wert bei Diagnose und seit Therapiebeginn
- Befund der digitorektalen Untersuchung (DRU) bei Diagnose
- Befund des transrektalen Ultraschalls (TRUS) bei Diagnose
- Histologischer Befund der Prostatabiopsie (Grading, Gleason-Score)
- Histologischer Befund nach Prostatatektomie (TNM, Grading, Gleason-Score, Resektionsränder)
- Behandlung des Prostatakrebses

**2.2.3 Nachsorgefragebogen**

Die in die Datenbank aufgenommenen lebenden PCa-Patienten, von denen ein histologischer Befund vorliegt, bekommen im jährlichen Abstand einen Nachsorgefragebogen zugeschickt. Mit Hilfe dessen können die Informationen zum klinischen Verlauf und dem Status der Familienanamnese aktuell gehalten werden:

- Neu an einem PCa erkrankte Angehörige
- Aktuelle / bisherige Prostatakrebsbehandlung  
Datum / PSA-Wert der letzten Nachsorgebehandlung, durchgeführte Therapien des PCa (Bestrahlung / Hormontherapie / weitere Therapien)
- Jährlich wechselnde Fragen  
z.B. nach Zweitkarzinomen, anderen Karzinomen bei erstgradigen Angehörigen

**2.2.4 Datenverwaltung**

Die Daten der Patienten werden in eine relationale Datenbank eingegeben, die auf Microsoft Access beruht. Die Datenbank ist auf einem Server der Klinik für Urologie gespeichert und kann nur auf speziell eingerichteten Computern abgerufen werden.

## 2.3 Studienkollektiv

Die Daten der Studie stammen alle aus der prospektiven, multizentrischen Datenbank familiäres Prostatakarzinom. Zum Zeitpunkt der Auswertung, im Juni 2018, umfasste die Datenbank mehr als 34.000 PCa-Patienten.

### 2.3.1 Einschlusskriterien

Die Auswertung umfasst PCa Index-Patienten, die zwischen 1925-1964 geboren sind. Die eingeschlossenen Patienten mussten dabei im Ersterhebungsbogen mutmaßlich vollständige Angaben bezüglich der Anzahl Ihrer männlichen erstgradigen Angehörige gemacht haben.

### 2.3.2 Gruppeneinteilung

Die Einteilung der PCa-Patienten erfolgte entsprechend Ihrer Geburtsjahrgänge in vier Kohorten:

Kohorte	Geburtsjahrgang
A	1925-1934
B	1935-1944
C	1945-1954
D	1955-1964

Die PCa-Patienten wurden zudem entsprechend Ihrer PCa-FA klassifiziert in zwei Gruppen:

- Patienten mit einer positiven erstgradigen PCa-FA (mindestens ein erstgradiger Angehöriger betroffen)
- Patienten mit einer negativen erstgradigen PCa-FA

## 2.4 Untersuchte Parameter

### 2.4.1 Soziodemographische, klinische und histopathologische Daten

Die folgenden Angaben wurden berechnet für die Gesamtheit der Patienten, sowie in Abhängigkeit einer positiven/negativen PCa-FA:

- Anzahl erstgradiger Angehöriger  
Geschwister, Brüder, Schwestern, Kinder, Söhne, Töchter
- Alter des Vaters zum Todeszeitpunkt
- Alter bei PCa-Diagnose  
Anteil der Patienten, die  $\leq 55$  Jahre alt bei Diagnose waren
- PSA-Wert bei Diagnose\*
- Organbegrenztetes Tumorstadium bei Diagnose\*\*
- Primäre Therapie des PCa  
Radikale Prostatektomie, Radio-/Brachytherapie, Androgendeprivation, Chemotherapie, sonstige Therapie
- Zweitkarzinom
- Erstgradige positive Familienanamnese bezüglich anderer Karzinomerkrankungen

\* der PSA-Wert (Prostata-spezifisches Antigen) bei Diagnose gilt als wichtiger prognostischer Parameter für den weiteren Verlauf der Erkrankung.

\*\* als organbegrenztetes Tumorstadium gilt nach der TNM Klassifikation ein Stadium bis T2c N0 M0, d.h. der Tumor infiltriert maximal beide Prostatalappen ohne Kapselüberschreitung und Metastasierung in die benachbarten Organe, Lymphknoten oder weiter entfernte Organe.

#### 2.4.2 Anzahl betroffener Angehöriger mit einem PCa

Es wurde die Anzahl von Angehörigen der Index-Patienten berechnet, die ebenfalls an einem PCa erkrankt sind. Die Auswertung erfolgte in Abhängigkeit einer positiven/negativen PCa-FA und umfasste erst-, zweit- und drittgradige Angehörige.

#### 2.4.3 Familiäre Beziehung erstgradig betroffener Angehöriger mit einem PCa zum Patienten

Es wurde analysiert in welchem verwandtschaftlichen Verhältnis die an einem PCa erkrankten Angehöriger zum Index-Patienten standen. Die Verwandtschaftsverhältnisse wurden in neun mögliche Kategorien zusammengefasst (nur erstgradige Angehöriger berücksichtigt):

Betroffene(r) Angehörige(r):

- Vater
- Vater + Bruder
- Vater +  $\geq 2$  Brüder
- Vater + Sohn
- Vater +  $\geq 1$  Bruder + Sohn
- 1 Bruder
- $\geq 2$  Brüder
- $\geq 1$  Bruder +  $\geq 1$  Sohn
- Sohn

#### 2.4.4 Analysen zu Familienangehörigen

Untersucht wurde jeweils in den Geburtskohorten A (1925-1934), B (1935-1944), C (1945-1954) und D (1955-1964) der Anteil an Patienten mit:

1. a) 0 Brüdern  
b) 1 Bruder  
c) 2 Brüdern  
d)  $> 2$  Brüdern
2. a) 0 Söhnen  
b) 1 Sohn  
c) 2 Söhnen  
d)  $> 2$  Söhnen
3. Vätern, die  $> 65$  Jahre alt geworden sind

#### 2.4.5 Zweitkarzinome der Index-Patienten

Es wurde die Anzahl der Index-Patienten mit einem Zweitkarzinomen insgesamt und in Abhängigkeit einer positiven/negativen erstgradigen PCa-FA berechnet. Die Karzinome wurde eingeteilt nach 12 Herkunftsregionen gemäß der International classification of diseases, 10 Revision (ICD-10). Für den Fall, dass ein Patient mehrere Zweitkarzinome hat/hatte, wurde er auch in mehreren Kategorien gezählt. In der Kategorie „alle folgenden

Lokalisationen“ ist die Gesamtanzahl der Männer, die mindestens ein Zweitkarzinom hatten, ersichtlich.

ICD-10	Lokalisation
	Alle folgenden Lokalisationen (außer Prostata – C64)
C00-C14	Bösartige Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx
C15-C26	Bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane
C30-C39	Bösartige Neubildungen der Atmungsorgane und sonstiger intrathorakaler Organe
C40-C41	Bösartige Neubildungen des Knochens und des Gelenkknorpels
C43-C44	Melanom und sonstige bösartige Neubildungen der Haut
C45-C49	Bösartige Neubildungen des mesothelialen Gewebes und des Weichteilgewebes
C50	Bösartige Neubildungen der Brustdrüse [Mamma]
C60-C63	Bösartige Neubildungen der männlichen Genitalorgane
C65-C68	Bösartige Neubildungen der Harnorgane
C69-C72	Bösartige Neubildungen des Auges, des Gehirns und sonstiger Teile des Zentralnervensystems
C73-C75	Bösartige Neubildungen der Schilddrüse und sonstiger endokriner Drüsen
C81-C96	Bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes, als primär festgestellt oder vermutet

#### 2.4.6 Karzinome erstgradiger Angehöriger der Index-Patienten

Es wurde die Anzahl der Index-Patienten mit mindestens einem erstgradigen Angehörigen mit einem anderen Karzinom (außer PCa) insgesamt und in Abhängigkeit einer positiven/negativen erstgradigen PCa-FA berechnet. Die Einteilung der Karzinome erfolgte nach 13 Herkunftsregionen gemäß der International classification of diseases, 10 Revision (ICD-10). Es handelt sich um die 12 Kategorien aus dem Bereich Zweitkarzinome und zusätzlich der Kategorie „Bösartige Neubildungen der weiblichen Genitalorgane (C51-C58)“. Im Falle, dass ein Patient mehrere betroffene Angehörige mit

Karzinomen aus der gleichen Lokalisation hatte, wurde der Patient in dieser Kategorie einmal gezählt. Im Falle, dass ein Patient mehrere betroffene Angehörige mit Karzinomen aus verschiedenen Lokalisationen hatte, wurde dieser Patient jeweils einmal in den betreffenden Kategorien gezählt.

In der Kategorie „alle folgenden Lokalisationen“ ist die Gesamtanzahl der Männer, die mindestens einen erstgradigen Angehörigen mit einem anderen Karzinom hatten, ersichtlich.

<b>ICD-10</b>	<b>Lokalisation</b>
	Alle folgenden Lokalisationen (außer Prostata – C64)
C00-C14	Bösartige Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx
C15-C26	Bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane
C30-C39	Bösartige Neubildungen der Atmungsorgane und sonstiger intrathorakaler Organe
C40-C41	Bösartige Neubildungen des Knochens und des Gelenkknorpels
C43-C44	Melanom und sonstige bösartige Neubildungen der Haut
C45-C49	Bösartige Neubildungen des mesothelialen Gewebes und des Weichteilgewebes
C50	Bösartige Neubildungen der Brustdrüse [Mamma]
C51-C58	Bösartige Neubildungen der weiblichen Genitalorgane
C60-C63	Bösartige Neubildungen der männlichen Genitalorgane
C65-C68	Bösartige Neubildungen der Harnorgane
C69-C72	Bösartige Neubildungen des Auges, des Gehirns und sonstiger Teile des Zentralnervensystems
C73-C75	Bösartige Neubildungen der Schilddrüse und sonstiger endokriner Drüsen
C81-C96	Bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes, als primär festgestellt oder vermutet

## **2.5. Statistische Auswertung**

Die Daten dieser Studie wurden in eine relationale Datenbank mit der Software Access eingegeben. Für die statistische Auswertung wurde die Software SAS, Version 9.3 genutzt. Alle genannten Parameter wurden deskriptiv mit absoluter und relativer Häufigkeit erhoben. Für die soziodemographischen und klinischen Parameter: Anzahl erstgradiger Angehöriger, Alter des Vaters zum Todeszeitpunkt, Alter bei Diagnose und PSA-Wert bei Diagnose wurden zusätzlich ein Mean-Wert und die Standardabweichung berechnet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden die Daten von 19.540 Prostatakarzinom- (PCa) Patienten auf Basis der Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“ ausgewertet. Die Patienten wurden nach Geburtsdekade in vier Kohorten A (1925-1934), B (1935-1944), C (1945-1954), D (1955-1964) und nach Status der erstgradigen PCa-Familienanamnese (FA) (positiv/negativ) eingeteilt.

#### 3.1.1 Soziodemographische Daten

Unterteilt in vier Geburtskohorten wurden 22,6% der Patienten zwischen 1925-1934 geboren (Kohorte A, n=4.411), 54,1% zwischen 1935-1944 (Kohorte B, n=10.563), 19,2% zwischen 1945-1954 (Kohorte C, n=3.744) und 22,6% zwischen 1955-1964 (Kohorte D, n=822). Insgesamt hatten 22,8% (n=4.464) der PCa-Patienten eine positive erstgradige PCa-FA.

Das Gesamtkollektiv hatte im Durchschnitt 1,94 Geschwister (1,05 Brüder, 1,01 Schwestern) und 1,84 Kinder (0,94 Söhne, 0,90 Töchter). Dabei hatten Patienten mit einer erstgradigen positiven PCa-FA mehr Geschwister (1,76 vs. 1,53) und Kinder (1,89 vs. 1,81) als Patienten mit einer negativen erstgradigen PCa-FA.

Die Väter der Patienten starben im Gesamtkollektiv im Durchschnitt in einem Alter von 68,9 Jahren. Väter von Patienten mit einer positiven erstgradigen PCa-FA lebten im Durchschnitt etwa 7,5 Jahre länger als Väter von Patienten mit einer negativen erstgradigen PCa-FA (74,8 Jahre vs. 67,2 Jahre) (**Tabelle 1**).

Tabelle 1. Soziodemographische Daten des Gesamtkollektivs und in Abhängigkeit einer positiven/negativen erstgradigen PCa-FA

		Gesamtkollektiv				Positive erstgradige PCa-FA				Negative erstgradige PCa-FA			
		n	%	Mean	SA	n	%	Mean	SA	n	%	Mean	SA
Geburtsjahr													
A	1925-1934	4.411	22,6			856	19,2			3.555	23,6		
B	1935-1944	10.563	54,1			2.324	52,1			8.239	54,6		
C	1945-1954	3.744	19,2			988	22,1			2.756	18,3		
D	1955-1964	822	4,2			296	6,6			526	3,5		
	total	19.540	100			4.464	22,8			15.076	77,2		
Erstgradige Verwandte													
	Geschwister			1,94	1,60			2,34	1,76			1,82	1,53
	Brüder			1,05	1,09			1,41	1,22			0,94	1,03
	Schwestern			0,91	1,01			0,95	1,08			0,89	0,99
	Kinder			1,84	1,08			1,89	1,10			1,81	1,08
	Söhne			0,94	0,87			0,96	0,88			0,93	0,87
	Töchter			0,90	1			0,93	0,87			0,89	0,86
	Vater, Alter zum												
	Todeszeitpunkt			68,89	16,47			74,75	12,88			67,16	17,00

PCa (Prostatakarzinom), FA (Familienanamnese), PSA (Prostata-spezifisches Antigen), SA (Standardabweichung)

### 3.1.2 Klinische Daten

PCa-Patienten mit einer positiven erstgradigen PCa-FA waren im Durchschnitt jünger bei Diagnose (63,4 Jahre vs. 64,4 Jahre), waren zu einem höheren Anteil vor dem 55. Lebensjahr diagnostiziert (12,5% vs. 7,7%), hatten einen niedrigeren mittleren PSA-Wert bei Diagnose (13,1 ng/ml vs. 14,3 ng/ml) und einen ähnlich hohen Anteil eines organbegrenzten Tumorstadium bei Diagnose (69,8% vs. 68,4%). Die durchgeführte primäre Therapie war vergleichbar in beiden Gruppen (**Tabelle 2**).

