

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

**Häufigkeit der Mutation HOXB13 G84E in einer
deutschen Kohorte und deren Korrelation mit der
klinischen Präsentation und dem Langzeitüberleben
von Prostatakarzinompatienten**

Philip Alexander Sonntag

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

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

Die Dissertation wurde am 20.11.2013 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.09.2014
angenommen.

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung.....	6
1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms	6
1.2 Risikofaktoren für die Entstehung eines Prostatakarzinoms	6
1.3 Definition des sporadischen, familiären und hereditären Prostatakarzinoms	7
1.4 Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge	10
1.5 Die Homeobox B13 (HOXB13)	12
1.6 Die Missense-Mutation HOXB13 G84E	14
1.7 Klinische Präsentation von prostatakarzinomrelevanten Genvarianten und Suszeptibilitätsloci.....	16
1.8 Fragestellung	18
2 Material und Methoden	19
2.1 Das nationale Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“	19
2.2 Kooperationspartner	19
2.3 Studienkollektiv	20
2.3.1 Ersterhebungsfragebogen	22
2.3.2 Struktur der Datenbank	23
2.3.3 Klinische-Daten-Fragebogen	24
2.3.4 DNA-Extraktion aus Vollblut und Genanalyse.....	25
2.3.5 Nachsorgefragebogen.....	25
2.4 Diagnoseparameter	26
2.5 Parameter nach radikaler Prostatektomie	26
2.6 TNM-Klassifikation und Gleason-Score.....	26
2.7 Überlebensdaten.....	29
2.8 Statistische Auswertung	30
3 Ergebnisse.....	31
3.1 Häufigkeit der Mutation HOXB13 G84E im Gesamtkollektiv.....	31
3.2 Häufigkeit von HOXB13 G84E im Patientenkollektiv	33
3.3 Klinische Präsentation von HOXB13 G84E im Patientenkollektiv	37
3.4 Klinische Präsentation von HOXB13 G84E im Kollektiv der Patienten nach radikaler Prostatektomie	40
3.5 Überleben von Patienten nach radikaler Prostatektomie	42
3.5.1 Progressfreies Überleben	43
3.5.2 Gesamtüberleben.....	44

3.6	Hormonentzug bei HOXB13-G84E-Mutationsträgern nach radikaler Prostatektomie	44
4	Diskussion.....	46
5	Zusammenfassung	56
6	Literaturverzeichnis	58
7	Danksagung	64

Abkürzungsverzeichnis

Bapx1	bagpipe homeobox homolog 1
BRCA1	breast cancer 1 gene
DRU	Digitorektale (Tast-)Untersuchung
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
G84E	Missense-Mutation auf Codon 84 im Bereich von HOXB13
HIFU	Hochintensiver fokussierter Ultraschall
HOXB13	Homeobox B13 auf Chromosom 17
HPC1	hereditary prostate cancer 1 (Suszeptibilitätslocus auf Chromosom 1)
HPC2	hereditary prostate cancer 2 (Suszeptibilitätslocus auf Chromosom 1)
HPCX	hereditary prostate cancer 2 (Suszeptibilitätslocus auf Chromosom X)
ICPCG	International Consortium for Prostate Cancer Genetics
ISUP	International Society of Urological Pathology
KDB	Klinische Daten Fragebogen
KI	Konfidenzintervall
LOD-Score	logarithm of the odds score: dient in der Statistik der Abschätzung der Wahrscheinlichkeit, dass zwei Genloci gekoppelt vererbt wurden
PCa	Prostatakarzinom
PCGP	Prostate Cancer Genetics Project (der University of Michigan)
PRACTICAL	Prostate Cancer Association Group to Investigate Cancer Associated Alterations in the Genome
PSA	Prostataspezifisches Antigen
RPX	Radikale Prostatektomie / Prostatovesikulektomie
SNPs	single nucleotide polymorphisms (Einzelnukleotidpolymorphismen)
TNM	T (Tumor), N (Nodes: Lymphknoten(metastasen)), M (Metastasen)
TRUS	Transrektaler Ultraschall
WT	Wildtyp (auf die Mutation HOXB13 G84E negativ getestete Person)

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom (PCa) ist heutzutage mit einem Anteil von 25,7% aller Krebserkrankungen der häufigste Tumor des Mannes in Deutschland, gefolgt von Darmkrebs (14,3%) und dem Bronchialkarzinom (13,8%) und steht bei den Mortalitätsraten der Tumoren an dritter Stelle. Im Jahr 2008 wurde in Deutschland bei 63.440 Männern ein PCa diagnostiziert und 12.134 starben daran. Insgesamt lag die altersstandardisierte Inzidenz hierzulande bei ca. 110 auf 100.000 männlichen Personen und Jahr [1]. International gesehen gibt es enorme Unterschiede bezüglich der Inzidenz abhängig von der Rassenzugehörigkeit bzw. der ethnischen Zugehörigkeit. Dabei ist diese bei Afroamerikanern am höchsten (185,4) und mit großem Abstand bei Ost- oder Südasiaten am niedrigsten: Chinesen 1,7, Thailänder 4,5 und Japaner 12,6 [2]. In Europa zeichnen sich ebenso Unterschiede ab, wobei diese weniger von der ethnischen Zugehörigkeit abhängen, als vielmehr regionale Besonderheiten aufweisen. So ist die Anzahl der Neuerkrankungen in Deutschland (siehe oben) etwa dreimal so hoch wie in Spanien oder Ungarn [2]. Das PCa ist ein Tumor, der im Allgemeinen erst im höheren Alter auftritt und in Deutschland ein mittleres Erkrankungsalter von 70 Jahren verzeichnet [1]. So erkannte man bereits 1954, dass nahezu jeder Mann ein PCa entwickeln würde, sofern er das hundertste Lebensjahr erreiche [3]. Betrachtet man die Prävalenz, so kann man aufgrund der Bevölkerungsentwicklung mit stetig wachsender Lebenserwartung und einem zunehmenden Anteil an älteren Menschen mit einem Anstieg der Prävalenz rechnen [4].

1.2 Risikofaktoren für die Entstehung eines Prostatakarzinoms

Bis heute ist man der Meinung, dass die Ätiologie des Prostatakarzinoms multifaktorielle Ursachen hat. Aufgrund der sich regional unterscheidenden Inzidenzraten ist es schwierig, die Risikofaktoren strukturiert zu analysieren. Folgende drei Hauptrisikofaktoren sind jedoch allgemein gültig: hohes Alter, ethnische Zugehörigkeit und Genetik bzw. familiäre Vorbelastung [5]. Zuletzt genanntes bildet schließlich die Grundlage dieser Doktorarbeit und wird im Folgenden fundiert erläutert. An dieser Stelle ist bereits die Keimbahnmutation

HOXB13 G84E zu nennen, welche die erste genetische Veränderung darstellt, die mit einem deutlich erhöhten Erkrankungsrisiko an Prostatakrebs in Verbindung gebracht wird [6].

Die Komponente familiäre Vorbelastung (Einschlusskriterien für familiäres Prostatakarzinom werden gesondert erklärt in 1.3) stellt jedoch bis heute den größten altersunabhängigen Risikofaktor dar. So ist das Erkrankungsrisiko eines Mannes um das 2,2fache bei bekanntem PCa eines Verwandten ersten Grades (Vater, Bruder, Sohn) erhöht und sogar um das 2,9fache, wenn es sich dabei um dessen Bruder handelt. Zusätzlich erhöht wird das Erkrankungsrisiko, wenn in dessen Familie mehrere Angehörige ersten oder zweiten Grades betroffen sind und diese v.a. in jungem Alter diagnostiziert wurden [7].

Weitere Studien analysierten den Einfluss von Ernährung, Nahrungsbestandteilen [8], Spurenelementen, Enzymen und deren Veränderungen wie z.B. Laktase [9], Adipositas [10] und Noxen wie z.B. Tabakrauch [11]. Es stellte sich heraus, dass eine erhöhte Milcheiweiß- und Kalziumzufuhr mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko von Prostatakrebs korreliert [12]. Hebert et al. kamen zu der Erkenntnis, dass es viele protektiv wirkende Nahrungsbestandteile gibt wie z.B. Fisch, Sojaprodukte, Getreide und Nüsse [13]. In aktuellen Studien liegt das Augenmerk nicht auf einzelnen Makro- und Mikrobestandteilen der Ernährung, sondern besonders auf diätetischen Faktoren und den sogenannten Ernährungsarten (z.B. mediterrane Kost u.a.) [8].

1.3 Definition des sporadischen, familiären und hereditären Prostatakarzinoms

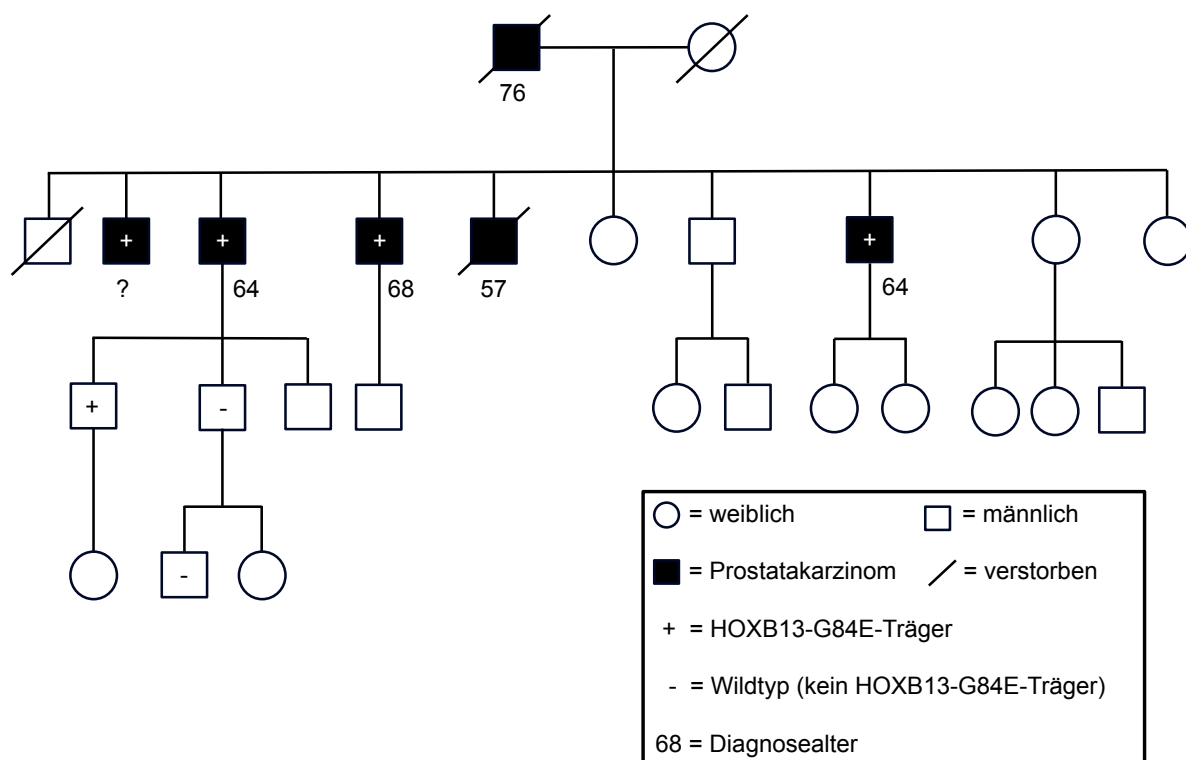
In Deutschland treten etwa 19% der diagnostizierten Prostatakarzinome familiär gehäuft auf [14]; der weitaus größere Anteil ist folglich mit keiner positiven Familienanamnese verbunden und wird als sporadisches PCa bezeichnet. Die Definition des familiären Prostatakarzinoms ist international nicht einheitlich. Meistens wird v.a. im englischen Sprachgebrauch hereditär und familiär (hereditary prostate cancer bzw. family history of prostate cancer) synonym verwendet. Auch sind die Kriterien für familiäres PCa nicht immer einheitlich. So bedeutet in vielen Studien die Bezeichnung familiäres Prostatakarzinom, dass neben dem

Indexpatienten bei einem weiteren Verwandten ersten Grades (Vater, Sohn oder Bruder) Prostatakrebs diagnostiziert wurde [15].

In der vorliegenden Arbeit wird das PCa in sporadisch, familiär und hereditär eingeteilt. Letzteres wird durch die von Carter et al. 1993 eingeführten Johns-Hopkins-Kriterien definiert. Demnach ist von einem hereditären Prostatakarzinom auszugehen, sofern eines der drei folgenden Kriterien zutrifft [16]:

- Diagnosealter bei mindestens 2 Brüdern ≤ 55 Jahre
- mindestens 3 betroffene Angehörige ersten Grades
- PCa in mindestens 3 aufeinanderfolgenden Generationen

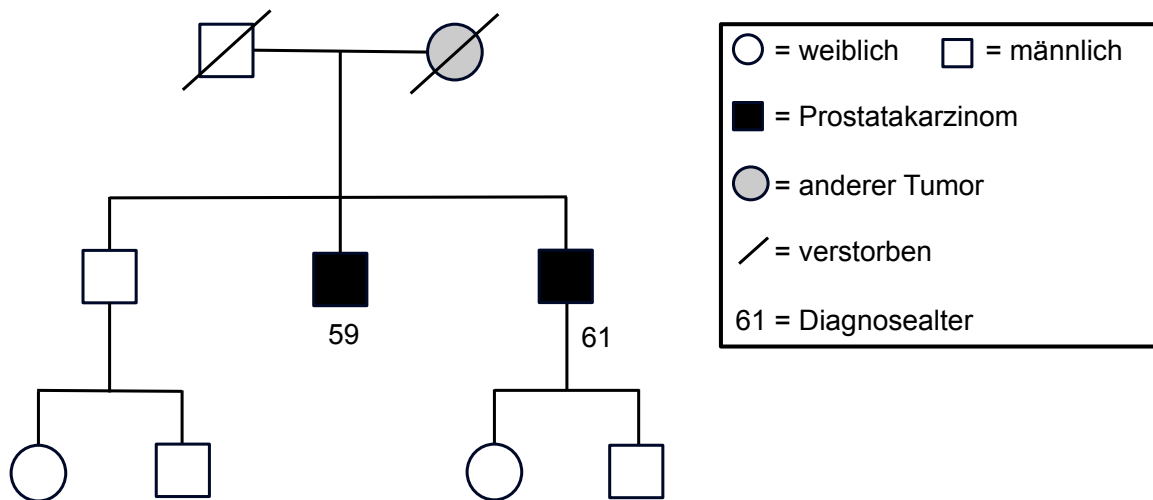
Dies wird im nachfolgenden Beispielstammbaum 1 einer hereditären Prostatakarzinom-Familie schematisch dargestellt.



Beispielstammbaum 1: hereditäres Prostatakarzinom

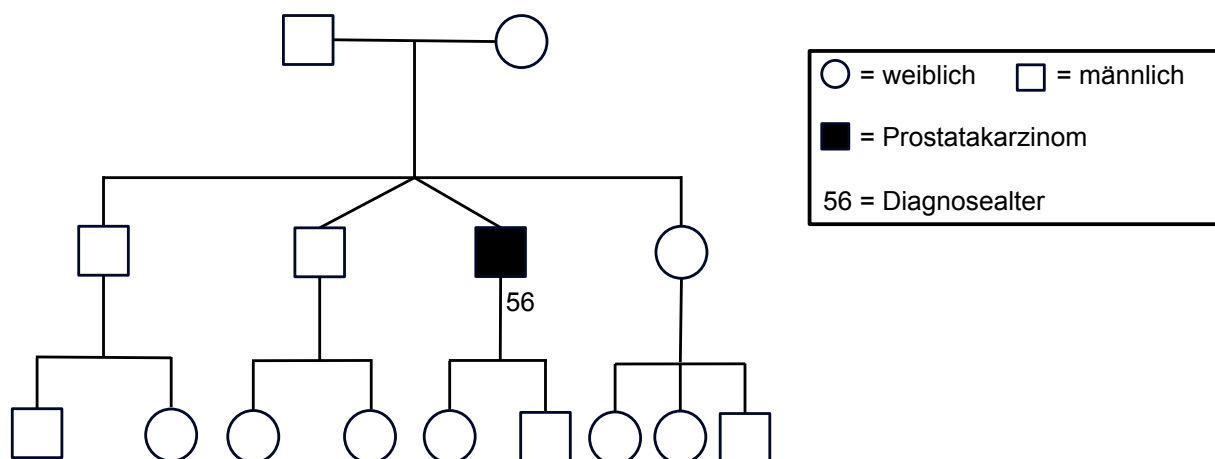
Die Bezeichnung familiäres Prostatakarzinom wird in der vorliegenden Arbeit verwendet, sofern zusätzlich zu dem Indexpatienten noch bei mindestens einem Verwandten ersten (Vater, Sohn, Bruder) oder zweiten Grades (Großvater, Onkel,

Neffe) ein PCa diagnostiziert wurde. Im Beispielstammbaum 2 wird dies schematisch veranschaulicht.



Beispielstammbaum 2: familiäres Prostatakarzinom

Sofern in der nahen Verwandtschaft des Patienten (bei erst- oder zweitgradigen Verwandten) kein weiterer Prostatakrebsfall bekannt ist, bezeichnet man es als sporadisches Prostatakarzinom. Siehe dazu Beispielstammbaum 3.



Beispielstammbaum 3: sporadisches Prostatakarzinom

1.4 Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Früherkennung mittels PSA-Wert-Bestimmung und digitorektaler Untersuchung

1979 gelang es der Arbeitsgruppe von M.C. Wang ein Antigen in immunologischen Verfahren zu detektieren, das in normalem, benigne hypertrophiertem und bösartigem Prostatagewebe vorkommt [17]. Mit erstaunlicher Messgenauigkeit von 0,1 ng/ml konnte es bereits damals in erhöhter Konzentration in Blutseren von Prostatakarzinompatienten nachgewiesen werden [18]. Das Prostataspezifische Antigen (PSA) entwickelte sich in den nachfolgenden Jahren zu einem der wichtigsten Gewebemarker der Urologie. Dieser Parameter dient nicht nur bei der Krebsvorsorge als Früherkennungswert eines PCa, sondern auch zur Verlaufskontrolle bei der Nachsorge nach erfolgter Therapie. Seit der Einführung des PSA-Bluttests bestehen bis heute andauernde Kontroversen über dessen Nutzen. Großangelegte Studien wie die der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) befassen sich seit Anfang der 1990er Jahre mit der Sinnhaftigkeit des Screenings in Bezug auf die Mortalitätsrate. Man kam zu dem Erkenntnis, dass die karzinomspezifische Mortalitätsrate zwar durch Screeningverfahren um 20% gesenkt werden konnte, dies jedoch nur auf Kosten einer sehr hohen Übertherapie-Rate passiere [19]. Durch eine Früherkennung mittels digitorektaler Tastuntersuchung (DRU) und PSA-Wert-Bestimmung ist der Anteil der Patienten mit einem bei Diagnose organbegrenzten und damit heilbarem Tumorstadium höher. Im Falle einer radikalen Prostatovesikulektomie kann schonender operiert werden, was sich positiv auf die Morbidität und damit Lebensqualität der Patienten auswirkt.

Männer sollten heutzutage von Seiten der Ärzte darüber informiert werden, dass die Möglichkeit einer Prostatakrebs-Vorsorgeuntersuchung ab dem 40. Lebensjahr bestehe und von den Krankenkassen bezahlt würde. Neben der Aufklärung über die Konsequenzen dieser Vorsorgeuntersuchung sollte eine digitorektale Tastuntersuchung sowie eine PSA-Wert-Bestimmung (bei grenzwertigem oder pathologischem Wert erneute Testung) durchgeführt werden. Dabei gilt es, die altersspezifischen PSA-Referenzwerte nach Österling zu beachten [20].

Diagnostik

Bei suspekten Untersuchungsbefunden und dem Verdacht auf ein Prostatakarzinom kann zusätzlich zur DRU und der PSA-Wert-Bestimmung als ergänzende bildgebende Methode eine transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) durchgeführt werden. Andere bildgebende Verfahren zur Primärdiagnostik haben sich nicht etabliert. Bei dem begründeten Verdacht auf ein Prostatakarzinom ist als weiteres diagnostisches Verfahren eine Biopsie durchzuführen. Als Goldstandard gilt heutzutage die unter transrektaler Ultraschall-Kontrolle durchgeführte Stanzbiopsie mit der Entnahme von 10-12 Gewebezyllindern [20].

