

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Urologische Klinik und Poliklinik des

Klinikums rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend)

**Familiäre Prostatakarzinomforschung –
machen die Hereditätskriterien in Anbetracht des
demographischen Wandels und der bereits bestehenden
Forschungsergebnisse heutzutage noch Sinn?**

Martina Heimpel

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. Geschwend

Die Dissertation wurde am 27.02.2014 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 22.10.2014
angenommen.

Im Gedenken an meinen Vater,
Peter Heimpel
(26.09.1962 – 14.05.2013)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis.....	II
1. Einleitung	1
1.1. Das Prostatakarzinom	1
1.1.1. Epidemiologie.....	1
1.1.2. Ätiologie	1
1.1.3. Diagnostik und Therapie	3
1.1.4. Einteilung familiärer Prostatakarzinompatienten	4
1.1.5. Genetik	5
1.1.6. Demographischer Wandel	6
1.1.7. Fragestellung	11
2. Material und Methodik	12
2.1. Nationales Forschungsprojekt Familiäres Prostatakarzinom ..	12
2.2. Patientenrekrutierung	13
2.2.1. Ersterhebungsfragebogen	13
2.2.2. Klinischer Datenbogen	14
2.2.3. Nachsorgefragebogen.....	14
2.2.4. Familienfragebogen.....	14
2.2.5. Datenerfassung	15
2.3. Studienkollektiv	15
2.3.1. Einschlusskriterien	15
2.3.2. Gruppeneinteilung	16
2.3.3. Untersuchte Parameter.....	17
2.4. Statistische Auswertung	18
2.5. Datenschutzerklärung	18
3. Ergebnisse	19
4. Diskussion	29
5. Zusammenfassung.....	42
6. Literaturverzeichnis.....	45
7. Danksagung	49

Abkürzungsverzeichnis

RR

Relatives Risiko

PSA

Prostata-spezifisches Antigen

1. Einleitung

1.1. Das Prostatakarzinom

1.1.1. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung sowie die dritthäufigste Krebstodesursache des deutschen Mannes. Im Jahre 2012 wurden allein in Deutschland 65.830 neue Erkrankungsfälle registriert. Aktuellen Daten des Robert Koch-Instituts zufolge ist ein weiterer Anstieg der Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2014 (n= 70.100) zu erwarten. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist seit 2003 weitestgehend konstant, die altersstandardisierte Sterberate indessen weiter rückläufig. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt derzeit 93% (Kaatsch et al., 2013).

1.1.2. Ätiologie

Die Genese des Prostatakarzinoms wird heutzutage als multifaktoriell angesehen. Die genauen Ursachen für die Entstehung dieser malignen Erkrankung sind jedoch bislang weitestgehend unbekannt. Folgende Faktoren sind nachweislich mit einem erhöhten Prostatakarzinomrisiko assoziiert: ein hohes Lebensalter (Kaatsch et al., 2013), eine positive Familienanamnese (Steinberg et al., 1990), die ethnische Zugehörigkeit (Powell & Meyskens, 2001) und eine westliche Ernährung (Whittemore et al., 1995; Chan et al., 2005).

Das mittlere Erkrankungsalter liegt derzeit in Deutschland bei 70 Jahren. Das Lebenszeitrisiko eines Mannes an einem Prostatakarzinom zu erkranken beträgt 13,2%. Das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmendem Lebensalter. So beträgt das Risiko eines 35-jährigen Mannes in den

folgenden zehn Jahren an einem Prostatakarzinom zu erkranken 0,1%, das eines 75-Jährigen indessen knapp 6% (Kaatsch et al., 2013).

Eindeutig als Risikofaktor belegt ist neben dem Alter die familiäre Häufung des Prostatakarzinoms. 16-19% der Prostatakarzinompatienten hierzulande haben eine positive Familienanamnese (Herkommer et al., 2011). Der Anteil familiär betroffener Prostatakarzinompatienten liegt somit deutlich über dem anderer Tumoren, wie beispielsweise Brustkrebs (13,6%) oder kolorektalen Tumoren (12,8%) (Hemminki, Sundquist, et al., 2008). Das familiäre Erkrankungsrisiko eines Mannes wird maßgeblich von folgenden drei Faktoren bestimmt: Verwandtschaftsgrad, Anzahl betroffener Angehöriger und Alter der Angehörigen bei Erstdiagnose. Ist ein Verwandter ersten Grades (Vater/Bruder/Sohn) an einem Prostatakarzinom erkrankt, beträgt das relative Risiko (RR) durchschnittlich 2,0 und ist demzufolge deutlich höher als bei der Erkrankung eines Verwandten zweiten Grades (Onkel/Neffe/Großvater/Enkel) (RR = 1,7) (Steinberg et al., 1990). Ein Mann, dessen Bruder an einem Prostatakarzinom erkrankt ist hat nachweislich ein höheres Risiko zu erkranken (2,96), als der Sohn eines betroffenen Vaters (2,12) (Brandt et al., 2010). Darüber hinaus steigt das relative Risiko eines Mannes an einem Prostatakarzinom zu erkranken mit der Anzahl betroffener Angehöriger. Sind beispielsweise zwei Verwandte ersten Grades erkrankt, beträgt das RR durchschnittlich 4,9, im Falle von drei oder mehr Betroffenen, steigt es auf Werte von über 10,9 an (Steinberg et al., 1990). Darüber hinaus spielt auch das Alter der Angehörigen bei Diagnose eine nicht unwesentliche Rolle. So entwickeln gesunde Familienmitglieder häufiger ein Prostatakarzinom, wenn die Erkrankung innerhalb der Familie vor dem 60. Lebensjahr auftrat (Brandt et al., 2009). Hemminki et al. untersuchten im Jahre 2008 die Überlebensdauer von Prostatakarzinompatienten nach Diagnose in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf ihrer an Prostatakrebs verstorbenen Väter. Dabei fanden sie heraus, dass die Überlebenszeit der Söhne mit zunehmender

Überlebensdauer der Väter beinahe linear ansteigt. Dies lässt die Autoren auf Parallelen im Krankheitsverlauf der Familienmitglieder schließen (Hemminki, Ji, et al., 2008).

Wiederholt belegt ist auch die Korrelation zwischen Erkrankungsrisiko und ethnischer Abstammung. So tritt Prostatakrebs bei Männern afroamerikanischen Ursprungs häufiger auf und verläuft tendenziell aggressiver, als bei Kaukasiern (Powell & Meyskens, 2001).

Ein weiterer vielfach untersuchter Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms ist die Ernährung. Im Laufe der Jahre standen unterschiedliche Nahrungsmittel unter dem Verdacht die Entstehung eines Prostatakarzinoms zu fördern oder dieser vorzubeugen (Whittemore et al., 1995; Giovannucci et al., 2002; Chan et al., 2005; Lippman et al., 2009). Die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. empfiehlt in diesem Punkt: ein gesundes Körpergewicht, regelmäßige körperliche Betätigung, eine gesunde, vorwiegend pflanzliche Ernährungsweise und die Reduktion des Alkoholkonsums (Wirth et al., 2011).

1.1.3. Diagnostik und Therapie

Entsprechend den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. sollte bei allen Männern mit dem Wunsch nach einer Früherkennungsuntersuchung auf ein Prostatakarzinom eine digital-rektale Untersuchung und eine Bestimmung des PSA (prostataspezifisches Antigen)-Werts durchgeführt werden. Die erste PSA-Wert-Bestimmung sollte ab dem 40. Lebensjahr erfolgen, vorausgesetzt die mutmaßliche Lebenserwartung beträgt mindestens zehn Jahre. Zeigt sich in der digital-rektalen Untersuchung ein suspekter Tastbefund, liegt der PSA-Wert auch bei wiederholter Bestimmung bei Werten $\geq 4\text{ng/ml}$ oder ist ein auffälliger PSA-Anstieg zu verzeichnen, wird eine Prostatabiopsie empfohlen. Bestätigt sich die klinische Diagnose eines Prostatakarzinoms, stehen dem Patienten, vorausgesetzt es handelt sich um einen lokal beschränkten

Befund, die folgenden kurativen Behandlungsverfahren zur Verfügung: Aktive Surveillance, radikale Prostatektomie oder Radiatio (perkutan/Brachytherapie). Befindet sich das Prostatakarzinom jedoch bereits in einem fortgeschrittenen Stadium, unterscheidet man grundsätzlich die folgenden zwei Behandlungswege - eine lokale oder eine systemische Therapie: Zu den lokalen Therapiekonzepten zählen in fortgeschrittenem Tumorstadium die radikale Prostatektomie oder alternativ eine perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer Hormonbehandlung. Systemisch kommen Hormonentzugspräparate oder eine Chemotherapie zum Einsatz (Wirth et al., 2011).

1.1.4. Einteilung familiärer Prostatakarzinompatienten

Prostatakarzinompatienten werden entsprechend ihrer Familienanamnese in folgende Gruppen unterteilt:

- sporadisch: Familien, in denen lediglich ein Familienmitglied an einem Prostatakarzinom erkrankt ist
- familiär: Familien, in denen mindestens zwei Familienmitglieder an einem Prostatakarzinom erkrankt sind, zugleich jedoch keines der Hereditätskriterien erfüllt ist

Teils wird auch eine striktere Definition des Begriffs „familiär“ angewandt:

„familiär“: Familien, in denen mindestens zwei Familienmitglieder ersten Grades an einem Prostatakarzinom erkrankt sind, zugleich jedoch keines der Hereditätskriterien erfüllt ist

- hereditär: Familien, die eines der folgenden drei Hereditätskriterien erfüllen:

1. ≥ 3 Familienmitglieder ersten Grades sind an einem Prostatakarzinom erkrankt (z.B. Vater und 2 Söhne/ 3 Brüder)
2. Familienmitglieder in 3 aufeinander folgenden Generationen (der väterlichen oder der mütterlichen Linie) sind an einem Prostatakarzinom erkrankt (z.B. Großvater, Sohn und Enkel)
3. ≥ 2 an einem Prostatakarzinom erkrankte Familienmitglieder ersten Grades, die bei Diagnose ≤ 55 Jahre alt waren

1.1.5. Genetik

Morganti et al. schilderten im Jahre 1956 erstmals einen Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese und dem Risiko der Entwicklung eines Prostatakarzinoms (Morganti et al., 1956). Woolf bestätigte diese Aussage vier Jahre später (Woolf, 1960). Die Untersuchungen von Steinberg et al. zeigten, dass das familiäre Erkrankungsrisiko mit steigender genetischer Übereinstimmung der betroffenen Familienmitglieder zunimmt (Steinberg et al., 1990). Die Studienergebnisse von Carter et al. gaben Grund zu der Annahme, dass der Erkrankungsursprung eines kleinen Teils aller „familiären“ Krankheitsfälle von Prostatakrebs auf einen monogenetischen, autosomal dominanten Erbgang zurückzuführen sei (Carter et al., 1992). Diese Gruppe von Prostatakarzinompatienten erhielt die Bezeichnung „hereditär“. Die Autoren formulierten drei Kriterien, die es ermöglichen

sollten rein anamnestisch zwischen „hereditären“ und „familiären“ Krankheitsfällen zu unterscheiden.

Eine Reihe unterschiedlicher „Hochrisikogene“, wie HPC1 (Hereditary Prostate Cancer 1) (Smith et al., 1996) oder BRCA1/2 (Ford et al., 1994; Consortium, 1999; Edwards et al., 2010) haben in den vergangenen Jahren unter dem Verdacht gestanden ursächlich für die familiäre Häufung des Prostatakarzinoms zu sein. Im Jahre 2012 wurde das erste prostatakarzinomspezifische Hochrisikogen namens HOXB13 G84E auf Chromosom 17q 21-22 entdeckt (Ewing et al., 2012). Es handelt sich dabei um eine Punktmutation, die den Austausch von Glycin durch Glutaminsäure zur Folge hat. Der Austausch dieser beiden Aminosäuren resultiert in der Transkription eines veränderten Proteins, welches nachweislich eine entscheidende Rolle bei der Ausdifferenzierung der Prostata spielt. Alle genannten Hochrisikogene sind von einer hohen Penetranz bei zugleich äußerst niedriger Frequenz in der Bevölkerung gekennzeichnet. Nach aktuellem Stand der Forschung ist das Grand der Prostatakarzinomfälle auf das Zusammenspiel einer Vielzahl von Mutationen in verschiedenen Bereichen des Genoms zurückzuführen.

