



**TECHNISCHE MÜNCHEN UNIVERSITÄT**

**Fakultät für Medizin**

Assoziation zwischen Karzinom-Familienanamnese und PSA-Wert in einem  
deutschlandweiten, 45-jährigen Screening-Kollektiv

Nele Juliane Baade

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Urologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen  
Universität München

Direktor: Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend

# Assoziation zwischen Karzinom-Familienanamnese und PSA-Wert in einem deutschlandweiten, 45-jährigen Screening-Kollektiv

Nele Juliane Baade

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Kathleen Herkommer
2. Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend

Die Dissertation wurde am 18.01.2018 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 29.05.2018 angenommen.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>4</b>
<b>ABBILDUNGS- / TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>6</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>7</b>
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>8</b>
1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms	8
1.2 Risikofaktoren des Prostatakarzinoms	10
1.3 PSA und Leitlinien des PSA-Screenings	13
1.4 Aktuelle Forschungslage zum PSA-Screening	15
1.5 Fragestellung	16
<b>2. MATERIAL UND METHODIK</b>	<b>18</b>
2.1 Probase	18
2.2 Studienkollektiv	21
2.3 Parameter	22
2.3.1 Familienanamnese	22
2.3.2 Prostataspezifisches Antigen	25
2.4 Statistik	26
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>27</b>
3.1 Erstgradige Prostatakarzinom-Familienanamnese	30
3.2 Familienanamnese anderer Karzinome (ohne Prostatakarzinom)	32
3.3 Eigene Karzinomerkrankungen	34
3.4 Mediane und Mittelwerte	37
3.5 Vergleich der kontinuierlichen PSA-Verteilung	40
	2

<b>4. DISKUSSION</b>	<b>43</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>54</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>57</b>
<b>7. DANKSAGUNG</b>	<b>63</b>
<b>8. PUBLIKATIONEN</b>	<b>64</b>
8.1 Artikel	64
8.2 Kongressbeiträge	64

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

### A

AUA. *American Urological Association*

### B

BPH. *Benigne Prostatahyperplasie*

BRCA. *Breast Cancer (Gen)*

### D

DGU. *Deutsche Gesellschaft für Urologie*

DKG. *Deutsche Krebsgesellschaft*

DRU. *Digital-rektale Untersuchung*

### E

EAU. *European Association of Urology*

ERSPC. *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*

### F

FA. *Familienanamnese*

### H

HOXB13. *Homeobox B13 (Gen)*

### L

LUTS. *Lower Urinary Tract Symptoms*

### M

mpMRT. *Multiparametrische Magnetresonanztomographie*

MRT. *Magnetresonanztomographie*

### P

PCa. *Prostatakarzinom*

PCa-FA. *Prostatakarzinom-Familienanamnese*

PROBASE. *Risk-adapted PROstate cancer early detection study based on a BASEline PSA value in young men*