Therapie

Die Therapie des PCa richtet sich nach der Ausdehnung, der Aggressivität, dem Alter bzw. Gesundheitszustand sowie insbesondere dem Wunsch des Patienten. Eine kurative Therapie ist nur möglich bei organbegrenztem Tumor ohne klinisch erkennbare Metastasierung (T1-2, N0, M0). Generell gibt es folgende Therapiemöglichkeiten, deren Behandlungsfolgen und teilweise gravierende Nebenwirkungen mit dem Patienten besprochen werden müssen [20]:

- Watchfull Waiting (Abwarten und erst bei symptomatischem Fortschreiten des PCa palliativ therapieren)
- Active Surveillance (aktive Überwachung mit eventueller Kontrollbiopsie mit dem Ziel, die kurative Behandlung zu verzögern)
- Radikale Prostatovesikulektomie (Operationsmethoden: retropubisch, perineal, laparoskopisch und roboterassistiert-laparoskopisch) mit/ohne pelviner Lymphadenektomie
- Strahlentherapie (perkutan / extern) bzw. Brachytherapie (intern eingebrachte Strahlenquellen / Seeds)
- Salvage-Prostatektomie
- Hormonablativ Therapie (primär bzw. palliativ, neoadjuvant oder adjuvant)
- Hyperthermie
- HIFU (Hochintensiver Fokussierter Ultraschall)
- Kryotherapie
- Chemotherapie (Docetaxel, Abirateron uvm.)

Die empfohlene Therapieoption hängt von dem Risikoprofil des PCa ab, das durch die Ausdehnung des Tumors (TNM-Klassifikation), den PSA-Wert bei Diagnose und den Gleason-Score definiert wird. In zahlreichen Studien wurde belegt, dass v.a. junge Patienten unter 65 Jahren von der radikalen Prostatektomie profitieren. Durch diese Therapieoption konnte eine Verlängerung des tumorspezifischen Überlebens und des Gesamtüberlebens sowie eine Verringerung der lokalen Tumorprogression belegt werden. Älteren Patienten mit geringerer Lebenserwartung (unter 10 Jahren) und evtl. bestehenden Komorbiditäten sollte eher die Strategie des Watchfull Waitings nahegelegt werden, da diese Männer keinen Nutzen aus kurativ orientierten Therapien ziehen [20].

Nachsorge

Bei symptomfreien Patienten sollte nach kurativer Therapie innerhalb von drei Monaten die erste Nachsorgeuntersuchung erfolgen. In den ersten beiden Jahren wird eine vierteljährlich durchgeführte Nachsorgeuntersuchung empfohlen, die folgenden zwei Jahre halbjährlich und ab dem fünften Jahr schließlich jährlich. Dabei ist der PSA-Wert zu bestimmen, der den wichtigsten postoperativen Verlaufsparemeter bildet [20].

1.5 Die Homeobox B13 (HOXB13)

Bei einer Homeobox (Synonym: Homöobox, Abkürzung: HOX) handelt es sich um eine bestimmte Sequenz bzw. Anhäufung homeotischer Gene, die eine Steuerfunktion im Organismus besitzen. Im Genom des Menschen gibt es mindestens 39 HOX-Gene, die in vier separaten Gen-Clustern (A, B, C und D) auf vier Chromosomen (7, 17, 12 und 2) in alphabetischer Reihenfolge angeordnet sind. HOXB13 befindet sich somit auf dem langen Arm von Chromosom 17 (17q, 21-22) und bildet zusammen mit den jeweils letzten Vertretern der Cluster A, C, und D die HOX-Gengruppe Nr. 13 [21]. In Abbildung 1 ist dies zur besseren Veranschaulichung schematisch dargestellt.

Homeoboxen kodieren in Zellen von Wirbeltieren, aber auch in Pflanzen und in einzelligen Hefen, für bestimmte regulatorische Proteine bzw. Proteindomänen

(Homöodomänen), fungieren also als Transkriptionsfaktoren [21]. Ihre Größe entspricht normalerweise etwa 61 Aminosäuren, also 183 Basenpaaren. Sie besitzen eine DNA-Bindungsdomäne und können dadurch die Transkription ganzer Genabschnitte sowohl verstärkend als auch hemmend beeinflussen. Homeotische Gene spielen eine Schlüsselrolle in der embryonalen Entwicklung von Organstrukturen und Körpersegmenten [22] sowie bei erwachsenen Organismen in der funktionellen Differenzierung [21]

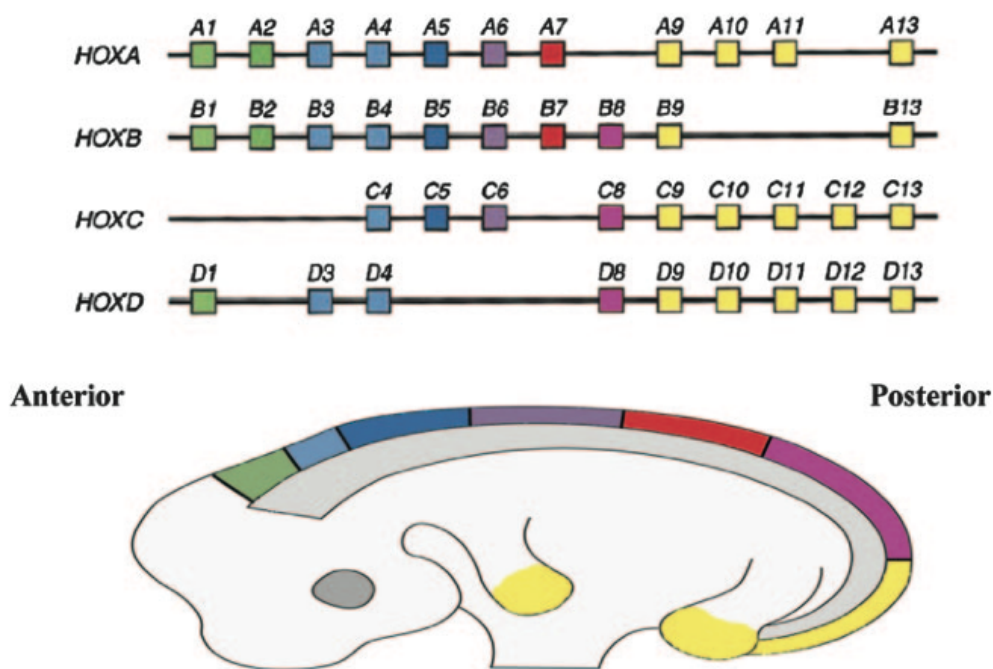


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Verteilung der Homeobox-Gen-Cluster bei Säugetieren / Menschen und der embryonalen Expressionsmuster nach Daftary and Taylor [21]

Man verdankt deren Entdeckung Mutationen im Bereich der homeotischen Gene bei der schwarzbäuchigen Taufliege (*Drosophila melanogaster*). Kaufman, Lewis und Wakimoto untersuchten die Folgen homeotischer Mutationen bei dieser Taufliege genauer und entdeckten u.a. Fehlbildungen an Kopf und Rumpf. So wuchsen der *Drosophila melanogaster* beispielsweise Beine aus dem Kopf anstatt der an dieser Stelle üblichen Fühlerantennen [23, 24]. In einer anderen Studie konnten C. Tribioli und T. Lufkin beweisen, dass eine Überexpression des Bapx1-Homeobox-Gens in Mäusen zu Störungen der Skelettentwicklung führten und eine Polydaktylie und

Tibiahypoplasie zur Folge hatten [25]. Mutationen von Homeobox Genen können folglich zu Zelldifferenzierungs- sowie zu Morphogenesestörungen führen.

Im Mausversuch konnte man bei aberranter Expression von HOX-Genen Infertilität durch Funktionsstörungen bei der Einnistung sowie bei der Hämatopoese beobachten. Für die Expression von HOX-Genen sind Hormone wie Östrogen, Progesteron und Testosteron zuständig [21].

HOXB13 wurde als letztes der Homeobox-Gene 1996 von Zeltser et al. entdeckt [26]. Man fand in nachfolgenden Studien heraus, dass sich die Expression von HOXB13 bei erwachsenen Tieren auf einen sehr kleinen Bereich beschränkte und zwar auf das distale Kolon und die Prostata [27].

1.6 Die Missense-Mutation HOXB13 G84E

Man erkannte bereits früh, dass HOXB13 eine Rolle in der Prostataentwicklung spielt und dass Mutationen dieses Gens eine Umstrukturierung des Prostataepithels verursachen. HOXB13 ist wichtig für die Sekretproduktion und -zusammensetzung und wird in nahezu allen Prostatakarzinomen exprimiert [28]. 2003 erkannten Lange et al. erstmals in Kopplungsanalysen einen Zusammenhang zwischen PCa und Chromosom 17q, ohne den exakten Genort lokalisieren zu können [29]. Ewing et al. knüpften einige Jahre später an die Studien von Lange et al. an und identifizierten im chromosomalen Abschnitt 17q21-22 eine Suszeptibilitätsregion, die ein mögliches Hochrisiko-Gen für das Prostatakarzinom vermuten ließ. Man untersuchte daraufhin diese DNA-Region von 94 nicht miteinander verwandten familiär betroffenen Prostatakarzinompatienten sowie die DNA deren Angehörigen und fand in 4 Familien die Mutation namens HOXB13 G84E. Alle 18 getesteten Männer dieser Familien, die auch ein PCa aufwiesen, trugen diese Mutation (siehe Abbildung 2). In einer Ausweitung des Studienkollektivs bestätigte sich der Verdacht, das erste Hochrisikogen für die Entstehung eines PCa entdeckt zu haben [6].

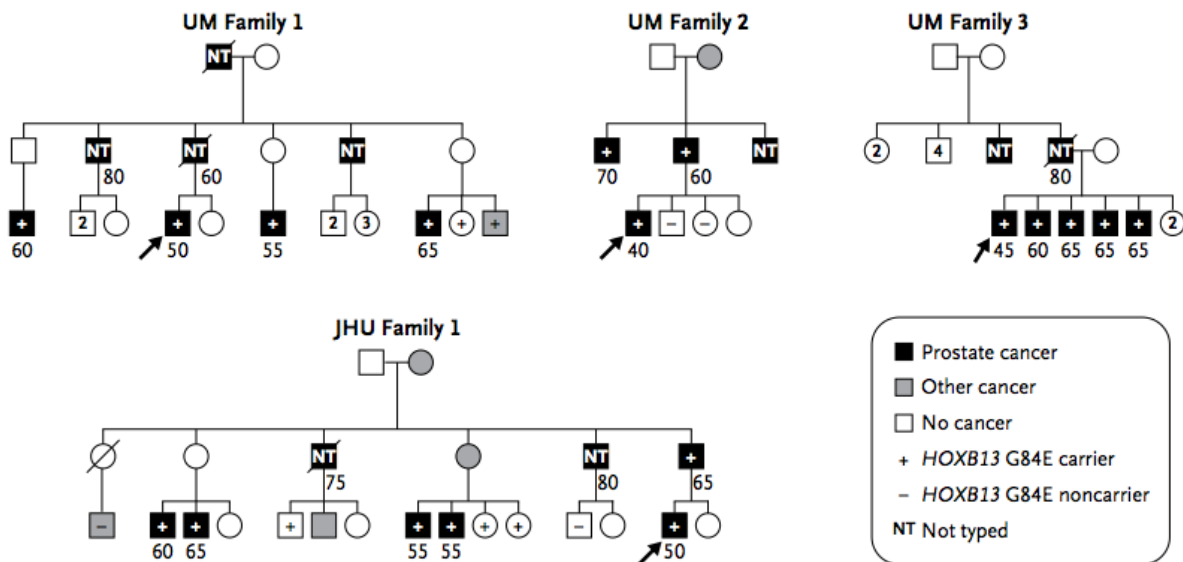


Abbildung 2: Stammbäume der vier initialen Patienten mit einer HOXB13-G84E-Mutation von Ewing et al. (2012) [6]

Man bezeichnet diese Mutation als Punktmutation, da es sich um den Austausch einer einzigen Base im kodierenden Bereich handelt. Bei HOXB13 G84E ist an der zweiten Stelle von Codon 84 die Base Guanin durch Adenin ersetzt (GGA→GAA). Dies führt dazu, dass nun das neue Basentriplett für eine andere Aminosäure kodiert, Glutaminsäure statt Glycin, was als Missense-Mutation bezeichnet wird (siehe Abbildung 3). Die dadurch verursachten Auswirkungen auf die Funktionalität der aus diesem DNA-Abschnitt resultierenden Proteine sowie die Beeinflussung von Transkriptionsfaktoren dieser Region sind noch unbekannt [6].

Chromosom 17

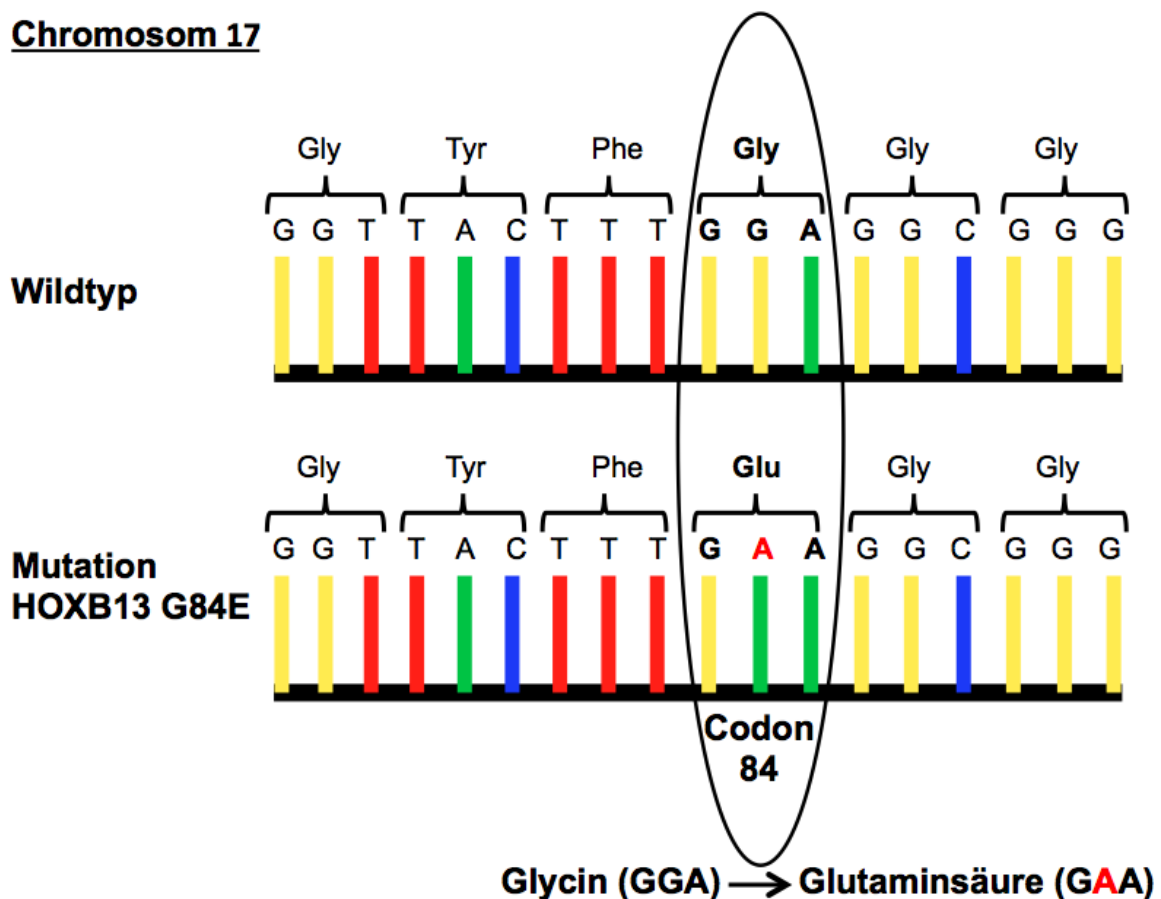


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Missense-Mutation HOXB13 G84E. Die Grafik wurde auf Basis folgender Quelle erstellt: Ewing et al. (2012) [6]

1.7 Klinische Präsentation von prostatakarzinomrelevanten Genvarianten und Suszeptibilitätsloci

Bereits 1956 beschrieben Morganti et al. das gehäufte Auftreten von Prostatakarzinomen in vereinzelt Familien und auch Woolf konnte diese Beobachtung 1960 bestätigen [30, 31]. Erst spätere Neuerungen und Erkenntnisse in der Molekularbiologie ermöglichten es jedoch, den dafür verantwortlichen DNA-Veränderungen nachzugehen. 1996 beschrieben Smith et al. eine vermeintliche Verknüpfung des hereditären Prostatakarzinoms mit einem Suszeptibilitäts-Ort auf Chromosom 1q24-25 und benannten es HPC1 (hereditary prostate cancer 1) [32]. Variationen in diesem genetischen Bereich kommen laut Gronberg et al. bei vererbaren Prostatakarzinomen vor und weisen folgende drei Charakteristika auf: aggressiveres PCa, vermehrt fortgeschrittene Tumorstadien sowie tendenziell ein

jüngeres Diagnosealter [33]. In einer Studie mit 772 Patienten konnte Xu dies teilweise belegen: Mutationen von HPC1 kommen gehäuft bei Patienten mit früh diagnostiziertem PCa (Diagnosealter <65 Jahre) vor und in Prostatakarzinomfamilien mit mehr als fünf betroffenen Angehörigen [34]. In nachfolgenden Studien konnten weitere Suszeptibilitätsloci lokalisiert werden, die mit vererbarem PCa in Verbindung gebracht wurden. So entdeckte man in Kopplungsanalysen das nahe von HPC1 gelegene HPC2 auf Chromosom 1q42.2-43 [35] und HPCX auf Chromosom Xq27-28 [36]. Letzteres korreliert nicht wie der Suszeptibilitätslocus HPC1 mit aggressiveren und fortgeschritteneren Tumoren, jedoch mit vermeintlich frühem Diagnosealter ≤65 Jahren und hereditärem PCa [36-38].

Berry et al. bewiesen mittels Kopplungsanalysen, dass nur schwache Beweise für die Korrelation von HPC1 und dem Auftreten von Prostatakarzinom existieren und eine Korrelation zu HPC2 völlig widerlegt werden kann [39].

Auch Kopplungsanalysen im Kollektiv des nationalen Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom“ wurden durchgeführt. Dabei konnte jedoch kein Genort mit hoher Relevanz hinsichtlich des Auftretens eines PCa nachgewiesen werden.

Neben der Mutation HOXB13 G84E, die als erste genetische Hochrisikovariante in Bezug auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms gilt, analysiert man in aktuellen Studien häufig vorkommende Sequenzvarianten von Prostatakarzinompatienten. Erst kürzlich wurden 23 neue Suszeptibilitätsloci entdeckt, nachdem über 200.000 SNPs (single nucleotide polymorphisms) genotypisiert wurden. Insgesamt sind bis dato über genomweite Studien 77 Suszeptibilitätsloci bekannt geworden, die zusammen eine deutliche Signifikanz bei der Entstehung eines PCa aufweisen [40]. Die Korrelation jedes einzelnen Suszeptibilitätslocus und dem Auftreten von PCa ist dabei jedoch verschwindend gering.

Insgesamt bekräftigen die genannten Resultate die These, dass das Prostatakarzinom eine sehr heterogene Erkrankung ist und mehrere genetische und umweltbedingte Einflüsse für dessen Ätiologie verantwortlich sind.