**Tabelle 2.** Klinische Daten des Gesamtkollektivs und in Abhängigkeit einer positiven/negativen erstgradigen PCa-FA

	Gesamtkollektiv				Positive erstgradige PCa-FA				Negative erstgradige PCa-FA			
	Anzahl	%	Mean	SA	Anzahl	%	Mean	SA	Anzahl	%	Mean	SA
Alter bei Diagnose			64,08	6,35			63,50	6,66			64,38	6,23
Alter ≤ 55 Jahre	1.713	8,8			560	12,5			1.153	7,7		
PSA bei Diagnose (ng/ml)			13,95	67,44			13,09	34,24			14,26	76,12
Organbegrenzt												
Tumorstadium bei Diagnose	6.444	68,8			1.789	69,8			4.655	68,4		
Primäre PCa Therapie												
Radikale Prostatektomie/	18.489	96,5			4.274	96,6			14.215	96,4		
Radio-/brachytherapie	403	2,1			88	2,0			315	2,1		
Hormonentzug	158	0,8			42	1,0			116	0,8		
Chemotherapie	3	0			0	0			3	0		
andere Therapie	112	0,6			21	0,5			91	0,6		
Zweitkarzinom	1.506	7,7			408	9,1			1.098	7,3		
Andere Karzinom-FA	9.061	46,4			2.130	47,7			6.931	46,0		

PCa (Prostatakarzinom), FA (Familienanamnese), PSA (Prostata-spezifisches Antigen), SA (Standardabweichung)

### 3.1.3 Angehörige mit einem PCa

Die PCa-Patienten hatten bis zu 9 betroffene Angehörige (erst-, zweit-, drittgradig). Die Anzahl variierte zwischen 1 und 9 Angehörigen bei Patienten mit einer positiven erstgradigen PCa-FA (Durchschnitt 1,39 Angehörige/Familie) und zwischen 0 und 4 Angehörigen bei Patienten mit einer negativen erstgradigen PCa-FA (Durchschnitt 0,07 Angehörige/Familie) (**Tabelle 3**).

**Tabelle 3.** Anzahl PCa betroffener Angehöriger des Gesamtkollektivs und in Abhängigkeit einer positiven/negativen erstgradigen PCa-FA

Anzahl betroffener Verwandter	Gesamtkollektiv		Positive erstgradige PCa-FA		Negative erstgradige PCa-FA	
	n	%	n	%	n	%
0	14107	72,20	0	0	14107	72,20
1	4047	20,71	3208	16,42	839	4,29
2	1021	5,23	909	4,65	112	0,57
3	278	1,42	265	1,36	13	0,07
4	64	0,33	59	0,30	5	0,03
5	13	0,07	13	0,07	0	0,00
6	6	0,03	6	0,03	0	0,00
7	3	0,02	3	0,02	0	0,00
9	1	0,01	1	0,01	0	0,00
Insgesamt	19540	100	4464	22,85	15076	77,15
Durchschnitt / Familie	7301	0,37	6188	1,39	1113	0,07

PCa (Prostatakarzinom), FA (Familienanamnese)

Unter den Index-Patienten mit positiver erstgradiger PCa-FA, waren von den erstgradig PCa betroffenen Angehörigen in 51,2% der Fälle (n=2285) nur der Vater betroffen, in 31,3% der Fälle nur der Bruder (n=1399) und in 9,5% der Fälle Vater und Bruder (n=422) **(Tabelle 4).**

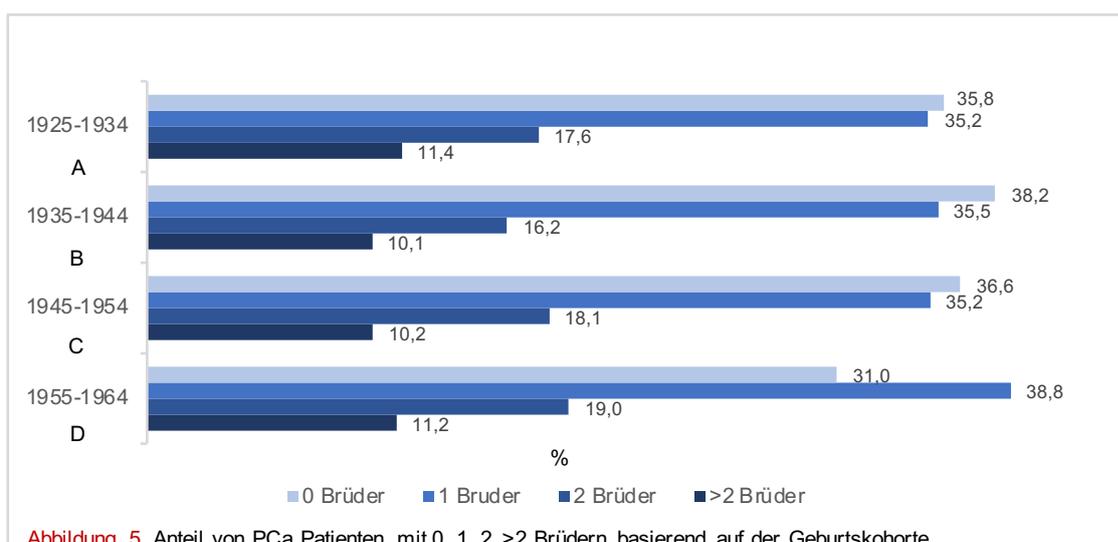
**Tabelle 4.** Familienbeziehung erstgradig PCa betroffener Angehöriger zum Index-Patienten

	n	%
Vater	2.285	51,19
Vater + Bruder	422	9,45
Vater + $\geq$ 2 Brüder	74	1,66
Vater + $\geq$ 1 Söhne	7	0,16
Vater + $\geq$ 1 Brüder + Sohn	4	0,09
1 Bruder	1.399	31,34
$\geq$ 2 Brüder	225	5,04
$\geq$ 1 Brüder + $\geq$ 1 Söhne	12	0,27
1 Sohn	36	0,81

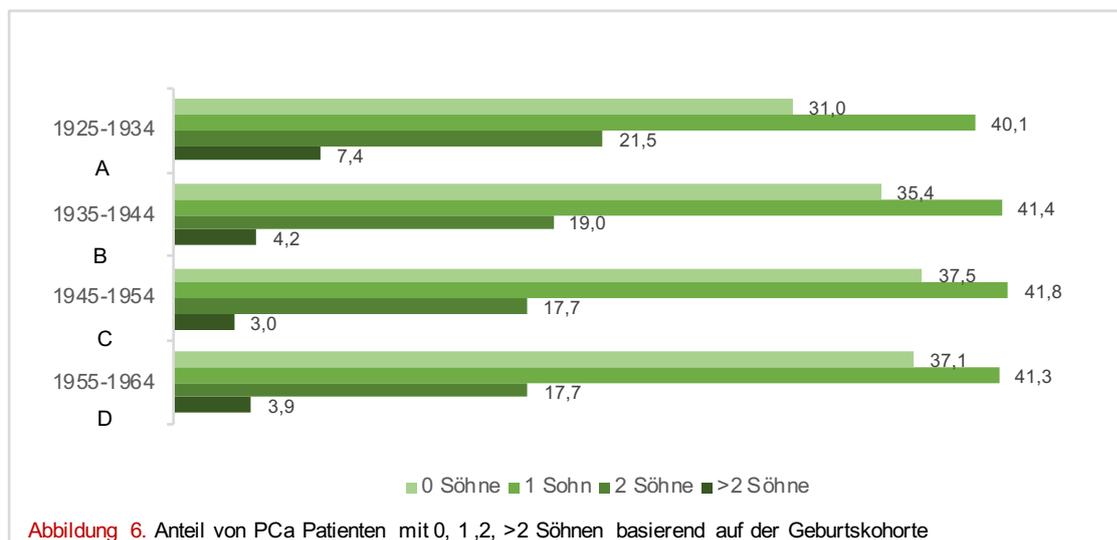
PCa (Prostatakarzinom)

### 3.2 Familienangehörige in vier Geburtskohorten

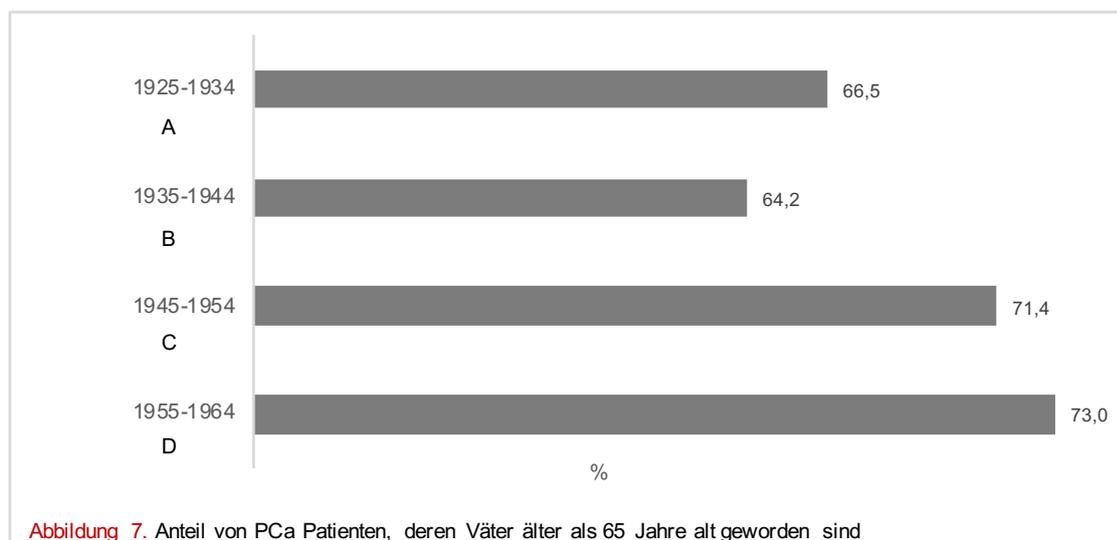
Der prozentuale Anteil von Patienten mit mindestens einem Bruder nahm von Kohorte A (64,2%) zu Kohorte B (61,8%) leicht ab und stieg zu Kohorte C (63,4%) und D (69,0%) **(Abbildung 5).**



Der prozentuale Anteil von Patienten mit  $\geq 2$  Söhnen nahm von Kohorte A (28,9%) über B (23,2%) zu C (20,7%) ab und blieb danach nahezu unverändert (Kohorte D, 21,6%) (**Abbildung 6**).



Bezüglich des Anteils von Vätern, die älter als 65 Jahre alt geworden sind, zeigte sich ein leichter Abfall von Kohorte A (66,5%) zu B (64,2%) und ein deutlicher Anstieg zu Kohorte C (71,4%). Von Kohorte C zu D (73,0%) lässt sich ein weiterer leichter Anstieg beobachten (**Abbildung 7**).



### 3.3 Zweitkarzinome der Index-Patienten

7,7% der Patienten (n=1506) berichteten von der Diagnose mindestens einer weiteren Karzinomart. Dies war insgesamt häufiger bei Patienten mit einer positiven erstgradigen

PCa-FA der Fall (9,1% vs. 7,3%). Am häufigsten berichtet wurden: Bösartige Neubildungen der Harnwege (pos. PCa-FA: 2,6% vs. neg. PCa-FA: 2,1%), Melanome und andere bösartige Neubildungen der Haut (2,6% vs. 2,0%) und bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane (2,1% vs. 1,8%). Im Vergleich dazu wurden u.a. bösartige Neubildungen der Atmungsorgane und der intrathorakalen Organe vergleichsweise selten berichtet (0,4% vs. 0,4%). Insgesamt gab es 8 Fälle von männlichem Brustkrebs (<0,1%). Besonders groß war der Unterschied des Verhältnisses der Tumorfrequenz von Patienten mit positiver erstgradiger PCa-FA zu Patienten mit negativer erstgradiger PCa-FA bei bösartigen Neubildungen der Schilddrüse und sonstiger endokriner Organe (0,39% vs. 0,19%), sowie bei bösartigen Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes (1,08% vs. 0,70%) (Tabelle 5).

**Tabelle 5.** Anzahl von Zweitkarzinomen der Index-Patienten insgesamt und in Abhängigkeit einer positiven/negativen erstgradigen PCa-FA

ICD-10 Code	Lokalisation	Index-Patienten insgesamt		Positive erstgradige PCa-FA		Negative erstgradige PCa-FA	
		n	%	n	%	n	%
	Alle nachfolgenden Lokalisationen (außer Prostata - C64)	19.540		4.464		15.076	
C00-C14	Bösartige Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx	48	0,25	13	0,29	35	0,23
C15-C26	Bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane	372	1,90	95	2,13	277	1,84
C30-C39	Bösartige Neubildungen der Atmungsorgane und sonstiger intrathorakaler Organe	77	0,39	16	0,36	61	0,40
C40-C41	Bösartige Neubildungen des Knochens und des Gelenkknorpels	6	0,03	4	0,09	2	0,01
C43-C44	Melanom und sonstige bösartige Neubildungen der Haut	414	2,12	115	2,58	299	1,98
C45-C49	Bösartige Neubildungen des mesothelialen Gewebes und des Weichteilgewebes	12	0,06	2	0,04	10	0,07
C50	Bösartige Neubildungen der Brustdrüse [Mamma]	8	0,04	3	0,07	5	0,03
C60-C63	Bösartige Neubildungen der männlichen Genitalorgane	33	0,17	6	0,13	27	0,18
C65-C68	Bösartige Neubildungen der Harnorgane	426	2,18	115	2,58	311	2,06
C69-C72	Bösartige Neubildungen des Auges, des Gehirns und sonstiger Teile des Zentralnervensystems	34	0,17	9	0,20	25	0,17
C73-C75	Bösartige Neubildungen der Schilddrüse und sonstiger endokriner Drüsen	43	0,22	15	0,34	28	0,19
C81-C96	Bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes, als primär festgestellt oder vermutet	154	0,79	48	1,08	106	0,70

PCa (Prostatakarzinom), FA (Familienanamnese)

### 3.4 Karzinome erstgradiger Angehöriger der Index-Patienten

46,4% der Patienten (n=9061) gaben an, mindestens einen Angehörigen ersten Grades mit einem anderen Karzinom als einem PCa zu haben. Dies war analog zu den Zweikarzinomen häufiger bei Patienten mit einer positiven erstgradigen PCa-FA der Fall (47,7% vs. 46,0%). Häufig genannt wurden bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane (pos. PCa-FA: 20,6% vs. neg. PCa-FA: 20,6%), bösartige Neubildungen der Brust (11,8% vs. 9,4%), darunter 23 Fälle von männlichem Brustkrebs (0,2% vs. 0,1%) und bösartige Neubildungen der Atemwege und intrathorakalen Organe (6,7% vs. 7,9%) (Tabelle 6).