PSA. *Prostata-spezifisches Antigen*

S

SNP. *Single Nucleotide Polymorphism*

U

USPSTF. *United States Preventive Services Task Force*

## ABBILDUNGS- / TABELLENVERZEICHNIS

Abb. 1: Allgemeiner Aufbau der PROBASE Studie. PSA = Prostataspezifisches Antigen, PCa = Prostatakarzinom, mpMRT = multiparametrische Magnetresonanztomographie.	20
Abb. 2: Anamnestischer Teil des Fragebogens zu Verwandten mit Prostatakarzinom	23
Abb. 3: Anamnestischer Teil des Fragebogens zu anderen Karzinomerkrankungen in der Familie	24
Abb. 4: Anamnestischer Teil des Fragebogens zu eigenen Karzinomerkrankungen	24
Abb. 5: Einteilung der PSA-Werte in fünf Gruppen, zwei kleiner und drei größer 1,0 ng/ml	26
Abb. 6: Anteil der Probanden mit erstgradiger Prostatakarzinom-Familienanamnese (PCa-FA) im Studienkollektiv und Anzahl der erkrankten Verwandten.	30
Abb. 7: Prozentverteilung der PSA-Werte in den fünf PSA-Gruppen in Abhängigkeit von der erstgradigen Prostatakarzinom-Familienanamnese (PCa-Familienanamnese); $p < 0,001$ .	31
Abb. 8: Prozentverteilung der PSA-Werte in den fünf PSA-Gruppen in Abhängigkeit von der Familienanamnese (FA) anderer Karzinome; $p = 0,20$ .	33
Abb. 9: Prozentverteilung der PSA-Werte in den fünf PSA-Gruppen in Abhängigkeit von den eigenen Karzinomerkrankungen; $p = 0,78$ .	35
Abb. 10: Boxplot der PSA-Werte bei erstgradiger Prostatakarzinom-Familienanamnese (PCa-FA); $p < 0,001$ .	38
Abb. 11: Boxplot der PSA-Werte bei Familienanamnese anderer Karzinomerkrankungen (ohne Prostatakarzinom); $p = 0,08$ ; FA = Familienanamnese.	39
Abb. 12: Boxplot der PSA-Werte bei eigenen Karzinomerkrankungen; $p = 0,64$ .	40
Abb. 13: Geglättetes Histogramm - kontinuierliche PSA-Verteilung bei Probanden mit/ohne erstgradige Prostatakarzinom-Familienanamnese (PCa-FA). PSA-Cut-off bei 99%-Quantil.	41
Abb. 14: Geglättetes Histogramm - kontinuierliche PSA-Verteilung bei Probanden mit/ohne Familienanamnese (FA) anderer Karzinome (ohne Prostatakarzinom). PSA-Cut-off bei 99%-Quantil.	42
Abb. 15: Geglättetes Histogramm - kontinuierliche PSA-Verteilung bei Probanden mit/ ohne eigene Karzinomerkrankungen. PSA-Cut-off bei 99 %-Quantil.	42
Tabelle 1: Anzahl der Probanden in Abhängigkeit von der Karzinom-Familienanamnese und den PSA-Gruppen.	28

## **ABSTRACT**

*Die positive Prostatakarzinom-Familienanamnese ist ein Risikofaktor für das Prostatakarzinom. Unsere Studie konnte erstmals zeigen, dass der zur Prostatakarzinom-Vorsorge eingesetzte PSA-Wert bei 45-jährigen Männern mit erstgradiger Prostatakarzinom-Familienanamnese höher ausfällt. Andere Karzinome in der Familie oder beim Mann selbst haben keine Auswirkung. Diese Erkenntnis unterstützt die Empfehlung, die Vorsorge bei Männern mit erstgradiger Prostatakarzinom-Familienanamnese früher zu beginnen.*

*A positive family history of prostate cancer is a known risk factor for prostate cancer itself. With our study, we could demonstrate that 45-year-old men with a positive first-degree family history of prostate cancer have higher PSA values. PSA is used for prostate cancer screening in men. For other malignancies in the family or man himself, higher PSA-values were not verified. These results promote an earlier screening begin for men with a first-degree family history of prostate cancer.*

## **1. Einleitung**

In der vorliegenden Arbeit wird ein Teilprojekt vorgestellt, das im Rahmen der PROBASE-Studie (risk-adapted PROstate cancer early detection study based on a BASEline PSA value in young men – a prospective multicenter randomized trial), den genaueren Zusammenhang zwischen der Karzinom-Familienanamnese und der Höhe des zur Früherkennung erhobenen Basis-PSA-Wertes bei 45-jährigen Männern analysiert. Einleitend werden zunächst Ergebnisse epidemiologischer Studien und relevante Risikofaktoren dargestellt. Aufbauend auf einem Überblick zur Entwicklung der PSA-Diagnostik wird die konkrete Fragestellung dieser Arbeit abgeleitet.