1.8 Fragestellung

Die Entdeckung des ersten Hochrisikogens HOXB13 G84E für die Entstehung eines Prostatakarzinoms im Jahr 2012 gibt Anlass, die seitdem erlangten Erkenntnisse in der vorliegenden Arbeit zusammenzuführen. In aktuellen Publikationen werden v.a. Studien beschrieben, die der Häufigkeitsverteilung von HOXB13-Mutationsträgern in weltweiten Kollektiven und deren klinischer Präsentation nachgehen. In anderen Studien kam man zu der Erkenntnis, dass die Mutation bei Prostatakarzinompatienten mit jungem Erkrankungsalter und positiver Familienanamnese signifikant häufiger vorkommt [6]. Die Arbeitsgruppe des nationalen Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom“ am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München konzentriert sich schwerpunkthaft auf Prostatakrebspatienten mit einer positiven Familienanamnese. Aufgrund seines langjährigen Bestehens weist die Datenbank ein mittlerweile sehr großes Patientenkollektiv auf und damit eine bedeutende Sammlung klinischer Daten und Befunde. Diese Eigenschaft bietet eine solide Grundlage sowie eine sehr gute Voraussetzung für die Analyse der Häufigkeitsverteilung des Risikogens HOXB13 G84E in einer deutschen Kohorte sowie deren Korrelation mit klinischen Parametern von Prostatakarzinompatienten. Dabei soll insbesondere der Frage nachgegangen werden, inwieweit die positive Familienanamnese und die Anzahl betroffener Angehöriger beeinflussende Faktoren sind. Es soll die Häufigkeit der Mutation bei Prostatakarzinompatienten, gesunden Probanden und Kontrollpersonen analysiert und verglichen werden. Des Weiteren soll der Frage nachgegangen werden, ob die Mutation einen Einfluss auf klinische Parameter hat und daraus resultierend auf das Überleben der Patienten. Die klinischen Parameter (PSA-Wert, TNM-Stadien, Diagnosealter und der Gleason-Score) sind hierbei zu beschreiben und zu analysieren. Der größte Teil der Prostatakarzinompatienten wird heutzutage durch eine radikale Prostatovesikulektomie therapiert. Daher wird diese Untergruppe des Kollektivs anhand des daraus resultierenden histopathologischen Tumor- und Lymphknotenstatus weitergehend untersucht. Mithilfe von Stammbäumen lassen sich die Häufigkeitsverteilung der Mutationsträger innerhalb der Familien in Bezug auf den Erkrankungsstatus (krank vs. gesund) gut darstellen und analysieren sowie hoffentlich neue Erkenntnisse hinsichtlich der Vererbbarkeit und Penetranz von HOXB13 G84E in der Bevölkerung gewinnen.

2 Material und Methoden

2.1 Das nationale Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“

1993 begann man an der Urologischen Klinik der Universität Ulm in Kooperation mit der Abteilung für Humangenetik durch Herrn Dr. T. Paiss, Daten von Patienten mit positiver Familienanamnese bezüglich Prostatakrebs zu sammeln. In den ersten sechs Jahren wurden ca. 100 Familien in das Projekt aufgenommen. Unter Leitung von Frau PD Dr. K. Herkommer werden diese Familien seit 1999 in einer Access-Datenbank verwaltet und gespeichert. Bundesweit werden seitdem Prostatakarzinompatienten unabhängig von ihrer Familienanamnese durch kooperierende Urologen in Kliniken, Rehakliniken und Arztpraxen rekrutiert.

Bis zum Wechsel von Frau PD Dr. K. Herkommer an die Urologische Klinik des Klinikums rechts der Isar der TU München wurden ca. 25.000 Familien in das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ aufgenommen. Seitdem wird der klinische Teil dieses Projektes von München aus geleitet, die Genetik wird weiterhin in Ulm unter Leitung von Frau PD Dr. C. Maier fortgeführt.

Die Datenbank beinhaltet bis dato knapp 37.000 Patienten aus 29.000 Familien, die mindestens einen Angehörigen mit Prostatakrebs aufweisen. Die Aufgabe dieses Projektes ist die Analyse genetischer Ursachen bei der Entstehung des PCa, die Aufarbeitung von Nachsorgedaten und die Betreuung der teilnehmenden Familien inklusive Beratung über z.B. Vorsorgeuntersuchung von anamnestisch gesunden Männern aus betroffenen Familien.

2.2 Kooperationspartner

ICPCG (International Consortium for Prostate Cancer Genetics)

Das internationale Konsortium ICPCG ist ein Zusammenschluss aus 21 Forschergruppen, die als gemeinsames Ziel die Identifizierung von Hochrisikogenen des Prostatakarzinoms verfolgen. Dieser Verbund wendet überwiegend stammbaumbasierte Analysemethoden an und verfügt über die weltweit größte Familiensammlung hereditärer Prostatakarzinompatienten. Auch die Urologische Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München und die Urologische Klinik der Universität Ulm sind seit 2001 Mitglieder des ICPCG. Sie sind

mit knapp 400 der insgesamt ca. 3.000 Familien dort vertreten. Bisher wurden durch alle Institutionen zusammen ca. 17.000 DNA-Proben bereitgestellt und analysiert.

PRACTICAL (Prostate Cancer Association Group to Investigate Cancer Associated Alterations in the Genome)

Ein weiterer Zusammenschluss von Forschungsgruppen ist das PRACTICAL. Im Gegensatz zum ICPCG ist dieses Konsortium auf die Durchführung von Fall-Kontroll-Studien fokussiert und basiert nicht primär auf dem Vorliegen einer positiven Familienanamnese. Die in genomweiten Assoziationsstudien identifizierten Keimbahnvarianten beeinflussen das Karzinomrisiko nur moderat, sodass diese für den Großteil der Patienten ohne Familienanamnese verantwortlich gemacht werden. Die Zusammenführung der Daten aus vielen Zentren soll hinreichend große Fall- und Kontroll-Kollektive ergeben, um eine zuverlässige Bewertung genetischer Risikoprofile erstellen zu können. Die Urologische Abteilung des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München sowie die Urologische Klinik der Universität Ulm sind beide Mitglied dieses Konsortiums seit dessen Gründung im Jahr 2007.

2.3 Studienkollektiv

Das Kollektiv vorliegender Arbeit umfasst Patienten, Probanden und Kontrollpersonen, die seit 1993 in das nationale Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ aufgenommen wurden und im Laufe dieser Zeit eine Blutprobe zur genetischen Untersuchung bereitgestellt haben. Dabei gelten folgende Definitionen:

- Patienten: Männer, bei denen ein PCa diagnostiziert wurde
- Probanden: Angehörige (Frauen oder anamnestisch gesunde Männer) einer Prostatakarzinom-Familie
- Kontrollen / Kontrollpersonen: Männer, die zum Zeitpunkt einer durchgeführten Vorsorgeuntersuchung (DRU und PSA-Wert-Bestimmung) keine Hinweise auf ein PCa zeigten und in deren Familie auch anamnestisch kein PCa bekannt ist

Die Blutproben der Patienten stammen zu einem Großteil von Familien mit vielen betroffenen Angehörigen sowie vollständig bekannter Familienanamnese. Aus diesen

Familien resultieren auch die Probanden-Blutproben. Alle Blutproben wurden auf die Missense-Mutation HOXB13 G84E getestet.

Der größte Teil des Patientenkollektivs wurde in Rehabilitationskliniken rekrutiert, jedoch auch von Urologen oder Krankenhausärzten, die beispielsweise auf Kongressen oder durch Anschreiben von dem Forschungsprojekt erfahren haben. Dies führt automatisch zu einer Selektion mit der Folge, dass in dem Kollektiv ein überdurchschnittlich hoher Anteil an Indexpatienten durch eine kurative Therapie (RPX, Radiatio) behandelt wurde.

Die Patienten werden von den Kooperationspartnern über das Forschungsprojekt aufgeklärt und erhalten einen Ersterhebungsfragebogen (siehe 2.3.1), den sie selbst ausfüllen. Um das PCa genauer zu klassifizieren, erfolgt nun die Anforderung der klinischen Daten der Erkrankung des Patienten anhand des KDB-Fragebogens (siehe 2.3.3). Zeigt sich außerdem ein familiäres PCa, so erhält er einen individualisierten Familienfragebogen, der dazu dient, einen Familienstammbaum zu erstellen und das Verwandtschaftsverhältnis zu evtl. weiteren betroffenen Angehörigen genau zu erfassen. Ist dies der Fall, werden über den Indexpatienten deren Adressen inklusive der Kontakterlaubnis angefordert.

Findet für genetische Untersuchungen eine Blutprobenanforderung von Patienten, Probanden oder Kontrollpersonen statt, muss dies entweder persönlich oder, da die meisten Personen weiter entfernt wohnen, telefonisch durch einen approbierten Arzt erfolgen. Die Studienteilnehmer erhalten dabei folgende Informationen:

- Überblick über das nationale Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“
- DNA-Extraktion und Testung auf genetische Faktoren/Mutationen, bei denen aktuell eine Korrelation zur Entstehung eines PCa vermutet wird
- Aufklärung über klinische Relevanz, Datenspeicherung (Pseudonymisierung), Einwilligungserklärung und genetische Probenanalyse durch Kooperationspartner an der Universitätsklinik Ulm
- Probandeninformation in schriftlicher Form
- Kurzinformationen für den Arzt (im Anschreiben an den Patienten enthalten)
- Logistik der Blutprobenbereitstellung (Versand und Rückversand der Monovetten sowie der Einwilligungserklärung)

Wird der Patient in der Urologischen Klinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München behandelt, findet die Rekrutierung, Aufklärung und Blutentnahme während seines stationären Krankenhausaufenthaltes dort statt.

Das Studienkollektiv vorliegender Arbeit umfasst 1452 Patienten, Probanden und Kontrollpersonen des nationalen Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom“, die seit 1993 in dieses aufgenommen wurden und im Laufe dieser Zeit eine Blutprobe zur genetischen Untersuchung bereitgestellt haben. Dabei stammen 1040 Blutproben von Patienten, 209 von Probanden (127 Männer, 82 Frauen) und 203 von männlichen Kontrollpersonen. Alle Blutproben wurden auf die Missense-Mutation HOXB13 G84E getestet.

2.3.1 Ersterhebungsfragebogen

Mit Hilfe des sogenannten Ersterhebungsfragebogens, der den Patienten in o.g. Einrichtungen überreicht wird, findet der Erstkontakt zu dem Forschungsprojekt statt. Auf diesem zweiseitigen Fragebogen werden folgende Daten erfragt:

- Kontaktdaten: Name, Adresse, Telefonnummer, Geburtsdatum
- Behandelnde Klinik
- Datum der Erstdiagnose
- Therapie des Prostatakarzinoms: Prostataentfernung nerverhaltend / nicht nerverhaltend, Strahlentherapie, Hormonentzug, Sonstiges
- Tumor- bzw. Familienanamnese: Verwandte mit Prostatakrebs oder anderen Krebserkrankungen, Angabe lebend / verstorben
- Familiendaten von Vater, Mutter und Geschwistern: Geburtsjahr, Angabe lebend / verstorben, Sterbejahr
- Nachkommen: ja / nein, Anzahl, Geschlecht
- Datenschutzerklärung

Abschließend muss der Ersterhebungsfragebogen von dem Studienteilnehmer unterschrieben werden. Er wird als Indexpatient bezeichnet und mit dieser Bezeichnung in der Datenbank gespeichert. Dadurch ist eine eindeutige Zuordnung des Verwandtschaftsverhältnisses der Angehörigen zu dem Indexpatienten möglich (z.B. Bruder, Vater, Onkel väterlicherseits etc.).

2.3.2 Struktur der Datenbank

Sobald ein neuer Studienteilnehmer in die Datenbank aufgenommen wurde, erfolgt die Klassifizierung aufgrund seiner gemachten Angaben. Access 4.0 wird als Computerprogramm für das Erstellen und die Strukturierung der Datenbank verwendet.

Jede neu aufgenommene Familie erhält einen Identifikationscode, die sogenannte Familien-ID. Die Zuordnung erfolgt in numerischer Reihenfolge und ist mittlerweile bei über 29.000 angekommen. Jede/r in die Datenbank neu aufgenommene Studienteilnehmer/in erhält einen Probandencode, der sich aus der Familien-ID und der Probanden-Nummer zusammensetzt, um den Angehörigen der Familie eindeutig zuordnen zu können. Ein Beispiel dazu: Familie Müller hat die Familien-ID 20123, Xaver Müller ist der Patient, der den Ersterhebungsbogen ausgefüllt hat und bei dem ein PCa bekannt ist. Er bekommt die Probandennummer 01. Somit ist sein eindeutiger Probandencode 20123-01. Weitere Angehörige in der Familie werden in numerischer Reihenfolge der Datenbank zugeteilt und zwar nach folgender Prioritätenordnung:

1. Angehörige mit Prostatakrebs
2. Angehörige mit anderem Tumorleiden
3. Eltern
4. Geschwister
5. weitere Verwandte

So erhält beispielsweise der Vater, bei dem ebenso ein PCa diagnostiziert wurde den Probandencode 20123-02, der an einem Bronchialkarzinom erkrankte Onkel die 20123-03, die gesunde Mutter die 20123-04 etc.

Diese Familien werden teilweise in weitere Gruppen eingeteilt und durch die Angabe eines Zusatzcodes (Familiencode) markiert, der identisch mit dem Status ist:

- sporadisch betroffen
- familiär betroffen
- hereditär betroffen

Handelt es sich um eine Familie, die besonders interessant oder wichtig für das Forschungsprojekt ist, so wird ein Familienstammbaum angefertigt. Dieser entsteht mit Hilfe des Computerprogramms Cyrillic 4.0 oder mit Microsoft Powerpoint 14.3.6. Drei Beispielstammbäume von Prostatakarzinompatienten sind in Abschnitt 1.3

abgebildet. Sie dienen der besseren Übersichtlichkeit gegenüber der prioritätsorientierten Reihenfolge der Access-Datenbank und lassen schnell die Verwandtschaftsverhältnisse innerhalb der Familie erkennen.

2.3.3 Klinische-Daten-Fragebogen

In dem Klinische-Daten-Fragebogen (KDB) werden die für die Klassifikation der Prostatakreberkrankung wichtigen Daten erfasst. Dieser ist doppelseitig angelegt, wobei die erste Seite von dem Patienten auszufüllen ist und die Rückseite von dessen Urologen. Von dem Patienten wird Folgendes erfragt:

- Haben Sie Kinder? Anzahl Töchter / Söhne?
- Wodurch wurde der Prostatakrebs bei Ihnen diagnostiziert?
- Wie viele unauffällige Vorsorgeuntersuchungen wurden vor der Entdeckung des Prostatakrebses durchgeführt?
- Sind in Ihrer Familie abgesehen von Ihnen selbst weitere Angehörige an Prostatakrebs erkrankt?
- Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung
- PSA-Wert der letzten Nachsorgeuntersuchung
- Wird / Wurde bei Ihnen eine Bestrahlung im Zusammenhang mit dem Prostatakrebs durchgeführt?
- Wird / wurde bei Ihnen eine Hormontherapie durchgeführt?
- Werden / Wurden sonstige Behandlungen in Zusammenhang mit dem Prostatakrebs durchgeführt?

Von dem behandelnden Urologen werden folgende Daten seines Patienten erfragt:

- PSA-Wert bei Diagnose
- Digitorektaler Befund bei Diagnose: unauffällig / suspekt
- Transrektaler Sonographie-Befund: unauffällig / suspekt
- Diagnose durch: Biopsie / TURP
- Biopsie-Befund
- Histologie der Biopsie: Grading, Gleason-Score, cT-Stadium
- Behandlung des PCa inklusive Datumsangabe

- Histologie des Resektionspräparates: pTNM-Klassifikation, Gleason-Score, Grading, R-Klassifikation (Residualtumor)
- PSA-Werte seit Therapiebeginn
- Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung sowie des Befundes

2.3.4 DNA-Extraktion aus Vollblut und Genanalyse

Die EDTA-Blutproben (Vollblut) der Patienten, Probanden oder Kontrollpersonen wurden gekühlt und anschließend pseudonymisiert an die Urologische Klinik der Universität Ulm gesendet. Dort erfolgte die DNA-Extraktion aus den Leukozyten und die genetische Analyse und Testung auf die Mutation HOXB13 G84E unter Leitung von Frau PD Dr. C. Maier.

2.3.5 Nachsorgefragebogen

Einmal jährlich erhalten die in der Datenbank gespeicherten Prostatakarzinompatienten einen Nachsorgefragebogen. Dieser ist, wie der Name bereits sagt, ausgerichtet auf Daten und Befunde der Nachsorgeuntersuchungen nach erfolgter Therapie:

- Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung
- PSA-Wert der letzten Nachsorgeuntersuchung
- Nachsorge derzeit / seit Behandlung: Bestrahlung, Hormontherapie, Sonstiges
- Begleiterkrankungen

Außerdem wird erfragt, ob in den letzten zwei Jahren ein Verwandter der Familie neu an einem PCa oder einem anderem Tumor erkrankt ist, was wichtig für die Einteilung in sporadisches, familiäres und hereditäres Prostatakarzinom ist und evtl. eine Statusänderung der Familie nach sich zieht.

2.4 Diagnoseparameter

Durch die Datengewinnung anhand der oben genannten Fragebögen werden folgende klinische Diagnoseparameter erfasst bzw. von dem Computerprogramm berechnet. Die Stadienbestimmung des Tumors erfolgt dabei nach der TNM-Klassifikation der UICC (siehe 2.6):

- Alter bei Diagnose
- PSA-Wert bei Diagnose
- cT-Stadium (klinisches Tumorstadium anhand des Biopsiepräparates)
- cGleason (klinischer Gleason-Score anhand des Biopsiepräparates)
- M-Stadium (durch bildgebende Verfahren erkennbare Metastasen)
- Statusbestimmung: sporadisch, familiär, hereditär
- Anzahl betroffener Angehöriger

2.5 Parameter nach radikaler Prostatektomie

Sofern das PCa des Patienten durch eine radikale Prostatektomie inklusive pelviner Lymphknotenresektion therapiert wurde, erfolgt anschließend die histopathologische Untersuchung des Resektionspräparates. Somit wird nun die klinische Stadienbestimmung durch die pathologische Stadienbestimmung erweitert:

- pT-Stadium (pathologisches Tumorstadium)
- pN-Stadium (Lymphknotenmetastasen)
- pGleason (pathologischer Gleason-Score)

Diese Einteilung dient v.a. der Klassifikation der Aggressivität des Tumors und der Entscheidung über eine anschließende Nachbehandlung des Patienten (Hormonentzug, Bestrahlung etc.). Sie hilft außerdem, die Prognose des Patienten abzuschätzen.

2.6 TNM-Klassifikation und Gleason-Score

Die TNM-Klassifikation dient der Einteilung von Tumoren und ist letzten Endes für die Therapieentscheidung, Prognoseabschätzung und als Grundlage für Studien

unabdingbar. Da verschiedene Tumoren ein unterschiedliches Wachstumsverhalten aufweisen, ist es verständlich, dass auch die Kategorisierung tumorspezifisch ist. Das Prostatakarzinom wird durch die TNM-Klassifikation nach UICC von 2011 beschrieben. Dabei stehen die Abkürzungen (T, N, M) für das Tumor-Stadium, welches die Größe und die regionale Ausdehnung des Tumors beschreibt, das N-Stadium, welches regionale Lymphknotenmetastasen (engl.: „nodes“) des kleinen Beckens unterhalb der Aufteilung der Beinarterien (Aa. Iliacae communes) berücksichtigt und das M-Stadium, welches Metastasen bzw. Fernmetastasen bewertet. Die Untergruppierung wird im Folgenden erklärt:

T-Stadium:

Das Tumor(T)-Stadium wird *lege artis* sowie auch in der vorliegenden Arbeit nochmals unterteilt in ein klinisches (cT) und ein pathologisches (pT) T-Stadium (siehe 2.4 und 2.5). Dabei resultiert Ersteres aus der Biopsie und Letzteres aus dem histopathologischen Präparat nach radikaler Prostatektomie. Die Einteilung ist wie folgt:

Tx: Keine Aussage über den Primärtumor möglich

T1: Tumor weder durch bildgebende Verfahren sichtbar, noch digitorektal tastbar

- T1a: weniger als 5% Befall
- T1b: mehr als 5% Befall
- T1c: Diagnose des Tumors durch Feinnadelbiopsie aufgrund eines auffälligen PSA-Wertes

T2: Der Tumor ist organbegrenzt und nicht kapselüberschreitend

- T2a: $\leq 50\%$ eines Lappens befallen
- T2b: $> 50\%$ eines Lappens befallen
- T2c: Beide Lappen mit Tumorgewebe befallen

T3: Der Tumor ist organüberschreitend und kapseldurchbrechend

- T3a: extrakapsuläre Ausbreitung ohne Infiltration der Samenblasen
- T3b: extrakapsuläre Ausbreitung mit Infiltration der Samenblasen

T4: Der Tumor sitzt fest fixiert und hat Nachbarstrukturen infiltriert

N-Stadium:

- Nx: Keine Aussage über Lymphknotenmetastasen möglich
- N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1: Lymphknotenmetastasen vorhanden

M-Stadium:

- M0: Keine Fernmetastasen nachweisbar durch v.a. bildgebende Verfahren
- M1: Fernmetastasen vorhanden

Gleason-Score

Der Gleason-Score wurde 1966 von Donald Gleason entwickelt und nach internationaler Anerkennung zur histologischen Klassifizierung des Prostatagewebes eingeführt. Der Differenzierungsgrad wird dabei anhand histologisch-struktureller Kriterien sowie durch die Drüsenmorphologie bestimmt (siehe Abbildung 4). Früher setzte sich der Gleason-Score aus der Summe des häufigsten und des zweithäufigsten Musters zusammen. Ist das aggressivere Muster seltener, so lautet die korrekte Bezeichnung z.B.: Gleason-Score 3+4=7a. Ist das aggressivere Muster häufiger, lautet die korrekte Bezeichnung z.B.: Gleason-Score 4+3=7b. 2005 wurde der Gleason-Score durch die International Society of Urological Pathology (ISUP) angepasst. In dem daraus resultierenden modifizierten Gleason-Score wird nun zusätzlich ein drittes Muster gewertet, also das am häufigsten vorkommende, das zweithäufigste und das aggressivste Gewebemuster. Der Gleason-Score bezeichnet in der Kurzschreibweise der Stanzbiopsie dann nur den häufigsten und den aggressivsten Grad, der zweithäufigste wird weggelassen. Im Prostatektomiepräparat werden alle vorhandenen Muster festgehalten und das aggressivste zusätzlich notiert [41].