**Tabelle 6.** Index-Patienten mit mindestens einem erstgradigen Verwandtem mit einem Karzinom (außer PCa) in Abhängigkeit einer positiven/negativen erstgradigen PCa-FA

ICD-10 Code	Lokalisation	Index-Patient		Positive erstgradige PCa-FA		Negative erstgradige PCa-FA	
		n	%	n	%	n	%
	Alle nachfolgenden Lokalisationen (außer Prostata - C64)	9.061	46,37	2.130	47,72	6.931	45,97
C00-C14	Bösartige Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx	295	1,51	65	1,46	230	1,53
C15-C26	Bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane	4.022	20,58	921	20,63	3.101	20,57
C30-C39	Bösartige Neubildungen der Atmungsorgane und sonstiger intrathorakaler Organe	1.484	7,59	297	6,65	1.187	7,87
C40-C41	Bösartige Neubildungen des Knochens und des Gelenkknorpels	164	0,84	44	0,99	120	0,80
C43-C44	Melanom und sonstige bösartige Neubildungen der Haut	385	1,97	123	2,76	262	1,74
C45-C49	Bösartige Neubildungen des mesothelialen Gewebes und des Weichteilgewebes	53	0,27	14	0,31	39	0,26
C50	Bösartige Neubildungen der Brustdrüse [Mamma]	1.949	9,97	526	11,78	1.423	9,44
	Bösartige Neubildungen der Brustdrüse [Mamma], männlich	23	0,12	8	0,18	15	0,10
C51-C58	Bösartige Neubildungen der weiblichen Geschlechtsorgane	1.095	5,60	263	5,89	832	5,52
C60-C63	Bösartige Neubildungen der männlichen Genitalorgane	141	0,72	38	0,85	103	0,68
C65-C68	Bösartige Neubildungen der Harnorgane	745	3,81	233	5,22	512	3,40
C69-C72	Bösartige Neubildungen des Auges, des Gehirns und sonstiger Teile des Zentralnervensystems	397	2,03	101	2,26	296	1,96
C73-C75	Bösartige Neubildungen der Schilddrüse und sonstiger endokriner Drüsen	102	0,52	26	0,58	76	0,50
C81-C96	Bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes, als primär festgestellt oder vermutet	828	4,24	231	5,17	597	3,96

PCa (Prostatakarzinom), FA (Familienanamnese)

## 4 Diskussion

### 4.1 Einfluss der Bevölkerungsstruktur auf die Identifizierung familiärer PCa-Patienten

Die Daten unserer Auswertung beruhen auf der umfangreichen Datenbank „familiäres Prostatakarzinom“. Seit über 20 Jahren wird mit Hilfe dieser die familiäre und klinische Anamnese von Prostatakarzinompatienten erfasst. Insgesamt wurden 19.540 PCa-Index-Patienten in die vorliegende Arbeit eingeschlossen.

Etwa ein Fünftel der Prostatakarzinompatienten hat eine positive erstgradige Familienanamnese (FA), d.h. Vater, Bruder oder Sohn sind ebenfalls an einem Prostatakarzinom (PCa) erkrankt (Herkommer et al., 2011; Hemminki et al., 2008). In der vorliegenden Arbeit konnte ein vergleichbarer Anteil von 22,8% der PCa-Patienten mit einer positiven FA festgestellt werden.

Ein Teil dieses hohen Prozentwertes kann sicherlich mit der generellen Häufigkeit des PCa in der Bevölkerung erklärt werden. Die erbliche Komponente beim PCa ist jedoch groß. So wurde in einer nordeuropäischen Studie, mit Hilfe eines Kollektivs von Zwillingen, der Beitrag, den Umwelteinflüsse und die erbliche Komponente auf die Entstehung verschiedener Karzinomarten haben, genauer untersucht. Studien in einem Kollektiv von mono- und dizygotischen Zwillingen eignen sich gut um zwischen beiden Faktoren zu unterscheiden. In dem Falle, dass bei beiden monozygotischen Zwillingen die gleiche Karzinomart häufiger auftritt als bei dizygotischen Zwillingen, sind geteilte erbliche Faktoren wahrscheinlich. In dem Falle, dass die Häufigkeit eines Karzinoms bei mono- und dizygotischen Zwillingen gleich hoch ist, sind gemeinsam geteilte Umwelteinflüsse wahrscheinlicher. Der Anteil, den erbliche Faktoren auf die Entstehung des PCa haben, wurde in der Studie mit 42% beziffert und war damit der höchste von allen Karzinomarten. An zweiter und dritter Stelle folgten das Pankreas- und Kolonkarzinom mit einem Anteil von 36%, bzw. 35% (Lichtenstein et al., 2000).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Geburtsjahrgänge von 1925-1964, also der heute 54 bis 93-jährigen Patienten, unterteilt in vier Kohorten, untersucht. Das Kollektiv umfasste einen großen Teil der Geburtsjahrgänge der aktuell betroffenen PCa-Patienten. Mit einem Anteil von 54,1% des Kollektivs stellt Kohorte B (1935-1944) die größte Gruppe der Patienten dar. Der Anteil der Patienten in Kohorte D (1955-1965), also der heute 54 bis 63-jährigen Patienten beträgt 4,2%. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das PCa

eine Erkrankung des höheren Alters ist. So werden etwa 80% der Diagnosen nach dem 65. Lebensjahr gestellt (Robert Koch Institut, 2018). In den Geburtsjahrgängen 1955-1964 wird folglich in Zukunft noch eine große Anzahl an Patienten mit einem PCa diagnostiziert werden. Der Anteil an Patienten mit einer positiven erstgradigen PCa-FA ist in den jüngeren Kohorten C+D größer als in der Gruppe der Patienten mit einer negativen PCa-FA (pos. PCa-FA: 29,4% vs. neg. PCa-FA 21,8%). Begründet werden kann dies damit, dass Patienten mit einer positiven PCa-FA im Durchschnitt früher Vorsorgeuntersuchungen in Anspruch nehmen und die Krankheit entsprechend früher diagnostiziert wird (Dörr et al., 2015).

PCa-Patienten mit einer positiven erstgradigen PCa-FA gaben im Vergleich zu Patienten mit einer negativen PCa-FA mehr Geschwister (1,8 vs. 1,5) und ein höheres Sterbealter der Väter (74,8 vs. 67,2) an. Die höhere Anzahl an Geschwistern und das höhere Sterbealter der Väter unterstreicht, dass Patienten öfter eine positive PCa-FA aufweisen, wenn die Familiengröße groß ist und die Väter ein höheres Lebensalter erreicht haben. Die Anzahl der Kinder der PCa-Patienten hingegen war in den Gruppen mit einer positiven und negativen PCa-FA ähnlich hoch (1,1 vs. 1,1). Dies liegt daran, dass die Kinder in den meisten Fällen noch zu jung sind um an einem PCa zu erkranken. In dieser Kategorie wird sich ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen wohl erst später ergeben.

In Übereinstimmung mit einer Vielzahl von Studien, konnte in der vorliegenden Arbeit festgestellt werden, dass Patienten mit einer positiven PCa-FA jünger bei Diagnose waren (pos. PCa-FA 63,5 Jahre alt vs. neg. PCa-FA 64,4 Jahre alt), einen niedrigeren PSA-Wert bei Diagnose hatten (13,1 ng/ml vs. 14,3 ng/ml) und einen ähnlich hohen Anteil eines organbegrenzten Tumorstadiums bei Diagnose zeigten (69,8% vs. 68,4%), als Patienten mit einer negativen PCa-FA. Die Begründung dafür ist wohl wiederum in der vermehrten Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen durch Patienten mit einer positiven PCa-FA zu sehen (Dörr et al., 2015; Lee et al., 2005; Marotte et al., 2004). Familien in denen das PCa, mit mehr als drei betroffenen Familienmitgliedern, deutlich gehäuft vorkommt, sind vergleichsweise selten. Dies war in der vorliegenden Arbeit bei etwa 2% der PCa-Patienten der Fall (Index-Patient mitgerechnet). Nur in etwa 0,1% der Fälle waren  $\geq 6$  Familienmitglieder betroffen.

Von den Patienten mit einer erstgradigen PCa-FA war von den erstgradigen Angehörigen in 51,2% der Fälle nur der Vater, in 31,3% der Fälle nur ein Bruder und in 9,5% der Fälle Vater und ein Bruder an einem PCa erkrankt. Söhne waren in etwa 1% der Fälle

betroffen, was mit dem noch vergleichsweise jungen Lebensalter der Söhne begründet werden kann. So ist der älteste Patient in unserem Kollektiv 93 Jahre alt und die Söhne vermutlich im Durchschnitt etwa 30 Jahre jünger. Diese Zahlen decken sich im Wesentlichen mit den Ergebnissen anderer Studien (Cui et al., 2000; Macinnis et al., 2009).

Der Anteil an PCa-Patienten mit  $\geq 2$  Brüdern war in Kohorte A (1925-1934) und D (1955-1964) mit 29,0%, bzw. 30,2% am höchsten. In Kohorte B (1935-1944) und Kohorte C (1945-1954) war dementsprechend ein niedrigerer Wert mit 26,3%, bzw. 28,3% festzustellen. Diese Beobachtung deckt sich mit Zahlen des statistischen Bundesamtes nach denen die Geburtenziffer 1925 bei etwa 2,5 Kinder/Frau, 1935 bei 2,0 Kinder/Frau, 1945 bei 1,4 Kinder/Frau, 1955 bei 2,0 Kinder/Frau und 1965 bei 2,5 Kinder/Frau lag (Statistisches Bundesamt, 2013). Der deutliche Rückgang in der Geburtenziffer 1945 ist vor allem auf den 2. Weltkrieg (1939-1945) zurückzuführen. Anschließend verbesserten sich wieder die Lebensbedingungen und die Geburtenziffer stieg wieder auf das Vorkriegsniveau an.

Bezüglich des Anteiles an PCa-Patienten mit  $\geq 2$  Söhnen ist ein relativ konstanter Abwärtstrend feststellbar. So fiel der Anteil von 28,9% in Kohorte A (1925-1934) über 23,2% in Kohorte B (1935-1944) auf 20,7%, bzw. 21,6% in Kohorte C (1945-1954) und D (1955-1964). Hierbei ist zu beachten, dass das Durchschnittsalter eines Vaters zur Geburt seines Kindes bei etwa 20-30 Jahren liegt, so dass die PCa-Patienten in Kohorte A wohl überwiegend in den geburtenstarken Jahrgängen in den 50er und 60er Jahren Vater geworden sind. Rechnet man eine Verzögerung von 20-30 Jahren zu den anderen Geburtskohorten hinzu, zeigt sich analog zu Zahlen des statistischen Bundesamtes, dass die Geburtenziffer seit den 70er Jahren wieder deutlich abgenommen hat. So fiel diese von etwa 2,5 Kinder/Frau (1965) auf 1,5 Kinder/Frau (1975) (Statistisches Bundesamt, 2013).

Der prozentuale Anteil von PCa-Patienten, deren Väter älter als 65 Jahre alt geworden sind zeigt einen deutlichen Anstieg von Kohorte A (66,5%) und B (64,2%) zu Kohorte C (71,4%) und D (73,0%). Dies ist neben dem allgemein verbesserten Lebensstandard wiederum vor allem auf die Kriegsgefallenen des 2. Weltkrieges zurückzuführen.

Das Alter der Väter hat insofern eine Bedeutung für die Identifizierung familiär belasteter Patienten, als dass ein Patient nur angeben kann, dass sein Vater betroffen war, wenn dieser überhaupt bekannt ist oder ein Alter erreicht hat, indem die Wahrscheinlichkeit einer PCa-Diagnose gegeben ist.

Studien, die sich mit der Identifizierung von Patienten mit einem familiären PCa-Risiko im Hinblick auf demographische Trends beschäftigt haben, wurden bisher kaum durchgeführt. Herkommer et al. untersuchten ein Kollektiv von zwischen 1920 und 1960 geborenen PCa-Patienten und stellten in diesem Zeitraum eine Abnahme der nach den Johns-Hopkins-Kriterien als hereditär betroffen klassifizierten PCa-Patienten fest (Carter et al., 1993; Herkommer et al., 2014).

Die Familiengröße und das Sterbealter der Väter haben wie erläutert einen Einfluss auf die korrekte Identifizierung eines Patienten als familiär belastet. In Verbindung mit den beschriebenen Resultaten, lässt sich schlussfolgern, dass die Identifizierung von Patienten mit einer positiven PCa-FA in der Geburtskohorte B (1935-1944) auf Grund einer kleineren Familiengröße und jünger verstorbenen Vätern, erschwert sein könnte. In den Geburtskohorten C+D (1945-1964) hingegen ist die Identifizierung von Patienten mit einem familiär bedingten Risiko wieder besser möglich.

Wie erwähnt, zeichnet sich seit Beginn der 70er Jahre ein verstärkter Trend zu einer kleineren Familiengröße ab. Hinzu kommt eine steigende Lebenserwartung der Bevölkerung. Diese stieg von 66,9 Jahren 1965 auf 79,1 im Jahre 2015 und ein weiterer Anstieg wird aktuell erwartet (Statistisches Bundesamt, 2018).

Gleichbleibende Trends zu einer kleinere Familiengröße und einem höheren Alter der Bevölkerung können zukünftig zu Problemen bei der Identifizierung von Patienten mit einer echten familiären Belastung führen. Einerseits führt die kleinere Familiengröße dazu, dass es keinen Bruder oder Onkel mehr gibt, der erkrankt sein könnte. Die Familienanamnese wäre also negativ, obwohl eventuell eine erbliche Komponente vorliegt. Andererseits kann das hohe Alter der Vätergeneration dazu führen, dass in dieser zunehmend sporadische Fälle auftreten, die aber nicht mit einer tatsächlichen erblichen Belastung einhergehen, denn das Risiko ein PCa zu entwickeln steigt auch unabhängig von der FA mit zunehmendem Alter. Aus diesem Grund ist in einer älter werdenden Bevölkerung mit mehr PCa-Diagnosen zu rechnen. Ein genetischer Test könnte Abhilfe schaffen um sicher erblichen Fälle zu identifizieren. Ein solcher ist jedoch im klinischen Alltag noch nicht etabliert.

Folglich ist die Anamnese das wichtigste Mittel zur Risikostratifizierung eines Patienten. Diese sollte neben der Anzahl und dem Alter der betroffenen Angehörigen auch die Anzahl und das Alter der gesunden Angehörigen berücksichtigen, um eine Fehlklassifizierung des Patienten als erblich nicht belastet zu vermeiden. Im Falle einer kleinen Familiengröße oder eines früh verstorbenen Vaters sollte ein früher beginnendes

Screening vergleichbar mit dem eines Patienten mit positiver PCa-FA in Erwägung gezogen werden.

## 4.2 Zweitkarzinome

Das PCa ist eine Erkrankung des höheren Alters und hat eine hohe relative 10-Jahres-Überlebensrate von 90% (Robert Koch Institut, 2018). In Verbindung mit einer älter werdenden Bevölkerung wird daher die Häufigkeit von Zweitkarzinomen zunehmen. Die Ursachen für die Entwicklung eines Zweitkarzinoms sind vielfältig und können neben dem normalen Alterungsprozess auch in der initialen Therapie des Erstkarzinoms, dem Lebensstil, den Umweltfaktoren oder der genetischen Prädisposition begründet sein.