1.1.6. Demographischer Wandel

Im Jahre 1964 wurden die höchsten Geburtenzahlen der Nachkriegszeit mit rund 1,4 Millionen registriert. Dem so genannten „Baby-Boom“ der späten 50er- und frühen 60er-Jahre folgte eine rasante Talfahrt der Geburtenzahlen. Im Jahre 1972 sank die Zahl der Neugeborenen erstmals unter eine Million. In den folgenden Jahren stabilisierten sich die Geburtenzahlen vorübergehend auf niedrigem Niveau zwischen 0,8 und 0,9 Millionen Geburten pro Jahr. Seit dem Jahre 1991 ist ein Rückgang der jährlichen Neugeborenenzahlen zu verzeichnen. Im Jahre 2012 kamen hierzulande rund 673.500 Kinder zur Welt und damit gerade einmal halb so viele wie im Jahre 1964 (siehe Abbildung 1) (Pöttsch et al., 2013).

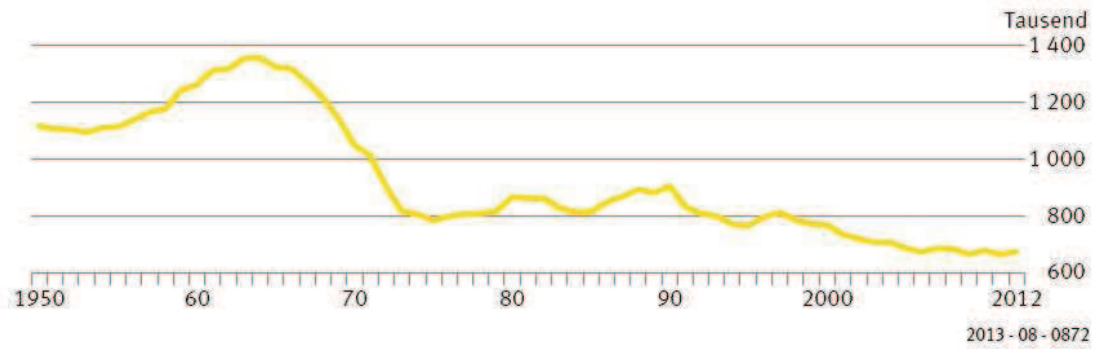


Abbildung 1: Geburtenzahlen in Deutschland 1960-2012
(Pöttsch et al., 2013)

Die jährliche Geburtenzahl ist von folgenden Faktoren abhängig:

- Anzahl der potentiellen Mütter
- Geburtenhäufigkeit (durchschnittliche Anzahl der Neugeborenen je Frau)

Die Anzahl potentieller Mütter wird durch den Altersaufbau der weiblichen Bevölkerung bestimmt. Entwachsen stark besetzte Frauenjahrgänge dem gebärfähigen Alter und werden in der Folge durch jüngere, schwächer besetzte Jahrgänge ersetzt, so resultiert daraus die Abnahme der Anzahl potentieller Mütter (siehe Abbildung 2).

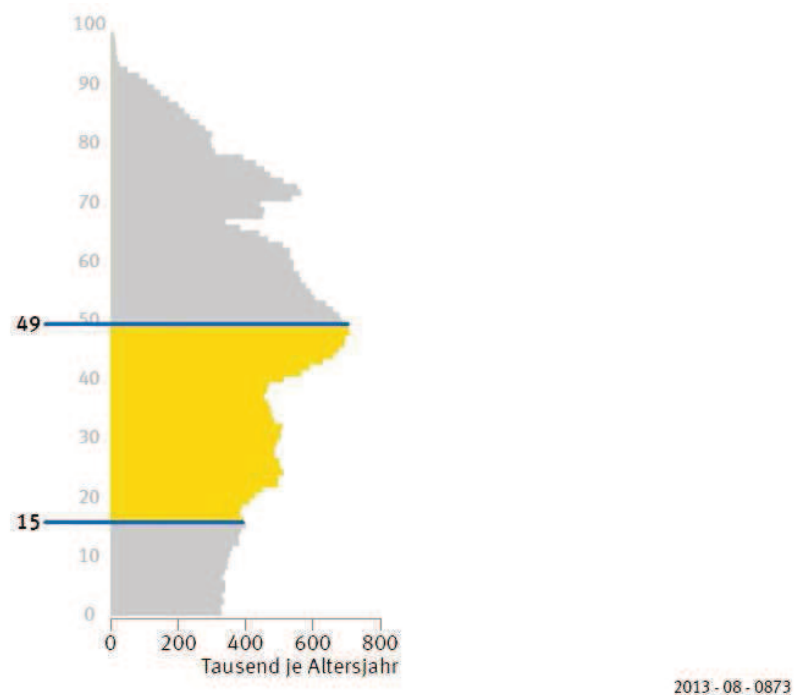


Abbildung 2: Altersaufbau der weiblichen Bevölkerung 2012
(Pöttsch et al., 2013)

Ein weiterer Faktor, der Einfluss auf die jährliche Geburtenzahl nimmt ist die Geburtenhäufigkeit. Im Jahre 2012 lag die zusammengefasste Geburtenziffer in Deutschland, nach Angaben der Geburtenstatistik, bei durchschnittlich 1,38 Kindern je Frau und war damit nur etwa halb so groß wie die höchste zusammengefasste Geburtenziffer der Nachkriegszeit von 2,5 Kindern je Frau zu Beginn der 1960er Jahre (siehe Abbildung 3) (Pöttsch et al., 2013).

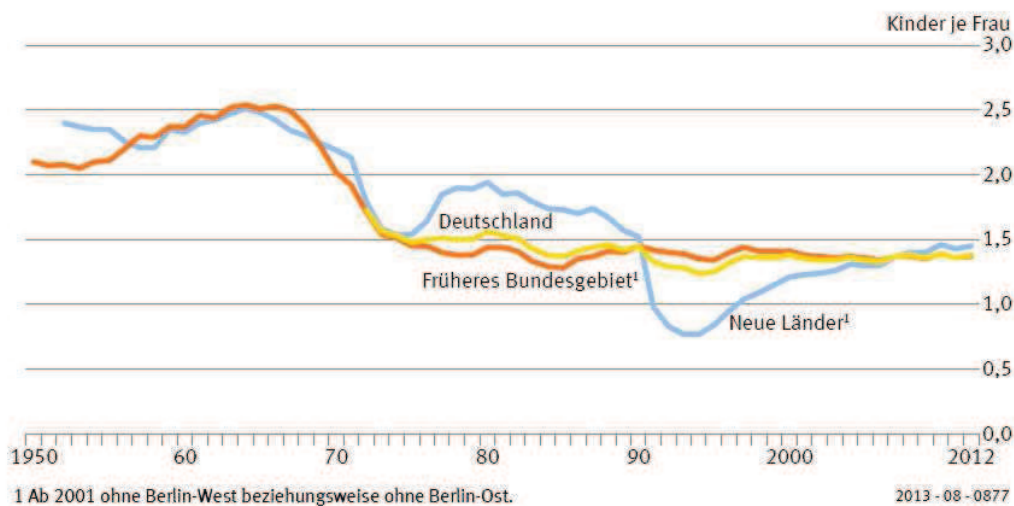


Abbildung 3: Zusammengefasste Geburtenziffer (Pöttsch et al., 2013)

Für den beschriebenen Rückgang der Geburtenzahlen in Deutschland ist bis Mitte der 1990er Jahre vor allem die Abnahme der Geburtenhäufigkeit ursächlich. Die Anzahl gebärfähiger Frauen soll, nach Angaben des statistischen Bundesamtes, in den kommenden Jahren zunächst weiter stabil bleiben. Für das Jahr 2020 wird ein deutlicher Rückgang der Anzahl potentieller Mütter prognostiziert. Bei einer weiterhin stagnierenden Geburtenhäufigkeit ist folglich spätestens ab dem Jahr 2020 mit einer erneuten Abnahme der Geburtenzahlen zu rechnen (Pöttsch et al., 2013).

Doch nicht allein die durchschnittliche Anzahl an Geburten je Frau, sondern auch die Familienstruktur hat sich in den vergangenen Jahrzehnten in Deutschland deutlich gewandelt. Kinderreiche Familien, d.h. Familien mit mehr als zwei Kindern sind seltener geworden.

Mindestens jede dritte Frau der Jahrgänge 1931 bis 1936 war Mutter von drei oder mehr Kindern, bei den Frauen der Jahrgänge 1947 bis 1951 ist es nur mehr jede fünfte. Im selben Zeitraum ist der Anteil der Mütter mit zwei Kindern von 37% auf 49% und der Anteil derer mit einem Kind von 27% auf 31% gestiegen (siehe Abbildung 4). In den nachfolgenden Generationen hat sich der Trend zur kleineren Kinderzahl stabilisiert. Im Durchschnitt hat heutzutage jede dritte Frau in Deutschland im Alter zwischen 35 und 54 ein Kind, jede zweite zwei Kinder und jede fünfte drei oder mehr Kinder (Pötzsch & Emmerling, 2008).

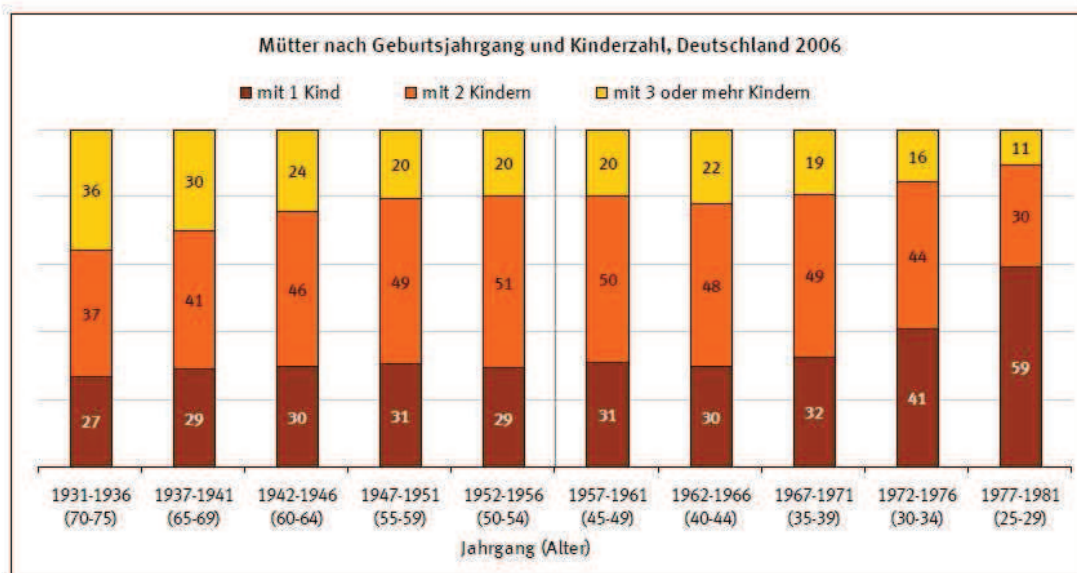


Abbildung 4: Mütter nach Geburtenjahrgang und Kinderzahl, Deutschland 2006 (Pötzsch & Emmerling, 2008)

Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass der Anteil der Mütter an allen Frauen immer weiter zurückgeht. Betrug der Anteil der Mütter bezogen auf die Frauen der Jahrgänge 1931-51 noch circa 86% so sinkt dieser bei den Frauen der Jahrgänge 1957-66 voraussichtlich um sechs Prozentpunkte auf einen Wert von rund 80%. Jede fünfte Frau der Geburtenjahrgänge 1957-66 bliebe somit dauerhaft kinderlos (siehe Abbildung 5) (Pötzsch & Emmerling, 2008).