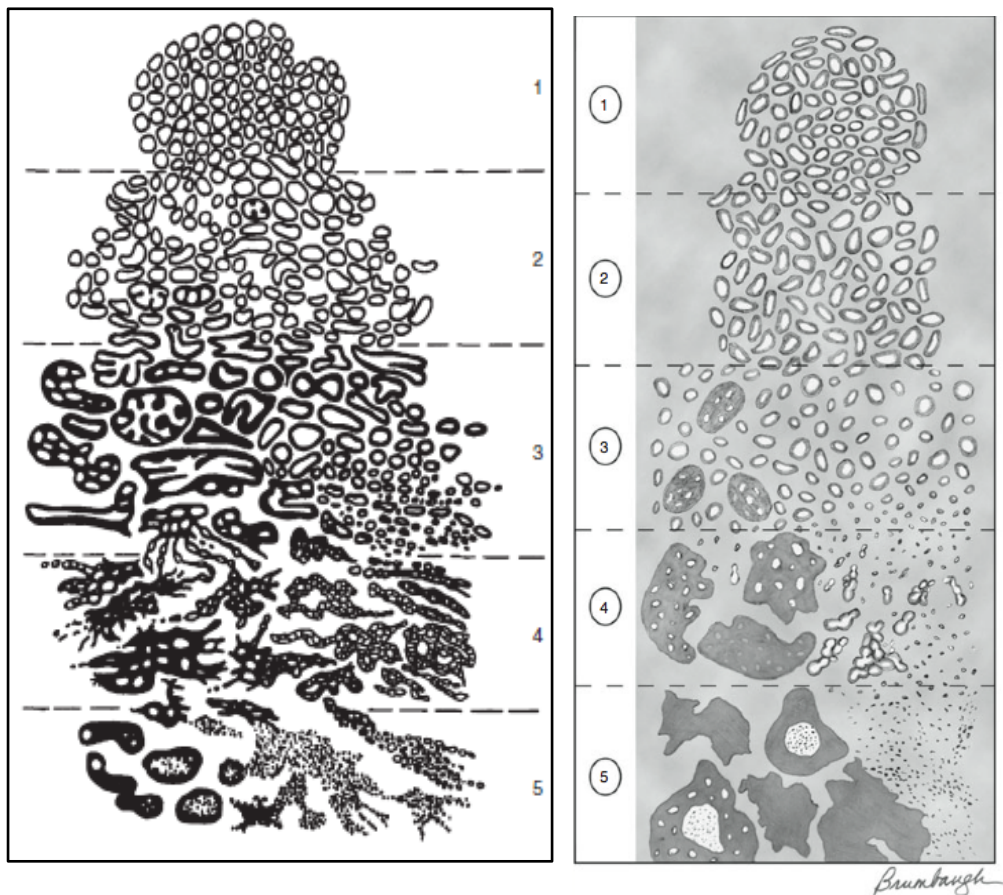


Abbildung 4: Illustration von Donald Floyd Gleason von 1992 (links) im Vergleich zur schematischen Darstellung zur Beurteilung des modifizierten Gleason-Scores der ISUP von 2005 (rechts)

2.7 Überlebensdaten

Patienten werden in der Datenbank ab ihrem Aufnahmezeitpunkt bzw. Diagnosedatum bis zu ihrem Tod geführt. Dadurch lässt sich mittels Kaplan-Meier-Kurven deren Überleben sowie Überlebensraten statistisch berechnen. In der vorliegenden Arbeit werden dabei nur Patienten berücksichtigt, die durch eine radikale Prostatovesikulektomie behandelt wurden. Dadurch ist die Fehlerquote geringer, die durch unterschiedliche Therapien verursacht werden könnte. Das Überleben wird in der vorliegenden Arbeit in zwei Bereiche unterteilt: das Gesamtüberleben bzw. die Gesamtüberlebensrate und das progressfreie bzw. die progressfreie Überlebensrate. Das Gesamtüberleben definiert die Zeitspanne ab dem Diagnosedatum des Patienten bis zu dessen Tod. Im Gegensatz dazu beschreibt das progressfreie Überleben den Zeitraum ab der Operation (RPX) bis

zum Beginn eines biochemischen Progresses, definiert durch einen Anstieg des PSA-Wertes über 0,2 ng/ml.

2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde in Ulm am Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie unter der Leitung von Frau Prof. M. Kron durchgeführt.

Zur Überprüfung der Häufigkeitsverteilungen und zur Testung der Unabhängigkeit der im Gesamtkollektiv sowie im Teilkollektiv der prostatektomierten Patienten bei Mutationsträgern und Wildtypen verwendeten Testprüfgrößen wurden der Chi-Quadrat-Test und der Fisher's-Exact-Test verwendet. Dabei wurde der Chi-Quadrat-Test für größere Kollektive verwendet und der Fisher's-Exact-Test vermehrt für kleinere Teilkollektive mit $n < 5$. Das Niveau der Ergebnisse wird mittels p-Werten angegeben.

Bei dem Vergleich des Erkrankungsalters und des PSA-Wertes bei Erstdiagnose von Mutationsträgern und Wildtypen wurde neben der Angabe des Wertebereiches der Medianwert berechnet. Zur Analyse der Verteilungen der zwei Gruppen (Mutationsträger und Wildtypen) wurde der Wilcoxon-Two-Sample-Test angewendet.

Um die Wahrscheinlichkeiten von progressfreiem Überleben und Gesamtüberleben zu berechnen, wurde die Funktion nach Kaplan-Meier verwendet und diese auch anhand von Kaplan-Meier-Kurven graphisch dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Häufigkeit der Mutation HOXB13 G84E im Gesamtkollektiv

Das Studienkollektiv bzw. das Gesamtkollektiv vorliegender Arbeit umfasst 1452 Personen, die seit 1993 in das nationale Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ aufgenommen wurden und eine Blutprobe zur genetischen Untersuchung bereitgestellt haben. Alle Blutproben wurden auf die Missense-Mutation HOXB13 G84E getestet. Das Studienkollektiv ist unterteilt in drei Untergruppen mit folgender Aufteilung und Anzahl an Personen: 1040 Patienten, 209 Probanden (127 Männer, 82 Frauen) und 203 Kontrollpersonen. Die Patienten stellen folglich mit 71,6% die größte Gruppe dar. In dem Gesamtkollektiv aus 1452 Personen sind 32 Männer als Mutationsträger identifiziert worden (siehe Tabelle 1 und Abbildung 5). Unter den 1040 Patienten befinden sich 30 Mutationsträger (2,9%). Von den 209 Probanden wurde 1 Mann (0,5%) positiv auf die Mutation getestet. Dieser war zum Zeitpunkt der Blutprobenanforderung (03/2013) 52 Jahre alt und wies in einer durchgeführten Vorsorgeuntersuchung keine Anzeichen einer Prostatakarzinomerkrankung auf. Bei den 82 weiblichen Probanden wurde keine einzige Mutationsträgerin festgestellt. Unter den 127 männlichen Kontrollpersonen, die sich alle einer Vorsorgeuntersuchung inkl. DRU und PSA-Wertbestimmung unterzogen haben und in deren Familien keine bekannten PCa-Fälle bekannt sind, ist 1 Mutationsträger (0,8%) identifiziert worden. Somit sind insgesamt unter den 203 weiblichen und männlichen Kontrollpersonen 0,5% Mutationsträger detektiert worden.

Bis zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes mit den männlichen Kontrollpersonen und Probanden wurde bei keinem ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Der PSA-Wert der genannten Kontrollperson mit Mutation war jedoch grenzwertig erhöht (3,5 ng/ml im Jahr 2001 im Alter von 44 Jahren); die DRU war unauffällig. Aufgrund seiner Adressänderung konnte diese Kontrollperson nicht weiter kontaktiert werden und aus diesem Grund gibt es keine aktuellen Daten über seinen Gesundheitszustand.

Am höchsten ist mit 2,9% der Anteil an Mutationsträgern im Teilkollektiv der Prostatakarzinompatienten gegenüber 0,5% bei den Probanden und 0,5% bei den Kontrollpersonen.

Tabelle 1: Die Mutation HOXB13 G84E im Studienkollektiv: aufgeteilt nach Patienten, Probanden und Kontrollpersonen

	Mutation n=32 (2.3 %) % (n)	Wildtyp n=1420 (97.7%) % (n)	Summe n=1452 (100%) % (n)
Patienten	2.9 (30)	97.1 (1010)	71.6 (1040)
Probanden	0.5 (1)	99.5 (208)	14.4 (209)
Kontrollen	0.5 (1)	99.5 (202)	14.0 (203)

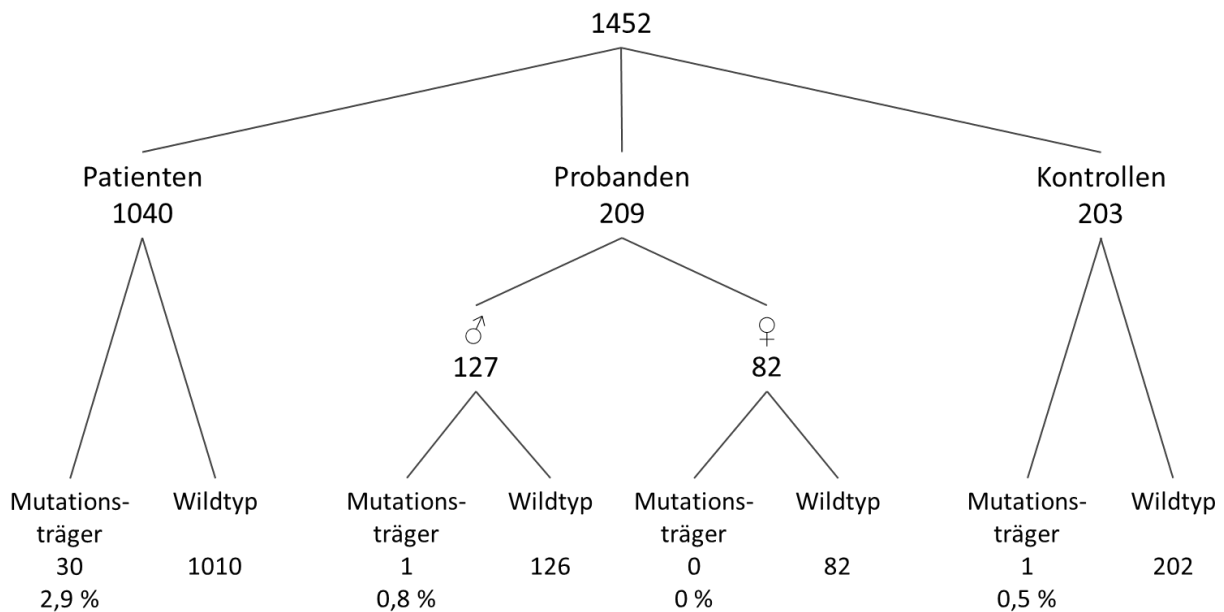


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Studienkollektivs sowie der Aufteilung in die Subgruppen (Patienten, Probanden, Kontrollen / Kontrollpersonen) und der Unterteilung in Mutationsträger und Wildtypen. Die Zahlen entsprechen der Anzahl der Personen und dem jeweiligen Prozentsatz.

3.2 Häufigkeit von HOXB13 G84E im Patientenkollektiv

Das Kollektiv der 1040 Patienten ist nach dem Status der prostatakarzinomspezifischen Familienanamnese in sporadisch, familiär und hereditär unterteilt. Von diesen Patienten sind 31,4% sporadisch betroffen, 38,8% familiär und 29,7% hereditär (siehe Tabelle 2). Somit sind alle drei Gruppen des vorliegenden Kollektivs in etwa gleich groß. Der Anteil der Patienten mit positiver Familienanamnese (= Summe der familiär und hereditär betroffenen Patienten) liegt folglich bei 68,5%. Von den 30 Mutationsträgern haben 20% ein sporadisches, 30% ein familiäres und 50% ein hereditäres Prostatakarzinom. Somit kommen 80% der Mutationen, entsprechend 24 Patienten, bei Patienten mit positiver Familienanamnese vor.

Tabelle 2: Häufigkeit der HOXB13-G84E-Mutation in Abhängigkeit von dem Status

Status	Mutation n=30 (2.9%) % (n)	Wildtyp n=1010 (97.1%) % (n)	p-Wert*	Summe n=1040 (100%) % (n)
sporadisch	1.8 (6)	98.1 (321)		31.4 (327)
familiär	2.2 (9)	97.8 (395)	0.05	38.8 (404)
hereditär	4.9 (15)	95.1 (294)		29.7 (309)

*Chi-Quadrat-Test

Betrachtet man die Häufigkeit der Mutationsträger innerhalb der drei Gruppen, so zeigt sich prozentual gesehen ein deutlich höherer Anteil bei den familiär und hereditär betroffenen (2,2% bzw. 4,9%), verglichen mit 1,8% bei den sporadisch betroffenen Patienten (siehe Abbildung 6).

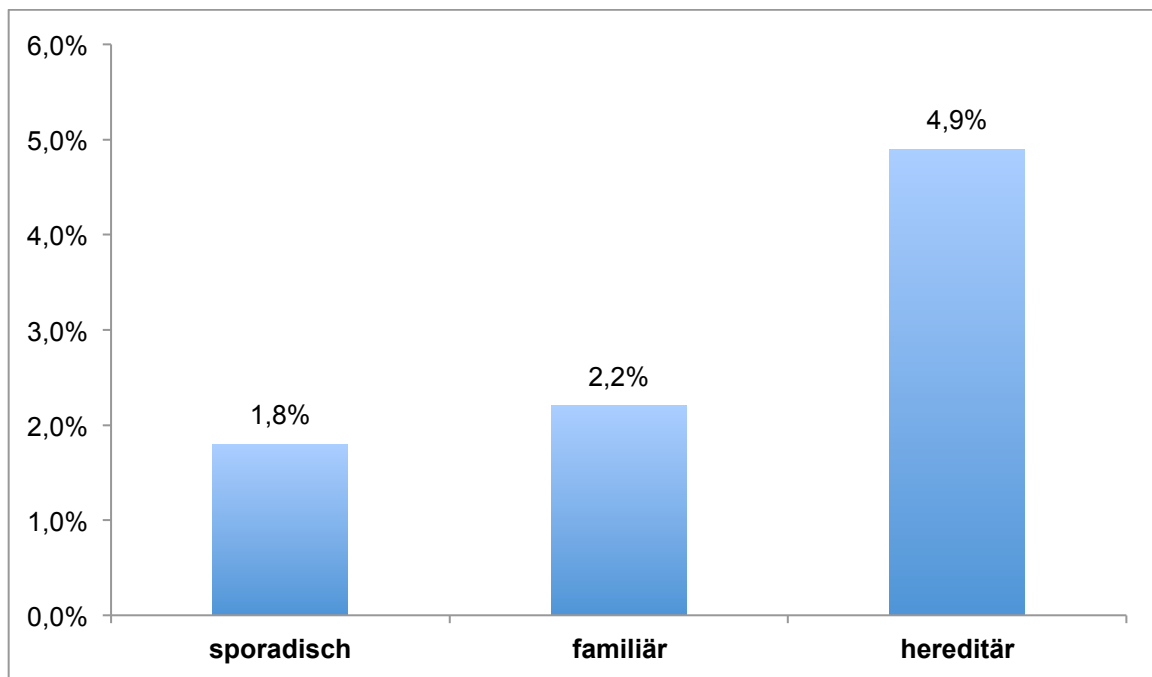


Abbildung 6: Häufigkeit der Mutationsträger innerhalb der sporadischen, familiären und hereditären Gruppe

Der Anteil an Mutationsträgern korreliert nicht nur mit dem Status, sondern steigt mit der Anzahl betroffener Angehöriger pro Familie (siehe Tabelle 3). 67% der Mutationsträger stammen aus Familien mit mindestens 3 betroffenen Angehörigen. Im Vergleich dazu ist der Anteil von Wildtypen in Familien mit 3 oder mehr betroffenen Angehörigen geringer (40.6%). 5,5% beträgt der Anteil an Mutationsträgern in Familien mit mindestens 4 betroffenen Angehörigen.