Es ist wichtig die generelle Häufigkeit von Zweitkarzinomen, sowie die Häufigkeit einzelner Karzinome genauer zu untersuchen, um aufzudecken, ob bestimmte Karzinome gehäuft in Verbindung mit einem PCa auftreten um Vorsorgeempfehlungen ableiten zu können. PCa-Patienten mit Zweitkarzinomen könnten auch genetisch interessant sein, um geteilte Faktoren in der Ätiologie aufzudecken.

In der Arbeit wurde deskriptiv erhoben wie oft das Patientenkollektiv weitere Karzinome angegeben hat. Die erhobenen Daten wurden zudem unterteilt in zwei Untergruppen von PCa-Patienten in Abhängigkeit der PCa-FA (positiv, negativ). Die initiale Therapie des PCa war dabei in beiden Gruppen ähnlich. In der Gruppe der PCa-Patienten mit einer positiven PCa-FA fand sich ein höherer Anteil jüngerer Patienten (Alterskohorte C+D: pos. PCa-FA 28,7% vs. neg. PCa-FA 21,8%).

In unserem Patientenkollektiv gaben 7,7% der PCa-Patienten die Diagnose mindestens einer weiteren Karzinomart an. Dies war häufiger bei Patienten mit einer positiven PCa-FA der Fall als bei Patienten mit einer negativen PCa-FA (9,1% vs. 7,3%).

Der Anteil an PCa-Patienten mit einem weiteren Karzinom ist damit deutlich niedriger als in anderen Studien. Hemminki et al. z.B. fanden auf Basis des schwedischen Krebsregisters bei rund 12.000 von 73.000 PCa-Patienten ein weiteres Karzinom. Dies entspricht einem Anteil von etwa 16%. Die Beobachtungszeit der PCa-Patienten lag dabei bei 9 Jahren (1997-2006) und die Karzinome enthielten zu jeweils gleichen Anteil Karzinome, die vor und nach dem PCa diagnostiziert worden waren. Die prozentuale Verteilung der einzelnen Karzinomlokalisierungen entsprach in etwa der in der vorliegenden Arbeit festgestellten (van Hemelrijck et al., 2012). Es ist daher am ehesten

davon auszugehen, dass die Angaben der Patienten in der vorliegenden Arbeit unvollständig sind und durch ein nationales Krebsregister vollständiger erfasst werden könnten.

Die fünf häufigsten Karzinomlokalisationen beim Mann in Deutschland sind nach Angaben des Robert Koch Institutes in absteigender Reihenfolge: Karzinome der Prostata, der Lunge, des Darms, der Harnblase und der Haut (malignes Melanom) (Robert Koch Institut, 2018). Diese Reihenfolge konnte in unserem Patientenkollektiv nicht gefunden werden. So wurden, abgesehen von Karzinomen der Prostata, Karzinome der Harnorgane am häufigsten angegeben und Karzinome der Atmungsorgane nur am fünfhäufigsten. Auch in anderen Studien, z.B. von Davis et al., Hemelrijck et al. und Thellenberg et al., konnten Zweitkarzinome der Harnorgane überproportional häufig bei PCa-Patienten festgestellt werden (Davis et al., 2014; von Hemelrijck, 2012; Thellenberg et al., 2003). Die hohe Diagnoserate der Harnorgankarzinome kann vermutlich hauptsächlich auf das intensiverte Screening der Patienten durch den behandelnden Urologen zurückgeführt werden. Die Erklärung für die relativ niedrige Anzahl von Karzinomen der Atmungsorgane dagegen ist nicht vollständig klar. Sie könnte zum Teil auf die hohe Sterblichkeitsrate des Lungenkarzinoms und das relativ hohe Alter bei der Diagnose des PCa zurückzuführen sein. Im Jahr 2014 betrug die 5-Jahres-Überlebensrate für das Lungenkarzinom nur 15% und für das PCa 91% (Robert Koch Institut, 2018). Dies könnte dazu führen, dass Lungenkarzinom Patienten eventuell nicht mehr das Alter für ein PCa erreichen.

Etwa 1 von 2.500 PCa-Patienten berichteten in unserer Studie über eine zusätzliche Diagnose von männlichem Brustkrebs. Für Deutschland insgesamt lag die altersstandardisierte Erkrankungsrate 2014 bei 1,1 pro 100.000 Männer (Robert Koch Institut, 2018).

Unter dem Vorbehalt der kleinen Fallzahl (n=8) ist der männliche Brustkrebs in unserem Patientenkollektiv also deutlich häufiger vertreten. Thellenberg et al. beschrieben ein erhöhtes Risiko von PCa-Patienten für männlichen Brustkrebs und vermuteten eine genetische Komponente oder eher ein therapiebedingtes hormonelles Ungleichgewicht als mögliche Ursachen (Thellenberg et al., 2003). Eine große Anzahl von PCa-Patienten mit dieser seltenen Karzinomkombination wären nötig um diese Fragestellung näher zu untersuchen.

In unserem Patientenkollektiv gab es einen besonders großen Unterschied des Verhältnisses der Karzinomhäufigkeit bei Patienten mit positiver erstgradiger PCa-FA im

Vergleich zu Patienten mit einer negativen erstgradigen PCa-FA bezüglich bösartiger Neubildungen der Schilddrüse und sonstiger endokriner Organe (0,39% vs. 0,19%), sowie bösartigen Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes (1,08% vs. 0,70%). Bisher sind keine Studien durchgeführt worden, die die Häufigkeit von Zweitkarzinomen bei PCa-Patienten in Abhängigkeit einer positiven PCa-FA untersucht haben. Auch in dieser Arbeit ist der Vergleich der Karzinomhäufigkeiten zwischen Patienten mit einer positiven PCa-FA und negativen PCa-FA nur eingeschränkt möglich und die Unterschiede eher als Trends zu verstehen. Dies liegt daran, dass die Gruppen u.a. in Bezug auf ihr Alter, die durchgeführte Therapie und die Latenzzeit zum weiteren Karzinom nicht standardisiert sind und ein Vergleich zur altersstandardisierten Karzinomprävalenz der Allgemeinbevölkerung fehlt. Weitere Arbeiten, die diese Faktoren berücksichtigen, wären empfehlenswert.

### 4.3 Karzinome erstgradiger Angehöriger

Die Erhebung der Häufigkeit des Auftretens von Karzinomen bei Angehörigen von PCa-Patienten kann dabei helfen Assoziationen zwischen bestimmten Karzinomkombinationen aufzudecken und Vorsorgeempfehlungen abzuleiten. Mit Hilfe dieser können Karzinome in einem früheren und besser behandelbaren Stadium diagnostiziert werden. Beispiele für bekannte Krebs syndrome sind z.B. eine Assoziation von Brust- und Ovarialkarzinom bei *BRCA1*-Mutationen und das hereditäre nichtpolypöse Darmkarzinom bei u.a. *MSH2*- und *MLH1*-Mutationen. Dieses tritt oft in Kombination mit Endometrium-, Magen-, Nieren-, und Ovarialkarzinom auf (Kuchenbaecker et al., 2017; Lynch et al., 2003).

In einer Vielzahl von Studien wurde ein erhöhtes Risiko für Angehörige von PCa-Patienten für zahlreiche Karzinomarten berichtet. Das größte Risiko besteht dabei für die Diagnose eines PCa. Daneben wurde u.a. ein erhöhtes Risiko für Karzinome der Brust, der Verdauungsorgane, der Niere und des lymphatischen Systems festgestellt. (Albright et al., 2005; Beebe-Dimmer et al., 2015; Gianferrari et al., 1956; Grönberg et al., 2000; Hemminki et al., 2005).

In der vorliegenden Arbeit gaben 46,4% der Index-Patienten an, mindestens einen erstgradigen Angehörigen mit einem anderen Karzinom als einem PCa zu haben. Die Reihenfolge der häufigsten Karzinomlokalisationen entsprach dabei denen der Allgemeinbevölkerung. So waren die häufigsten Karzinome, die der Verdauungsorgane,

der Brust und der Lunge. Index-Patienten mit einer positiven PCa-FA gaben häufiger Angehörige mit einem Karzinom an, als Index-Patienten mit einer negativen PCa-FA (47,7% vs. 46,0%). Dabei wurden bei Angehörigen von Index-Patienten mit einer negativen PCa-FA nur Karzinome der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx, sowie der Atmungsorgane häufiger genannt. Beide Karzinomgruppen sind interessanterweise streng Noxen-assoziiert (Tabak, Alkohol). Es wäre daher interessant zu erfassen, ob diese Noxen in Familien mit einer positiven PCa-FA weniger verbreitet sind als in solchen mit einer negativen PCa-FA.

Die Angaben bezüglich der Häufigkeiten der Karzinomerkrankungen der Angehörigen unterschieden sich besonders stark zwischen Index-Patienten mit einer positiven und negativen PCa-FA bei Karzinomen der Haut (pos. PCa-FA: 2,8% vs. neg. PCa-FA 1,7%) und bei Karzinomen der Harnorgane (pos. PCa-FA: 5,2% vs. neg. PCa-FA 3,4%).

Die Gruppe der Angehörigen von Index-Patienten mit einer positiven PCa-FA enthält eine große Anzahl Angehöriger, die zusätzlich auch eine PCa-Erkrankung haben. Dies könnte, analog zu der Vermutung im Abschnitt Zweitkarzinome, dafürsprechen, dass bei PCa-Patienten, auf Grund des intensivierten Kontaktes zu dem behandelnden Urologen, häufiger Zweitkarzinome der Harnorgane diagnostiziert werden. Andere Studien zu der Häufigkeit bei Karzinomen bei Angehörigen von familiär betroffenen PCa-Patienten konnten bei Karzinomen der Harnorgane keine Häufung feststellen. Diese Studien sind jedoch nur eingeschränkt vergleichbar, da sie nicht die Karzinome bei Angehörigen von PCa-Patienten mit einer positiven und negativen PCa-FA verglichen, sondern Angehörige von PCa-Patienten mit einer positiven PCa-FA mit der Allgemeinbevölkerung (Albright et al., 2005; Grönberg et al., 2000).

Die Gründe für das häufigere Auftreten von Karzinomen der Haut bei Angehörigen von PCa-Patienten mit einer pos. PCa-FA sind unklar und wurden bisher nicht beschrieben. Allgemein sind die Gruppen der Angehörigen mit einer positiven und negativen PCa-FA nur eingeschränkt miteinander vergleichbar, da die beiden Gruppen nicht standardisiert sind bezüglich der Anzahl, dem Alter oder eventuell erfolgter Therapien. In zukünftigen Untersuchungen würde sich daher unter Berücksichtigung dieser Faktoren ein Vergleich der jeweiligen Karzinomprävalenzen in den beiden Gruppen mit der Allgemeinbevölkerung empfehlen.

Einige Studien haben ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei weiblichen Angehörigen von PCa-Patienten beschrieben (Albright et al., 2005; Beebe-Dimmer et al., 2015; Grönberg et al., 2000). Ein erhöhtes Risiko für männlichen Brustkrebs wurde dagegen noch nicht

beschrieben. Nach offiziellen Krebsstatistiken tritt etwa jeder 100. Fall von Brustkrebs beim Mann auf (Robert Koch Institut, 2018). Dieses Verhältnis wurde auch bei Angehörigen von Index-Patienten mit einer negativen PCa-FA gefunden. Dagegen lag, unter Vorbehalt der geringen Fallzahl (n=8), das Risiko bei Angehörigen von Index-Patienten mit einer positiven PCa-FA mit etwa 1:65 wesentlich höher. Eine Einflussgröße ist sicherlich, dass Index-Patienten mit einer erstgradigen PCa-FA mehr Brüder angegeben haben als Patienten mit einer negativen PCa-FA (1,2 vs. 1,0). Weitere Untersuchungen mit einer größeren Fallzahl unter der Berücksichtigung des Wertes Anzahl Brustkrebs pro männlichen Angehörigen wären nötig, um festzustellen, ob die Unterschiede signifikant sind.

#### **4.4 Stärken und Limitationen**

Die vorliegende Arbeit basiert auf einem großen Patientenkollektiv (n=19.540), welches deutschlandweit über einen Zeitraum von über 20 Jahren rekrutiert worden ist. Die Ergebnisse hängen somit nicht von regionalen Besonderheiten ab, sondern sind als repräsentativ für den Großteil der Bundesrepublik anzusehen. In dem Erhebungszeitraum der letzten 20 Jahre gab es Veränderungen, sowohl in der Diagnostik, der Therapie, als auch dem öffentlichen Bewusstsein bezüglich des PCa. So wird das PCa heutzutage deutlich häufiger diagnostiziert, öfter ein organbegrenztet Tumorstadium festgestellt und die Erkrankung tendenziell öfter innerhalb der Familie thematisiert (Dörr et al., 2015).

Um Verzerrungen der Daten zu vermeiden und die Daten aktuell zu halten, wurden die Patienten jährlich angeschrieben. Somit konnten u.a. neu erkrankte Angehörige, aufgetretene Zweitkarzinome, Rezidive des PCa und Sterbemeldungen erfasst werden. Die Daten stützen sich, da es in Deutschland kein allgemeines Krebsregister gibt, auf die Angaben der Patienten. Dies kann zu Fehlern bei der Familienanamnese führen, da die Patienten zwar meist über Ihre eigenen Erkrankungen Bescheid wissen, dies aber bezüglich der Angehörigen nicht unbedingt der Fall sein muss. Einige Angehörige reden eventuell nicht über ihre Erkrankung, sind nicht bekannt oder schon längere Zeit verstorben. Dieser Nachteil wird zum Teil damit ausgeglichen, dass die PCa-Diagnosen des Index-Patienten oder dessen erstgradig betroffener Angehöriger durch den behandelnden Urologen bestätigt und klassifiziert werden.

Die Auswirkungen der veränderten Bevölkerungsstruktur auf Patienten mit einer familiären Belastung wurden bisher kaum untersucht und es gibt nur wenige Quellen zu dem Thema. Es ist daher wichtig auf einen möglichen Zusammenhang aufmerksam zu machen. Dieser Effekt, den eine kleine Familiengröße und ein höheres Lebensalter auf die Identifizierung hat, lässt sich in der vorliegenden Arbeit nur indirekt feststellen und die Stärke nicht genau beziffern.

Die Auswertungen bezüglich der Zweitkarzinome erfolgten in einem großen Patientenkollektiv und wurden erstmals in Abhängigkeit der PCa-FA dargestellt. Die tabellarische Übersicht der Karzinomhäufigkeiten der Zweitkarzinome kann dem Kliniker einen Eindruck über deren allgemeine Häufigkeit vermitteln. Die Daten zeigen, dass die von uns festgestellte Reihenfolge der weiteren Karzinomerkrankungen nicht der Allgemeinbevölkerung entsprach. So kamen Karzinome der Harnorgane bei PCa-Patienten im Gesamtkollektiv deutlich häufiger vor, Karzinome der Atemwegsorgane dagegen seltener.