### **1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms**

Mit 25,3% aller nicht-kutanen Karzinome und einer 5-Jahres-Prävalenz von 287.100 ist das Prostatakarzinom die häufigste Krebserkrankung und die dritthäufigste Todesursache aller Krebserkrankungen des Mannes in Deutschland (Kaatsch et al. 2015). Auch weltweit ist das Prostatakarzinom mit über 1.1 Millionen Diagnosen und 300 Tausend Todesfällen pro Jahr die häufigste solide Tumorerkrankung des Mannes (Tao et al. 2015).

Weltweit sind jedoch Unterschiede festzustellen: Hohe Inzidenzraten beim Prostatakarzinom zeigen sich in den Vereinigten Staaten von Amerika, Australien, Neuseeland und in Europa; in asiatischen und afrikanischen Ländern ist der Anteil an Prostatakarzinomdiagnosen dagegen deutlich niedriger (Tao et al. 2015). Auch innerhalb Europas gibt es ein Inzidenzgefälle. In Nord- und Westeuropa ist die Inzidenzrate mit >200/100.000 Männern am höchsten, in Süd- und Osteuropa niedriger, aber stetig steigend (Arnold et al. 2015).

In den westlichen Ländern liegt zudem eine deutliche Diskrepanz zwischen Neuerkrankungen und Mortalitätsrate beim Prostatakarzinom vor (Tao et al. 2015). 2012 wurden beispielsweise in Deutschland 63.710 Neuerkrankungen diagnostiziert, demgegenüber wurden nur 12.957 Sterbefälle gezählt (Kaatsch et al. 2015).

Diese Diskrepanz zeigt sich auch in anderen Ländern und beruht insbesondere auf einer Senkung der Prostatakarzinom-Mortalität. Eine Ausnahme stellten hier nur einige asiatische Länder sowie Osteuropa dar. Dort stieg die Mortalität des Prostatakarzinoms.

Wong et al. führen für die Unterschiede der Inzidenzraten die höhere sozioökonomische Entwicklung als Ursache auf (Wong et al. 2016). Einen weiteren Grund, auch für die Diskrepanz zwischen Inzidenz und Mortalität, sehen Tao et al. in der zunehmenden Vorsorge und dem Einsatz des Prostataspezifischen Antigens (PSA) zur Früherkennung des Prostatakarzinoms in den westlichen Ländern (Tao et al. 2015).

Bei sinkender Mortalität zeigen sich gute Überlebenschancen beim Prostatakarzinom: In Deutschland lebten nach 5 Jahren noch 93% und nach 10 Jahren 91% der an Prostatakarzinom erkrankten Patienten (Kaatsch et al. 2015).

Auch europaweit weist das Prostatakarzinom eine hohe Überlebensrate auf. Trotz eines Unterschieds zwischen Osteuropa (72,0%) und den restlichen europäischen Ländern (80,6% - 88,1%) stieg das relative 5-Jahres-Überleben insgesamt im letzten Jahrzehnt von 73,4% (1999-2001) auf 83,4% (2005 – 2007) (Arnold et al. 2015; De Angelis et al. 2014).

Da die Lebenserwartung des Mannes weiter steigt (Statistisches Bundesamt 2016) und somit auch die Inzidenz des Prostatakarzinoms (Herkommer et al. 2014), kommt der frühzeitigen Erkennung des Prostatakarzinoms mehr und mehr eine zentrale Rolle zu. Dabei geht es zum einen darum, die Chancen für eine bessere Lebensqualität bei rezidiv-freiem Überleben für den Patienten zu maximieren, zum anderen sollen so aber auch die grundsätzlich wachsenden wirtschaftlichen Kosten bei der Versorgung von Krebspatienten (Luengo-Fernandez et al. 2013) minimiert werden. Um dies zu erreichen, ist es wichtig, ein Prostatakarzinom im organbegrenzten Stadium zu erkennen, in dem es in der Regel noch asymptomatisch ist. Dies ist mittels PSA-Screening möglich, da der PSA-Wert bereits frühzeitig ansteigen kann und nicht erst, wenn der Patient bereits Symptome zeigt. Ist das der Fall, liegt meist bereits ein Prostatakarzinom im fortgeschrittenen Stadium vor.