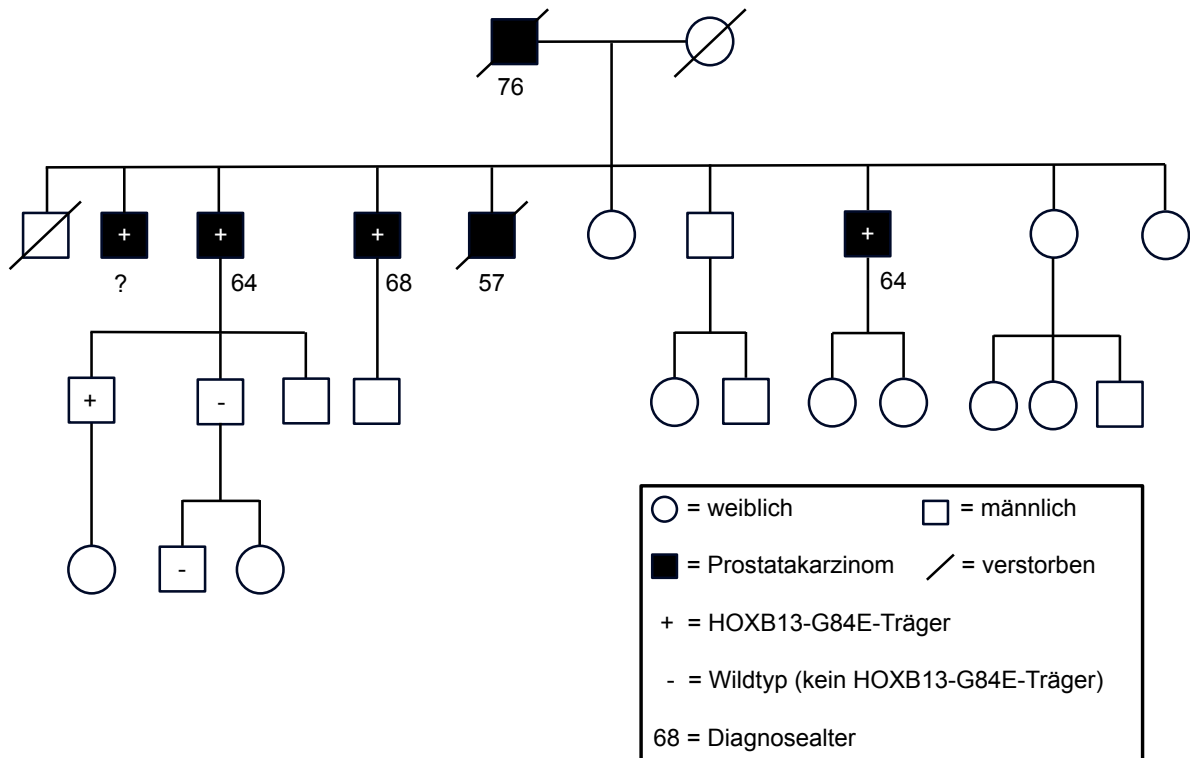
Tabelle 3: Anzahl an Prostatakarzinomfällen pro Familie

Anzahl PCa pro Familie	Mutation n=30 (2.9%) % (n)	Wildtyp n=1010 (97.1%) % (n)	p-Wert*	Summe n=1040 (100%) % (n)
1	20 (6)	31.8 (321)		31.4 (327)
2	13.3 (4)	27.6 (279)	0.03	27.2 (283)
3	26.7 (8)	20.0 (202)		20.2 (210)
≥4	40.0 (12)	20.6 (208)		21.2 (220)

*Chi-Quadrat-Test

PCa = Prostatakarzinom

Die 24 Mutationsträger unter den Patienten mit positiver Familienanamnese verteilen sich auf 14 Familien, von denen eine Familie besonders auffällig ist (siehe Beispielstammbaum 1). In dieser sind insgesamt 6 Prostatakarzinomfälle bekannt, von denen alle 4 getesteten auch Mutationsträger sind. In der Generation des Indexpatienten wurde von insgesamt 7 Männern (Indexpatient und 6 Brüder) bei nur 2 Männern kein PCa diagnostiziert. Einer der Brüder konnte nicht auf die Mutation getestet werden, da er zuvor im Alter von 79 Jahren verstorben ist, ohne dass bei ihm je ein PCa festgestellt wurde. Bei dem anderen Bruder kann man ein PCa nicht sicher ausschließen, da von Seiten der Familie kein Kontakt zu ihm besteht. Aufgrund der kontinuierlichen Studienteilnahme und der großartigen Mitarbeit bei der Blutprobenbereitstellung konnten drei Generationen dieser Familie auf die Mutation getestet werden. Der Jüngste ist 20 Jahre alt und bisher zusammen mit seinem 52jährigen Vater, der kein PCa hat, die einzigen dieser Familie, bei denen keine Mutation festgestellt wurde. Diese Beispielfamilie ist ein Indiz dafür, dass die Mutationsrate in selektierten Familien sehr hoch ist und in diesen mit einer enorm hohen Erkrankungswahrscheinlichkeit korreliert.



Beispielstammbaum 1: hereditäre Prostatakarzinomfamilie mit einer hohen Rate an Mutationsträgern und Prostatakarzinomfällen

Diese Erkenntnisse werden auch in Tabelle 4 nochmals verdeutlicht. 31 männliche Probanden und Patienten wurden in diesen Familien getestet. 25 (80,6%) davon sind Mutationsträger. Bei 24 (96%) von ihnen wurde bereits ein PCa diagnostiziert und nur 1 Mann (4%) ist Mutationsträger, gesund, jedoch erst 52 Jahre alt. Unter den 6 (19,4%) Wildtypen sind 5 (83,3%) gesund und nur bei 1 Mann (16,7%) wurde die Diagnose PCa gestellt. Zusammengefasst ist in den Familien, in denen Mutationsträger vorkommen, unter den 31 getesteten Männern nur 1 Studienteilnehmer bekannt, der an einem PCa erkrankt ist ohne Mutationsträger zu sein. Dem gegenüber stehen 24 Mutationsträger mit bekanntem PCa.

Tabelle 4: Verteilung von Mutationsträgern und Wildtypen in HOXB13-G84E-Familien bei Prostatakarzinompatienten und gesunden Angehörigen

Familie	getestet	PCa + Mutation	gesund + Mutation	PCa + WT	gesund + WT	PCa insgesamt
A	3	2	0	0	1	4
B	1	1	0	0	0	3
C	2	1	0	0	1	4
D	3	2	0	1	0	6
E	7	4	1	0	2	6
F	2	2	0	0	0	3
G	3	2	0	1	0	3
H	2	2	0	0	0	2
I	1	1	0	0	0	4
J	3	2	0	0	1	8
K	1	1	0	0	0	2
L	2	2	0	0	0	3
M	1	1	0	0	0	2
N	1	1	unbek.	unbek.	unbek.	unbek.
Summe	32	24	1	2	5	50

PCa = Prostatakarzinom

WT = Wildtyp (keine HOXB13-G84E-Mutation)

3.3 Klinische Präsentation von HOXB13 G84E im Patientenkollektiv

Hinsichtlich des PSA-Wertes zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (siehe Tabelle 5) zeigt sich ein höherer Median-Wert bei den Mutationsträgern (12,2 ng/ml) als bei den Wildtypen (9,1 ng/ml). Bei den Mutationsträgern liegt der Anteil der Patienten mit PSA-Werten über 10 ng/ml bei ca. 58%, bei den Wildtypen bei ca. 46%.

Tabelle 5: PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose des Prostatakarzinoms

PSA bei Diagnose in ng/ml	Mutation n=26 (3.0%) % (n)	Wildtyp n=832 (97.0%) % (n)	p-Wert*	Summe n=858 (100%) % (n)
≤4	7.7 (2)	8.9 (74)		8.9 (76)
>4≤10	34.6 (9)	45.3 (377)		45.0 (386)
>10≤20	34.6 (9)	27.3 (227)	0.40	27.5 (236)
>20	23.1 (6)	18.5 (154)		18.6 (160)
Medianwert	12.2	9.1		9.2
Wertebereich	2.2-66	0.16 - 2750		0.16 - 2750

*Wilcoxon-Two-Sample-Test

PSA = Prostataspezifisches Antigen

Zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose Prostatakarzinom wird eine Stanzbiopsie der Prostata durchgeführt. Der daraus histopathologisch bestimmte klinische Gleason-Score (cGleason) leitet sich vom Differenzierungsgrad des Tumors ab und gibt Hinweise auf das Wachstumsverhalten des Tumors. In den Vergleichsgruppen zeigen sich nur geringfügige Unterschiede bei den Gleason-Scores 2 bis 7b. Mutationsträger weisen jedoch einen höheren Anteil an Gleason-Scores zwischen 8-10 auf (20,8%), der Anteil der Wildtypen machte hier nur 13,7% aus (siehe Tabelle 6). Somit weisen Mutationsträger in der Stanzbiopsie tendenziell mehr schlechtdifferenzierte Tumore auf als Wildtypen.

Tabelle 6: Klinischer Gleason-Score der Stanzbiopsie

cGleason	Mutation n=24 (3.2%) % (n)	Wildtyp n=724 (96.8%) % (n)	p-Wert*	Summe n=748 (100%) % (n)
2-6	54.2 (13)	57.2 (414)		57.1 (427)
7a	12.5 (3)	15.6 (113)	0.77	15.5 (116)
7b	12.5 (3)	13.5 (98)		13.5 (101)
8-10	20.8 (5)	13.7 (99)		13.9 (104)

*Fisher's-Exact-Test

cGleason = klinischer (clinical) Gleason-Score

Das mittlere Erkrankungsalter beim Prostatakarzinom liegt heutzutage in Deutschland bei 70 Jahren [1]. Im vorliegenden Kollektiv zeigt sich hinsichtlich dieses Parameters nur ein geringfügiger Unterschied (siehe Tabelle 7). Mutationsträger erkranken laut dem hier berechneten Medianwert (64,7 Jahre) 1,1 Jahre später als Patienten, die keine Mutation im Bereich von HOXB13 G84E aufweisen (63,6 Jahre).

Tabelle 7: Alter bei Diagnose

Alter bei Diagnose	Mutation, n=30	Wildtyp, n=1009	Summe, n=1039
Medianwert	64.7	63.6	63.7
Wertebereich	46.4-76.8	42.1-89.7	42.1-89.7

3.4 Klinische Präsentation von HOXB13 G84E im Kollektiv der Patienten nach radikaler Prostatektomie

Von den 1040 Patienten haben sich 864 (83%) einer radikalen Prostatovesikulektomie (RPX) unterzogen. Die hier im gesamtdeutschen Vergleich hohe Prozentzahl an Patienten mit dieser Therapieoption entsteht durch die Selektion des Studienkollektivs. Der Großteil der Patienten wurde in Rehabilitationskliniken rekrutiert, in die überwiegend Patienten nach RPX aufgenommen werden. Patienten, die eine andere Behandlung erhielten, wurden somit seltener und mit geringerer Wahrscheinlichkeit rekrutiert und sind aus diesem Grund anteilmäßig in diesem Studienkollektiv geringer vertreten (siehe Tabelle 8).

Hinsichtlich des Tumorstadiums (pT) ist ein organüberschreitender Tumor (\geq pT3) bei den Mutationsträgern häufiger (57,7%) als bei den Wildtypen (41,7%). Bei den Mutationsträgern ist die Rate an pT4-Tumoren (15,4%) etwa dreimal höher als die Rate an pT4-Tumoren bei Wildtypen (4,9%).

Kein Unterschied ist beim Lymphknotenstatus (pN) zu erkennen. Hier liegt der Anteil an Lymphknotenmetastasen in beiden Gruppen bei etwa 12%.

Beim pathologischen Gleason-Score (pGleason) erkennt man eine noch deutlichere Tendenz wie bereits beim klinischen Gleason-Score. So wurde bei Mutationsträgern häufiger ein Gleason-Score 7b (21,7%) und 8-10 (21,7%) diagnostiziert als in der entsprechenden Vergleichsgruppe (14,9% bzw. 15,3%).

Der PSA-Wert bei Erstdiagnose ist auch hier in der Gruppe der Mutationsträger höher (Median-Wert 12,7 ng/dl) gegenüber der Wildtyp-Gruppe (9,0 ng/ml) mit einem ebenfalls höheren Anteil an PSA-Werten >10 (62,5% vs. 44%).

Beim Diagnosealter zeichnen sich nur geringfügige Unterschiede ab. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei den Mutationsträgern bei 64 Jahren und bei den Wildtypen bei 63,1 Jahren.

Bei der Sterbeursache fällt auf, dass unter den Mutationsträgern bis Datenerfassungsschluss nur wenige (3) Patienten verstorben sind. Aus diesem Grund lässt sich diese Gruppe hinsichtlich des Gesamtüberlebens nur schwer beurteilen. Auffällig ist, dass unter den Wildtypen ein überdurchschnittlich hoher Anteil, verglichen mit heutzutage in Deutschland gültigen Werten, an einem PCa verstorben ist (42,6%).

Tabelle 8: Kollektiv aus Patienten, die mittels radikaler Prostatektomie behandelt wurden

Parameter	Mutation % (n)	Wildtyp % (n)	p-Wert	Summe % (n)
pT-Stadium	n=26 (3.0%)	n=838 (97.0%)	Fisher`s exact test	n=864 (100%)
≤ pT2	42.3 (11)	58.4 (489)		57.9 (500)
pT3	42.3 (11)	36.8 (308)	0.05	36.9 (319)
pT4	15.4 (4)	4.9 (41)		5.2 (45)
pN-Stadium	n=26 (3.1%)	n=810 (96.9%)	Fisher`s exact test	n=836 (100%)
pN0	88.5 (23)	87.9 (712)	1.00	87.9 (735)
pN1	11.5 (3)	12.1 (98)		12.1 (101)
pGleason	n=23 (3.5%)	n=639 (96.5%)	Fisher`s exact test	n=662 (100%)
2-6	43.5 (10)	45.2 (289)		45.2 (299)
7a	13.0 (3)	24.6 (157)	0.42	24.2 (160)
7b	21.7 (5)	14.9 (95)		15.1 (100)
8-10	21.7 (5)	15.3 (98)		15.6 (103)
PSA bei Diagnose in ng/ml	n=24 (3.1%)	n=749 (96.9%)	Wilcoxon two sample test	n=773 (100%)
≤ 4	8.3 (2)	9.1 (68)		9.1 (70)
> 4 ≤ 10	29.2 (7)	46.9 (351)	0.24	46.3 (358)
> 10 ≤ 20	37.5 (9)	28.0 (210)		28.3 (219)

> 20	25.0 (6)	16.0 (120)		16.3 (126)
Medianwert	12.7	9.0		9.0
Wertebereich	2.2-66	0.16-210		0.16-210
Diagnosealter	n=26 (3.0%)	n=838 (97.0%)	Wilcoxon two sample test	n=864 (100%)
≤ 55	7.7 (2)	10.4 (87)		10.3 (89)
> 55 ≤ 65	53.8 (14)	50.8 (426)	0.22	50.9 (440)
> 65	38.5 (10)	38.8 (325)		38.8 (335)
Medianwert	64.0	63.1		63.1
Wertebereich	46.3-76.8	42-79.5		42-79.5
Sterbeursache	n=3 (2.3%)	n=129 (97.7%)		n=132 (100%)
PCa	0 (0)	42.6 (55)		41.7 (55)
andere Ursache	100 (3)	57.4 (74)		58.3 (77)

PCa = Prostatakarzinom

pT = pathologisch / histologisch bestimmtes Tumorstadium

pN = pathologisch / histologisch bestimmter Lymphknotenstatus

pGleason = pathologisch / histologisch bestimmter Gleason-Score

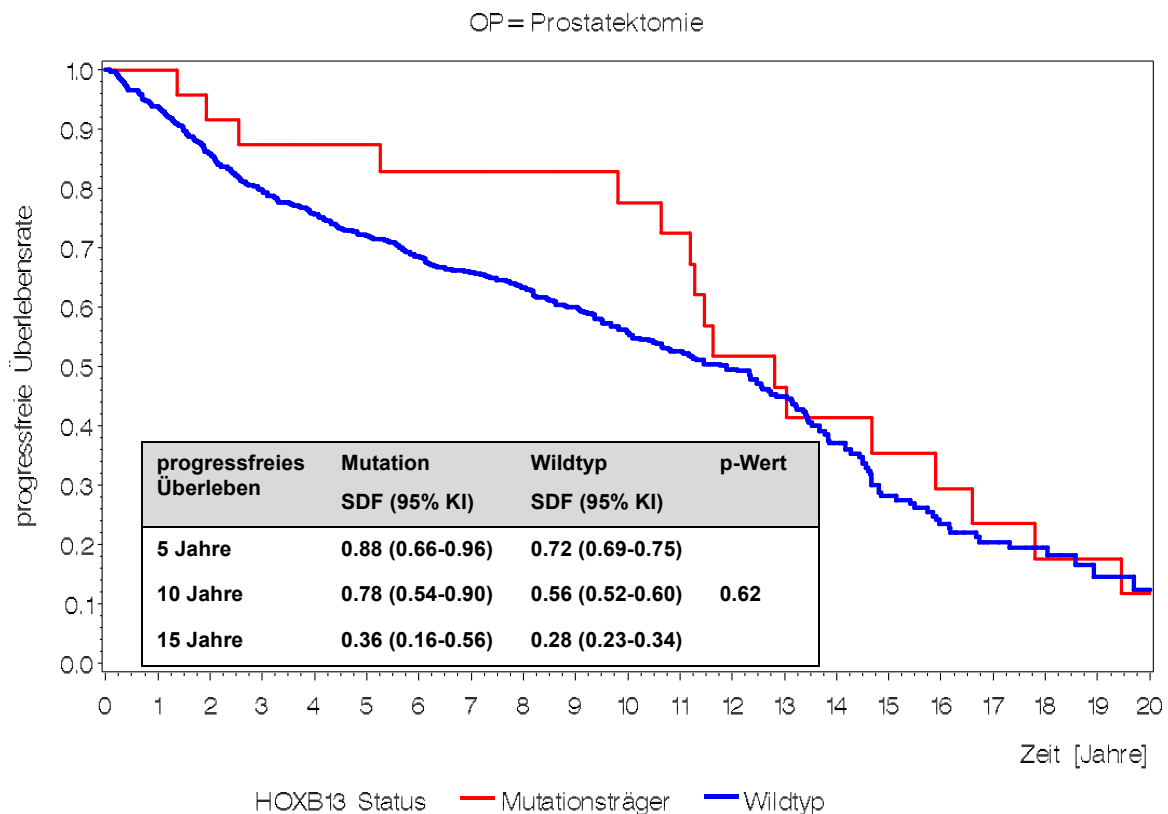
PSA = Prostataspezifisches Antigen

3.5 Überleben von Patienten nach radikaler Prostatektomie

Mutationsträger weisen in der vorliegenden Studie ein tendenziell schlechteres Tumorstadium auf als Wildtypen. Auch die Aggressivität des Prostatakarzinoms scheint, verdeutlicht durch den klinischen und pathologischen Gleason-Score sowie den PSA-Wert bei Diagnose, bei Mutationsträgern höher zu sein. Hinsichtlich des Überlebens von prostatektomierten Patienten zeichnet sich jedoch ab, dass die Überlebensraten von Mutationsträgern im Vergleich zu denen der Wildtypen nicht geringer sind (siehe Abbildung 7 und Abbildung 8).

3.5.1 Progressfreies Überleben

Das progressfreie Überleben ist definiert als Zeitpunkt ab radikaler Prostatektomie bis zum erstmaligen PSA-Wert-Anstieg $\geq 0,2$ ng/ml. Es lässt sich bei den Mutationsträgern mittels Analyse nach Kaplan und Meier eine progressfreie 10-Jahres-Überlebensrate von 77,7% berechnen (siehe Abbildung 7). Im Vergleich dazu liegt diese bei den Wildtypen bei 55,8%. Die progressfreie 15-Jahres-Überlebensrate beträgt 35,5% bzw. 28,2%.



SDF= Survival distribution function estimate

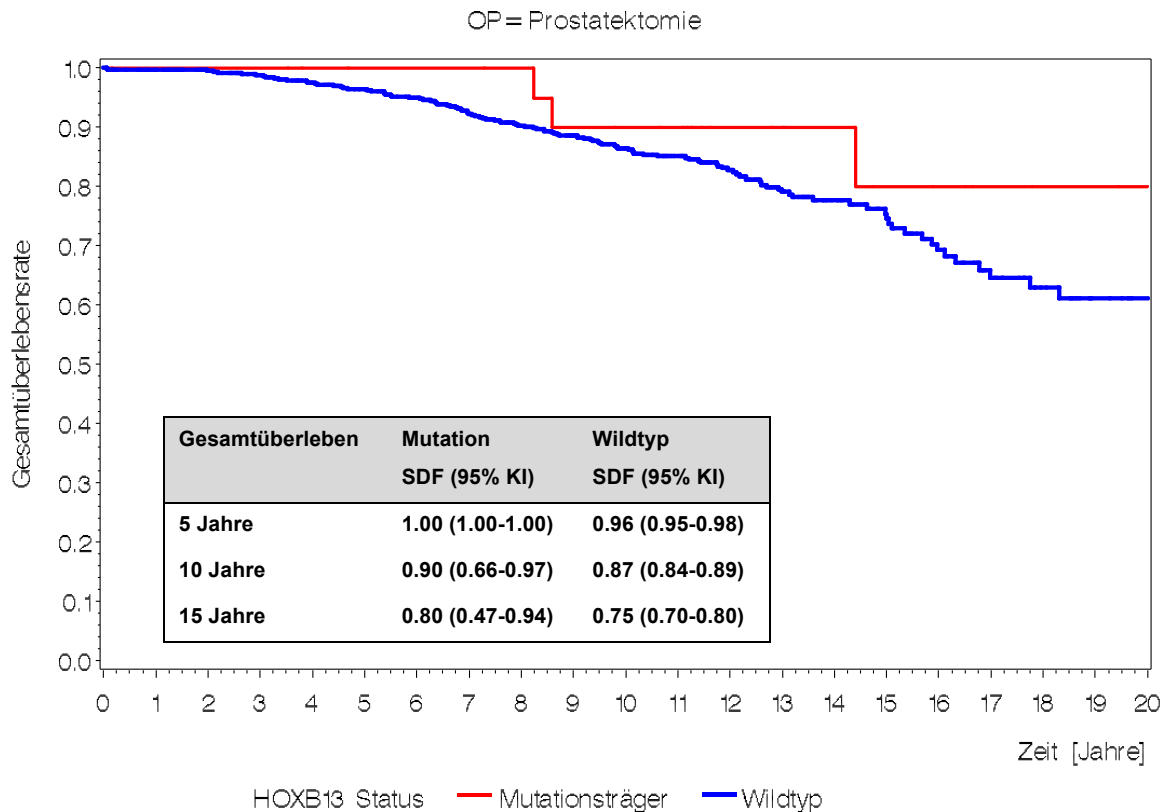
KI= Konfidenzintervall

p-Wert= Logrank-Test

Abbildung 7: Progressfreies Überleben bei Patienten nach radikaler Prostatektomie

3.5.2 Gesamtüberleben

Auch bei dem Gesamtüberleben (siehe Abbildung 8) lässt sich erkennen, dass dieses bei Mutationsträgern gegenüber Wildtypen nicht geringer ist. Die mittels Kaplan-Meier-Kurven berechnete 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate beträgt jeweils mit 95%igem Konfidenzintervall bei den Mutationsträgern 90,0% und bei den Wildtypen 86,5%; die 15-Jahres-Gesamtüberlebensrate 80,0% bzw. 75,4%.