Auf Grund von Limitationen der Patientenangaben konnte nicht untersucht werden, in welcher zeitlichen Reihenfolge die Karzinome zueinander aufgetreten sind. Zudem konnten die Daten in Ermangelung eines allgemeinen Krebsregisters nicht mit der altersstandardisierten Allgemeinbevölkerung verglichen werden. Aus diesem Grund können auch keine Aussagen zu möglicherweise vorhandenen erblichen und PCa assoziierten Karzinomsyndromen getroffen werden.

Unterschiedliche Karzinomprävalenzen zwischen PCa-Patienten mit einer positiven und negativen PCa-FA sind als Trends zu verstehen, da beiden Gruppen u.a. in Bezug auf ihr Alter, die durchgeführte Therapie und die Latenzzeit zum weiteren Karzinom nur eingeschränkt vergleichbar sind. So konnte auch nicht festgestellt werden, ob Karzinome der Harnblase und des Rektums nach Strahlentherapie des PCa gehäuft auftreten, wie in den Arbeiten von u.a. Davis et.al und Desautels et al. beschrieben (Davis et al., 2014; Desautels et al., 2016). Weitere Arbeiten, die diese Faktoren insbesondere vor dem Hintergrund einer positiven PCa-FA berücksichtigen, sind empfehlenswert.

Die Karzinome der Angehörigen wurden von den Index-Patienten angegeben. King et al. untersuchten die Genauigkeit der Angaben von Probanden über Karzinomerkrankungen ihrer Angehörigen. Sie verglichen die Angaben mit einem Krebsregister und stellten eine generelle Übereinstimmung von etwa 82% fest. Dabei war die Genauigkeit der Angaben

stark von der Karzinomlokalisierung abhängig. Eine recht hohe Übereinstimmung war bei Karzinomen der Brust und des Darms mit 95%, bzw. 92% feststellbar. Geringer dagegen war die Übereinstimmung bei Karzinomen der weiblichen Genitalorgane und der Leber mit 25%, bzw. 60% (King et al., 2002). Es ist daher davon auszugehen, dass die wahre Prävalenz einzelner Karzinomlokalisierungen deutlich höher sein kann.

Es wäre wünschenswert, wenn man die Ergebnisse mit einem nationalen Krebsregister abgleichen könnte. Leider wird dieses zurzeit hauptsächlich auf lokalen Ebenen geführt und enthält ebenfalls nicht alle Fälle.

Neben der Gruppeneinteilung in Angehörige von PCa-Patienten mit einer positiven und negativen PCa-FA wäre es gut, in zukünftigen Arbeiten noch nach besonders stark erblichen belasteten Familien, mit mehreren betroffenen Angehörigen zu selektieren. Allerdings wären hierfür noch größere Patientenskollektive nötig. So waren in 2% der von uns untersuchten Familien mehr als drei Familienmitgliedern an einem PCa erkrankt.

## 5 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom (PCa) ist mit einem Lebenszeitrisiko von etwa 12% die häufigste Krebserkrankung beim Mann in Deutschland und steht bei den krebsbedingten Todesursachen insgesamt an zweiter Stelle. Es ist, mit einem mittleren Erkrankungsalter von etwa 71 Jahren, eine Erkrankung des höheren Lebensalters.

Die genaue Ätiologie des PCa ist noch nicht vollständig geklärt, als gesicherte Risikofaktoren gelten neben dem Alter, vor allen Dingen eine positive Familienanamnese (FA). Das Erkrankungsrisiko ist abhängig von der verwandtschaftlichen Nähe zu den betroffenen Angehörigen, deren Anzahl und deren Alter bei PCa-Diagnose. Ein Patient wird als familiär betroffen bezeichnet, wenn neben ihm mindestens ein weiterer Angehöriger an einem PCa erkrankt ist und als sporadisch betroffen, wenn bisher keine Erkrankungsfälle in der Familie bekannt sind. In dieser Arbeit, wie auch in den meisten anderen zum Thema familiäres PCa, wird der Fokus auf erstgradig betroffene Angehörige gelegt.

Sowohl im umfangreichen schwedischen Krebsregister, als auch in der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass etwa 20% der PCa-Patienten erstgradig familiär betroffen sind. Eine familiäre Häufung von PCa-Fällen kann durch erblich bedingte Prädisposition, den Einfluss gemeinsamer Umwelteinflüsse oder zufällig verursacht werden. Eine genetische Komponente ist bei familiär betroffenen Patienten häufiger zu finden als bei sporadischen.

Eine korrekte Klassifizierung eines Patienten als familiär oder sporadisch betroffen kann nur erfolgen, wenn es grundsätzlich Angehörige gibt, die überhaupt betroffen sein könnten. Falls die Familiengröße klein ist oder der Vater in jungen Jahren, an einer nicht durch das PCa verursachten Todesursache, verstorben ist, kann die Frage, ob ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines PCa vorliegt, nicht beantwortet werden.

Im Laufe des 20. Jahrhundert veränderte sich die Bevölkerungsstruktur in Deutschland nachhaltig. Die Familiengröße verkleinerte sich und die Lebenserwartung stieg.

Als Ziel dieser Studie haben wir den möglichen Einfluss der sich ändernden Bevölkerungsstruktur auf die Identifizierung familiär betroffener PCa-Patienten untersucht. Weiterhin wurden die Zweitkarzinome ausgewertet, welche bei den PCa-Patienten aufgetreten sind und die Karzinome, die bei deren erstgradigen Angehörigen (weiblich/männlich) aufgetreten sind. Die beiden letzteren Untersuchungen wurden in Abhängigkeit einer erstgradigen PCa-FA durchgeführt.

Die Studie basiert auf den Daten von 19.540 zwischen 1925-1964 geborenen PCa-Patienten aus der Datenbank „familiäres Prostatakarzinom“.

7,7% der Patienten (n=1.506) berichteten von der Diagnose mindestens eines weiteren Karzinoms. Dies war insgesamt häufiger bei Patienten mit einer positiven erstgradigen PCa-FA der Fall im Vergleich zu Patienten mit einer negativen PCa-FA (9,1% vs. 7,3%). 46,4% der Patienten (n=9.061) gaben an, mindestens einen erstgradigen Angehörigen mit einem anderen Krebs als einem PCa zu haben. Dies war wiederum häufiger bei Patienten mit einer positiven erstgradigen PCa-FA der Fall (47,7% vs. 46,0%).

Der Anteil von PCa-Patienten mit mindestens einem Bruder und der Anteil an Patienten, deren Vater ein Alter von 65 Jahren erreichte, war am niedrigsten in Kohorte B (1935-1944). Der Anteil der PCa-Patienten mit  $\geq 2$  Brüdern stieg in den beiden folgenden Kohorten C+D (1945-1964) wieder an.

Der Anteil der PCa-Patienten mit  $\geq 2$  Söhnen sank kontinuierlich von Kohorte A zu C (1925 bis 1954) ab und stabilisierte sich zu Kohorte D (1955-1964). Der Anteil der Väter, die das 65. Lebensjahr vollendet haben, war in der Kohorte A (66,5%) niedriger als in C (71,4%) und D (73,0%). Es konnte festgestellt werden, dass PCa-Patienten mit einer positiven erstgradigen PCa-FA ein im Durchschnitt 7,5 Jahre höheres erreichtes Lebensjahr der Väter angaben, als Patienten mit einer negativen erstgradigen PCa-FA (74,8 Jahre vs. 67,2 Jahre).

Aus den Ergebnissen lässt sich folgern, dass die Identifizierung von Patienten mit einer positiven PCa-FA in der Geburtskohorte B (1935-1944) auf Grund einer kleineren Familiengröße und jünger verstorbenen Vätern, erschwert sein könnte. Dies ist hauptsächlich auf den 2. Weltkrieg (1939-1945) zurückzuführen. In den folgenden Kohorten (C+D 1945-1964) nahm die Familiengröße und die Lebenserwartung der Väter zu. Dies ist auf die wieder verbesserten Lebensumstände zurückzuführen und legt die Schlussfolgerung nahe, dass die Identifizierung von Patienten mit einem familiär bedingten Risiko in den Geburtskohorten C+D wieder erleichtert sein könnte.

Die Feststellung, dass Patienten mit einer positiven PCa-FA ein höheres Lebensalter ihrer Väter nannten als Patienten mit einer negativen PCa-FA, unterstützt die Vermutung, dass das Lebensalter der Väter einen maßgeblichen Einfluss auf die Identifizierung familiär betroffener Patienten hat.

Seit Anfang der 70er Jahre zeigen sich verstärkte Trends zu einer älter werdenden Bevölkerung, sowie zu einer kleineren Familiengröße. So lag die Geburtenrate 1965 bei ca. 2,5 Kinder/Frau und im Jahre 2015 nur noch bei ca. 1,5 Kinder/Frau. Die durchschnittliche Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung stieg im gleichen Zeitraum von 66,9 auf 79,1 Jahre und ein weiterer Anstieg wird erwartet.

Beide Entwicklungen lassen zwei Hypothesen für die Zukunft zu: Erstens kann die Identifizierung von Patienten mit echter familiärer Belastung aufgrund einer kleineren Familiengröße zunehmend erschwert werden. Zweitens könnten familiäre Fälle aufgrund des höheren Alters der Bevölkerung und verbesserter Vorsorgemethoden durch eine Vielzahl sporadischer Fälle zunehmend verwässert werden.

Als Fazit sollte die Familienanamnese neben der Anzahl und dem Alter der betroffenen Angehörigen auch die Anzahl und das Alter der gesunden Angehörigen berücksichtigen, um die Einschätzung des genetisch bedingten Risikos zu verbessern. Im Falle einer kleinen Familiengröße oder eines früh verstorbenen Vaters sollte ein früher beginnendes Screening vergleichbar mit dem von Patienten mit einer positiven PCa-FA in Erwägung gezogen werden.

## 6 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Lebendgeborene und Gestorbene in Deutschland ohne Aufgliederung nach Landesteilen und Staatsgebieten. S.7
- Abbildung 2: Zusammengefasste Geburtenziffer in Deutschland 1950-2012. S.8
- Abbildung 3: Altersaufbau der Bevölkerung 2016 in Deutschland. S.9
- Abbildung 4: Lebenserwartung bei Geburt in Deutschland. S.10
- Abbildung 5: Anteil von PCa-Patienten mit 0,1,2,>2 Brüdern basierend auf der Geburtskohorte. S.26
- Abbildung 6: Anteil von PCa-Patienten 0,1,2,>2 Söhnen basierend auf der Geburtskohorte. S.27
- Abbildung 7: Anteil von PCa-Patienten, deren Väter älter als 65 Jahre alt geworden sind. S.27

## 7 Tabellarisches Verzeichnis

Tabelle 1: Soziodemographische Daten des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit einer positiven/negativen erstgradigen PCa-FA.	S.24
Tabelle 2: Klinische Daten des Gesamtkollektivs und in Abhängigkeit einer positiven/negativen erstgradigen PCa-FA.	S.25
Tabelle 3: Anzahl PCa betroffener Angehöriger des Gesamtkollektivs und in Abhängigkeit einer positiven/negativen erstgradigen PCa-FA .	S.25
Tabelle 4: Familienbeziehung erstgradig PCa betroffener Angehöriger zum Index-Patienten.	S.26
Tabelle 5: Anzahl von Zweitkarzinomen der Index-Patienten insgesamt und in Abhängigkeit einer positiven/erstgradigen PCa-FA.	S.28
Tabelle 6: Index-Patienten mit mindestens einem erstgradigen Verwandten mit einem Karzinom (außer PC) in Abhängigkeit einer positiven/erstgradigen PCa-FA .	S.29

## 8 Literaturverzeichnis

- Al Olama, A. A., Kote-Jarai, Z., Berndt, S. I., Conti, D. V., Schumacher, F., Han, Y., Benlloch, S., Dazelett, D. J., Wang, Z., Saunders, E., Leongamornlert, D., Lindstrom, S., Jugurnauth-Little, S., Dadaev, T., Tymrakiewicz, M., O Stram, D., Rand, K., Wan, P., Stram, A., Sheng, X., Pooler, L. C., Park, K., Xia, L., Tyrer, J., Kolonel, L. N., Le Marchand, L., Hoover, R. N., Machiela, M., Yeager, M., Burdette, L., Chung, C. C., Hutchinson, A., Yu, K., Goh, C., Ahmed, M., Govindasami, K., Guy, M., Tammela T. L. J., Auvinen, A., Wahlfors, T., Schleutker, J., Visakorpi, T., Leinonen, K. A., Xu, J., Aly, M., Donovan, J., Travis, R. C., Key, T. J., Siddiq, A., Canzian, F., Khaw, K.-T., Takahashi, A., Kubo, M., Pharoah, P., Pashayan, N., Weischer, M., Nordestgaard, B. G., Nielsen, S. F., Klarskov, P., Røder, M., A., Iversen, P., Thibodeau, S. N., McDonnell, S. K., Schaid, D. J., Stanford, J. L., Kolb, S., Holt, S., Knudsen, B., Coll, A. H., Gapstur, S., M Diver, W., R., L Stevens, V. L., Maier, C., Luedeke, M., Herkommer, K., Rinckleb, A. E., Strom, S. S., Pettaway, C., Yeboah, E. D., Tettey, Y., Biritwum, R. B., Adjei, A. A., Tay, E., Truelove, A., Niwa, S., Chokkalingam, A. P., Cannon-Albright, L., Cybulski, C., Wokołarczyk, D., Kluźniak, W., Park, J., Sellers, T., Lin, H.-Y., Isaacs, W. B., Partin, A. W., Brenner, H., Dieffenbach, A. K., Stegmaier, C., Chen, C., Giovannucci, E., L., Ma, J., Stampfer, M., Penney, K. L., Mucci, L., John, E. M., Ingles, S. A., Kittles, R. A., Murphy, A. B., Pandha, H., Michael, A., Kierzek, A. M., Blot, W., Signorello, L. B., Zheng, W., Albanes, D., Virtamo, J., Weinstein, S., Nemesure, B., Carpten, J., Leske, C., Wu, S.-Y., Hennis, A., Kibel, A. S., Rybicki, B. A., Neslund-Dudas, C., Hsing, A. W., Chu, L., Goodman, P. J., Klein, E. A., Zheng, S. L., Batra, J., Clements, J., Spurdle, A., Teixeira, M., R., Paulo, P., Maia, S., Slavov, C., Kaneva, R., Mitev, V., Witte, J. S., Casey, G., Gillanders, E., M., Seminara, D., Riboli, E., Hamdy, F. C., Coetzee, G. A., Li, Q., Freedman, M. L., Hunter, D. J., Muir, K., Gronberg, K., Neal, D. E., Southey, M., Giles, G. G., Severi, G., Haiman, C. A. (2014). A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet*, *46*(10), 1103-1109. doi:10.1038/ng.3094
- Albright, L. A., Schwab, A., Camp, N. J., Farnham, J. S., & Thomas, A. (2005). Population-based risk assessment for other cancers in relatives of hereditary prostate cancer (HPC) cases. *Prostate*, *64*(4), 347-355. doi:10.1002/pros.20248
- Azzouzi, A. R., Valeri, A., Cormier, L., Fournier, G., Mangin, P., & Cussenot, O. (2003). Familial prostate cancer cases before and after radical prostatectomy do not show any aggressiveness compared with sporadic cases. *Urology*, *61*(6), 1193-1197.
- Beebe-Dimmer, J. L., Yee, C., Cote, M. L., Petrucelli, N., Palmer, N., Bock, C., Lane, D., Agalliu, I., Stefanick, M. L., Simon, M. S. (2015). Familial clustering of breast and prostate cancer and risk of postmenopausal breast cancer in the Women's Health Initiative Study. *Cancer*, *121*(8), 1265-1272. doi:10.1002/cncr.29075