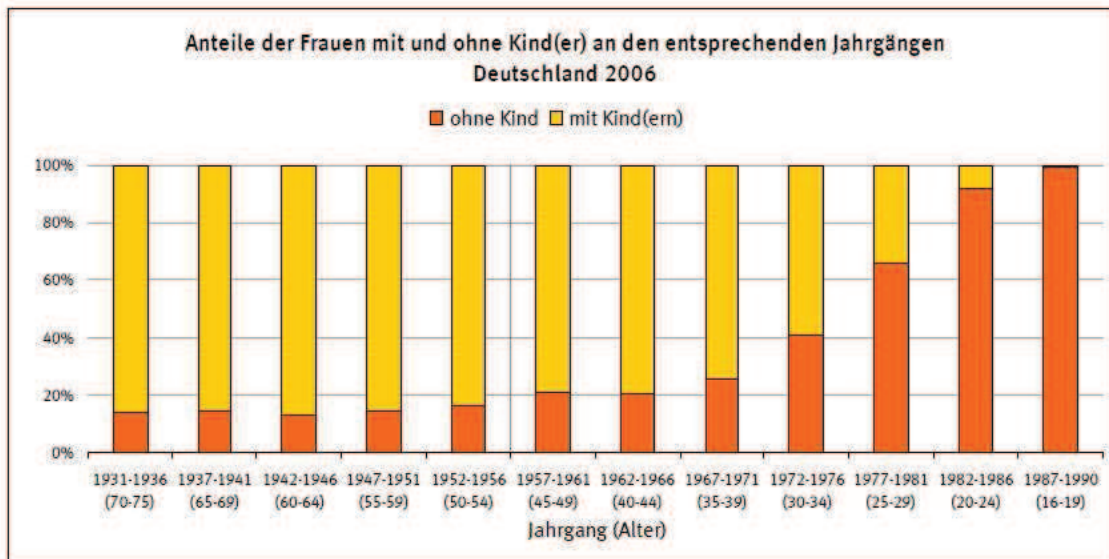


Abbildung 5: Anteile der Frauen mit und ohne Kind(er) an den entsprechenden Jahrgängen, Deutschland 2006 (Pöttsch & Emmerling, 2008)

Ein weiterer Aspekt des demographischen Wandels ist die steigende Lebenserwartung, welche sich in den letzten einhundert Jahren knapp verdoppelt hat. Um 1900 lag die zu erwartende Lebenszeit eines Jungen bei durchschnittlich 40,6 Jahren und die eines Mädchens bei 44,0 Jahren. Heute beträgt die voraussichtliche Lebenszeitspanne eines männlichen Nachkommen rein statistisch 77,8 Jahre und die eines weiblichen 82,7 Jahre (Statistisches Bundesamt).

Niedrige Geburtenzahlen und die Verlängerung der Lebenserwartung haben eine Verschiebung der Anteile der einzelnen Altersgruppen in der Gesamtbevölkerung zur Folge. Die Gruppe der Kinder und Jugendlichen wird kleiner und kleiner, während die Anzahl der Personen im Rentenalter kontinuierlich anwächst.

1.1.7. Fragestellung

Die Hereditätskriterien sind seit vielen Jahren ein etablierter Bestandteil in der Grundlagenforschung des familiären Prostatakarzinoms. Ziel vorliegender Arbeit ist es, die Auswirkungen des demographischen Wandels in Deutschland auf die Erhebung der Hereditätskriterien zu untersuchen. Zu diesem Zweck werden 30.455 Prostatakarzinompatienten eines nationalen Kollektivs der Jahrgänge 1920-59 nach Geburtsjahr in vier Gruppen eingeteilt und bezüglich ihrer Verwandten ersten Grades untersucht. Das Hauptaugenmerk richtet sich dabei auf die Veränderungen des Anteils männlicher Familienangehöriger. Neben der Berechnung der durchschnittlichen Anzahl an Geschwistern, Brüdern, Kindern und Söhnen der Patienten der jeweiligen Jahrgänge wird dabei auch der Frage nach einer Veränderung des Anteils an Patienten ohne Bruder/Sohn, mit einem bzw. zwei Brüdern/Söhnen und mit mehr als zwei Brüdern/Söhnen nachgegangen. Weitere Untersuchungen widmen sich dem Lebensalter der Väter der Patienten und den Auswirkungen der Veränderungen in diesem Bereich auf die Erhebung und Aussagekraft der Hereditätskriterien. Darüber hinaus sollen dem Leser die Schwächenstellen der traditionellen Patienteneinteilung nach der Familienanamnese in die Gruppen sporadisch, familiär und hereditär näher gebracht und ein alternatives Klassifikationsschema vorgestellt werden. Des Weiteren vermittelt die vorliegende Arbeit einen kurzen Einblick in die Historie und den derzeitigen Stand der familiären Prostatakarzinomforschung. Abschließend soll der Leser für die Bedeutung der Familienanamnese im klinischen Alltag sensibilisiert werden.

2. Material und Methodik

2.1. Nationales Forschungsprojekt Familiäres Prostatakarzinom

1993, im Jahre der Veröffentlichung der so genannten John Hopkins-Kriterien durch Carter et al, wurde das nationale Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ ins Leben gerufen. Die primäre Zielsetzung des Forschungsvorhabens bestand darin, genetische Fragestellungen im Bereich familiäres Prostatakarzinom zu untersuchen. Aus diesem Grund wurden anfänglich selektiv Prostatakarzinompatienten mit einer positiven Familienanamnese rekrutiert. Dank der Fördermaßnahmen der Deutschen Krebshilfe e.V. war es 1999 möglich, wesentliche strukturelle Veränderungen des Projektes vorzunehmen. So wurde beispielsweise auf Anregung von Frau PD K. Herkommer eine relationale Datenbank entworfen, welche erstmals eine strukturierte Verwaltung der Daten ermöglichte. Mit wachsendem Bekanntheitsgrad des Forschungsprojektes stieg die Zahl rekrutierender Kliniken und damit die Anzahl der Patienten. Bald wurde der Kreis der Studienteilnehmer auf alle Prostatakarzinompatienten ungeachtet ihrer Familienanamnese erweitert. Neben der Erforschung genetischer Fragestellungen, erlangte die Untersuchung klinischer Aspekte zusehends Relevanz. So wurden in den vergangenen Jahren Daten aus den Bereichen Lebensqualität, Psychoonkologie und Krebsvorsorge erhoben. Nicht nur der Gewinn neuer Erkenntnisse, sondern auch die Betreuung der Studienteilnehmer ist seit jeher ein wesentlicher Teil des Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom“. Die seitens der Klinik angebotenen Serviceleistungen beinhalten eine wöchentliche Telefon- sowie eine urologische Sprechstunde. Auf diese Weise können Patientenfragen zeitnah

beantwortet und das vorhandene Datenmaterial kontinuierlich ergänzt und aktualisiert werden.

Mit der Ernennung von Prof. Gschwend zum Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München am Klinikum rechts der Isar wurde der klinische Teil des Projektes im Jahre 2006 unter der Leitung von Frau PD K. Herkommer nach München verlagert. Die genetischen Auswertungen werden jedoch weiterhin in Ulm durchgeführt.

2.2. *Patientenrekrutierung*

2.2.1. Ersterhebungsfragebogen

Die bundesweite Zusammenarbeit mit zahlreichen niedergelassenen Urologen, Rehabilitationskliniken und Akutkrankenhäusern ermöglicht eine weitestgehend flächendeckende Patientenrekrutierung. Im Rahmen ihres Klinikaufenthalts bzw. ihres Arztbesuchs werden Prostatakarzinompatienten im gesamten Bundesgebiet durch ihren behandelnden Arzt über das Projekt „familiäres Prostatakarzinom“ informiert und erhalten im Zuge dieses Aufklärungsgesprächs eine detaillierte Projektbeschreibung sowie einen so genannten „Ersterhebungsfragebogen“.

Dieser Bogen beinhaltet folgende Fragestellungen:

- Personalien
- Behandelnde bzw. rekrutierende Klinik
- Datum der Erstdiagnose
- Bisherige Behandlungsmaßnahmen
- Angaben zur Familienanamnese

Ziel dieses Fragebogens ist die Rekrutierung neuer Patienten, die Erfassung ihrer persönlichen Daten und die Erhebung ihres Familienstatus. Jedem Patienten wird basierend auf seinen persönlichen Angaben eine

individuelle Studienidentifikationsnummer in der Datenbank zugeordnet. Unter dieser Nummer werden sämtliche klinischen Daten des Patienten und seiner Familie gespeichert. Darüber hinaus erhält jedes Familienmitglied eine so genannte Mitgliedsidentifikationsnummer. Auf diese Weise können die Patientendaten systematisch verwaltet und in pseudonymisierter Form für statistische Auswertungen herangezogen werden.

2.2.2. Klinischer Datenbogen

Patienten, die beim Ausfüllen des Ersterhebungsfragebogens einer weiteren Kontaktaufnahme durch das Studienteam ausdrücklich zugestimmt haben, wird ein so genannter „klinischer Datenbogen“ zugesandt. Dieser enthält Fragen bezüglich Diagnosestellung, Behandlung und klinischem Verlauf der Erkrankung. Das Ziel dieses Fragebogens besteht vornehmlich in der systematischen Erfassung klinischer Daten.

2.2.3. Nachsorgefragebogen

Alle Prostatakarzinompatienten, die in der Datenbank geführt werden und deren klinische Daten bereits vorhanden sind, erhalten ein Mal pro Jahr einen Nachsorgefragebogen. Dieser Bogen erhebt Informationen bezüglich des klinischen Krankheitsverlaufs des Patienten nach Therapie. Darüber hinaus werden die Patienten zu neu aufgetretenen Fällen von Prostatakrebs in ihrer Familie befragt. Auf diese Weise ist es möglich, den Krankheitsverlauf eines Patienten zu verfolgen und seinen Familienstatus jährlich zu aktualisieren.

2.2.4. Familienfragebogen

Patienten mit mehreren von Prostatakrebs betroffenen Angehörigen erhalten zusätzlich einen Familienfragebogen. Dieser ermöglicht eine lückenlose Erfassung der verwandtschaftlichen Verhältnisse der

Familienmitglieder zueinander. Basierend auf den Patientenangaben bezüglich Geburts- und Sterbedaten bzw. Sterbeursachen ihrer Angehörigen sowie dem Auftreten maligner Erkrankungen innerhalb der Familie ist es möglich einen individuellen Familienstammbaum zu erstellen. Auf diese Weise können Krankheitshäufungen innerhalb des Familienverbandes veranschaulicht und Vererbungsmuster detektiert werden. Darüber hinaus werden die Personalien weiterer Familienmitglieder erfasst, um diese, vorausgesetzt die Genehmigung zur weiteren Kontaktaufnahme wurde erteilt, beim Auftreten von Fragen kontaktieren zu können. Dieser Fragebogen ermöglicht eine vollständige Erhebung der Familienanamnese eines Patienten. Auf diese Weise wird eine solide Ausgangsbasis für Forschungsfragen rund um das Thema familiäres Prostatakarzinom geschaffen.

2.2.5. Datenerfassung

Alle gewonnenen Daten werden mittels einer eigens für dieses Forschungsprojekt erstellten, relationalen 4.0 Access-Datenbank verwaltet und in regelmäßigen Abständen aktualisiert.

2.3. Studienkollektiv

2.3.1. Einschlusskriterien

In vorliegende Studie wurden alle Prostatakarzinompatienten der Datenbank „familiäres Prostatakarzinom“, die zwischen 1920 und 1959 geboren sind, aufgenommen (n = 30.455).

2.3.2. Gruppeneinteilung

Die Einteilung der Patienten erfolgte entsprechend ihres Geburtsjahres in folgende vier Gruppen:

Gruppe	Geburtsjahr
I	1920-29
II	1930-39
III	1940-49
IV	1950-59

Des Weiteren wurden die Patienten anhand ihrer Familienanamnese in folgende drei Gruppen untergliedert: sporadisch, familiär oder hereditär

- sporadisch: Familien, in denen lediglich ein Familienmitglied an einem Prostatakarzinom erkrankt ist
- familiär: Familien, in denen mindestens zwei Familienmitglieder an einem Prostatakarzinom erkrankt sind (die Hereditätskriterien sind jedoch nicht erfüllt)
- hereditär: Familien, die eines der folgenden drei Hereditätskriterien erfüllen:
 1. ≥ 3 Familienmitglieder ersten Grades sind an einem Prostatakarzinom erkrankt
 2. Familienmitglieder in 3 aufeinander folgenden Generationen (der väterlichen oder der mütterlichen Linie) sind an einem Prostatakarzinom erkrankt
 3. ≥ 2 an einem Prostatakarzinom erkrankte Familienmitglieder ersten Grades, die zum Zeitpunkt der Diagnose ≤ 55 Jahre alt waren

2.3.3. Untersuchte Parameter

21.139 sporadische und 9.316 Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese (in vorliegender Studie definiert als Patienten mit einem betroffenen Angehörigen ersten Grades) wurden bezüglich folgender Parameter untersucht:

Durchschnittliches Alter der Patienten bei Diagnose

Das Alter der Patienten bei Diagnose wird in Jahren angegeben und errechnet sich aus dem Datum der Erstdiagnose abzüglich des Geburtsdatums.