SDF= Survival distribution function estimate

KI= Konfidenzintervall

Abbildung 8: Gesamtüberleben bei Patienten nach radikaler Prostatektomie

3.6 Hormonentzug bei HOXB13-G84E-Mutationsträgern nach radikaler Prostatektomie

Bei zwei prostatektomierten Mutationsträgern, die aufgrund eines biochemischen Progresses (PSA-Wert-Anstieg über 0,2 ng/ml) durch einen Hormonentzug behandelt werden, lassen sich nachfolgende Auffälligkeiten feststellen:

Patient A wurde aufgrund eines Prostatakarzinoms 1993 die Prostata sowie die regionalen Lymphknoten entfernt. Sein Tumorstadium lautet wie folgt: pT3b, pN0,

M0, Gleason-Score unbekannt. Ein PSA-Progress wurde zunächst mit einer antiandrogenen Therapie (Hormonentzug) behandelt und anschließend aufgrund mangelnder Wirksamkeit eine Orchiectomie durchgeführt. Seitdem zeigt sich bei dem Patienten kein PSA-Progress mehr.

Patient B weist histologisch ein Prostatakarzinom mit folgenden Merkmalen auf: pT3b, pN1, M0, Gleason-Score 8. Er wurde 1992 radikal prostatektomiert und erhält seitdem aufgrund der Lymphknotenmetastasen eine antiandrogene Therapie (Hormonentzug). Seit Therapiebeginn vor 21 Jahren zeigt er keinen PSA-Wert-Anstieg. Ein Auslassversuch der antiandrogenen Therapie führte kurz darauf zu einem Ansteigen des PSA-Wertes, ein Indiz für das Vorhandensein von Tumorzellen. Deshalb wird die antiandrogene Therapie weiterhin fortgesetzt und der PSA-Wert regelmäßig bei Nachsorgeuntersuchungen gemessen. Der PSA-Wert ist weiterhin (Stand Mai 2013) unter der Nachweisgrenze.

4 Diskussion

Das Prostatakarzinom (PCa) ist der häufigste solide Tumor des Mannes in der westlichen Welt. Etwa 12 % der Männer erkranken im Laufe ihres Lebens daran. Der Großteil der Karzinome tritt dabei sporadisch auf, was bedeutet, dass kein weiteres Prostatakarzinom in der Verwandtschaft bekannt ist. Morganti et al. erkannten jedoch bereits 1956 eine familiäre Häufung des PCa [30]. Heutzutage weiß man, dass ca. 20% der Prostatakarzinome familiär sind, was in dieser Größenordnung bei keinem anderen Tumor vorkommt [14, 42]. Familiär bedeutet dabei in den meisten Studien, dass noch mindestens ein weiterer Angehöriger ersten oder zweiten Grades an einem PCa erkrankt ist. 1993 wurde diese familiäre Komponente nochmals stringenter von Carter et al. in eine weitere Subgruppe unterteilt und mit dem Begriff der Vererbbarkeit (engl. hereditary) in Verbindung gebracht [16]. Dabei muss mindestens eines der drei nachfolgenden Johns-Hopkins-Kriterien erfüllt sein: Das PCa wurde entweder bei mindestens 3 erstgradigen Familienangehörigen diagnostiziert, oder bei 3 Angehörigen in 3 aufeinanderfolgenden Generationen, oder bei 2 Brüdern im Alter ≤ 55 Jahren. Diese Einteilung, die bis heute in dieser Form verwendet wird, dient in erster Linie der Risikoabschätzung für gesunde Angehörige. Neben einem hohen Alter und der ethnischen Zugehörigkeit stellt die positive Familienanamnese den Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms dar [5]. Dabei ist das Erkrankungsrisiko abhängig von der Anzahl betroffener Angehöriger, deren Diagnosealter und dem Verwandtschaftsverhältnis zu diesen [7].

Nachdem die Einteilung des Prostatakarzinoms in sporadisch, familiär und hereditär erfolgte, versuchte man deren Unterschiede hinsichtlich klinischer und histopathologischer Charakteristika herauszuarbeiten. In mehreren Publikationen konnten keine substantiellen Unterschiede hinsichtlich PSA-Wert, Tumorstadium sowie Grading bzw. Gleason-Score nachgewiesen werden [43-46]. Kupelian et al. beobachteten bei vor und nach 1992 operierten Patienten unterschiedliche Resultate. Das Kollektiv aus zwischen 1986 und 1992 radikal prostatektomierten Patienten zeigte in der Gruppe der Patienten mit familiärer Prädisposition eine höhere Rate an biochemischem Progress gegenüber den Patienten der sporadischen Gruppe. Im Kollektiv aus Patienten, die zwischen 1993 und 2002 radikal prostatektomiert wurden, konnte dieses Ergebnis nicht erneut festgestellt werden [47]. Was die meisten Studien einvernehmlich festgestellt haben, ist eine

Assoziation zwischen niedrigem Diagnosealter und familiärer Prädisposition. Das geringste mediane Diagnosealter zeigt sich bei hereditärem PCa und ist um bis zu 6 Jahre geringer als bei sporadischem PCa [46]. Bedacht werden müsse bei dieser Feststellung jedoch, dass Angehörige dieser Familien früher und häufiger zur Vorsorgeuntersuchung gingen und somit ein PCa früher und mit größerer Wahrscheinlichkeit diagnostiziert würde [43, 45, 46]. Insgesamt zeigen sich abgesehen von einem geringeren Diagnosealter keine Unterschiede von klinischen Parametern zwischen familiärem und sporadischem PCa. Pakkanen et al. gehen davon aus, dass deutliche Unterschiede erst gänzlich herausgearbeitet werden könnten, wenn genetische Testungen von Hochrisikogenen als zusätzliche Parameter zur Klassifizierung von familiärem PCa herangezogen würden [48].

Als sehr hilfreich haben sich die Anstrengungen bei der Analyse von Suszeptibilitätsloci beim Mamma- und Ovarialkarzinom erwiesen. Eine mutierte Form von BRCA1 wurde 1994 entdeckt und zum ersten Hochrisikogen dieser beiden Tumore deklariert [49]. Obwohl es bei nur etwa 3% der weißhäutigen Frauen vorkommt, erkranken bis zu 80% von ihnen an Brustkrebs [50]. Die Prävalenz von mutiertem BRCA1 beträgt bis zu 33% in Familien mit gehäuft vorkommendem Mamma- und Ovarialkarzinom [50]. Außerdem wirkt es sich deutlich im negativen Sinne auf das Erkrankungsalter sowie die tumorspezifischen Eigenschaften (Wachstumsmuster, Hormonrezeptorstatus etc.) aus. Die Indikation zum allgemein bei Frauen durchgeführten Screening besteht aufgrund der Seltenheit der Mutation nicht, jedoch wird heutzutage die Testung in Risikofamilien nach erfolgter Aufklärung über die Vor- und Nachteile sowie die Konsequenzen empfohlen.

Seit Mitte der 90er Jahre führt man auch molekulargenetische Analysen beim Prostatakarzinom durch. 1996 entdeckten Smith et al. ein Suszeptibilitäts-Allel auf Chromosom 1q24-25 und benannten es HPC1 (Hereditary Prostate Cancer 1) [32]. Variationen in diesem Genabschnitt stehen laut Gronberg et al. in Zusammenhang mit vererbaren, aggressiven und früh auftretenden Prostatakarzinomen [33]. In nachfolgenden Studien entdeckte man u.a. in Kopplungsanalysen das nahe von HPC1 gelegene PCAP (Synonym: HPC2) auf Chromosom 1q42.2-43 [35] und HPCX auf Chromosom Xq27-28 [36]. Letzteres korreliert mit vermeintlich frühem Diagnosealter ≤ 65 Jahren und hereditärem PCa [36-38]. In weiteren Studien werden diese Resultate teilweise wiederlegt und bis heute die tatsächliche Verknüpfung zum PCa kontrovers diskutiert [39].

Lange et al. veröffentlichten 2003 die Ergebnisse einer genetischen Kopplungsanalyse eines amerikanischen Kollektivs des Prostate Cancer Genetics Projects der University of Michigan (PCGP). Sie genotypisierten 405 auffällige Marker in DNA-Proben von 640 Männern in 175 Prostatakarzinom-Familien (157 kaukasische, 16 afroamerikanische, 2 asiatische Familien), von denen 459 Männer ein PCa hatten. Ein hoher LOD-Score (LOD=2,12; p=0,0009) war bei kaukasischen PCa-Patienten auf Chromosom 17q zu finden. Der höchste LOD-Score (LOD von 3,27; p=0,00005) zeigte sich in der Subgruppe kaukasischer Patienten mit ≥ 4 betroffenen Angehörigen pro Familie [29].

Ewing et al. knüpften an die Resultate von Lange et al. an und veröffentlichten dazu 2012 eine Studie. Für die gezielte Sequenzierung von Genen auf Chromosom 17q wurden DNA-Proben von 94 Prostatakarzinompatienten des PCGP und der Johns Hopkins University ausgewählt. Die Einschlusskriterien dafür waren ein Diagnosealter ≤ 55 Jahre und / oder noch mindestens ein erkrankter lebender erst- oder zweitgradiger Angehöriger mit einem PCa. Dabei ließ sich mittels Kopplungsanalysen eine deutliche Verknüpfung zwischen einer auf Chromosom 17q21-22 befindenden Keimbahnmutation und dem Auftreten von PCa erkennen. In diesem DNA-Abschnitt befinden sich Gene, die für Proteindomänen (Homeodomänen) kodieren, welche als Transkriptionsfaktoren wirken und über eine DNA-Bindungsdomäne die Transkription prostataspezifischer Gene regulieren. Eine Punktmutation, also der Austausch einer einzigen Base der DNA im Bereich von Homeobox B13 (HOXB13) führt dazu, dass das neue Basentriplett für eine andere Aminosäure kodiert. In diesem Fall ersetzt Adenosin Guanin an der zweiten Position von Codon 84, sodass Glutaminsäure Glycin substituiert.

Man geht davon aus, dass es sich um eine sogenannte founder mutation handelt [51, 52]. Den Ursprung der Mutation sieht man in der finnischen Population. Dort sind laut einer Studie die prostatakarzinomspezifischen Inzidenzraten im internationalen Vergleich sehr hoch, ebenso die Rate an HOXB13-G84E-Trägern in der Gesamtbevölkerung (1,96%!) [53]. Durch phylogenetische Analysen konnten Chen et al. beweisen, dass es sich um eine Mutation handelt, die erst kürzlich vor berechneten 9,6 Generationen (95% KI: 7,8-12,2) entstanden ist, also ca. im 18. Jahrhundert [53].

Die Mutation G84E bewirkt eine Modifikation der ursprünglichen Funktion des Proteins und könnte dadurch eine Fehlentwicklung des Prostatagewebes

begünstigen. Diese Keimbahnmutation wurde in 4 ausgewählten kaukasischen Familien bei allen 18 Angehörigen gefunden, bei denen ein PCa diagnostiziert wurde. Bei Afro-Amerikanern oder Asiaten des Studienkollektivs konnte sie nicht festgestellt werden [6].

Zur Validierung der These, dass HOXB13 G84E für das familiäre bzw. hereditäre Prostatakarzinom verantwortlich ist, analysierten Ewing et al. DNA-Proben von weiteren 6484 kaukasischen Männern. In das Studienkollektiv wurden 5083 Patienten des PCGP der University of Michigan und der Johns Hopkins University integriert sowie 1401 Männer, die mittels DRU und PSA-Wert-Bestimmung als gesund eingestuft wurden und die Kontrollgruppe bildeten. In der Patientengruppe war die Rate an Mutationsträgern mit 1,4% (72/5083) deutlich höher als in der Kontrollgruppe mit nur 0,1% (1/1401) (Odds Ratio: 20,1). Als zusätzliche Variablen wurden die Familienanamnese und das Diagnosealter integriert. Am höchsten war die Rate an Mutationsträgern mit 3,1% (33/1040) bei jung Diagnostizierten ≤ 55 Jahren mit positiver Familienanamnese. Bei Patienten mit früh diagnostiziertem PCa ≤ 55 Jahren ohne positive Familienanamnese betrug die Rate an Mutationsträgern 1,0% (10/943) und bei Patienten mit einem Diagnosealter > 55 Jahren mit positiver Familienanamnese 1,2% (12/993). Die niedrigste Rate an Mutationsträgern war mit 0,6% (9/1447) bei Patienten mit einem Diagnosealter > 55 Jahren ohne positive Familienanamnese zu finden. Somit konnte in dieser Studie eindeutig belegt werden, dass die Mutation HOXB13 G84E bei kaukasischen Prostatakarzinompatienten signifikant häufiger vorkommt als bei gesunden Kontrollpersonen. Dabei zeigt sich eine größere Rate an Mutationsträgern bei jung diagnostizierten Patienten unter 55 Jahren sowie bei familiärer Prädisposition [6].

Auf den Ergebnissen von Ewing et al. (2012) basierend wurde ein Kollektiv aus der Datenbank des nationalen Forschungsprojekts „Familiäres Prostatakarzinom“ in Deutschland gebildet und auf die Mutation HOXB13 G84E untersucht. Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit ist dabei auf die klinische Präsentation von Mutationsträgern gegenüber Wildtypen ausgerichtet und soll die Unterschiede und Auffälligkeiten zwischen den analysierten Subgruppen herausarbeiten.

Das Studienkollektiv besteht aus 1452 kaukasischen Frauen und Männern, deren DNA-Proben auf die Keimbahnmutation HOXB13 G84E getestet wurden. 32 Mutationsträger wurden dabei detektiert sowie 1420 Wildtypen ohne genetische

Veränderung im Bereich von HOXB13. 1040 Männer des Studienkollektivs sind Patienten, die deutschlandweit rekrutiert wurden. 209 Personen bilden die Gruppe der Probanden: 82 weibliche Angehörige sowie 127 nicht betroffene männliche Angehörige aus Prostatakarzinomfamilien. 203 erfüllen die Kriterien der Kontrollgruppe: Männer, die mittels einer urologischen Vorsorgeuntersuchung (unauffällige/r DRU / PSA-Wert) zum Zeitpunkt der Untersuchung als nicht betroffen bzw. gesund eingestuft wurden. In der vorliegenden Arbeit erfolgt die Stauseinteilung der Patienten in sporadisch, familiär und hereditär. Der Status familiär und hereditär ist recht eindeutig und fehlerfrei aufgrund der familienanamnestischen Angaben in den Fragebögen zu vergeben. Schwieriger ist das Kriterium sporadisch mit absoluter Gewissheit festzustellen, also dass definitiv kein familiäres PCa vorliegt. Ein Beispiel dazu soll nachfolgender Sachverhalt verdeutlichen. Sofern ein Patient nur eine Schwester hat und dessen Vater früh verstorben ist sowie auch die Verwandtschaft sehr klein ist und ohne blutsverwandte männliche Angehörige, so ist es nicht möglich, das PCa des Patienten eindeutig als sporadisch zu klassifizieren. Es könnte auch familiär sein, der Patient hat aber keine männlichen Verwandten, die er für diese Statusbezeichnung bräuchte. Aufgrund der Tatsache, dass frühere Generationen und damit der Großteil dieses Kollektivs oft sehr kinderreich sind, lässt sich in den meisten Fällen der Status sporadisch mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen. Von den 1040 Prostatakarzinompatienten sind 327 (31,4%) sporadisch, 404 (38,8%) familiär und 309 (29,7%) hereditär betroffen. Somit weist ein überdurchschnittlich hoher Anteil von knapp 70% der Patienten eine positive Familienanamnese auf. Dies resultiert aus der bewusst durchgeführten Anforderung von DNA-Proben familiär betroffener Patienten und spiegelt daher keine Normalverteilung wider. Von den 1040 Patienten wurden 864 durch eine radikale Prostatovesikulektomie und teilweise mit pelviner Lymphadenektomie therapiert. Die genetischen Analysen von HOXB13 G84E weisen im Studienkollektiv nachfolgendes Verteilungsmuster auf. In der Gruppe der Kontrollpersonen wurde bei 1 von 203 (0,5%) Männern die Mutation festgestellt. Dem ist hinzuzufügen, dass man bei dieser 44-jährigen Kontrollperson einen grenzwertig erhöhten PSA-Wert von 3,5 ng/ml bei der Vorsorgeuntersuchung gemessen hat, jedoch leider keine Informationen über dessen weiteren klinischen Verlauf vorhanden sind. Es ist zu überlegen, diese Person aufgrund des nicht aussagekräftigen Ergebnisses aus der Kontrollgruppe auszuschließen. Dies würde die Rate an Mutationsträgern

selbstverständlich gravierend verändern auf 0%. Zur valideren Aussage diesbezüglich wäre ein größeres Kollektiv vonnöten.

Unter den 209 Probanden, darunter 127 männlich, wurde die Mutation bei 1 Mann festgestellt. Er stammt aus der „Familie E“ (siehe Beispielstammbaum 1 in Abschnitt 1.3) und war zum Zeitpunkt der DNA-Probenanforderung im Jahr 2013 52 Jahre alt. Aufgrund der positiven Familienanamnese mit insgesamt 6 betroffenen Angehörigen (davon 4 Mutationsträgern) hat er statistisch gesehen ein stark erhöhtes relatives Risiko an einem PCa zu erkranken [7, 54].

Mit 2,9% (30/1040) ist der größte Anteil an Mutationsträgern im Studienkollektiv bei Prostatakarzinompatienten zu finden. In Bezug auf die Familienanamnese lässt sich mit 3,4% (24/713) der größte Anteil an Mutationsträgern bei Patienten mit familiärem PCa detektieren. Bei den hereditären Prostatakarzinomen beträgt diese Rate sogar 4,9% (15/309). Deutlich geringer ist deren Anteil mit 1,8% (6/327) bei sporadischen Patienten. Es lässt sich auch ein Zusammenhang zwischen der Anzahl betroffener Angehöriger pro Familie und der Rate an Mutationsträgern erkennen. So liegt diese bei 5,5% in Familien mit mindestens 4 betroffenen Angehörigen, wobei hier zu beachten ist, dass nicht jede Familie über so viele männliche Nachkommen verfügt und dies als limitierender Faktor zu werten ist.

Besondere Auffälligkeiten sind im vorhandenen Studienkollektiv bei den 14 HOXB13-Familien zu erkennen. In diesen wurden 31 männliche Probanden und Patienten auf die Mutation getestet. Bei 80,6% bzw. 25 der 31 Männer konnte die Mutation detektiert werden und bei 24 (96%!) von ihnen wurde bereits ein PCa diagnostiziert. Der einzige nicht erkrankte Mutationsträger ist jedoch erst 52 Jahre alt und trägt laut diesen Erkenntnissen ein hohes Risiko an einem PCa zu erkranken. In den 14 HOXB13-Familien ist nur 1 Mann bekannt, bei dem ein PCa diagnostiziert wurde, ohne Mutationsträger zu sein.

In Bezug auf das Diagnosealter lassen sich im Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit keine deutlichen Unterschiede erkennen. Mutationsträger zeigen ein leicht erhöhtes medianes Diagnosealter gegenüber Wildtypen (64,7 vs. 63,6 Jahre).