- Brandt, A., Bermejo, J. L., Sundquist, J., & Hemminki, K. (2009). Age at diagnosis and age at death in familial prostate cancer. *Oncologist*, *14*(12), 1209-1217. doi:10.1634/theoncologist.2009-0132
- Brandt, A., Bermejo, J. L., Sundquist, J., & Hemminki, K. (2010). Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members. *Eur Urol*, *58*(2), 275-280. doi:10.1016/j.eururo.2010.02.002
- Carter, B. S., Beaty, T. H., Steinberg, G. D., Childs, B., & Walsh, P. C. . (1992). Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *89*(8), 3367-3371.
- Carter, B. S., Bova, G. S., Beaty, T. H., Steinberg, G. D., Childs, B., Isaacs, W. B., & Walsh, P. C. (1993). Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol*, *150*(3), 797-802.
- Cui, J., Staples, M. P., Hopper, J. L., English, D. R., McCredie, M. R., & Giles, G. G. (2001). Segregation analyses of 1,476 population-based Australian families affected by prostate cancer. *Am J Hum Genet*, *68*(5), 1207-1218. doi:10.1086/320114
- Damber, L., Gronberg, H., & Damber, J. E. (1998). Familial prostate cancer and possible associated malignancies: nation-wide register cohort study in Sweden. *Int J Cancer*, *78*(3), 293-297. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19981029)78:3<293::AID-IJC5>3.0.CO;2-Q
- Davis, E. J., Beebe-Dimmer, J. L., Yee, C. L., & Cooney, K. A. (2014). Risk of second primary tumors in men diagnosed with prostate cancer: a population-based cohort study. *Cancer*, *120*(17), 2735-2741. doi:10.1002/cncr.28769
- Desautels, D., Czaykowski, P., Nugent, Z., Demers, A. A., Mahmud, S. M., & Singh, H. (2016). Risk of colorectal cancer after the diagnosis of prostate cancer: A population-based study. *Cancer*, *122*(8), 1254-1260. doi:10.1002/cncr.29919
- Destatis – Statistisches Bundesamt (2013). Geburtentrends und Familiensituation in Deutschland. Abgerufen am 1. Oktober 2018, von: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/HaushalteMikrozensus/Geburtentrends5122203129004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/HaushalteMikrozensus/Geburtentrends5122203129004.pdf?__blob=publicationFile).
- Destatis – Statistisches Bundesamt (2018). Statistisches Jahrbuch 2018. Kapitel 2 Bevölkerung, Familien, Lebensformen. ISBN: 978-3-8246-1074-7.
- Dorr, M., Holzel, D., Schubert-Fritschle, G., Engel, J., & Schlesinger-Raab, A. (2015). Changes in prognostic and therapeutic parameters in prostate cancer from an

- epidemiological view over 20 years. *Oncol Res Treat*, 38(1-2), 8-14. doi:10.1159/000371717
- Eeles, R., Goh, C., Castro, E., Bancroft, E., Guy, M., Al Olama, A. A., Easton, D., Kote-Jarai, Z. (2014). The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol*, 11(1), 18-31. doi:10.1038/nrurol.2013.266
- Gianferrari, L., Arrigoni, G., Cresseri, A., Lovati, G., & Morganti, G. (1956). [Genetic and clinico-statistical research on neoplasms of the prostate]. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 5(2), 224-233.
- Gronberg, H., Bergh, A., Damber, J. E., & Emanuelsson, M. (2000). Cancer risk in families with hereditary prostate carcinoma. *Cancer*, 89(6), 1315-1321.
- Gronberg, H., Damber, L., Tavelin, B., & Damber, J. E. (1998). No difference in survival between sporadic, familial and hereditary prostate cancer. *Br J Urol*, 82(4), 564-567.
- Hemminki, K., & Chen, B. (2005). Familial association of prostate cancer with other cancers in the Swedish Family-Cancer Database. *Prostate*, 65(2), 188-194. doi:10.1002/pros.20284
- Hemminki, K., Sundquist, J., & Bermejo, J. L. (2008). How common is familial cancer? *Ann Oncol*, 19(1), 163-167. doi:10.1093/annonc/mdm414
- Herkommer, K., Heimpel, M., & Gschwend, J. E. (2014). [Familial prostate cancer research: meaningfulness of hereditary criteria in view of demographic change]. *Urologe A*, 53(12), 1779-1785. doi:10.1007/s00120-014-3617-y
- Herkommer, K., Schmidt, C., & Gschwend, J. E. (2011). [Ten years national research project "familial prostate cancer": problems in identifying risk families]. *Urologe A*, 50(7), 813-820. doi:10.1007/s00120-011-2552-4
- King, T. M., Tong, L., Pack, R. J., Spencer, C., & Amos, C. I. (2002). Accuracy of family history of cancer as reported by men with prostate cancer. *Urology*, 59(4), 546-550.
- Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R., Phillips, K. A., Mooij, T. M., Roos-Blom, M. J., Jervis S, van Leeuwen FE, Milne RL, Andrieu N, Goldgar DE, Terry MB, Rookus MA, Easton DF, Antoniou AC; BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium, McGuffog L, Evans DG, Barrowdale D, Frost D, Adlard J, Ong KR, Izatt L, Tischkowitz M, Eeles R, Davidson R, Hodgson S, Ellis S, Nogues C, Lasset C, Stoppa-Lyonnet D, Fricker JP, Faivre L, Berthet P, Hooning MJ, van der Kolk LE, Kets CM, Adank MA, John EM, Chung WK, Andrulis IL, Southey M, Daly MB, Buys SS, Osorio A, Engel C, Kast K, Schmutzler RK, Caldes T, Jakubowska A,

- Simard J, Friedlander ML, McLachlan SA, Machackova E, Foretova L, Tan YY, Singer CF, Olah E, Gerdes AM, Arver B, Olsson, H. (2017). Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*, 317(23), 2402-2416. doi:10.1001/jama.2017.7112
- Lee, K. L., Marotte, J. B., Ferrari, M. K., McNeal, J. E., Brooks, J. D., & Presti, J. C., Jr. (2005). Positive family history of prostate cancer not associated with worse outcomes after radical prostatectomy. *Urology*, 65(2), 311-315. doi:10.1016/j.urology.2004.09.005
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2018). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0. [Adobe Digital Editions version]. Abgerufen am 01.11.2018, von: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>.
- Lichtenstein, P., Holm, N. V., Verkasalo, P. K., Iliadou, A., Kaprio, J., Koskenvuo, M., . . . Hemminki, K. (2000). Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*, 343(2), 78-85. doi:10.1056/NEJM200007133430201
- Liesenfeld, L., Kron, M., Gschwend, J. E., & Herkommer, K. (2017). Prognostic Factors for Biochemical Recurrence More than 10 Years after Radical Prostatectomy. *J Urol*, 197(1), 143-148. doi:10.1016/j.juro.2016.07.004
- Lynch H.T, J. F. L., Trudy G. Shaw, Jan Lubiński. (2003). HNPCC (Lynch Syndrome): Differential Diagnosis, Molecular Genetics and Management – a Review. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*, 1, 7-18.
- MacInnis, R. J., Antoniou, A. C., Eeles, R. A., Severi, G., Guy, M., McGuffog, L., Hall, A. L., O'Brien, L. T., Wilkinson, R. A., Dearnaley, D. P., Arden-Jones, A. T., Horwich, A., Khoo, V. S., Parker, C. C., Huddart, R. A., McCredie, M. R., Smith, C., Southey, M. C., Staples, M. P., English, D. R., Hopper, J. L., Giles, G. G., Easton, D. F. (2010). Prostate cancer segregation analyses using 4390 families from UK and Australian population-based studies. *Genet Epidemiol*, 34(1), 42-50. doi:10.1002/gepi.20433
- Marotte, J. B., Ferrari, M. K., McNeal, J. E., Brooks, J. D., & Presti, J. C., Jr. (2004). Time trends in pathologic features of radical prostatectomy--impact of family history. *Urol Oncol*, 22(3), 169-173. doi:10.1016/j.urolonc.2004.04.003
- Monroe, K. R., Yu, M. C., Kolonel, L. N., Coetzee, G. A., Wilkens, L. R., Ross, R. K., & Henderson, B. E. (1995). Evidence of an X-linked or recessive genetic component to prostate cancer risk. *Nat Med*, 1(8), 827-829.

- Naji, L., Randhawa, H., Sohani, Z., Dennis, B., Lautenbach, D., Kavanagh, O., Bawor, M., Laura Banfield, L., Profetto, J. (2018). Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Annals of Family Medicine*, 16(2), 149-154. doi:10.1370/afm.2205
- Overmans. Der Große Ploetz (2008); Oxford Compendium; Deutsche militärische Verluste; Mourik, Bilanz. Abgerufen am 01.11.2018, von: [https://www.bpb.de/system/files/dokument\\_pdf/Menschenverluste.pdf](https://www.bpb.de/system/files/dokument_pdf/Menschenverluste.pdf).
- Robert Koch-Institut (2018). Krebs in Deutschland 2013/2014 [Adobe Digital Editions version]. 11. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. doi:10.17886/rkipubl-2017-007.
- Statistisches Bundesamt (2018). *Statistisches Jahrbuch 2018* [Lebendgeborene und Gestorbene]. [www.destatis.de](http://www.destatis.de) Retrieved from [https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/statistisches-jahrbuch-2018-dl.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/statistisches-jahrbuch-2018-dl.pdf?__blob=publicationFile)
- Statistisches Bundesamt (2013). *Geburtentrends und Familiensituation in Deutschland* [Zusammengefasste Geburtenziffer]. [www.destatis.de](http://www.destatis.de) Retrieved from [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Haushalte-Familien/Publikationen/Downloads-Haushalte/geburtentrends-5122203129004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Haushalte-Familien/Publikationen/Downloads-Haushalte/geburtentrends-5122203129004.pdf?__blob=publicationFile)
- Statistisches Bundesamt (2018). *Statistisches Jahrbuch 2018* [Altersaufbau der Bevölkerung 2016]. [www.destatis.de](http://www.destatis.de) Retrieved from [https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/statistisches-jahrbuch-2018-dl.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/statistisches-jahrbuch-2018-dl.pdf?__blob=publicationFile)
- Statistisches Bundesamt (2018). *Statistisches Jahrbuch 2018* [Lebenserwartung bei Geburt]. [www.destatis.de](http://www.destatis.de) Retrieved from [https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/statistisches-jahrbuch-2018-dl.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/statistisches-jahrbuch-2018-dl.pdf?__blob=publicationFile)
- Tan, D. S., Mok, T. S., & Rebeck, T. R. (2016). Cancer Genomics: Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography. *J Clin Oncol*, 34(1), 91-101. doi:10.1200/JCO.2015.62.0096
- Thellenberg, C., Malmer, B., Tavelin, B., & Gronberg, H. (2003). Second primary cancers in men with prostate cancer: an increased risk of male breast cancer. *J Urol*, 169(4), 1345-1348. doi:10.1097/01.ju.0000056706.88960.7c

- Van Hemelrijck, M., Drevin, L., Holmberg, L., Garmo, H., Adolfsson, J., & Stattin, P. (2012). Primary cancers before and after prostate cancer diagnosis. *Cancer*, 118(24), 6207-6216. doi:10.1002/cncr.27672
- Zeegers, M. P., Jellema, A., & Ostrer, H. (2003). Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*, 97(8), 1894-1903. doi:10.1002/cncr.11262

## 9 Abkürzungsverzeichnis

FA	Familienanamnese
HR	Hazard Ratio
ICD-10	International classification of diseases, 10 Revision
KI	Konfidenzintervall
PCa	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
SA	Standardabweichung
SIR	Standardized Incidence Ratio

## 10 Publikationen

### Artikel:

Meissner VH(\*), Bittner R(\*), Kron M, Schiele S, Schulwitz H, Gschwend JE, Herkommer K (2019). Impact of a changing population structure and clustering of cancer in prostate cancer patients depending on a first-degree family history. *Urologia international*, Dec 20:1-8.

doi: 10.1159/000504789, PMID: 31865349

(\*Valentin H. Meissner and Robert Bittner are co-first authors)

### Poster:

Herkommer K, Bittner R, Meissner VH, Kron M, Schiele S, Schulwitz H, Gschwend JE (2019) Impact of a changing population structure and clustering of cancer in prostate cancer patients depending on a first-degree family history. Poster auf AUA (American Urological Associatio

## Impact of a Changing Population Structure and Clustering of Cancer in Prostate Cancer Patients Depending on a First-Degree Family History

Valentin Henri Meissner<sup>a</sup> Robert Bittner<sup>a</sup> Martina Kron<sup>b</sup> Stefan Schiele<sup>a</sup>  
 Helga Schulwitz<sup>a</sup> Jürgen Erich Gschwend<sup>a</sup> Kathleen Herkommer<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Urology, Faculty of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany; <sup>b</sup>Institute of Epidemiology and Medical Biometry, University of Ulm, Ulm, Germany

### Keywords

Demography · Family history · Multiple primary neoplasms · Prostate cancer

### Abstract

**Introduction:** In the last century, there have been major changes within the population structure in Germany. The aim of this study was to determine the impact of a changing population structure on identification of familial prostate cancer (PCa), and to investigate how many and which types of other cancers have occurred in patients and their first-degree relatives. **Materials and Methods:** A total of 19,540 patients were evaluated in a prospectively collected PCa family database and divided into four birth cohorts: 1925–1934 (cohort A), 1935–1944 (cohort B), 1945–1954 (cohort C), and 1955–1964 (cohort D). Other primary cancers and cancers of first-degree relatives were evaluated. **Results:** The percentage of PCa patients with  $\geq 2$  sons declined (A: 28.9% to D: 21.6%). The percentage of patients whose fathers lived for  $\geq 65$  years increased (B: 64.2% to D: 73.0%). Malignancies of the skin, the urinary tract, and the lymphoid/hematopoietic tissue were more common in patients with a positive first-degree PCa family history and their first-degree relatives. Ad-

ditionally, first-degree relatives reported more often neoplasms of respiratory/intrathoracic organs and the female breast. **Conclusions:** A small family size, an early deceased father, and a high number of sporadic cases complicate the identification of familial PCa patients. Thus, a detailed family history should also include unaffected first-degree relatives to avoid any misclassification. Findings of other primary cancers in patients and their relatives warrant further investigation.