Anzahl an Geschwistern/Brüdern der Patienten

Die Daten bezüglich der Anzahl der Geschwister/Brüder beruhen auf Patientenangaben.

Untersucht wurden:

1. Durchschnittliche Anzahl an Geschwistern/Brüdern
2. Anteil an Patienten mit:
 - 0 Brüdern
 - 1 bzw. 2 Brüdern
 - > 2 Brüdern

Anzahl an Kindern/Söhnen der Patienten

Die Daten bezüglich der Anzahl der Kinder/Söhne beruhen auf Patientenangaben.

Untersucht wurden:

1. Durchschnittliche Anzahl an Kindern/Söhnen
2. Anteil an Patienten mit:
 - a. 0 Söhnen
 - b. 1 bzw. 2 Söhnen
 - c. > 2 Söhnen

Anteil an Vätern im Alter von > 65 Jahren

Die Daten bezüglich des Lebens- bzw. Sterbealters der Väter beruhen teils auf den Angaben des Patienten, teils auf den Angaben nahe stehender Verwandter.

2.4. Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen vorliegender Arbeit wurden in der urologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München mithilfe einer SAS-Software durchgeführt.

2.5. Datenschutzerklärung

Die Patienten bestätigen ihre freiwillige Projektteilnahme mit Unterzeichnung des Ersterhebungsfragebogens. Durch ihre Unterschrift erklären sie sich mit den Datenschutzrichtlinien des Projekts einverstanden.

3. Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der Auswertung (Januar 2014) umfasste die Datenbank des nationalen Forschungsprojektes „familiäres Prostatakarzinom“ 37.738 Prostatakarzinompatienten. Für vorliegende Studie wurden 30.455 Patienten der Geburtsjahrgänge 1920-59 ausgewählt. Diese wurden entsprechend ihres Geburtsjahres in vier Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 1)

Tabelle 1: Anzahl an Patienten in den vier nach Geburtsjahr aufgeteilten Gruppen

Gruppen	Geburtsjahr	Patienten n
I	1920-29	3.968
II	1930-39	14.110
III	1940-49	10.186
IV	1950-59	2.191
Gesamt	1920-59	30.455

Das Diagnosealter der Patienten betrug durchschnittlich 63,0 Jahre (39-89) und war, in den vier Untersuchungsgruppen wie folgt verteilt (siehe Tabelle 2):

Tabelle 2: Durchschnittsalter der Patienten bei Diagnose in den vier nach Geburtsjahr aufgeteilten Gruppen

Gruppen	Geburtsjahr	Durchschnittsalter der Patienten bei Diagnose in Jahren
I	1920-29	71,3
II	1930-39	66,4
III	1940-49	60,7
IV	1950-59	53,5
Gesamt	1920-59	63,0

Des Weiteren wurde der Status der Patienten entsprechend ihrer Familienanamnese bestimmt (*vgl. 2.3.2 Gruppeneinteilung*). Durchschnittlich waren 68,1% aller untersuchten Patienten sporadisch, 31,9% familiär und 6,5% hereditär. Das Ergebnis der Berechnungen der prozentualen Anteile hereditärer Patienten in den vier Dekaden zeigte einen Rückgang der Werte von 7,1% (Gruppe I) auf 6,3% (Gruppe IV) (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Patientenstatus entsprechend der Familienanamnese der Patienten in den vier nach Geburtsjahr aufgeteilten Gruppen

Gruppen	sporadisch	familiär	hereditär
	% (n)	% (n)	% (n)
I	70,4	29,6	7,1
II	70,1	29,9	6,6
III	69,5	30,5	6,0
IV	62,4	37,6	6,3
Gesamt	68,1 (21.139)	31,9 (9.316)	6,5 (1.966)

In Anbetracht des demographischen Wandels (*vgl. 1.1.6 demographischer Wandel*) standen Veränderungen der Familienstruktur unter dem Verdacht ursächlich für den beobachteten Rückgang des Anteils hereditärer Patienten zu sein. Folglich wurden 21.139 sporadische und 9.316 Prostatakarzinompatienten mit einer positiven Familienanamnese bezüglich ihrer Angehörigen ersten Grades untersucht. Da für die Erfüllung der Hereditätskriterien von gesondertem Interesse, wurde in den folgenden Auswertungen das Hauptaugenmerk auf die Veränderung der Anzahl männlicher Familienangehöriger gerichtet.

Die Untersuchungen bezüglich der durchschnittlichen Anzahl an Geschwistern bzw. Brüdern der Patienten erbrachten folgende Ergebnisse:

- sporadischer Prostatakarzinompatienten:
Die Berechnungen der durchschnittlichen Anzahl an Geschwistern bzw. Brüdern sporadischer Prostatakarzinompatienten in den vier Dekaden zeigten relativ gleich bleibende Werte von durchschnittlich 1,9 (Geschwister) bzw. 1,0 (Brüder) (siehe Tabelle 4).
- Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese:
In dieser Patientengruppe konnte eine Abnahme der durchschnittlichen Anzahl an Geschwistern (I: 3,3; IV: 2,2) bzw. Brüdern (I: 2,1; IV: 1,3) der Patienten verzeichnet werden (siehe Tabelle 5).

Tabelle 4: durchschnittliche Anzahl an Geschwistern/Brüdern sporadischer Prostatakarzinompatienten in den vier nach Geburtsjahr aufgeteilten Gruppen

Gruppe	durchschnittliche Anzahl an Geschwistern sporadischer Prostatakarzinompatienten	durchschnittliche Anzahl an Brüdern sporadischer Prostatakarzinompatienten
	n	n
I	2,0	1,0
II	1,9	1,0
III	1,8	0,9
IV	2,0	1,1
Gesamt	1,9	1,0

Tabelle 5: durchschnittliche Anzahl an Geschwistern/Brüdern der Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese in den vier nach Geburtsjahr aufgeteilten Gruppen

Gruppen	durchschnittliche Anzahl an Geschwistern der Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese	durchschnittliche Anzahl an Brüdern der Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese
	n	n
I	3,3	2,1
II	2,7	1,7
III	2,4	1,5
IV	2,2	1,3
Gesamt	2,7	1,7

Die Auswertungen bezüglich der Nachkommenzahl der Patienten in den beiden Gruppen führten zu folgenden Ergebnissen:

- Sporadische Prostatakarzinompatienten:
Die durchschnittliche Anzahl an Kindern bzw. Söhnen sporadischer Patienten ging von 2,05 (I) auf 1,71 (IV) bzw. von 1,08 (I) auf 0,93 (IV) zurück.
- Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese:
Auch in dieser Patientengruppe konnte ein Abwärtstrend der durchschnittlichen Anzahl an Kindern (I: 2,2; IV: 1,7) bzw. Söhnen (I: 1,1; IV: 0,9) der Patienten verzeichnet werden (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: durchschnittliche Anzahl an Kindern bzw. Söhnen der Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese in den vier nach Geburtsjahr aufgeteilten Gruppen

Gruppe	durchschnittliche Kinderzahl	durchschnittliche Anzahl der Söhne
	n	n
I	2,2	1,1
II	2,0	1,0
III	1,8	0,9
IV	1,7	0,9
Gesamt	1,9	1,0

Neben den Durchschnittswerten wurde in beiden Gruppen auch der Anteil an Patienten ohne Bruder/Sohn, mit einem bzw. zwei Brüdern/Söhnen und mit mehr als zwei Brüdern/Söhnen bestimmt.

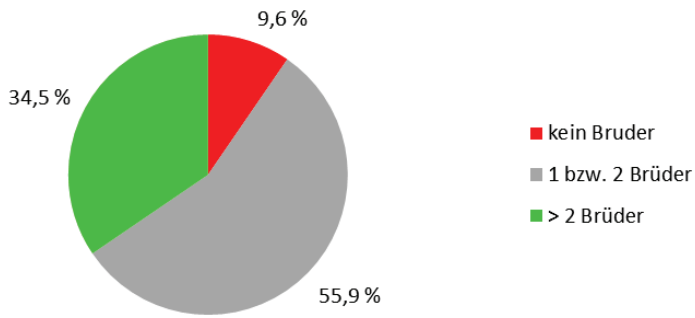
Die Betrachtung der Brüder erbrachte folgende Ergebnisse:

- Sporadische Prostatakarzinompatienten
Aus den Untersuchungen der Brüder sporadischer Patienten ging kein eindeutiger Trend hervor. Es ergaben sich folgende Durchschnittswerte: 39,7% der Patienten hatten keinen Bruder, 51,4% einen bzw. zwei Brüder und 9,0% mehr als zwei Brüder.
- Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese
In der Gruppe der Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese zeigte sich ein gegenläufiger Trend der Anzahl der Brüder. Der Anteil an Patienten ohne Bruder nahm kontinuierlich zu (I: 9,6%; IV: 27,6%), während der Anteil derer mit mehr als zwei Brüdern im selben Zeitraum um mehr als die Hälfte abnahm (I: 34,5%; IV: 14,8%). Der Anteil an Patienten mit ein bzw. zwei Brüdern blieb währenddessen mit durchschnittlich 63% nahezu konstant (siehe Abbildung 6).

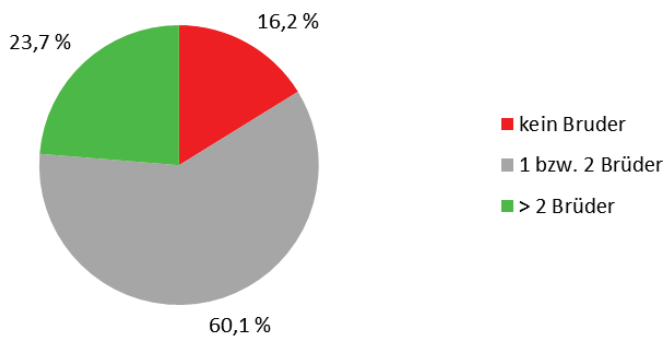
Die Untersuchung der Anzahl der Söhne lieferte folgende prozentuale Verteilung:

- Sporadische Prostatakarzinompatienten
Der Anteil an Patienten ohne Sohn nahm innerhalb des Beobachtungszeitraumes zu (I: 30,0%; IV: 35,9%), während zeitgleich der Anteil an Patienten mit mehr als zwei Söhnen um mehr als die Hälfte zurückging (I: 7,9%; IV: 3,6%). Der Anteil an Patienten mit ein bzw. zwei Söhnen blieb indessen mit durchschnittlich 60,5% weitestgehend konstant.
- Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese
Eine ähnliche Entwicklung des Anteils an Patienten ohne Sohn (I: 32,8%; IV: 37,5%) sowie mit mehr als zwei Söhnen (I: 6,3%; IV: 2,2) zeigte die Gruppe der Patienten mit einer positiven Familienanamnese (siehe Abbildung 7). Auch in dieser Gruppe blieb der Anteil an Patienten mit ein bzw. zwei Söhnen mit durchschnittlich 60,7% relativ konstant.