Vergleicht man die bisherigen Ergebnisse mit denen von Ewing et al., so lässt sich auch in dem deutschen Kollektiv ein deutlicher Unterschied zwischen den Subgruppen erkennen. Die Mutation HOXB13 G84E scheint die Entstehung eines PCa zu begünstigen und familiär gehäuft vorzukommen. Das Ergebnis von Ewing et al. (2012) mit einer höheren Rate an Mutationsträgern im Teilkollektiv der jung

diagnostizierten Patienten, ist nicht mit der Auswertung der vorliegenden Arbeit kongruent [6].

Heutzutage gilt die Kombination aus PSA-Wert-Messung, digitorektaler Untersuchung und eventueller transrektaler Ultraschalluntersuchung als sensitivste Methode, ein Prostatakarzinom früh zu erkennen. Bei PSA-Werten von über 4 ng/ml liegt der positiv prädiktive Wert für die Entstehung eines Prostatakarzinoms bei 48% [55]. Gleichzeitig konnten Studien eine Korrelation von Gleason-Score und Tumor-Stadium und der Höhe des PSA-Wertes beweisen [56-58]. Dies ist v.a. hilfreich für die präoperative Risikostratifikation des Prostatakarzinoms und damit für die Therapieentscheidung. Somit wurden auch in der vorliegenden Studie folgende klinische und histopathologische Parameter analysiert: PSA-Wert bei Diagnose, klinischer und pathologischer Gleason-Score, Tumorstadium laut TNM-Klassifikation, progressfreies Überleben und Gesamtüberleben.

Der PSA-Wert bei Diagnose weist in der Gruppe der Mutationsträger einen höheren medianen PSA-Wert auf als in der Vergleichsgruppe der Wildtypen (12,2 ng/ml vs. 9,1 ng/ml). Auch ist deren Anteil an PSA-Werten über 10 ng/ml um 12% höher als der PSA-Wert bei Diagnose von Wildtypen. Dieses Indiz für eine vermeintlich höhere Risikostratifikation des Tumors zeigt sich ebenso in der Histopathologie. Sowohl der Gleason-Score des Biopsie-Präparates (cGleason) als auch der Gleason-Score der Resektionspräparate (pGleason) weist bei Mutationsträgern einen höheren Anteil an entdifferenzierten Tumoren auf. Sehr deutlich ist der Unterschied insbesondere beim pGleason mit 43,4% an Gleason-Score $\geq 7b$ bei Mutationsträgern gegenüber 30,2% in der Gruppe der Wildtypen. Auch der Anteil an organüberschreitenden Tumoren (pT3 und pT4) zeigt höhere Raten in der Gruppe der Mutationsträger (57,7%) im Vergleich zu den Wildtypen (41,0%). Lymphknotenmetastasen zeigen sich in beiden Gruppen mit einem gleichgroßen Anteil (11,5% und 12,1%). Dies widerlegt die Annahme, dass aufgrund des höheren Anteils an organüberschreitenden Tumoren bei Mutationsträgern in dieser Gruppe mehr Lymphknotenmetastasen auftreten.

In Zusammenschau der Ergebnisse klinischer und histopathologischer Parameter lassen sich insgesamt deutliche Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen erkennen. Es zeichnet sich in der Subgruppe der Mutationsträger ein deutlich größerer Anteil an höhergradigen Prostatakarzinomen ab. Die Mutation HOXB13 G84E scheint einen Einfluss auf die Charakteristik und damit die klinische Präsentation des Prostatakarzinoms zu nehmen.

Ein höherer Anteil an entdifferenzierten und organüberschreitenden Tumoren in der Gruppe der Mutationsträger resultiert weder in einer verminderten progressfreien Überlebensrate, noch in einer geringeren Gesamtüberlebensrate. Hier wurden aufgrund der besseren Vergleichbarkeit die Subgruppen ausschließlich durch Mutationsträger und Wildtypen gebildet, die durch eine radikale Prostatektomie behandelt wurden. Mutationsträger weisen verglichen mit Wildtypen einen später auftretenden biochemischen Progress auf, definiert durch einen PSA-Wert-Anstieg über 0,2 ng/ml. Die daraus nach Kaplan und Meier berechnete progressfreie Überlebensrate (95% KI) liegt bei Mutationsträgern bei 87,5% nach 5 Jahren und bei 77,7% nach 10 Jahren. Bei Wildtypen beträgt sie 72,0% nach 5 Jahren und 55,8% nach 10 Jahren. Erst nach 15 Jahren ist der Unterschied geringer und weist nur noch eine um knapp 7% höhere progressfreie Überlebensrate bei Mutationsträgern auf (35,5% vs. 28,2%). Ein Grund für die genannten Resultate könnte ein besseres therapeutisches Ansprechen von HOXB13-G84E-Tumoren auf adjuvante Therapien sein, was sich anhand der vorhandenen Daten an dieser Stelle jedoch nicht genauer eruieren lässt. Beeinflusst werden die Resultate jedoch durch die vermehrt durchgeführten adjuvanten Therapien in der Gruppe der Mutationsträger aufgrund des höheren Anteils an organüberschreitenden Tumoren.

Die Gesamtüberlebensrate ist bei Mutationsträgern nur geringfügig höher als die der Vergleichsgruppe. Nach 5, 10 und 15 Jahren zeigt sich eine um nur maximal 5% höhere Gesamtüberlebensrate in der Gruppe der Mutationsträger. Anzumerken ist an dieser Stelle, dass heutzutage die Überlebenszeit aufgrund deutlich verbesserter Therapieoptionen auch bei hochgradigen Prostatakarzinomen sehr hoch ist. Dies lässt sich an der geringen Anzahl bisher verstorbener Patienten in der Gruppe der Mutationsträger (n=3) erkennen und könnte eine Fehlerquelle bei der Interpretation der Gesamtüberlebensrate sein. Daher bedarf es zur besseren Beurteilung des Gesamtüberlebens eines längeren Follow-Ups bzw. eines größeren Kollektivs in nachfolgenden Studien. Aufgrund der noch kleineren Kollektivgröße ist auch das karzinomspezifische Überleben nicht evaluierbar.

Da im vorliegenden Kollektiv der Großteil der Mutationsträger aus Prostatakarzinomfamilien stammt (24/30), ist anzunehmen, dass viele Patienten aufgrund der familiären Vorbelastung überdurchschnittlich früh und häufig an einer Vorsorgeuntersuchung teilgenommen haben. Dieses Verhalten bzw. diese Reaktion, deren Ursache die Angst vor einer Tumorerkrankung ist, konnte in einer Studie von

Townsend et al. ebenso bei familiärem kolorektalen Karzinom bewiesen werden [59]. Angehörige aus diesen Familien gingen deutlich häufiger zur Vorsorgeuntersuchung, als Angehörige aus Familien ohne Tumorerkrankungen (OR: 2,77; 95% KI: 2,20-3,49) [59]. Somit ist anzunehmen, dass auch die Mutationsträger unter den Patienten, welche häufig aus Prostatakarzinomfamilien stammen, dieses Verhalten zeigen und deren PCa früher erkannt wird. Dies müsste sich neben einem geringeren Diagnosealter (vgl. Ewing et al. 2012) in einem günstigeren Prostatakarzinom-Profil im Vergleich zu Wildtypen manifestieren, deren Vorsorgeverhalten aufgrund der selteneren positiven Familienanamnese eher dem der Normalbevölkerung entspricht. Die oberen Ergebnisse betrachtend, lässt sich dieser positive Effekt in der Gruppe der Mutationsträger jedoch nicht erkennen. Wahrscheinlich ist, dass die klinischen und histopathologischen Parameter noch größere Differenzen zwischen den Gruppen aufweisen würden, wenn das Vorsorgeverhalten in beiden Gruppen gleich wäre.

Durch die Mutation HOXB13 G84E lässt sich nur ein geringer Teil des vererbaren Prostatakarzinoms erklären, jedoch ist durch diese Entdeckung der bisher bedeutendste Genort mit der höchsten genetisch begründbaren Risikokomponente lokalisiert worden. So erkannte man auch in der vorliegenden Arbeit einen deutlichen Unterschied bei der Erkrankungshäufigkeit zwischen Mutationsträgern und Wildtypen: Unter den Patienten wurden mit 2,9% etwa sechs mal mehr Mutationsträger detektiert als unter den gesunden Kontrollpersonen mit nur 0,5%. Innerhalb der Gruppe der Patienten zeigten sporadisch betroffene die geringsten Raten an Mutationsträgern (1,8%), gegenüber diesen leicht höhere Raten familiär betroffene (2,2%) und die höchsten Raten hereditär betroffene Patienten (4,9%). Mit steigender Anzahl an erkrankten Angehörigen nahm ebenfalls die Rate an Mutationsträgern zu und betrug bei ≥ 4 betroffenen Angehörigen 5,5%.

Die vorliegende Arbeit sollte insbesondere Unterschiede klinischer Parameter zwischen Mutationsträgern und Wildtypen herausarbeiten. Mutationsträger zeigten gegenüber Wildtypen höhere PSA-Werte, höhere Gleason-Scores, eine höhere Anzahl an organüberschreitenden Tumoren, jedoch kein geringeres Diagnosealter. Entgegen den Erwartungen wiesen Mutationsträger ein längeres progressfreies Überleben sowie ein tendenziell längeres Gesamtüberleben auf.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verdeutlichen, dass die Mutation HOXB13

G84E einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko sowie die klinische Präsentation des Prostatakarzinoms zu haben scheint. Beachtet werden muss dabei, dass es sich um ein selektiertes Kollektiv handelt, welches nicht repräsentativ für das gesamtdeutsche Prostatakarzinomkollektiv ist. Dafür wäre ein nationales Tumorregister vonnöten, welches im Gegensatz zu z.B. Schweden bis dato in Deutschland nicht existiert. Ein solches Tumorregister dient v.a. der Datenspeicherung aller national auftretenden Tumoren. Studien erleichtert dies wiederum deutlich die Bildung repräsentativer Studienkollektive, auch aufgrund des Aspekts, dass die Aussagekraft von Studienergebnissen von der Größe des Studienkollektivs abhängt.

Durch die heutzutage sehr guten Therapiemöglichkeiten des PCa ist die Überlebenszeit der Patienten ab Therapiebeginn sehr lang. Dies schlägt sich auch in der geringen Kollektivgröße der Subgruppe „Gesamtüberleben“ nieder. Für aussagekräftigere Ergebnisse durch größere Kollektive bräuchte man einen längeren Beobachtungszeitraum.

5 Zusammenfassung

In westlichen Ländern ist das Prostatakarzinom der häufigste nichtkutane Tumor und fordert trotz verbesserter Vorsorgeuntersuchungen weiterhin viele Todesopfer. Auch kann eine effiziente Früherkennung einen Großteil an postoperativen Komorbiditäten wie Inkontinenz und Impotenz nicht verhindern. Die Bestrebungen von Studien dienen größtenteils dazu, eine Senkung der Mortalität sowie der Morbidität zu erreichen. Die vorliegende Arbeit soll dazu dienen, die Häufigkeit der erst kürzlich entdeckten Keimbahnmutation HOXB13 G84E in einem deutschen Kollektiv zu analysieren und deren Einflussnahme auf klinische Parameter des PCa herausarbeiten.

Diese sich auf Chromosom 17q befindende Punktmutation wird in der Studie von Ewing et al. (2012) als erstes Hochrisikogen bei der Entstehung des Prostatakarzinoms in einem amerikanischen Kollektiv gewertet. Die Mutation wurde trotz einer Kollektivgröße von über 5.000 Personen ausschließlich bei Kaukasiern gefunden. Die Begründung dafür lieferten Chen et al. 2013 dadurch, dass es sich um eine sogenannte founder mutation handelt, die erstmals bei Finnen im 18. Jahrhundert auftrat und weiter vererbt wurde. Aufgrund der verstärkten Migration von Finnen in europäische und nordamerikanische Länder, ist sie in Ländern Afrikas und Asiens wesentlich seltener bzw. gar nicht zu finden. In Studien zeigte sich, dass diese Mutation auch in europäisch stämmigen Ländern sehr selten ist, jedoch gehäuft bei familiärem Prostatakarzinom zu finden ist.

Somit wurde in der vorliegenden Arbeit ein deutsches Kollektiv aus der Datenbank des nationalen Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom“ gebildet und der Schwerpunkt der Studie auf die klinische Präsentation der Mutation gelegt.

1452 Patienten, Probanden und Kontrollpersonen wurden integriert, von denen eine Blutprobe angefordert und auf die Mutation untersucht wurde. Den Großteil bildete die Gruppe der Patienten (1040), nicht betroffene Angehörige (Männer und Frauen) wurden als Probanden bezeichnet und bildeten die zweite Gruppe (209) und die dritte Gruppe waren mittels durchgeführter Vorsorgeuntersuchung als gesund geltende Kontrollpersonen (203). Insgesamt wurde die Mutation, verteilt auf 20 Familien, 32mal festgestellt. Die Mutation ließ sich gehäuft bei 2,9% der Patienten feststellen und wesentlich seltener bei nur jeweils 0,5% der Kontrollpersonen und Probanden. Aus den Patienten wurden drei Subgruppen gebildet: sporadische,

familiäre und hereditäre Patienten. Sporadische Patienten waren nur selten Träger dieser Mutation (1,8%). Bei familiär betroffenen Patienten war die Rate etwas höher (2,2%) und bei als hereditär eingestuften Patienten (nach den Johns-Hopkins-Kriterien) war sie am höchsten (4,9%). Es konnte auch eine Korrelation zwischen der Anzahl betroffener Angehöriger und der Mutationshäufigkeit festgestellt werden. Mit ansteigender Anzahl an PCa-Fällen in der Familie nahm die Mutationsträger-Rate zu und lag bei ≥ 4 Angehörigen bei 5,5%. Besonders auffällig waren sehr hohe Mutationsträger-Raten in vereinzelt Familien. In einer Familie wurden von 7 getesteten Personen 5 positiv auf die Mutation getestet, von denen bereits 4 an einem PCa erkrankt sind.

Neben der Häufigkeitsverteilung von HOXB13 G84E wurden klinische Parameter des PCa aufgearbeitet und Unterschiede zwischen Mutationsträgern und Wildtypen herausgearbeitet. Hierbei zeigte sich bei Mutationsträgern ein höherer medianer PSA-Wert bei Erstdiagnose (12,2 ng/ml vs. 9,1 ng/ml) und ein leicht höheres Diagnosealter (64,7 vs. 63,1 Jahre). Im Teilkollektiv der prostatektomierten Patienten waren bei Mutationsträgern organüberschreitende Tumoren $\geq pT3$ häufiger (57,7% vs. 41,7%), ebenso deren Anteil an entdifferenzierten Tumoren mit Gleason-Scores $\geq 7b$ (43,4% vs. 30,2%). Keinen Unterschied zwischen Mutationsträgern und Wildtypen konnte man bei dem Parameter Lymphknotenmetastasen erkennen. Das karzinomspezifische Überleben war wegen einer dazu nicht ausreichenden Kollektivgröße nicht aussagekräftig und konnte nicht analysiert werden. Jedoch konnte man bei Mutationsträgern ein längeres progressfreies Überleben beobachten, trotz der höheren Raten an organüberschreitenden und entdifferenzierten Tumoren. Die progressfreie Überlebensrate war bei Mutationsträgern nach 5, 10 und 15 Jahren um 15,5%, 21,9% und 7,3% höher als bei Wildtypen.

Somit ist die Mutation HOXB13 G84E in der männlichen Bevölkerung zwar selten zu finden, weist jedoch eine genetische Disposition bei der Entstehung eines Prostatakarzinoms auf und scheint dessen klinische Präsentation zu beeinflussen. Trotz der Seltenheit ist in unserem Kollektiv das Prostatakrebsrisiko unter den Mutationsträgern enorm hoch. In Prostatakrebsfamilien könnte daher die genetische Testung auf HOXB13 G84E bei der Identifizierung von Angehörigen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einen wichtigen Beitrag leisten.

6 Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut. *Zentrum für Krebsregisterdaten, Krebs in Deutschland, Prostatakrebs*. 2012 [cited 2013 19.05.]; Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html.
2. Haas, G.P., N. Delongchamps, O.W. Brawley, C.Y. Wang, and G. de la Roza, *The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies*. *Can J Urol*, 2008. **15**(1): p. 3866-71.
3. Franks, L.M., *Latent carcinoma*. *Ann R Coll Surg Engl*, 1954. **15**(4): p. 236-49.
4. Braisch, U., M. Meyer, and M. Radespiel-Troger, *Risk of subsequent primary cancer among prostate cancer patients in Bavaria, Germany*. *Eur J Cancer Prev*, 2012. **21**(6): p. 552-9.
5. Stasiewicz, D., E. Staroslawska, A. Brzozowska, A. Mocarska, M. Losicki, J. Szumilo, and F. Burdan, *[Epidemiology and risk factors of the prostate cancer]*. *Pol Merkur Lekarski*, 2012. **33**(195): p. 163-7.
6. Ewing, C.M., A.M. Ray, E.M. Lange, K.A. Zuhlke, C.M. Robbins, W.D. Tembe, K.E. Wiley, S.D. Isaacs, D. Johnng, Y. Wang, C. Bizon, G. Yan, M. Gielzak, A.W. Partin, V. Shanmugam, T. Izatt, S. Sinari, D.W. Craig, S.L. Zheng, P.C. Walsh, J.E. Montie, J. Xu, J.D. Carpten, W.B. Isaacs, and K.A. Cooney, *Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(2): p. 141-9.
7. Johns, L.E. and R.S. Houlston, *A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk*. *BJU Int*, 2003. **91**(9): p. 789-94.
8. Masko, E.M., E.H. Allott, and S.J. Freedland, *The relationship between nutrition and prostate cancer: is more always better?* *Eur Urol*, 2013. **63**(5): p. 810-20.
9. Travis, R.C., P.N. Appleby, A. Siddiq, N.E. Allen, R. Kaaks, F. Canzian, S. Feller, A. Tjonneland, N. Fons Johnsen, K. Overvad, J. Ramon Quiros, C.A. Gonzalez, M.J. Sanchez, N. Larranaga, M.D. Chirlaque, A. Barricarte, K.T. Khaw, N. Wareham, A. Trichopoulou, E. Valanou, E. Oustoglou, D. Palli, S. Sieri, R. Tumino, C. Sacerdote, H.B. Bueno-de-Mesquita, P. Stattin, P. Ferrari, M. Johansson, T. Norat, E. Riboli, and T.J. Key, *Genetic variation in the lactase gene, dairy product intake and risk for prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition*. *Int J Cancer*, 2013. **132**(8): p. 1901-10.
10. Pischon, T., H. Boeing, S. Weikert, N. Allen, T. Key, N.F. Johnsen, A. Tjonneland, M.T. Severinsen, K. Overvad, S. Rohrmann, R. Kaaks, A. Trichopoulou, G. Zoi, D. Trichopoulos, V. Pala, D. Palli, R. Tumino, C. Sacerdote, H.B. Bueno-de-Mesquita, A. May, J. Manjer, P. Wallstrom, P. Stattin, G. Hallmans, G. Buckland, N. Larranaga, M.D. Chirlaque, C. Martinez, M.L. Redondo Cornejo, E. Ardanaz, S. Bingham, K.T. Khaw, S. Rinaldi, N. Slimani, M. Jenab, and E. Riboli, *Body size and risk of prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008. **17**(11): p. 3252-61.
11. Rohrmann, S., J. Linseisen, N. Allen, H.B. Bueno-de-Mesquita, N.F. Johnsen, A. Tjonneland, K. Overvad, R. Kaaks, B. Teucher, H. Boeing, T. Pischon, P. Lagiou, A. Trichopoulou, D. Trichopoulos, D. Palli, V. Krogh, R. Tumino, F. Ricceri, M.V. Arguelles Suarez, A. Agudo, M.J. Sanchez, M.D. Chirlaque, A.