## 1.2 Risikofaktoren des Prostatakarzinoms

Um die Diagnose eines Prostatakarzinoms im organbegrenzten Stadium zu ermöglichen und die Mortalität weiter zu senken, sind genaue Kenntnisse zur Wirkungsweise der Risikofaktoren im Rahmen der Vorsorge erforderlich.

Das Alter, die Familienanamnese und die Ethnizität sind gesicherte Risikofaktoren für das Prostatakarzinom.

- Das Prostatakarzinom ist in Europa die häufigste nicht-kutane Krebserkrankung bei Männern > 70 Jahre (Mottet et al. 2015). In Deutschland lag das mittlere Erkrankungsalter in den Jahren 2011 und 2012 bei 71 Jahren (Kaatsch et al. 2015).

Je älter der Mann, desto höher sein Risiko. Bei einem Lebenszeitrisiko von 12,8% steigt das Risiko in den nächsten zehn Jahren an einem Prostatakarzinom zu erkranken von 0,4% mit 45 Jahren auf 5,9% mit 65 Jahren (Kaatsch et al. 2015).

- In Abhängigkeit von der Ethnizität haben Männer mit afrikanischer Herkunft das höchste Risiko. Im Vergleich zu Kaukasiern ist ihr Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken doppelt so hoch (Park et al. 2015). Männer mit asiatischer Herkunft weisen das geringste Risiko auf (Kaatsch et al. 2015).
- Bezüglich der Familienanamnese ist es wichtig den Grad der Verwandtschaft zu berücksichtigen. So haben Männer mit an Prostatakarzinom erkrankten Verwandten ersten Grades (Väter, Brüder, Söhne) ein relatives Risiko von 2,0, bei Männern mit erkrankten Verwandten zweiten Grades (z.B. Großvater oder Onkel) liegt das relative Risiko bei 1,7 (Albright et al. 2015).

Unter Berücksichtigung der Familienanamnese und des Alters der erkrankten Verwandten haben Carter et al. bereits 1993 die sogenannten Hereditätskriterien oder auch Johns-Hopkins-Kriterien formuliert:

Bei

- mindestens drei betroffenen Angehörigen ersten Grades oder
- einem Prostatakarzinom in drei aufeinanderfolgenden Generationen oder
- einem Erkrankungsalter von 2 Brüdern  $\leq 55$  Jahren

liegt ein sogenanntes hereditäres Prostatakarzinom vor. Bei Vorliegen eines hereditären Prostatakarzinoms in der Familie, erhöht sich das Risiko für Angehörige an einem Prostatakarzinom zu erkranken (Carter et al. 1993). Das hereditäre Prostatakarzinom ist auch eine Erklärung für einen Großteil der früh auftretenden Prostatakarzinome (Carter et al. 1993). Ein frühes Prostatakarzinom ist definiert durch eine Diagnose bis zum 55. Lebensjahr.

Hereditätskriterien sind für das Erkennen eines erhöhten Risikos in jüngeren Jahren an einem Prostatakarzinom zu erkranken heute allerdings weniger geeignet. Die Familien werden kleiner, weniger Kinder werden geboren und somit auch weniger Söhne (Statistisches Bundesamt 2016). Dadurch gewinnt die detaillierte Erhebung der Familienanamnese, vor allem der männlichen Verwandten mehr und mehr an Bedeutung (Herkommer et al. 2014). Dies beinhaltet auch das exakte Hinterfragen einer zunächst als negativ angegebenen Familienanamnese. Ist der Vater oder der Bruder bereits in jungen Jahren verstorben oder dem Patienten nicht bekannt, kann eine positive Prostatakarzinom-Familienanamnese nicht ausgeschlossen werden.