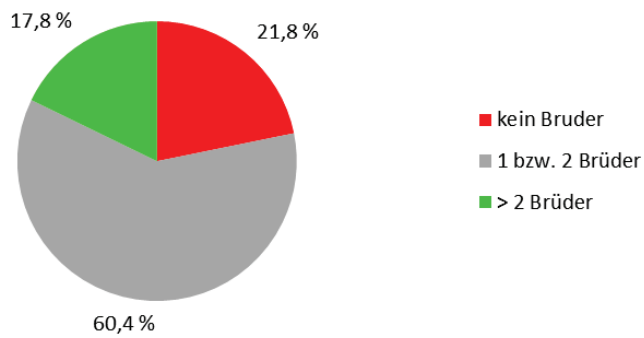
Geburtsjahr 1920 - 1929



Geburtsjahr 1930 - 1939



Geburtsjahr 1940 - 1949



Geburtsjahr 1950 - 1959

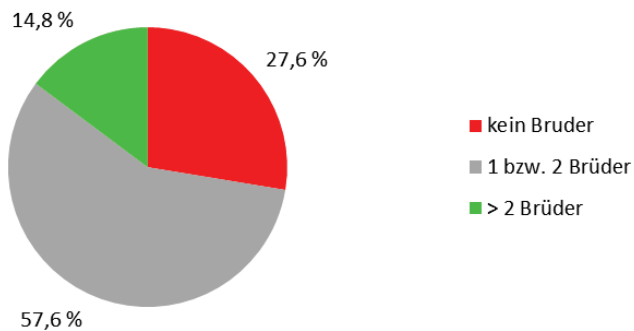


Abbildung 6: Prozentualer Anteil an Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese mit 0; 1 bzw. 2 oder > 2 Brüdern

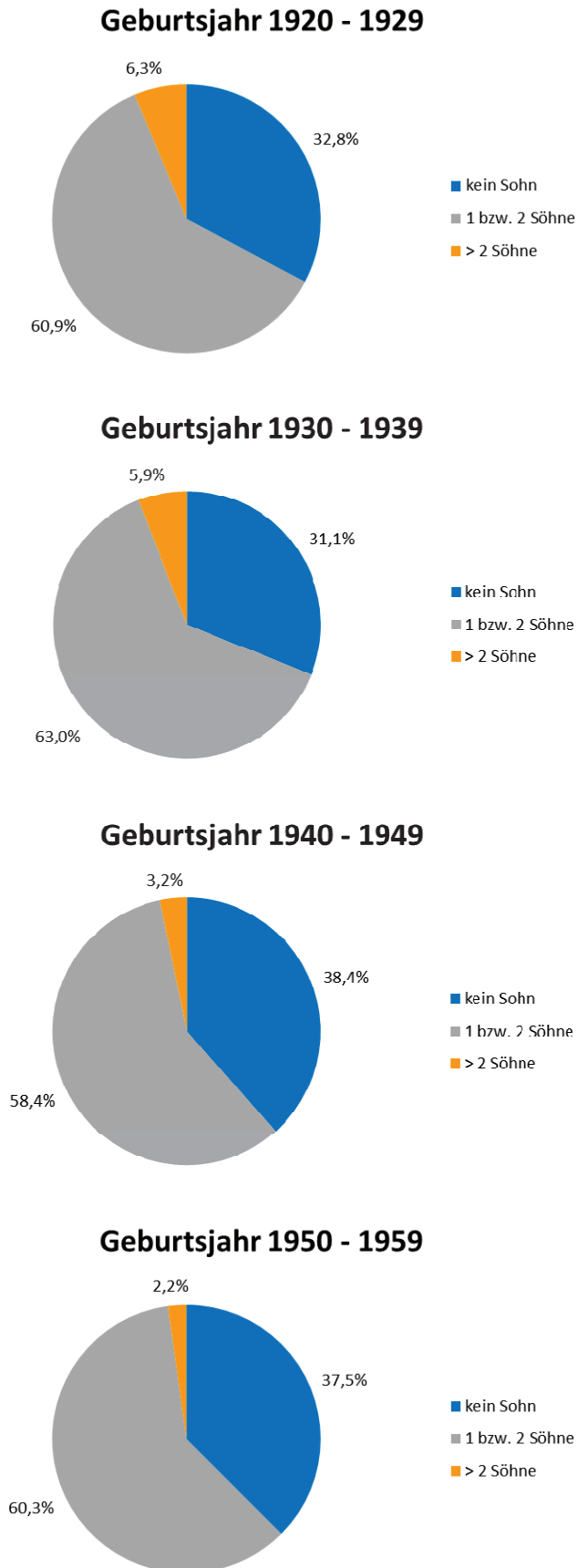


Abbildung 7: Prozentualer Anteil an Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese mit 0; 1 bzw. 2 oder > 2 Söhnen

Der demographische Wandel in Deutschland ist neben sinkenden Geburtenzahlen durch eine steigende Lebenserwartung der Bevölkerung gekennzeichnet. Um auch diesem Aspekt im Hinblick auf die Erfüllung der Hereditätskriterien Rechnung zu tragen, wurde die durchschnittliche Lebenserwartung der Väter sporadischer bzw. der Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese bestimmt. In beiden Gruppen war eine Zunahme des Anteils der Väter im Alter von > 65 Jahre zu verzeichnen.

- Sporadische Prostatakarzinompatienten:
In dieser Gruppe war die Zunahme des durchschnittlichen Lebensalters der Väter marginal (I: 63,2%; IV: 64,7%) (siehe Tabelle 7).
- Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese:
In diesem Fall zeichnete sich deutlich ein Aufwärtstrend der durchschnittlichen Lebenserwartung der Väter der Patienten ab (I: 77,3% > 65 Jahre; VI: 82,4% > 65 Jahre) (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Vergleich prozentualer Anteile der Väter sporadischer und der Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese > 65 Jahre in den vier nach Geburtsjahr aufgeteilten Gruppen

Gruppe	Väter sporadischer Prostatakarzinompatienten > 65 Jahre %	Väter der Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese > 65 Jahre %
I	63,2	77,3
II	61,4	76,1
III	62,1	78,2
IV	64,7	82,4
Gesamt	62,9	78,6

Der Anstieg der durchschnittlichen Lebenserwartung der Väter der Prostatakarzinompatienten wirkt der Abnahme des Anteils hereditärer Patienten entgegen, denn mit zunehmendem Lebensalter steigt bekanntlich das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Den Berechnungen zufolge scheint die Zunahme der Anzahl der Prostatakarzinompatienten im höheren Lebensalter den beschriebenen Abwärtstrend hereditärer Patienten (I: 7,1; IV: 6,3) nicht kompensieren zu können. Diese Tatsache bestätigt erneut den Einfluss der veränderten Familienstruktur auf die Erfüllung der Hereditätskriterien.

4. Diskussion

Morganti et al. bezeichneten in ihrer Publikation „Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate“ aus dem Jahre 1956 eine positive Familienanamnese erstmals als Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms (Morganti et al., 1956). Woolf fand diese Beobachtung vier Jahre später bei seinen Untersuchungen bestätigt (Woolf, 1960). Seither sind zahlreiche Arbeiten publiziert worden, die diese Annahme stützen (Goldgar et al., 1994; Grönberg et al., 1996; Bratt et al., 1997), so dass eine familiäre Erkrankungshäufung des Prostatakarzinoms heutzutage als hinreichend belegt angesehen werden kann. 16-19% aller Prostatakarzinompatienten in Deutschland haben eine positive Familienanamnese (Herkommer et al., 2011). Hemminki et al. untersuchten im Jahre 2008 34 verschiedene Tumorentitäten im Hinblick auf ihre familiäre Erkrankungshäufung. Es zeigte sich, dass das Prostatakarzinom mit einem Anteil von 20,2% die stärkste familiäre Aggregation aller untersuchten Tumoren aufwies. Die Plätze zwei und drei belegten das Mammakarzinom mit 13,6% und kolorektale Tumoren mit 12,8% (Hemminki, Sundquist, et al., 2008).

Die Bezeichnung „familiäres“ Prostatakarzinom bedeutet, dass innerhalb einer Familie mindestens zwei Familienmitglieder an einem Prostatakarzinom erkrankt sind. Eine stringente Differenzierung exogener und endogener Krankheitsursachen ist an dieser Stelle kaum möglich, denn die verschiedenen Risikofaktoren sind oftmals untrennbar miteinander verbunden. So sind die Mitglieder einer Familie abgesehen von gewissen genetischen Übereinstimmungen oftmals ähnlichen Umwelteinflüssen ausgesetzt und pflegen dieselben Ernährungsgewohnheiten. Darüber hinaus kann auch eine rein zufallsbedingte Erkrankungshäufung in Anbetracht der Prävalenz der Erkrankung nicht ausgeschlossen werden. Carter et al. führten 1993 in der

Annahme ein Teil aller familiären Krankheitsfälle sei auf einen monogenetischen, autosomal dominanten Erbgang zurückzuführen, den Begriff „hereditäres“ Prostatakarzinom ein. Ein Patient wird als „hereditär“ bezeichnet, wenn er eines der Hereditätskriterien erfüllt (*siehe 2.3.2 Gruppeneinteilung*) (Carter et al., 1993). Folglich ist sowohl der Begriff „familiär“ als auch der Begriff „hereditär“ mit einem erhöhten Prostatakarzinomrisiko assoziiert, beide Begriffe können jedoch nicht synonym gebraucht werden. Die Gruppe der „hereditären“ Prostatakarzinompatienten ist vielmehr eine spezielle Untergruppe „familiärer“ Prostatakarzinompatienten.

Die Ergebnisse erster Segregationsanalysen gaben Grund zu der Annahme, dass die familiäre Häufung des Prostatakarzinoms auf einem monogenetischen, autosomal dominanten Erbgang beruht (Carter et al., 1992). Man vermutete, dass der Krankheitsursprung von insgesamt 9% aller Prostatakarzinomfälle und von über 40% der in jungem Alter erkrankten Prostatakarzinompatienten auf ein so genanntes „Hochrisikogen“ zurückgeführt werden kann. Verschiedene „Hochrisikogene“ haben in den vergangenen Jahren unter dem Verdacht gestanden, ursächlich für die familiäre Häufung des Prostatakarzinoms zu sein. Smith et al. lieferten im Jahre 1996 erste Hinweise auf eine mögliche Verbindung der familiären Erkrankungshäufung mit einem Suszeptibilitätslocus auf Chromosom 1q24-25 namens HPC1 (Hereditary Prostate Cancer 1) (Smith et al., 1996). Weitere Studien bestätigten diesen Zusammenhang (Grönberg et al., 1999; Xu, 2000). Auch BRCA1 und 2, weithin als „Brustkrebsgene“ bekannt, sind nachweislich mit einem erhöhten Prostatakarzinomrisiko sowie einem aggressiveren Krankheitsverlauf assoziiert (Ford et al., 1994; Consortium, 1999; Edwards et al., 2010). Im Jahre 2012 wurde das erste prostatakarzinomspezifische Hochrisikogen namens HOXB13 G84E entdeckt, eine Punktmutation auf Chromosom 17q21-22 (Ewing et al., 2012). Es bedarf jedoch weiterer Studien, um die Relevanz dieser

Neuentdeckung zu bestimmen. Hochrisikogene sind gemeinhin von hoher Penetranz bei zugleich niedriger Frequenz in der Bevölkerung, d.h. nur ein Bruchteil der Erkrankungsfälle ist auf die Mutation eines Hochrisikogens zurückzuführen. Nach derzeitigem Wissenstand ist folglich davon auszugehen, dass die familiäre Häufung des Prostatakarzinoms in den meisten Fällen aus dem Zusammenwirken mehrerer genetischer Veränderungen an verschiedenen Genorten resultiert. Bislang ist es jedoch nicht gelungen, eine hinreichende Anzahl genetischer Veränderungen zu detektieren, die das familiäre Erkrankungsrisiko in vollem Umfang erklären könnten.

Die Hereditätskriterien sind in Ermangelung molekularer Marker im Laufe der Zeit zu einem etablierten Selektionsparameter der familiären Prostatakarzinomforschung avanciert. Zahlreiche Studien weltweit haben sich in den vergangenen Jahrzehnten mit den Unterschieden zwischen sporadischen und familiären bzw. hereditären Prostatakarzinompatienten befasst und gelangten dabei teilweise zu widersprüchlichen Resultaten. Kupelian et al. beispielsweise untersuchten im Jahre 1997 ein Kollektiv von 1.038 Prostatakarzinompatienten nach Prostatektomie (n= 455) oder Radiatio (n= 583) und beobachteten dabei erstmals eine signifikant geringere biochemisch progressfreie Überlebensrate familiärer im Vergleich zu sporadischen Prostatakarzinompatienten. Die Patienten wurden über einen Nachsorgezeitraum von durchschnittlich 26 Monaten regelmäßigen PSA-Wert-Untersuchungen unterzogen. Ein biochemisches Rezidiv wurde definiert als einmaliger PSA-Wert-Anstieg über 0,2 ng/ml (Patienten nach Prostatektomie) bzw. als zwei konsekutive PSA-Wert-Anstiege über dem Nadir (Patienten nach Radiatio). Die progressfreie Überlebensrate sporadischer Patienten lag mit einem Anteil von 52% nach einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren deutlich über der familiärer Patienten mit 29%. Um sicher zu stellen, dass der Unterschied zwischen sporadischen und familiären Patienten nicht möglicherweise einem Selektionsbias obliegt, unterteilten sie die Patienten anhand klinischer