© 2019 S. Karger AG, Basel

### Introduction

Multiparametric MRI of the prostate and prostate-specific antigen (PSA) tests play an increasingly important role in prostate cancer (PCa) diagnostics. A combination of multiparametric MRI and PSA density might reduce the number of unnecessary biopsies [1]. However, a thorough medical history remains essential, since a positive family history (FH) of PCa is a major risk factor for the development of the disease in addition to age and eth-

Valentin H. Meissner and Robert Bittner are co-first authors.

KARGER

© 2019 S. Karger AG, Basel

E-Mail karger@karger.com  
 www.karger.com/uin

Kathleen Herkommer  
 Department of Urology, Faculty of Medicine  
 Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich  
 Ismaninger Strasse 22, DE-81675 Munich (Germany)  
 E-Mail kathleen.herkommer@tum.de

Downloaded by:  
 Bayerische Staatsbibliothek  
 194.85.99.195 - 1/27/2020 4:05:13 PM

nicity [2–4]. In the case of an affected first-degree relative, the risk increases about two- to threefold and is slightly higher if the brother is affected instead of the father. The risk will even be higher if more first-degree relatives are affected and if the disease is diagnosed at a younger age, whereas a disease of more distant relatives seems to cause only a small risk increase [5].

PCa is a genetically heterogeneous disease. Mutations in a few high-risk genes (*BRCA1/2*, *HOXB13*) with a low prevalence have been identified, but in most cases a variety of low-risk genes or SNPs seems to contribute in combination to the disease [6, 7]. The use of this SNP information in combination with measurement of the PSA level is reported to better predict the risk of PCa than PSA alone [8]. However, since there is no widely used genetic test for assessing the individual cancer risk, it is important to carry out a careful family anamnesis to provide clinical advice and identify an appropriate cohort for further genetic investigations.

In the last century, significant changes in the German population structure occurred in terms of birth rates and life expectancy [9, 10]. There are hardly any studies available today addressing the challenge of identifying genetically affected families in view of an altered population structure [11].

Several studies reported that relatives of PCa patients not only have an increased risk for PCa, but for other cancers as well. There are deviating results for an increased prevalence of various cancers and shared underlying genetic factors have been suggested [12, 13].

PCa patients have also shown different prevalence of second primary cancers. Investigations have been largely conducted with regard to primary therapy, age at diagnosis, latency, and ethnicity, but not with regard to a PCa FH [12–14].

The objective of this study was to determine the impact of a changing population structure on the identification of PCa patients born between 1925 and 1964, and to investigate how many and which types of other cancers have occurred in these patients and their first-degree relatives, overall and depending on their PCa FH.

## Materials and Methods

### Study Procedure

The current analysis is based on data of the German nationwide research project “Familial Prostate Cancer”. Since 1993, PCa patients have been continuously recruited independent of their FH by collaborating clinics and urologists. Details on this prospective, multicenter database have been previously described [15].

Briefly, the first PCa patient recorded within a family is called an index patient. Index patients are invited to self-report sociodemographic, clinical, and FH questionnaires. They provide information about their first-degree relatives as well as about prostate and other types of cancers that have occurred in the patient himself and in all relatives. Clinicopathological data concerning PCa are contributed by the treating urologist. This includes details about the date of diagnosis, PSA value at diagnosis, clinical and histopathological tumor stage, and received therapy. Information is kept up-to-date by annual questionnaires, including FH of cancer, the latest PSA values, and current treatment. Relatives subsequently diagnosed with PCa are included in the database. Over the last years, the response rate of the annual questionnaire ranged between 64.4 and 81.6%.

### Patients

Our analysis includes patients born between 1925 and 1964, which were divided into four birth cohorts of 10 years each (1925–1934, 1935–1944, 1945–1954, and 1955–1964). Patients were rigorously classified into two groups: (1) patients with a positive first-degree PCa FH, and (2) patients with a negative first-degree PCa FH including PCa patients with affected second- and third-degree relatives. We evaluated the number of siblings (brother, sister), children (son, daughter) and the fathers’ age of death overall and in the two FH groups. In each birth cohort we assessed the percentage of patients with 0, 1, 2, or >2 brothers, and sons, respectively, and the percentage of patients whose fathers lived for  $\geq 65$  years.

Other primary cancers of the patient himself and cancers that occurred in first-degree relatives (father, mother, brother, sister, son, daughter) were evaluated overall and depending on PCa FH. Cancers were classified according to thirteen anatomical regions of origin based on the 10th version of the International Classification of Diseases (ICD-10).

In 2017, the response rate of the annual questionnaire was 78.2%.

### Statistical Analysis

For qualitative data, percentages were given while mean and standard deviation were calculated for quantitative variables. To compare changes in the four birth groups and patients with a positive and a negative first-degree FH of PCa,  $\chi^2$  tests and Wilcoxon tests were used. All tests were two-sided.

## Results

In total, data of 19,540 patients born between 1925 and 1964 were evaluated. The four birth cohorts (A–D) are presented in Table 1. In detail, 22.6% of patients were born between 1925 and 1934 (cohort A,  $n = 4,411$ ), 54.1% between 1935 and 1944 (cohort B,  $n = 10,563$ ), 19.2% between 1945 and 1954 (cohort C,  $n = 3,744$ ), and 4.2% between 1955 and 1964 (cohort D,  $n = 822$ ). Overall, 22.8% ( $n = 4,464$ ) of patients had a positive first-degree PCa FH. On average, patients with a positive first-degree PCa FH were younger at survey (75.3 vs. 76.7 years;  $p < 0.001$ ) and younger at diagnosis (63.5 vs. 64.4 years;  $p < 0.001$ ), had a higher rate of PCa diagnoses at an age  $\leq 55$  years (12.5

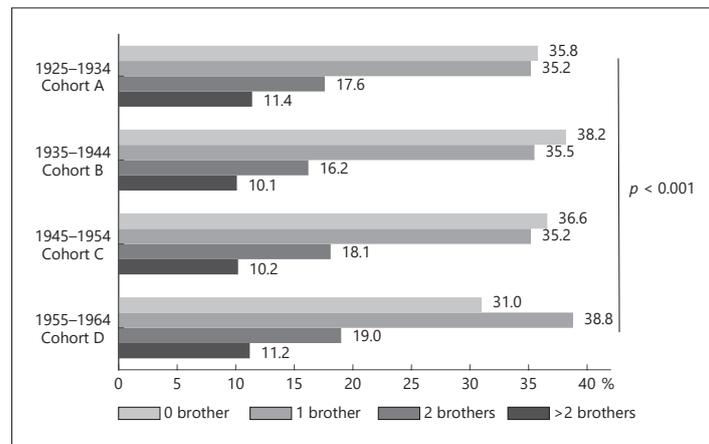
**Table 1.** Patient characteristics of the study population overall and depending on a positive PCa family history

	Overall	Positive first-degree PCa FH	Negative first-degree PCa FH	<i>p</i> value
<b>Birth cohort</b>				
A 1925–1934	4,411 (22.6)	856 (19.2)	3,555 (23.6)	
B 1935–1944	10,563 (54.1)	2,324 (52.1)	8,239 (54.6)	
C 1945–1954	3,744 (19.2)	988 (22.1)	2,756 (18.3)	
D 1955–1964	822 (4.2)	296 (6.6)	526 (3.5)	
Total	19,540 (100.0)	4,464 (22.8)	15,076 (77.2)	
Age at diagnosis, years	64.1±6.4	63.5 (6.7)	64.4 (6.2)	<0.001 <sup>b</sup>
Age ≤55 at diagnosis	1,713 (8.8)	560 (12.5)	1,153 (7.6)	<0.001 <sup>a</sup>
Age at survey, years	76.4±7.3	75.3±7.8	76.7±7.2	<0.001 <sup>b</sup>
PSA at diagnosis, ng/mL	14.0±67.4	13.1±34.2	14.3±76.1	0.542 <sup>b</sup>
Organ-confined tumor at diagnosis	6,444 (68.8)	1,789 (69.8)	4,655 (68.4)	0.209 <sup>a</sup>
<b>Primary PCa therapy</b>				
Radical prostatectomy	18,489 (96.5)	4,274 (96.6)	14,215 (96.4)	0.700 <sup>a</sup>
Radio-/brachytherapy	403 (2.1)	88 (2.0)	315 (2.1)	
Androgen deprivation	158 (0.8)	42 (0.9)	116 (0.8)	
Chemotherapy	3 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	
Other therapy	112 (0.6)	21 (0.5)	91 (0.6)	
<b>First-degree relatives</b>				
Siblings, n	1.94±1.60	2.34±1.76	1.82±1.53	<0.001 <sup>b</sup>
Brothers, n	1.05±1.09	1.41±1.22	0.94±1.03	<0.001 <sup>b</sup>
Sisters, n	0.91±1.01	0.95±1.08	0.89±0.99	0.143 <sup>b</sup>
Children, n	1.84±1.08	1.89±1.10	1.81±1.08	<0.001 <sup>b</sup>
Sons, n	0.94±0.87	0.96±0.88	0.93±0.87	0.072 <sup>b</sup>
Daughters	0.90±0.87	0.93±0.87	0.89±0.86	0.020 <sup>b</sup>
Father, age at death, years	68.9±16.47	74.8±12.88	67.2±17.00	<0.001 <sup>b</sup>
<b>Number of PCa-affected relatives</b>				
0	14,107 (72.2)	0 (0)	14,107 (72.2)	
1	4,047 (20.71)	3,208 (16.4)	839 (4.3)	
2	1,021 (5.23)	909 (4.7)	112 (0.6)	
3	278 (1.42)	265 (1.4)	13 (0.1)	
4	64 (0.33)	59 (0.3)	5 (0.03)	
≥5	23 (0.12)	23 (0.1)	0 (0)	
<b>Family relationship of first-degree PCa-affected relatives to index patients</b>				
Father		2,285 (51.2)		
Father + brother		422 (9.5)		
Father + ≥brothers		74 (1.7)		
Father + son		7 (0.2)		
Father + ≥1 brother(s) + ≥1 son(s)		4 (0.1)		
1 Brother		1,399 (31.3)		
≥2 brothers		225 (5.0)		
≥1 brother(s) + ≥1 son(s)		12 (0.3)		
Son		36 (0.8)		

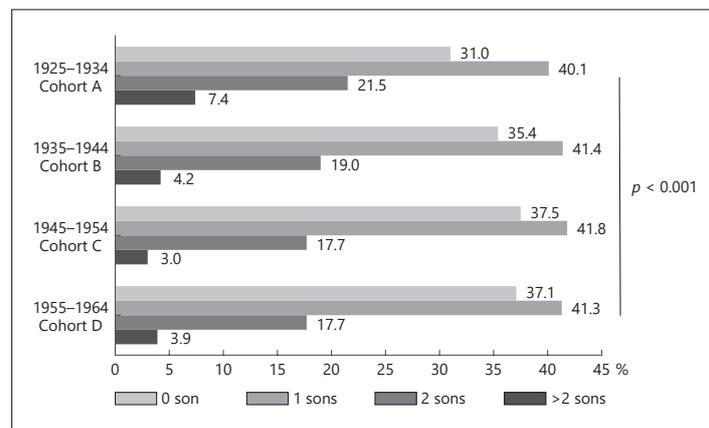
Data are presented as *n* (%) or mean ± SD as appropriate. PCa, prostate cancer; FH, family history; PSA, prostate-specific antigen. <sup>a</sup>  $\chi^2$  test. <sup>b</sup> Wilcoxon test.

vs. 7.6%; *p* > 0.001), and a comparable percentage of organ-confined tumors at diagnosis (69.8 vs. 68.4%; *p* = 0.209). Applied primary PCa therapy was comparable in both groups (*p* = 0.700) (Table 1).

Overall, patients had an average of 1.94 siblings (1.05 brothers, 0.91 sisters), 1.84 children (0.94 sons, 0.90 daughters), and their fathers died at an average age of 68.9 years. Fathers of patients with a positive first-degree PCa



**Fig. 1.** Percentage of PCa patients with 0, 1, 2, or >2 brothers based on birth date.



**Fig. 2.** Percentage of PCa patients with 0, 1, 2, or >2 sons based on birth date.

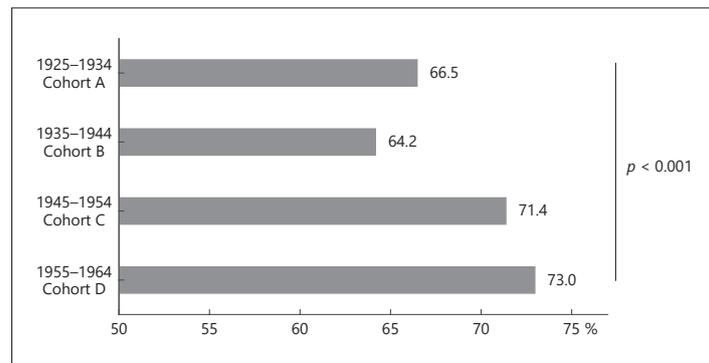
FH lived about 7.5 years longer than their counterparts (74.8 vs. 67.2 years;  $p < 0.001$ ). Further details regarding the number of PCa-affected relatives and family relationships of first-degree PCa-affected relatives to index patients are depicted in Table 1.

When comparing the four birth cohorts, we observed that the percentage of patients with at least one brother slightly decreased from cohort A (64.2%) to cohort B (61.8%) and increased to cohort C (63.4%) and D (69.0%) (Fig. 1). The percentage of patients with  $\geq 2$  sons decreased from cohort A (28.9%) to cohort C (20.7%) and remained nearly unchanged thereafter (cohort D, 21.6%) (Fig. 2). Regarding the percentage of patients whose fathers lived for  $\geq 65$  years, a slight decrease from cohort A

(66.5%) to cohort B (64.2%) and a sharp increase to cohort C (71.4%) is notable. Another slight increase can be noted from cohort C to cohort D (73.0%) (Fig. 3).

Patients with a positive first-degree PCa FH had more often another primary cancer than their counterpart (9.1 vs. 7.3%;  $p < 0.001$ ). In detail, malignant neoplasms of the skin (2.6 vs. 2.0%;  $p = 0.016$ ), the urinary tract (2.6 vs. 2.1%;  $p = 0.039$ ), and the lymphoid/hematopoietic tissue (1.1 vs. 0.7%;  $p = 0.014$ ) were more common among patients with a positive first-degree PCa FH (Table 2).

In total, 46.4% of patients ( $n = 9,061$ ) claimed having at least one first-degree relative with a different cancer than PCa. This was also more common in patients with a positive first-degree PCa FH (47.7 vs. 46.0%;  $p = 0.040$ ).