- Barricarte, N. Larranaga, H. Boshuizen, H.J. van Kranen, P. Stattin, M. Johansson, A. Bjartell, D. Ulmert, K.T. Khaw, N.J. Wareham, P. Ferrari, I. Romieux, M.J. Gunter, E. Riboli, and T.J. Key, *Smoking and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. Br J Cancer, 2013. **108**(3): p. 708-14.
12. Allen, N.E., T.J. Key, P.N. Appleby, R.C. Travis, A.W. Roddam, A. Tjonneland, N.F. Johnsen, K. Overvad, J. Linseisen, S. Rohrmann, H. Boeing, T. Pischon, H.B. Bueno-de-Mesquita, L. Kiemeny, G. Tagliabue, D. Palli, P. Vineis, R. Tumino, A. Trichopoulou, C. Kassapa, D. Trichopoulos, E. Ardanaz, N. Larranaga, M.J. Tormo, C.A. Gonzalez, J.R. Quiros, M.J. Sanchez, S. Bingham, K.T. Khaw, J. Manjer, G. Berglund, P. Stattin, G. Hallmans, N. Slimani, P. Ferrari, S. Rinaldi, and E. Riboli, *Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. Br J Cancer, 2008. **98**(9): p. 1574-81.
 13. Hebert, J.R., T.G. Hurley, B.C. Olendzki, J. Teas, Y. Ma, and J.S. Hampl, *Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study*. J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(21): p. 1637-47.
 14. Herkommer, K., C. Schmidt, and J.E. Gschwend, *[Ten years national research project "familial prostate cancer": problems in identifying risk families]*. Urologe A, 2011. **50**(7): p. 813-20.
 15. McDowell, M.E., S. Occhipinti, R.A. Gardiner, and S.K. Chambers, *Prevalence and predictors of cancer specific distress in men with a family history of prostate cancer*. Psychooncology, 2013.
 16. Carter, B.S., G.S. Bova, T.H. Beaty, G.D. Steinberg, B. Childs, W.B. Isaacs, and P.C. Walsh, *Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features*. J Urol, 1993. **150**(3): p. 797-802.
 17. Wang, M.C., L.A. Valenzuela, G.P. Murphy, and T.M. Chu, *Purification of a human prostate specific antigen*. Invest Urol, 1979. **17**(2): p. 159-63.
 18. Wang, M.C., L.D. Papsidero, M. Kuriyama, L.A. Valenzuela, G.P. Murphy, and T.M. Chu, *Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer*. Prostate, 1981. **2**(1): p. 89-96.
 19. Schroder, F.H., J. Hugosson, M.J. Roobol, T.L. Tammela, S. Ciatto, V. Nelen, M. Kwiatkowski, M. Lujan, H. Lilja, M. Zappa, L.J. Denis, F. Recker, A. Berenguer, L. Maattanen, C.H. Bangma, G. Aus, A. Villers, X. Rebillard, T. van der Kwast, B.G. Blijenberg, S.M. Moss, H.J. de Koning, A. Auvinen, and E. Investigators, *Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study*. N Engl J Med, 2009. **360**(13): p. 1320-8.
 20. Wirth, M., L. Weißbach, R. Ackermann, W. Alberti, C. Albrecht, B. Göckel-Beining, M. Fröhner, W. Hinkelbein, K. Miller, H. Rübber, M. Stöckle, F. Wenz, T. Wiegel, J. Wolff, and B. Wörmann. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. 2011 [cited 2013; Version 2.0:[Available from: http://www.krebsgesellschaft.de/download/s3-leitlinie-prostatakarzinom_2012.pdf].
 21. Daftary, G.S. and H.S. Taylor, *Endocrine regulation of HOX genes*. Endocr Rev, 2006. **27**(4): p. 331-55.
 22. Sadava, D., H.G. Orians, H.C. Heller, D. Hillis, and M.R. Berenbaum, *Purves Biologie*. 9 ed. 2012: Markl, Jürgen.

23. Lewis, R.A., B.T. Wakimoto, R.E. Denell, and T.C. Kaufman, *Genetic Analysis of the Antennapedia Gene Complex (Ant-C) and Adjacent Chromosomal Regions of DROSOPHILA MELANOGASTER. II. Polytene Chromosome Segments 84A-84B1,2*. Genetics, 1980. **95**(2): p. 383-97.
24. Kaufman, T.C., R. Lewis, and B. Wakimoto, *Cytogenetic Analysis of Chromosome 3 in DROSOPHILA MELANOGASTER: The Homoeotic Gene Complex in Polytene Chromosome Interval 84a-B*. Genetics, 1980. **94**(1): p. 115-33.
25. Tribioli, C. and T. Lufkin, *Bapx1 homeobox gene gain-of-function mice show preaxial polydactyly and activated Shh signaling in the developing limb*. Dev Dyn, 2006. **235**(9): p. 2483-92.
26. Zeltser, L., C. Desplan, and N. Heintz, *Hoxb-13: a new Hox gene in a distant region of the HOXB cluster maintains colinearity*. Development, 1996. **122**(8): p. 2475-84.
27. Sreenath, T., A. Orosz, K. Fujita, and C.J. Bieberich, *Androgen-independent expression of hoxb-13 in the mouse prostate*. Prostate, 1999. **41**(3): p. 203-7.
28. Economides, K.D. and M.R. Capecchi, *Hoxb13 is required for normal differentiation and secretory function of the ventral prostate*. Development, 2003. **130**(10): p. 2061-9.
29. Lange, E.M., E.M. Gillanders, C.C. Davis, W.M. Brown, J.K. Campbell, M. Jones, D. Gildea, E. Riedesel, J. Albertus, D. Freas-Lutz, C. Markey, V. Giri, J.B. Dimmer, J.E. Montie, J.M. Trent, and K.A. Cooney, *Genome-wide scan for prostate cancer susceptibility genes using families from the University of Michigan prostate cancer genetics project finds evidence for linkage on chromosome 17 near BRCA1*. Prostate, 2003. **57**(4): p. 326-34.
30. Morganti, G., L. Gianferrari, A. Cresseri, G. Arrigoni, and G. Lovati, *[Recherches clinico-statistiques et genetiques sur les neoplasies de la prostate*. Acta Genet Stat Med, 1956. **6**(2): p. 304-5.
31. Woolf, C.M., *An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate*. Cancer, 1960. **13**: p. 739-44.
32. Smith, J.R., D. Freije, J.D. Carpten, H. Gronberg, J. Xu, S.D. Isaacs, M.J. Brownstein, G.S. Bova, H. Guo, P. Bujnovszky, D.R. Nusskern, J.E. Damber, A. Bergh, M. Emanuelsson, O.P. Kallioniemi, J. Walker-Daniels, J.E. Bailey-Wilson, T.H. Beaty, D.A. Meyers, P.C. Walsh, F.S. Collins, J.M. Trent, and W.B. Isaacs, *Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search*. Science, 1996. **274**(5291): p. 1371-4.
33. Gronberg, H., S.D. Isaacs, J.R. Smith, J.D. Carpten, G.S. Bova, D. Freije, J. Xu, D.A. Meyers, F.S. Collins, J.M. Trent, P.C. Walsh, and W.B. Isaacs, *Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus*. JAMA, 1997. **278**(15): p. 1251-5.
34. Xu, J., *Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24-25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics*. Am J Hum Genet, 2000. **66**(3): p. 945-57.
35. Berthon, P., A. Valeri, A. Cohen-Akenine, E. Drelon, T. Paiss, G. Wöhr, A. Latil, P. Millasseau, I. Mellah, N. Cohen, H. Blanche, C. Bellane-Chantelot, F. Demenais, P. Teillac, A. Le Duc, R. de Petriconi, R. Hautmann, I. Chumakov, L. Bachner, N.J. Maitland, R. Lidereau, W. Vogel, G. Fournier, P. Mangin, O. Cussenot, and et al., *Predisposing gene for early-onset prostate cancer*,

- localized on chromosome 1q42.2-43. Am J Hum Genet*, 1998. **62**(6): p. 1416-24.
36. Xu, J., D. Meyers, D. Freije, S. Isaacs, K. Wiley, D. Nusskern, C. Ewing, E. Wilkens, P. Bujnovszky, G.S. Bova, P. Walsh, W. Isaacs, J. Schleutker, M. Matikainen, T. Tammela, T. Visakorpi, O.P. Kallioniemi, R. Berry, D. Schaid, A. French, S. McDonnell, J. Schroeder, M. Blute, S. Thibodeau, H. Gronberg, M. Emanuelsson, J.E. Damber, A. Bergh, B.A. Jonsson, J. Smith, J. Bailey-Wilson, J. Carpten, D. Stephan, E. Gillanders, I. Amundson, T. Kainu, D. Freas-Lutz, A. Baffoe-Bonnie, A. Van Aucken, R. Sood, F. Collins, M. Brownstein, and J. Trent, *Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. Nat Genet*, 1998. **20**(2): p. 175-9.
 37. Bochum, S., T. Paiss, W. Vogel, K. Herkommer, R. Hautmann, and J. Haeussler, *Confirmation of the prostate cancer susceptibility locus HPCX in a set of 104 German prostate cancer families. Prostate*, 2002. **52**(1): p. 12-9.
 38. Farnham, J.M., N.J. Camp, J. Swensen, S.V. Tavtigian, and L.A. Albright, *Confirmation of the HPCX prostate cancer predisposition locus in large Utah prostate cancer pedigrees. Hum Genet*, 2005. **116**(3): p. 179-85.
 39. Berry, R., D.J. Schaid, J.R. Smith, A.J. French, J.J. Schroeder, S.K. McDonnell, B.J. Peterson, Z.Y. Wang, J.D. Carpten, S.G. Roberts, D.J. Tester, M.L. Blute, J.M. Trent, and S.N. Thibodeau, *Linkage analyses at the chromosome 1 loci 1q24-25 (HPC1), 1q42.2-43 (PCAP), and 1p36 (CAPB) in families with hereditary prostate cancer. Am J Hum Genet*, 2000. **66**(2): p. 539-46.
 40. Eeles, R.A., A.A. Olama, S. Benlloch, E.J. Saunders, D.A. Leongamornlert, M. Tymrakiewicz, M. Ghousaini, C. Luccarini, J. Dennis, S. Jugurnauth-Little, T. Dadaev, D.E. Neal, F.C. Hamdy, J.L. Donovan, K. Muir, G.G. Giles, G. Severi, F. Wiklund, H. Gronberg, C.A. Haiman, F. Schumacher, B.E. Henderson, L. Le Marchand, S. Lindstrom, P. Kraft, D.J. Hunter, S. Gapstur, S.J. Chanock, S.I. Berndt, D. Albanes, G. Andriole, J. Schleutker, M. Weischer, F. Canzian, E. Riboli, T.J. Key, R.C. Travis, D. Campa, S.A. Ingles, E.M. John, R.B. Hayes, P.D. Pharoah, N. Pashayan, K.T. Khaw, J.L. Stanford, E.A. Ostrander, L.B. Signorello, S.N. Thibodeau, D. Schaid, C. Maier, W. Vogel, A.S. Kibel, C. Cybulski, J. Lubinski, L. Cannon-Albright, H. Brenner, J.Y. Park, R. Kaneva, J. Batra, A.B. Spurdle, J.A. Clements, M.R. Teixeira, E. Dicks, A. Lee, A.M. Dunning, C. Baynes, D. Conroy, M.J. Maranian, S. Ahmed, K. Govindasami, M. Guy, R.A. Wilkinson, E.J. Sawyer, A. Morgan, D.P. Dearnaley, A. Horwich, R.A. Huddart, V.S. Khoo, C.C. Parker, N.J. Van As, C.J. Woodhouse, A. Thompson, T. Dudderidge, C. Ogden, C.S. Cooper, A. Lophatananon, A. Cox, M.C. Southey, J.L. Hopper, D.R. English, M. Aly, J. Adolfsson, J. Xu, S.L. Zheng, M. Yeager, R. Kaaks, W.R. Diver, M.M. Gaudet, M.C. Stern, R. Corral, A.D. Joshi, A. Shahabi, T. Wahlfors, T.L. Tammela, A. Auvinen, J. Virtamo, P. Klarskov, B.G. Nordestgaard, M.A. Roder, S.F. Nielsen, S.E. Bojesen, A. Siddiq, L.M. Fitzgerald, S. Kolb, E.M. Kwon, D.M. Karyadi, W.J. Blot, W. Zheng, Q. Cai, S.K. McDonnell, A.E. Rinckleb, B. Drake, G. Colditz, D. Wokolorczyk, R.A. Stephenson, C. Teerlink, H. Muller, D. Rothenbacher, T.A. Sellers, H.Y. Lin, C. Slavov, V. Mitev, F. Lose, S. Srinivasan, S. Maia, P. Paulo, E. Lange, K.A. Cooney, A.C. Antoniou, D. Vincent, F. Bacot, D.C. Tessier, C.O.-C.R.U.G.-E. Initiative, B. Australian Prostate Cancer, U.K.G.P.C.S.C.B.A.o.U.S.S.o. Oncology, U.K.P.S. Collaborators, P. Consortium, Z. Kote-Jarai and D.F. Easton, *Identification of 23 new prostate*

- cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array.* Nat Genet, 2013. **45**(4): p. 385-91, 391e1-2.
41. Delahunt, B., R.J. Miller, J.R. Srigley, A.J. Evans, and H. Samaratunga, *Gleason grading: past, present and future.* Histopathology, 2012. **60**(1): p. 75-86.
 42. Hemminki, K., *Familial risk and familial survival in prostate cancer.* World J Urol, 2012. **30**(2): p. 143-8.
 43. Valeri, A., R. Azzouzi, E. Drelon, A. Delannoy, P. Mangin, G. Fournier, P. Berthon, and O. Cussenot, *Early-onset hereditary prostate cancer is not associated with specific clinical and biological features.* Prostate, 2000. **45**(1): p. 66-71.
 44. Bastacky, S.I., K.J. Wojno, P.C. Walsh, M.J. Carmichael, and J.I. Epstein, *Pathological features of hereditary prostate cancer.* J Urol, 1995. **153**(3 Pt 2): p. 987-92.
 45. Paiss, T., B. Bock, J.E. Gschwend, H. Heinz, W. Vogel, M. Kron, R.E. Hautmann, and K. Herkommer, *[Familial versus sporadic prostate cancer in the German population. Clinical and pathological characteristics in patients after radical prostatectomy].* Urologe A, 2003. **42**(7): p. 946-53.
 46. Bratt, O., *Hereditary prostate cancer: clinical aspects.* J Urol, 2002. **168**(3): p. 906-13.
 47. Kupelian, P.A., C.A. Reddy, A.M. Reuther, A. Mahadevan, J.P. Ciezki, and E.A. Klein, *Aggressiveness of familial prostate cancer.* J Clin Oncol, 2006. **24**(21): p. 3445-50.
 48. Pakkanen, S., P.M. Kujala, N. Ha, M.P. Matikainen, J. Schleutker, and T.L. Tammela, *Clinical and histopathological characteristics of familial prostate cancer in Finland.* BJU Int, 2012. **109**(4): p. 557-63.
 49. Miki, Y., J. Swensen, D. Shattuck-Eidens, P.A. Futreal, K. Harshman, S. Tavtigian, Q. Liu, C. Cochran, L.M. Bennett, W. Ding, and et al., *A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1.* Science, 1994. **266**(5182): p. 66-71.
 50. Newman, B., H. Mu, L.M. Butler, R.C. Millikan, P.G. Moorman, and M.C. King, *Frequency of breast cancer attributable to BRCA1 in a population-based series of American women.* JAMA, 1998. **279**(12): p. 915-21.
 51. Xu, J., E.M. Lange, L. Lu, S.L. Zheng, Z. Wang, S.N. Thibodeau, L.A. Cannon-Albright, C.C. Teerlink, N.J. Camp, A.M. Johnson, K.A. Zuhlke, J.L. Stanford, E.A. Ostrander, K.E. Wiley, S.D. Isaacs, P.C. Walsh, C. Maier, M. Luedeke, W. Vogel, J. Schleutker, T. Wahlfors, T. Tammela, D. Schaid, S.K. McDonnell, M.S. DeRycke, G. Cancel-Tassin, O. Cussenot, F. Wiklund, H. Gronberg, R. Eeles, D. Easton, Z. Kote-Jarai, A.S. Whittemore, C.L. Hsieh, G.G. Giles, J.L. Hopper, G. Severi, W.J. Catalona, D. Mandal, E. Ledet, W.D. Foulkes, N. Hamel, L. Mahle, P. Moller, I. Powell, J.E. Bailey-Wilson, J.D. Carpten, D. Seminara, K.A. Cooney, and W.B. Isaacs, *HOXB13 is a susceptibility gene for prostate cancer: results from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG).* Hum Genet, 2013. **132**(1): p. 5-14.
 52. Karlsson, R., M. Aly, M. Clements, L. Zheng, J. Adolfsson, J. Xu, H. Gronberg, and F. Wiklund, *A Population-based Assessment of Germline HOXB13 G84E Mutation and Prostate Cancer Risk.* Eur Urol, 2012.

53. Chen, Z., C. Greenwood, W.B. Isaacs, W.D. Foulkes, J. Sun, S.L. Zheng, L.D. Condreay, and J. Xu, *The G84E mutation of HOXB13 is associated with increased risk for prostate cancer: results from the REDUCE trial*. Carcinogenesis, 2013.
54. Bruner, D.W., D. Moore, A. Parlanti, J. Dorgan, and P. Engstrom, *Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis*. Int J Cancer, 2003. **107**(5): p. 797-803.
55. Ashley, T., *Using predictive value, sensitivity and specificity to interpret laboratory tests: PSA for the diagnosis of prostate cancer*. J Insur Med, 2005. **37**(4): p. 261-3.
56. Liu, S., J.J. Lu, Q. Fu, H. Zhang, D.X. Gao, and Z. Liu, *[Total PSA, PSA density and biopsy Gleason score in predicting the pathologic stage of prostate cancer]*. Zhonghua Nan Ke Xue, 2010. **16**(5): p. 415-9.
57. de Lima, N.G., F. Soares Dde, and E.L. Rhoden, *Importance of prostate-specific antigen (PSA) as a predictive factor for concordance between the Gleason scores of prostate biopsies and RADICAL prostatectomy specimens*. Clinics (Sao Paulo), 2013. **68**(6): p. 820-4.
58. Billis, A., L.A. Magna, and U. Ferreira, *Correlation between tumor extent in radical prostatectomies and preoperative PSA, histological grade, surgical margins, and extraprostatic extension: application of a new practical method for tumor extent evaluation*. Int Braz J Urol, 2003. **29**(2): p. 113-9; discussion 120.
59. Townsend, J.S., C.B. Steele, L.C. Richardson, and S.L. Stewart, *Health behaviors and cancer screening among Californians with a family history of cancer*. Genet Med, 2013. **15**(3): p. 212-21.

7 Danksagung

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

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau PD Dr. K. Herkommer, Oberärztin der Urologischen Klinik und Leiterin des nationalen Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom“, für die ausgezeichnete, persönliche und fachkundige Betreuung, die maßgeblich zu dem Gelingen meines Dissertationsvorhabens beigetragen hat. Durch ihre Begeisterung für das Forschungsprojekt, ihr unermüdliches Engagement und ihre überdurchschnittliche Hilfsbereitschaft konnte sie mein Interesse und meine Freude am wissenschaftlichen Arbeiten wecken. Sehr herzlich möchte ich mich an dieser Stelle für ihre ausdauernde Unterstützung bei Fragen und Problemlösungen sowie insbesondere bei dem zeitintensiven Korrekturlesen bedanken.

Zu großem Dank bin ich außerdem den Mitarbeitern der Genetischen Abteilung des Urologischen Universitätsklinikums Ulm verpflichtet, insbesondere Frau PD Dr. C. Maier und Herrn Dr. M. Lüdeke, für deren freundliche Unterstützung, die Durchführung von genetischen Analysen und für die fachkompetente Beantwortung von molekulargenetischen Fragen.

Mein großer Dank gilt auch Frau Professor M. Kron für ihre sehr hilfreichen Anregungen, ihre fachkompetente Beratung und ihre Unterstützung bei der Ausarbeitung der statistischen Analysen.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich auch Frau H. Schulwitz aussprechen, die mich bei Konfliktlösungen der Dateneingabe, statistischen Fragen und Organisatorischem allseits unterstützt hat.

Besonders bedanken möchte ich mich bei allen Patienten, Angehörigen und Studienteilnehmern des nationalen Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom“, deren tatkräftige und wohlwollende Unterstützung mein Dissertationsvorhaben erst ermöglicht hat.

Auch gilt ein großes Dankeschön den ärztlichen Kolleginnen und Kollegen urologischer Abteilungen sowie von Rehabilitationskliniken und Arztpraxen, die viele Patienten für das Forschungsprojekt rekrutiert haben, zahlreiche Fragebögen vervollständigt und Daten übermittelt haben und für den größten Teil der Blutprobenbereitstellung verantwortlich sind.