Parameter (PSA-Wert $<$ bzw. \geq 10ng/ml, Gleason-Score bei Biopsie $<$ bzw. \geq 7 und klinisches Stadium $<$ bzw. $>$ T1-2) in eine Niedrig- und eine Hochrisikogruppe. Die Berechnung der progressfreien Überlebensraten nach fünf Jahren zeigte sowohl in der Niedrig- als auch in der Hochrisikogruppe erneut ein schlechteres Outcome familiärer im Vergleich zu sporadischen Prostatakarzinompatienten. Die Autoren folgerten angesichts dieser Ergebnisse, eine positive Familienanamnese ginge mit einem biologisch aggressiveren Krankheitsverlauf einher (Kupelian et al., 1997). Neun Jahre später führten Kupelian et al. eine weitere Studie mit äquivalenter Fragestellung durch, mit dem Unterschied, dass die Patienten (n= 4.112) dieses Mal entsprechend ihres Behandlungszeitpunktes in zwei separate Gruppen eingeteilt wurden (Gruppe I: 1986-1992; Gruppe II: 1993-2002). Diese Einteilung ermöglichte es, Patienten der frühen und der späten PSA-Ära getrennt voneinander zu untersuchen. Der im Jahre 1997 postulierte Unterschied der progressfreien Überlebensraten zwischen sporadischen und familiären Prostatakarzinompatienten ließ sich ausschließlich für Patienten der frühen PSA-Ära bestätigen. Das progressfreie Überleben sporadischer Patienten lag nach einem Beobachtungszeitraum von zehn Jahren bei 45%, das familiärer Patienten bei 34%. Patienten, die nach 1992 behandelt worden waren, wiesen hingegen laut dieser Studie keine Unterschiede bezüglich ihrer progressfreien Überlebensraten auf (Kupelian et al., 2006). Auch Siddiqui et al. haben die Auswirkungen einer positiven Familienanamnese auf das progressfreie Überleben untersucht (Siddiqui et al., 2006). 3.560 Prostatakarzinompatienten nach Prostatektomie (Behandlungszeitraum: 1987-1997) wurden entsprechend ihrer Familienanamnese in eine sporadische, eine familiäre und eine hereditäre Gruppe unterteilt. Ein biochemischer Progress war definiert als einmaliger PSA-Wert-Anstieg über 0,4ng/ml. Die Berechnung der progressfreien Überlebensraten nach zehn Jahren erbrachte keine nennenswerten Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen (sporadisch: 97,3%, familiär: 97,9%, hereditär: 95,6%).

Brandt et al. führten im Jahre 2009 eine groß angelegte retrospektive Studie an 26.651 Prostatakarzinompatienten der nationalen schwedischen Familien-Krebs-Datenbank durch (Brandt et al., 2009). Ziel dieser Untersuchung war es, u.a. die prostatakarzinomspezifische Mortalität in Abhängigkeit von Anzahl und Alter betroffener Angehöriger ersten Grades zu bestimmen. Es zeigte sich, dass die kumulative Mortalität des Bruders eines Prostatakarzinompatienten höher ist als diejenige des Sohnes eines betroffenen Vaters. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu versterben, mit zunehmender Anzahl betroffener Angehöriger steigt. Die Patienten wurden zudem auf eine mögliche Korrelation zwischen prostatakarzinomspezifischer Mortalität und Diagnosealter betroffener Angehöriger untersucht. Dieser Zusammenhang konnte jedoch nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Des Weiteren haben sich Arbeitsgruppen weltweit der Untersuchung klinischer Parameter sporadischer und familiärer bzw. hereditärer Prostatakarzinompatienten gewidmet und gelangten auch hier teilweise zu kontroversen Ergebnissen. So beispielsweise bei der Antwort auf die Frage, ob das Erkrankungsalter eines Prostatakarzinompatienten von dessen familiärem Status abhängig ist. Genetische Untersuchungen an familiären Prostatakarzinompatienten haben, ähnlich wie bei anderen erblich bedingten Tumoren, teils ein überdurchschnittlich junges Erkrankungsalter der Mutationsträger gezeigt (Grönberg et al., 1999). Nach Angaben von Carter et al. ist das junge Erkrankungsalter hereditärer Prostatakarzinompatienten Ausdruck der erblichen Krankheitsätiologie (Carter et al., 1992). Aus diesem Grund fand der Altersaspekt auch Eingang in die Hereditätskriterien. Das dritte Hereditätskriterium besagt: ein Patient wird als „hereditär“ bezeichnet, wenn mindestens zwei der an einem Prostatakarzinom erkrankten Familienmitglieder zum Zeitpunkt der Diagnose ≤ 55 Jahre alt waren. Die Untersuchungen von Bratt et al. aus dem Jahre 1999 zeigten ebenfalls, dass hereditäre Prostatakarzinompatienten im Vergleich zu sporadischen deutlich früher

erkranken. Die Autoren beschrieben eine Differenz von sieben Jahren zwischen dem Diagnosealter sporadischer und dem hereditärer Patienten (Bratt et al., 1999). Andere Studien wiederum verneinen eine derartige Verbindung zwischen Diagnosealter und Familienstatus (Kotsis et al., 2002; Herkommer et al., 2011). Herkommer et al. untersuchten im Jahre 2006 1.534 Prostatakarzinompatienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose \leq 55 Jahre alt waren. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des mittleren Erkrankungsalters sporadischer (52,0 Jahre), familiärer (51,1 Jahre) und hereditärer Patienten (51,6 Jahre) (Herkommer et al., 2006).

Marotte et al. führten im Jahre 2004 eine retrospektive Studie an 559 Prostatakarzinompatienten durch, die zwischen 1989 und 2000 prostatektomiert worden waren. Sie unterteilten die Patienten entsprechend ihrer Familienanamnese in eine sporadische sowie eine familiäre Gruppe und untersuchten diese hinsichtlich Diagnosealter, PSA-Wert bei Diagnose, Gleason-Score und klinischem bzw. pathologischem Tumorstadium. Im Ergebnis zeigte sich, dass familiäre im Vergleich zu sporadischen Prostatakarzinompatienten durchschnittlich niedrigere PSA-Werte bei Diagnose aufweisen und zu besser differenzierten Tumoren neigen (Marotte et al., 2004). Zwei Jahre zuvor waren Kotsis et al. bereits zu ähnlichen Resultaten gelangt. Nach Angaben der Autoren erkrankten Prostatakarzinompatienten mit einer positiven Familienanamnese beinahe doppelt so häufig an einem gut differenzierten Tumor als sporadische Patienten (Kotsis et al., 2002). Andere Arbeitsgruppen indessen konnten bei der Untersuchung klinischer Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen sporadischen und familiären bzw. hereditären Prostatakarzinompatienten detektieren (Bratt, 2002; Paiss et al., 2003; Herkommer et al., 2011).

Trotz der Tatsache, dass der Vergleich zwischen sporadischen und familiären bzw. hereditären Prostatakarzinompatienten in den meisten Fällen keine Unterschiede gezeigt hat, ist zum jetzigen Zeitpunkt der

Einfluss bestimmter Risikogene auf den individuellen Krankheitsverlauf nicht sicher auszuschließen.

In vorliegende Studie wurden 30.455 Prostatakarzinompatienten (geboren 1920-59) der Datenbank „familiäres Prostatakarzinom“ aus rund 27.912 Familien eingeschlossen. Die Einteilung der Patienten erfolgte entsprechend ihres Geburtsjahres in folgende vier Gruppen: Gruppe I (1920-29), Gruppe II (1930-39), Gruppe III (1940-49) und Gruppe IV (1950-59). 68,1% der Patienten waren sporadisch, 24,4% familiär und 6,5% hereditär. Das Ziel der Studie war die Untersuchung des demographischen Wandels in der Generation der Patienten (= Brüder) sowie der Folgegeneration (= Kinder) und die Erläuterung der Auswirkungen dieser Veränderungen auf die Erhebung der Hereditätskriterien.

Seit Ende der 1990er Jahre sind die Geburtenzahlen in Deutschland rückläufig. Im Jahre 2012 kamen hierzulande rund 673.500 Kinder zur Welt und damit gerade einmal halb so viele wie im Jahre 1964. Diesen Abwärtstrend spiegeln auch die Ergebnisse vorliegender Studie wider. Die durchschnittliche Anzahl an Geschwistern, Brüdern, Kindern und Söhnen der Prostatakarzinompatienten der Gruppe I lag deutlich über der der Patienten der Gruppe IV. Doch nicht allein die Geburtenzahlen sondern auch die Familienstruktur hat sich in den vergangenen Jahrzehnten gewandelt. Der Trend geht zur Kleinfamilie. Nach Angaben des statistischen Bundesamtes war mindestens jede dritte Frau der Jahrgänge 1931 bis 1936 Mutter von drei oder mehr Kindern, bei den Frauen der Jahrgänge 1947 bis 1951 ist es nur mehr jede Fünfte. Eine Trendwende dieser Entwicklung ist aktuell nicht in Sicht. Vorliegende Studie bestätigt den Rückgang der Anzahl kinderreicher Familien. Der Anteil an Patienten mit mehr als zwei Brüdern/Söhnen ist innerhalb des Beobachtungszeitraumes merklich gesunken. Entgegen der Abnahme kinderreicher Familien steigt der Anteil kinderloser Frauen in Deutschland

kontinuierlich an. Bereits zum jetzigen Zeitpunkt bleibt jede fünfte Frau hierzulande kinderlos. Auch diese Entwicklung bestätigen die Ergebnisse vorliegender Studie. Der Patientenanteil ohne Bruder/Sohn ist in beiden Untersuchungsgruppen gestiegen.

Stellvertretend für eine Vielzahl vergleichbarer Stammbäume dient der in Abbildung 8 gezeigte fiktive Stammbaum als Modell, um die Auswirkungen sinkender Kinderzahlen auf die Erhebung der Hereditätskriterien zu demonstrieren. Dargestellt sind fünf Generationen einer Familie, mit sechs Fällen von Prostatakrebs. Vier der Betroffenen können als „hereditär“ klassifiziert werden und sind aus Gründen der Übersichtlichkeit in der Abbildung farbig hervorgehoben. Die in den Farben rot und orange umrahmten Patientengruppen sind „hereditär“, da sie das erste der drei Hereditätskriterien erfüllen (≥ 3 Familienmitglieder ersten Grades sind an einem Prostatakarzinom erkrankt). Auch alle Prostatakarzinompatienten der grün eingefassten Gruppe sind „hereditär“, denn sie erfüllen das zweite Hereditätskriterium (Familienmitglieder in 3 aufeinander folgenden Generationen einer Linie sind an einem Prostatakarzinom erkrankt). Unter der Annahme die Diagnose „Prostatakarzinom“ der beiden blau markierten Patienten sei bereits vor dem 55. Lebensjahr gestellt worden, erfüllen diese das dritte Hereditätskriterium (2 betroffene Familienmitglieder, die zum Zeitpunkt der Diagnose ≤ 55 Jahre alt waren sind an einem Prostatakarzinom erkrankt). Anders verhält es sich mit den verbleibenden betroffenen Familienmitgliedern, die mit den Buchstaben A und B gekennzeichnet sind. Diese erfüllen trotz der ausgeprägten familiären Erkrankungshäufung keines der drei Hereditätskriterien und fallen folglich unter die Kategorie „familiär betroffen“ (≥ 2 Familienmitglieder sind an einem Prostatakarzinom erkrankt). Kommt allerdings die striktere Definition des Begriffs „familiär“ zur Anwendung (≥ 2 betroffene Familienmitglieder ersten Grades sind an einem Prostatakarzinom erkrankt), müssten die beiden Patienten A und B per definitionem als „sporadisch“ eingestuft werden, ungeachtet der Tatsache, dass vier

weitere Familienmitglieder an einem Prostatakarzinom erkrankt sind/waren. Die Problematik dieses Einteilungsschemas besteht darin, dass die Familienstruktur der Patienten keine Beachtung findet. So führt beispielsweise ein früher Tod des Vaters von Patient A (Person C) dazu, dass dieser Mann das notwendige Alter für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms nicht erreicht. Hinzu kommt im Falle von Patient A, dass dieser abgesehen vom Vater über keine weiteren männlichen Familienangehörigen ersten Grades (kein Bruder/kein Sohn) verfügt. Diese, unter Umständen relevanten Details werden bei der Einteilung der Patienten in die Kategorien „sporadisch“, „familiär“ oder „hereditär“ nicht berücksichtigt. Werden selektiv „familiäre“ Patienten mit einem betroffenen Verwandten ersten Grades oder „hereditäre“ Patienten auf genetische Veränderungen hin untersucht, bleiben unter Umständen wissenschaftlich relevante Erkrankungsfälle unbemerkt.