**Fig. 3.** Percentage of PCa patients whose fathers lived for  $\geq 65$  years.

Similarly, malignant neoplasms of the skin (2.8 vs. 1.7%;  $p < 0.001$ ), the urinary tract (5.2 vs. 3.4%;  $p < 0.001$ ), and the lymphoid/hematopoietic tissue (5.2 vs. 4.0%;  $p < 0.001$ ) were more common among first-degree relatives of patients with a positive first-degree PCa FH. Additionally, malignant neoplasms of the breast (female) were also more common (11.6 vs. 9.3%;  $p < 0.001$ ) (Table 2).

### Discussion

For more than 20 years we have been recording the family and clinical history of PCa patients as part of the comprehensive nationwide research project “Familial Prostate Cancer.” The examined birth cohorts cover a substantial part of today’s PCa patients.

A positive FH can be found much more frequently in PCa patients compared to other cancers with a known familial component, e.g., breast and colon cancer. We found a proportion of 22.8% with a positive first-degree PCa FH in our study population. A similar value of 20.1% has been identified by Hemminki et al. [16] based on the Swedish family cancer database. Brandt et al. [17] illustrated the importance of a family anamnesis for the risk stratification of PCa patients. Their study determined age-specific risks for PCa and the risk of death from PCa according to the number and the age of affected first-degree relatives. The risk of diagnosis increased with the number of affected relatives and decreased with an older age at diagnosis of the relatives.

It is unclear to what extent the population structure influences the identification of patients with a familial predisposition. Identification might be more difficult if a father had deceased early due to a non-PCa cause of

death. This might be supported by our finding that patients with a negative first-degree PCa FH had fathers with a 7.5-year lower mean age of death than patients with a positive first-degree PCa FH.

In cohort B (1935–1944), PCa patients with at least one brother and whose fathers lived for  $\geq 65$  years had the lowest percentage values in all four birth cohorts. Thus, the identification of familial predispositions in patients might be more difficult in this cohort than in the subsequent cohorts. We assume that this is mainly caused by the Second World War.

As a trend, the percentage of PCa patients with  $\geq 2$  sons decreased continuously from cohort A to cohort C (1925 to 1954) and stabilized in cohort D (1955–1964). We could also observe that the percentage of fathers who reached the age of 65 was lower in cohort A (66.5%) compared to cohorts C (71.4%) and D (73.0%). These two changes, namely the aging of the population and the smaller family size, have been increasing further since 1965 and give rise to two hypotheses: firstly, the anamnestic identification of patients with real familial burden might become increasingly difficult due to the smaller family sizes. This is also supported by the fact that the combined birth rate was at about 2.5 children per family for eastern and western Germany in 1965 compared to 1.5 children in 2015. The average life expectancy of the male population increased in the same period from 66.9 to 79.1 years and a further rise is expected. This leads to the second hypothesis: family cases could be increasingly diluted by a high number of sporadic cases due to the higher age of the population and improved screening methods [18]. A family anamnesis should therefore not only focus on the number and age of affected relatives, but also consider both the number and age of healthy relatives to

**Table 2.** Number of other primary cancers for index patients and number of index patients with at least one first-degree relative with subsequent cancers depending on a positive/negative first-degree PCa FH

ICD-10 Site	Other primary cancers for index patients		Index patients with $\geq 1$ first-degree relative with subsequent cancers		p value <sup>a</sup>		
	overall (n = 19,540)	positive first-degree PCa FH (n = 4,464)	negative first-degree PCa FH (n = 15,076)	overall (n = 19,540)		positive first-degree PCa FH (n = 4,464)	
All subsequent sites (excluding prostate - C64)	1,506 (7.7)	408 (9.1)	1,098 (7.3)	9,061 (46.4)	2,130 (47.7)	6,931 (46.0)	0.040
C00–C14 Malignant neoplasms of lip, oral cavity, and pharynx	48 (0.3)	13 (0.3)	35 (0.2)	295 (1.51)	65 (1.46)	230 (1.53)	0.738
C15–C26 Malignant neoplasms of digestive organs	372 (1.9)	95 (2.1)	277 (1.8)	4,022 (20.58)	921 (20.63)	3,101 (20.57)	0.928
C30–C39 Malignant neoplasms of respiratory and intrathoracic organs	77 (0.39)	16 (0.36)	61 (0.40)	1,484 (7.6)	297 (6.7)	1,187 (7.9)	0.007
C40–C41 Malignant neoplasms of bone and articular cartilage	6 (0.03)	4 (0.09)	2 (0.01)	164 (0.8)	44 (1.0)	120 (0.8)	0.222
C43–C44 Melanoma and other malignant neoplasms of skin	414 (2.1)	115 (2.6)	299 (2.0)	385 (2.0)	123 (2.8)	262 (1.7)	<0.001
C45–C49 Malignant neoplasms of mesothelial and soft tissue	12 (0.06)	2 (0.04)	10 (0.07)	53 (0.27)	14 (0.31)	39 (0.26)	0.535
C50 Malignant neoplasm of breast (male)	8 (0.04)	3 (0.07)	5 (0.03)	23 (0.12)	8 (0.18)	15 (0.10)	0.386
C50 Malignant neoplasm of breast (female)				1,926 (9.9)	518 (11.6)	1,408 (9.3)	<0.001
C51–C58 Malignant neoplasms of female genital organs				1,095 (5.6)	263 (5.9)	832 (5.5)	0.341
C60–C63 Malignant neoplasms of male genital organs	33 (0.2)	6 (0.1)	27 (0.2)	141 (0.7)	38 (0.9)	103 (0.7)	0.244
C64–C68 Malignant neoplasms of urinary tract	426 (2.2)	115 (2.6)	311 (2.1)	745 (3.8)	233 (5.2)	512 (3.4)	<0.001
C69–C72 Malignant neoplasms of eye, brain, and other parts of central nervous system	34 (0.17)	9 (0.20)	25 (0.17)	397 (2.0)	101 (2.3)	296 (2.0)	0.213
C73–C75 Malignant neoplasms of thyroid and other endocrine glands	43 (0.2)	15 (0.3)	28 (0.2)	102 (0.5)	26 (0.6)	76 (0.5)	0.524
C81–C96 Malignant neoplasms, primary, of lymphoid or hematopoietic tissue	154 (0.8)	48 (1.1)	106 (0.7)	828 (4.2)	231 (5.2)	597 (4.0)	<0.001

Data are presented as n (%). PCa, prostate cancer; FH, family history; ICD, international classification of diseases. <sup>a</sup>  $\chi^2$  test.

avoid misclassification of the patient as not being affected by familial predisposition.

In an aging population, the question of risk and prevention in multiple primary cancers is also becoming increasingly important. Our analysis found that multiple primary cancers are quite common (7.7%). Although the group of patients with a positive PCa FH included younger men compared to the group with a negative PCa FH, a higher proportion of patients with multiple primary cancers could be observed, including malignant neoplasms of the skin, the urinary tract, and the lymphoid or hematopoietic tissue. An increased risk of cancers of the urinary tract (i.e., bladder and kidney) in PCa patients was previously reported [14]. The authors tried to explain this increase by enhanced surveillance and screening after a PCa diagnosis. However, this cannot explain our results since both groups consisted of PCa patients. Interestingly, when analyzing first-degree relatives of patients with a positive first-degree PCa FH, we found the same cancers to be more common among the first-degree PCa FH group. Furthermore, we found likewise more patients with a first-degree PCa FH and malignant neoplasms of the breast in first-degree female relatives. Several studies have described an increased risk for breast cancer in the female relatives of PCa patients [12]. These findings warrant further investigation to assess real risk profiles for different cancers.

Despite the large nationwide sample of almost 20,000 PCa patients, some limitations need to be addressed. One is the cross-sectional design of the analysis, and another is that we did not obtain clinicopathological data from official cancer registries, which are not common in Germany. Therefore, a medical report including clinicopathological data by the treating urologist is compulsory for inclusion in the database. The data collection is carried out on a regional level and does not include all cases yet seems to be reliable. However, a selection bias due to inclusion of patients with a greater interest in health matters is arguable. Furthermore, data concerning malignancies other than PCa of relatives is self-reported by the patients and is not confirmed by medical records. However, high levels of accuracy between reported and true FH have already been determined for some types of cancers and this accuracy is not related to age or educational level [19].

## Conclusion

In addition to age, a PCa FH is the most important risk factor for the development of the disease. A small family size, an early age of the father's death, and a high

number of sporadic cases complicates the identification of patients with a positive FH. Significant challenges may be expected as a result of demographic changes. Therefore, a detailed family anamnesis should be recommended not only to include the number and age of the affected, but also the number and age of the healthy first-degree relatives to avoid misclassification of the patient as not being affected by a familial predisposition. In the case of a small family size or an early deceased father, a more intensive screening could be considered as it is in patients at risk.

Malignancies of the skin, the urinary tract, the lymphoid/hematopoietic tissue, and the breast (female) were more common in patients with a positive first-degree PCa FH and their first-degree relatives. These findings warrant further investigation.

## Statement of Ethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

## Disclosure Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Funding Sources

No funding was received for this study.

## Author Contributions

Conception and design of the work: K. Herkommer. Acquisition and analysis of data: V.H. Meissner, R. Bittner, M. Kron, S. Schiele, H. Schulwitz, and K. Herkommer. Interpretation of data: V.H. Meissner, R. Bittner, M. Kron, J.E. Gschwend, and K. Herkommer. Drafting the work: V.H. Meissner and K. Herkommer. Revising the manuscript critically for important intellectual content: V.H. Meissner, R. Bittner, M. Kron, S. Schiele, H. Schulwitz, J.E. Gschwend, and K. Herkommer.

All authors agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

## References

- 1 Záleský M, Stejskal J, Adamcova V, Hrbáček J, Minarik I, Pavlicko A, et al. Use of prostate specific antigen density combined with multiparametric magnetic resonance imaging improves triage for prostate biopsy. *Urol Int*. 2019;103(1):33–40.
- 2 Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*. 1990;17(4):337–47.
- 3 Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol*. 2012;4:1–11.
- 4 Tan DS, Mok TS, Rebbeck TR. Cancer Genomics: Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography. *J Clin Oncol*. 2016 Jan; 34(1):91–101.
- 5 Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*. 2003 Apr;97(8):1894–903.
- 6 Eeles R, Goh C, Castro E, Bancroft E, Guy M, Al Olama AA, et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol*. 2014 Jan;11(1):18–31.
- 7 Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Berndt SI, Conti DV, Schumacher F, Han Y, et al; Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3); PRACTICAL (Prostate Cancer Association Group to Investigate Cancer-Associated Alterations in the Genome) Consortium; COGS (Collaborative Oncological Gene-environment Study) Consortium; GAME-ON/EL-LIPSE Consortium. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet*. 2014 Oct; 46(10):1103–9.
- 8 Chen SL, Fann JC, Sipeky C, Yang TK, Chiu SY, Yen AM, et al. Risk prediction of prostate cancer with single nucleotide polymorphisms and prostate specific antigen. *J Urol*. 2019 Mar;201(3):486–95.
- 9 Ehling M, Pötsch O. Demographic changes in Germany up to 2060 – consequences for blood donation. *Transfus Med Hemother*. 2010 Jun;37(3):131–9.
- 10 Seeleib-Kaiser M, Toivonen T. Between reforms and birth rates: Germany, Japan, and family policy discourse. *Soc Polit*. 2011;18(3): 331–60.
- 11 Herkommer K, Heimpel M, Gschwend JE. [Familial prostate cancer research: meaningfulness of hereditary criteria in view of demographic change]. *Urologe A*. 2014 Dec;53(12): 1779–85. German.
- 12 Beebe-Dimmer JL, Yee C, Cote ML, Petrucelli N, Palmer N, Bock C, et al. Familial clustering of breast and prostate cancer and risk of postmenopausal breast cancer in the Women's Health Initiative Study. *Cancer*. 2015 Apr;121(8):1265–72.
- 13 Thellenberg C, Malmer B, Tavelin B, Grönberg H. Second primary cancers in men with prostate cancer: an increased risk of male breast cancer. *J Urol*. 2003 Apr;169(4):1345–8.
- 14 Davis EJ, Beebe-Dimmer JL, Yee CL, Cooney KA. Risk of second primary tumors in men diagnosed with prostate cancer: a population-based cohort study. *Cancer*. 2014 Sep;120(17): 2735–41.
- 15 Thalgott M, Kron M, Brath JM, Ankerst DP, Thompson IM, Gschwend JE, et al. Men with family history of prostate cancer have a higher risk of disease recurrence after radical prostatectomy. *World J Urol*. 2018 Feb;36(2):177–85.
- 16 Hemminki K, Sundquist J, Bermejo JL. How common is familial cancer? *Ann Oncol*. 2008 Jan;19(1):163–7.
- 17 Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members. *Eur Urol*. 2010 Aug;58(2): 275–80.
- 18 Pishgar F, Ebrahimi H, Saeedi Moghaddam S, Fitzmaurice C, Amini E. Global, Regional and National Burden of Prostate Cancer, 1990 to 2015: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. *J Urol*. 2018 May;199(5): 1224–32.
- 19 King TM, Tong L, Pack RJ, Spencer C, Amos CI. Accuracy of family history of cancer as reported by men with prostate cancer. *Urology*. 2002 Apr;59(4):546–50.

## 11 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Jürgen E. Gschwend, dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, dass ich die Möglichkeit hatte meine Dissertation in seiner Abteilung anfertigen zu dürfen und für die Betreuung meiner Promotion als Mentor.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. K. Herkommer für die Aufnahme in Ihre Arbeitsgruppe am Klinikum rechts der Isar und die Bereitstellung einer interessanten Thematik. Ich habe Ihr Engagement, ihr stetige persönliche Präsenz und konstruktive Kritik sehr geschätzt. Jederzeit konnten auch kurzfristig Termine für Besprechungen gefunden werden und ich habe viel für mein Leben gelernt.

Ich bedanke mich sehr herzlich bei Herrn S. Schiele und Frau H. Schulwitz für Ihre Hilfe bei der Datenauswertung und der Erstellung der Tabellen. Ebenfalls danke ich Frau Prof. M. Kron für die hilfreichen Anmerkungen zu meinem Artikel.

Die Grundlage meiner Daten stellen die Angaben der Patienten dar. Daher möchte ich mich ganz herzlich bei allen am Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ teilnehmenden Patienten, sowie allen beitragenden Kliniken und Kollegen bedanken.

Ich möchte mich auch bei allen Mitdoktoranden und studentischen Hilfskräften bedanken, die die Zeit am Institut humorvoll gestaltet haben, stets hilfsbereit waren und wertvolle Anmerkungen zur Arbeit gegeben haben.

Vor allem möchte ich mich meinen Eltern und Geschwistern danken, die mich immer unterstützt haben und ein wichtiger Rückhalt waren, um diesen langen Ausbildungsweg gehen zu können.