Brandt et al. gingen im Jahre 2009 dazu über, Patienten nicht länger entsprechend ihrer Familienanamnese in eine sporadische, eine familiäre und eine hereditäre Gruppe einzuteilen, sondern nach alternativen Kriterien, wie Verwandtschaftsgrad, Anzahl betroffener Angehöriger und Alter der Angehörigen bei Diagnose zu stratifizieren (Brandt et al., 2009).

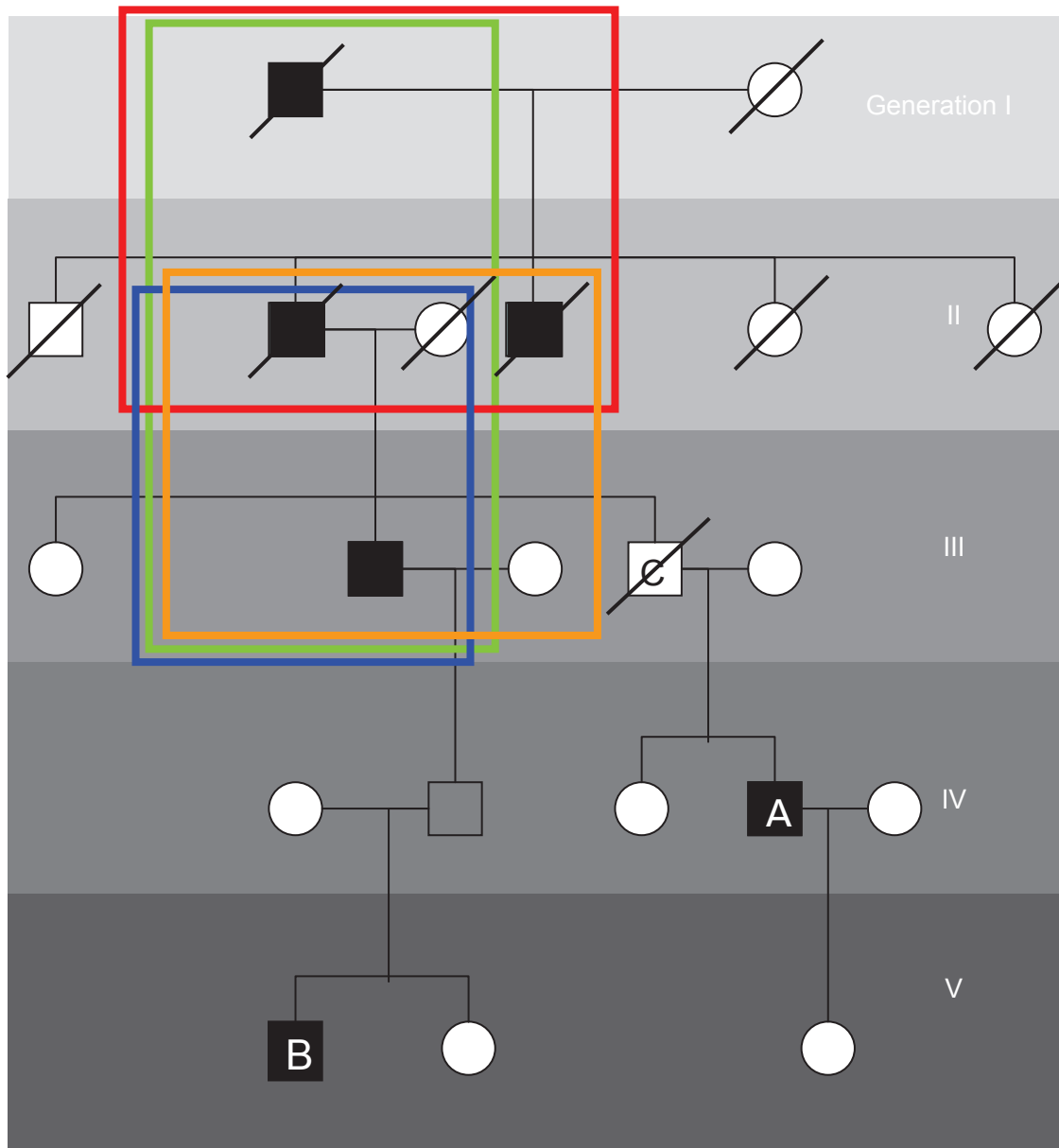


Abbildung 8: Fiktiver Stammbaum über fünf Generationen

- Mann
- Frau
- Mann mit Prostatakarzinom
- / verstorben

Die Berechnung des Anteils „hereditärer“ Prostatakarzinompatienten in den vier untersuchten Gruppen hat folgenden Abwärtstrend gezeigt: Gruppe I: 7,1%; Gruppe II: 6,6%; Gruppe III: 6,0%, Gruppe IV: 6,3%. Angesichts des Lebensalters der Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung ist davon auszugehen, dass der Anteil sporadischer Patienten in den Gruppen III und IV (zum Zeitpunkt der Auswertung: III: 65-74 Jahre; IV: 55-64) in den kommenden Jahren weiter steigen wird. Aus diesem Grund muss der Anteil hereditärer Patienten in diesen beiden Gruppen weiter nach unten korrigiert werden.

Ein weiterer Aspekt des demographischen Wandels ist die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung. Auch diese wirkt sich auf die Erfüllung der Hereditätskriterien und deren Aussagekraft aus. Die voraussichtliche Lebensspanne eines neugeborenen Kindes hat sich in den vergangenen einhundert Jahren knapp verdoppelt. Auch die Untersuchung der Väter der Prostatakarzinompatienten zeigte eine Zunahme der durchschnittlichen Lebenserwartung. Diese Entwicklung gilt es bei der Interpretation der Abnahme des Anteils hereditärer Patienten zu beachten, denn das Risiko eines Mannes an einem Prostatakarzinom zu erkranken, steigt mit zunehmendem Lebensalter. Aus diesem Grund ist in einer älter werdenden Gesellschaft mit einem Anstieg der Prostatakarzinomfälle zu rechnen. Auch die Anzahl hereditärer Patienten müsste folglich steigen. Die Ergebnisse vorliegender Studie haben jedoch eine gegensätzliche Entwicklung gezeigt. Trotz einem Anstieg der durchschnittlichen Lebenserwartung der Väter, ist der Anteil hereditärer Patienten im selben Zeitraum zurückgegangen.

Die Anzahl hereditärer Patienten wird, vorausgesetzt die Geburtenzahlen bleiben weiterhin auf niedrigem Niveau, in den kommenden Jahren immer weiter abnehmen. Gleichzeitig werden hereditäre Krankheitsfälle durch das gehäufte Auftreten nicht genetisch bedingter Tumoren des hohen Alters zunehmend „verwässert“. Vor diesem Hintergrund stellt sich die

Frage nach alternativen Klassifikationsmöglichkeiten familiärer Prostatakarzinompatienten. Wie bereits zuvor erwähnt, sind Arbeitsgruppen dazu übergegangen, ihr Kollektiv anhand der Anzahl betroffener Angehöriger, Verwandtschaftsgrad und Alter der Angehörigen bei Diagnose zu unterteilen. Möglicherweise ist dieses Schema zur Einteilung familiärer Prostatakarzinompatienten in Zukunft besser geeignet.

Eine positive Familienanamnese ist neben einem hohen Lebensalter der bedeutendste Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms. Aus diesem Grund ist es äußerst wichtig, jeden Mann im Rahmen des Arztbesuches detailliert bezüglich bekannter Prostatakarzinomfälle im engeren Familienkreis zu befragen und dieses Wissen beständig zu aktualisieren. Von entscheidender Bedeutung ist es darüber hinaus, sich ein detailliertes Bild von der Familienkonstellation des Einzelnen zu verschaffen und ggf. einen individuellen Familienstammbaum zu erstellen. Neben den Männern mit bekannter positiver Familienanamnese gilt es, diejenigen mit einer fraglich positiven Familienanamnese nicht aus den Augen zu verlieren. So wurde die Erkrankung eines vermeintlich gesunden Vaters, der bereits in jungen Jahren im Krieg gefallen oder bei einem Unfall verstorben ist, möglicherweise zeitlebens niemals diagnostiziert. Dennoch hat der Sohn dieses Mannes ggf. ein familiär erhöhtes Risiko. Auf der anderen Seite sollte auch ein Vater, der mit 95 Jahren altersbedingt verstorben ist, bei der Kalkulation des familiären Erkrankungsrisikos mit bedacht werden. Im Falle einer positiven bzw. fraglich positiven Familienanamnese ist es Aufgabe des behandelnden Arztes, über das erhöhte individuelle Risiko zu informieren und den Gesundheitszustand des Betroffenen engmaschig zu kontrollieren.

Die Hereditätskriterien mögen immer weiter an Bedeutung verlieren, doch die detaillierte Erhebung der Familienanamnese ist weiterhin ein wichtiges Warninstrument, um Personen mit erhöhtem Risiko frühzeitig zu identifizieren und über die Notwendigkeit einer Vorsorgeuntersuchung aufzuklären.

5. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung des deutschen Mannes und steht an dritter Stelle der krebsbedingten Todesursachen bei Männern. Bisher ist die Ätiologie des Prostatakarzinoms weitestgehend unbekannt. Zu den wenigen gesicherten Risikofaktoren zählen: ein hohes Lebensalter, eine positive Familienanamnese, die ethnische Zugehörigkeit und eine westliche Ernährungsweise. Das Erkrankungsrisiko eines Mannes nimmt mit fortschreitendem Lebensalter stetig zu. Nach Angaben des Robert Koch-Instituts beträgt das Risiko eines 35-jährigen Mannes in den folgenden zehn Jahren an einem Prostatakarzinom zu erkranken 0,1%, das eines 75-Jährigen indessen knapp 6%. Hinreichend als Risikofaktor belegt ist darüber hinaus die familiäre Häufung des Prostatakarzinoms. Ein Patient gilt per definitionem als „familiär betroffen“, wenn abgesehen von ihm selbst mindestens ein weiteres Familienmitglied (ersten Grades) an einem Prostatakarzinom erkrankt ist. Die Abhängigkeit des familiären Erkrankungsrisikos von der Anzahl betroffener Angehöriger, dem Verwandtschaftsgrad und dem Alter der Angehörigen zum Zeitpunkt der Diagnose lässt einen genetischen Krankheitshintergrund vermuten. Im Jahre 1993 formulierten Carter et al, in der Annahme ein Teil der familiären Krankheitsfälle sei auf einen monogenetischen, autosomal dominanten Erbgang zurück zu führen die so genannten „Hereditätskriterien“. Ein Patient wird demnach als „hereditär“ bezeichnet, wenn er eines der folgenden drei Kriterien erfüllt: (I) ≥ 3 Familienmitglieder ersten Grades sind an einem Prostatakarzinom erkrankt; (II) Familienmitglieder in 3 aufeinander folgenden Generationen sind an einem Prostatakarzinom erkrankt; (III) ≥ 2 an Familienmitglieder sind an einem Prostatakarzinom erkrankt, die zum Zeitpunkt der Diagnose ≤ 55 Jahre alt waren. Die Begriffe „familiär“ bzw.

„hereditär“ sind folglich beide mit einem erhöhten Prostatakarzinomrisiko assoziiert, können jedoch nicht synonym gebraucht werden.

In Ermangelung molekularer Marker avancierten die Hereditätskriterien im Laufe der Zeit zu einem etablierten Selektionsparameter im Bereich der Grundlagenforschung des familiären Prostatakarzinoms. Zahlreiche Arbeitsgruppen weltweit haben sich mit den Unterschieden zwischen sporadischen, familiären und hereditären Prostatakarzinompatienten befasst, ohne dabei jedoch zu einem einstimmigen Ergebnis zu gelangen.

Der demographische Wandel in Deutschland wirkt sich nachhaltig auf die Erhebung der Hereditätskriterien aus. Dies bestätigt vorliegende Studie an 30.455 Prostatakarzinompatienten der nationalen Datenbank „familiäres Prostatakarzinom“, die nach Geburtsjahr in vier Gruppen eingeteilt wurden: (I) 1920-29 (n= 3.968); (II) 1930-39 (n= 14.110); (III) 1940-49 (n= 10.137) und (IV) 1950-59 (n= 2.169). Die Untersuchung der Patienten bezüglich ihrer Angehörigen ersten Grades zeigte einen Rückgang der durchschnittlichen Anzahl an Geschwistern, Brüdern, Kindern und Söhnen der Prostatakarzinompatienten. Die detaillierte Betrachtung männlicher Familienangehöriger ersten Grades ergab eine Abnahme des Anteils an Patienten mit mehr als zwei Brüdern/Söhnen bei zeitgleichem Anstieg des Anteils an Patienten ohne Bruder/Sohn. Der Anteil an Patienten mit einem bzw. zwei Brüdern/Söhnen blieb indessen weitestgehend konstant. Die Auswirkung dieser Entwicklungen auf die Erfüllung der Hereditätskriterien zeigt der Rückgang des prozentualen Anteils hereditärer Patienten: (I) 7,1%, (II) 6,6%; (III) 6,0%, (IV) 6,3%.

Die Untersuchung hinsichtlich des Lebensalters der Väter der Patienten zeigte eine Zunahme des prozentualen Anteils der Väter im Alter von über 65 Jahren. Diese Entwicklung wirkt dem Rückgang des Anteils hereditärer Patienten entgegen, vermag diesen jedoch offensichtlich nicht zu kompensieren.

Vorliegende Studie zeigt, dass die Hereditätskriterien zur Statureinteilung familiärer Prostatakarzinompatienten zusehends weniger geeignet sind. Ungeachtet dieser Entwicklung ist eine positive Familienanamnese nach wie vor einer der bedeutendsten Risikofaktoren für die Entstehung eines Prostatakarzinoms. Aus diesem Grund sollte der detaillierten Erhebung der Familienanamnese im klinischen Alltag mehr Bedeutung beigemessen werden

6. Literaturverzeichnis

Brandt, A., Bermejo, J. L., Sundquist, J. & Hemminki, K., (2009), **Age at diagnosis and age at death in familial prostate cancer**, *Oncologist*, 14: 1209-1217

Brandt, A., Bermejo, J. L., Sundquist, J. & Hemminki, K., (2010), **Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members**, *Eur Urol*, 58: 275-280

Bratt, O., (2002), **Hereditary prostate cancer: clinical aspects**, *J Urol*, 168: 906-913

Bratt, O., Kristoffersson, U., Lundgren, R. & Olsson, H., (1997), **The risk of malignant tumours in first-degree relatives of men with early onset prostate cancer: a population-based cohort study**, *Eur J Cancer*, 33: 2237-2240

Bratt, O., Kristoffersson, U., Lundgren, R. & Olsson, H., (1999), **Familial and hereditary prostate cancer in southern Sweden. A population-based case-control study**, *Eur J Cancer*, 35: 272-277

Carter, B. S., Beaty, T. H., Steinberg, G. D., Childs, B. & Walsh, P. C., (1992), **Mendelian inheritance of familial prostate cancer**, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89: 3367-3371

Carter, B. S., Bova, G. S., Beaty, T. H., Steinberg, G. D., Childs, B., Isaacs, W. B. & Walsh, P. C., (1993), **Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features**, *J Urol*, 150: 797-802

Chan, J. M., Gann, P. H. & Giovannucci, E. L., (2005), **Role of diet in prostate cancer development and progression**, *J Clin Oncol*, 23: 8152-8160

Consortium, B. C. L., (1999), **Cancer risks in BRCA2 mutation carriers**, *J Natl Cancer Inst*, 91: 1310-1316

Edwards, S. M., Evans, D. G., Hope, Q., Norman, A. R., Barbachano, Y., Bullock, S., Kote-Jarai, Z., Meitz, J., Falconer, A., Osin, P., Fisher, C., Guy, M., Jhavar, S. G., Hall, A. L., O'Brien, L. T., Gehr-Swain, B. N., Wilkinson, R. A., Forrest, M. S., Dearnaley, D. P., Ardern-Jones, A. T., Page, E. C., Easton, D. F., Eeles, R. A. & Oncology, U. G. P. C. S. C. a. B. S. o., (2010), **Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis**, *Br J Cancer*, 103: 918-924

Ewing, C. M., Ray, A. M., Lange, E. M., Zuhlke, K. A., Robbins, C. M., Tembe, W. D., Wiley, K. E., Isaacs, S. D., Johng, D., Wang, Y., Bizon, C., Yan, G., Gielzak, M., Partin, A. W., Shanmugam, V., Izatt, T., Sinari, S., Craig, D. W., Zheng, S. L., Walsh, P. C., Montie, J. E., Xu, J., Carpten, J. D., Isaacs, W. B. & Cooney, K. A., (2012), **Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk**, *N Engl J Med*, 366: 141-149

Ford, D., Easton, D. F., Bishop, D. T., Narod, S. A. & Goldgar, D. E., (1994), **Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium**, Lancet, 343: 692-695

Giovannucci, E., Rimm, E. B., Liu, Y., Stampfer, M. J. & Willett, W. C., (2002), **A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk**, J Natl Cancer Inst, 94: 391-398

Goldgar, D. E., Easton, D. F., Cannon-Albright, L. A. & Skolnick, M. H., (1994), **Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands**, J Natl Cancer Inst, 86: 1600-1608

Grönberg, H., Damber, L. & Damber, J. E., (1996), **Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study**, Cancer, 77: 138-143

Grönberg, H., Smith, J., Emanuelsson, M., Jonsson, B. A., Bergh, A., Carpten, J., Isaacs, W., Xu, J., Meyers, D., Trent, J. & Damber, J. E., (1999), **In Swedish families with hereditary prostate cancer, linkage to the HPC1 locus on chromosome 1q24-25 is restricted to families with early-onset prostate cancer**, Am J Hum Genet, 65: 134-140

Hemminki, K., Ji, J., Försti, A., Sundquist, J. & Lenner, P., (2008), **Concordance of survival in family members with prostate cancer**, J Clin Oncol, 26: 1705-1709

Hemminki, K., Sundquist, J. & Bermejo, J. L., (2008), **How common is familial cancer?**, Ann Oncol, 19: 163-167

Herkommer, K., Paiss, T., Merz, M., Gschwend, J. E. & Kron, M., (2006), **Association of a positive family history with histopathology and clinical course in early-onset prostate cancer**, Urologe A, 45: 1532-1539

Herkommer, K., Schmidt, C. & Gschwend, J. E., (2011), **Ten years national research project "familial prostate cancer": problems in identifying risk families**, Urologe A, 50: 813-820

Kaatsch, P., Hentschel, S., Katalinic, A., Luttmann, S., Staegmaier, C., Caspritz, S., Cernaj, J., Ernst, A., Folkerts, J., Hansmann, J., Kranzhöfer, K., Kriehoff-Henning, E., Kunz, B., Penzkofer, A., Treml, K., Wittenberg, K., Baras, N., Barnes, B., Bertz, J., Buttman-Schweiger, N., Dahm, S., Franke, M., Haberland, J., Kraywinkel, K., Wienecke, A. & Wolf, U. (2013). Krebs in Deutschland 2009/2010. In (Vol. 9). Berlin: Robert Koch-Institut
Gesellschaft für epidemiologische Krebsregister in Deutschland e.V.

Kotsis, S. V., Spencer, S. L., Peyser, P. A., Montie, J. E. & Cooney, K. A., (2002), **Early onset prostate cancer: predictors of clinical grade**, J Urol, 167: 1659-1663

Kupelian, P. A., Kupelian, V. A., Witte, J. S., Macklis, R. & Klein, E. A., (1997), **Family history of prostate cancer in patients with localized prostate cancer: an independent predictor of treatment outcome**, J Clin Oncol, 15: 1478-1480

Kupelian, P. A., Reddy, C. A., Reuther, A. M., Mahadevan, A., Ciezki, J. P. & Klein, E. A., (2006), **Aggressiveness of familial prostate cancer**, J Clin Oncol, 24: 3445-3450

Lippman, S. M., Klein, E. A., Goodman, P. J., Lucia, M. S., Thompson, I. M., Ford, L. G., Parnes, H. L., Minasian, L. M., Gaziano, J. M., Hartline, J. A., Parsons, J. K., Bearden, J. D., Crawford, E. D., Goodman, G. E., Claudio, J., Winquist, E., Cook, E. D., Karp, D. D., Walther, P., Lieber, M. M., Kristal, A. R., Darke, A. K., Arnold, K. B., Ganz, P. A., Santella, R. M., Albanes, D., Taylor, P. R., Probstfield, J. L., Jagpal, T. J., Crowley, J. J., Meyskens, F. L., Baker, L. H. & Coltman, C. A., (2009), **Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)**, JAMA, 301: 39-51

Marotte, J. B., Ferrari, M. K., McNeal, J. E., Brooks, J. D. & Presti, J. C., (2004), **Time trends in pathologic features of radical prostatectomy--impact of family history**, Urol Oncol, 22: 169-173

Morganti, G., Gianferrari, L., Cresseri, A., Arrigoni, G. & Lovati, G., (1956), **Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate**, Acta Genet Stat Med, 6: 304-305

Paiss, T., Bock, B., Gschwend, J. E., Heinz, H., Vogel, W., Kron, M., Hautmann, R. E. & Herkommer, K., (2003), **Familial versus sporadic prostate cancer in the German population. Clinical and pathological characteristics in patients after radical prostatectomy**, Urologe A, 42: 946-953

Pöttsch, O. & Emmerling, D. (2008). Geburten und Kinderlosigkeit in Deutschland - Bericht über die Sondererhebung 2006 "Geburten in Deutschland". In (Vol. 1/2008, pp. 9 ff.): Statistisches Bundesamt.

Pöttsch, O., Weinmann, J. & Haustein, T. (2013). Geburtentrends und Familiensituation in Deutschland 2012. In (Vol. 1/2013, pp. 11 ff.): Statistisches Bundesamt.

Powell, I. J. & Meyskens, F. L., (2001), **African American men and hereditary/familial prostate cancer: Intermediate-risk populations for chemoprevention trials**, Urology, 57: 178-181

Siddiqui, S. A., Sengupta, S., Slezak, J. M., Bergstralh, E. J., Zincke, H. & Blute, M. L., (2006), **Impact of familial and hereditary prostate cancer on cancer specific survival after radical retropubic prostatectomy**, J Urol, 176: 1118-1121

Smith, J. R., Freije, D., Carpten, J. D., Grönberg, H., Xu, J., Isaacs, S. D., Brownstein, M. J., Bova, G. S., Guo, H., Bujnovszky, P., Nusskern, D. R., Damber, J. E., Bergh, A., Emanuelsson, M., Kallioniemi, O. P., Walker-Daniels, J., Bailey-Wilson, J. E., Beaty, T. H., Meyers, D. A., Walsh, P. C., Collins, F. S., Trent, J. M. & Isaacs, W. B., (1996), **Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search**, Science, 274: 1371-1374

Statistisches Bundesamt, **Durchschnittliche weitere Lebenserwartung nach Altersstufen 1871-81 bis 2009-11**, https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Sterbefaelle/Tabellen/Lebenserwartung.pdf?__blob=publicationFile am 17.02.2014,

Steinberg, G. D., Carter, B. S., Beaty, T. H., Childs, B. & Walsh, P. C., (1990), **Family history and the risk of prostate cancer**, Prostate, 17: 337-347

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

Wirth, M., Weißbach, L., Ackermann, R., Alberti, W., Albrecht, C., Göckel-Beining, B., Fröhner, M., Hinkelbein, W., Miller, K., Rübber, H., Stöckle, M., Wenz, F., Wiegel, T., Wolff, J. & Wörmann, B. (2011). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. In D. G. f. U. e.V. (Ed.). Düsseldorf: Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU).

Woolf, C. M., (1960), **An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate**, Cancer, 13: 739-744

Xu, J., (2000), **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, 66: 945-957

7.Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. J. E. Gschwend, dem Ärztlichen Direktor der urologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, für die Möglichkeit bedanken meine Dissertation in seiner Abteilung verfassen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. K. Herkommer für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Erarbeitung dieser interessanten Themenstellung. Ihre unerschöpfliche Energie und ihr Engagement waren mir Motivation und Vorbild zugleich. Sie war mir jederzeit ein äußerst wertvoller Gesprächspartner, dessen Anregungen mich inspirierten und dessen konstruktive Kritik mir neue Sichtweisen eröffnete. Dafür möchte ich ihr sehr herzlich danken.

Frau H. Schulwitz, der medizinischen Dokumentarin der urologischen Abteilung danke ich für ihre Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung und der Erstellung der Graphiken.

Ferner möchte ich allen Teilnehmern des Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom“ für die Bereitstellung ihrer Daten meinen herzlichen Dank aussprechen. Ebenso danke ich allen Kolleginnen und Kollegen, die bei der Patientenrekrutierung mitgewirkt haben.

Zu guter letzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, deren Liebe mir Flügel verleiht, um meine Ziele zu erreichen.