Aufgrund der zunehmend schwierigen Erhebung der Familienanamnese sucht die Forschung intensiv nach weiteren genetischen Merkmalen, die vererbbar sind - auch maternal - und ein erhöhtes Prostatakarzinom-Erkrankungsrisiko vorhersagen können.

Bisher zeigte sich vor allem eine Assoziation zwischen den Genmutationen der Breast Cancer - Gene 1 und 2 (BRCA1, BRCA2) oder einer Homeobox B13 (HOXB13) – Genmutation und dem Prostatakarzinom-Erkrankungsrisiko. Männer mit einer BRCA1/2-Genmutation haben ein erhöhtes Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Bei BRCA2 - Mutationsträgern konnte ein bis zu 23-faches relatives Risiko vor dem 56. Lebensjahr an einem Prostatakarzinom zu erkranken, nachgewiesen werden (Edwards et al. 2003). Bei unter 65-Jährigen zeigte sich ein 8,6-fach erhöhtes relatives Risiko (Kote-Jarai et al. 2011). Eine BRCA1-Genmutation kann das relative Risiko um das 3,7-fache erhöhen (Leongamornlert et al. 2012).

Zudem zeigte sich bei BRCA1/2-Mutationsträgern nicht nur ein früheres Auftreten der Erkrankung, sondern auch eine aggressivere Form der Erkrankung mit z.B. weniger differenzierten Karzinomen oder höhergradigerem Lymphknotenbefall (Castro et al. 2013). Eine BRCA-Genmutation wurde bisher bei 1,2% (BRCA2) oder 0,44% (BRCA1) der Prostatakarzinompatienten festgestellt (Kote-Jarai et al. 2011; Leongamornlert et al. 2012). Dies erschwert vor allem bei BRCA1-Mutationen definitive Rückschlüsse (Castro et al. 2013).

Bei Trägern einer HOXB13-Genmutation, insbesondere HOXB13 G84E-Mutation, ergibt sich ein ähnliches Bild. Hier liegt eine Assoziation zum hereditären Prostatakarzinom vor (Ewing et al. 2012). Das Risiko vor dem 60. Lebensjahr zu erkranken ist erhöht und es zeigt sich eine signifikante Assoziation zwischen erstgradiger Familienanamnese und dem Vorliegen einer HOXB13 G84E-Mutation beim Prostatakarzinom (Beebe-Dimmer et al. 2015). Beide Genmutationen wurden bisher vorwiegend bei Nordeuropäern nachgewiesen (Hussein et al. 2015).

Ein weiterer Ansatzpunkt der genetischen Untersuchung für das Prostatakarzinom-Erkrankungsrisiko sind sogenannte „Single Nucleotide Polymorphisms“ (SNPs; Einzelnukleotid-Polymorphismen). Ein SNP beschreibt eine Variation eines einzelnen Basenpaares in einem DNA-Strang. Hier konnten z.B. Lange et al. bei einer Vielzahl von SNPs einen Zusammenhang zum früh auftretenden Prostatakarzinom nachweisen (Lange et al. 2014).

Trotz vielversprechender Ansätze in der genetischen Forschung gibt es bisher keinen Durchbruch für genetische Tests, die allgemein und flächendeckend zur Vorsorge und Früherkennung eingesetzt werden können.

Die Vorsorge des Prostatakarzinoms mit den bisherigen Mitteln, wie dem PSA-Screening und Eruiierung der Risikofaktoren, insbesondere einer genauen Familienanamnese ist daher nach wie vor das Mittel der Wahl zur Früherkennung und sollte weiter optimiert werden.

### 1.3 PSA und Leitlinien des PSA-Screenings

Eine Vielzahl von Forschungsgruppen trug ab den 1960er Jahren zur Entdeckung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) bei.

So entdeckten Flocks et al. 1960 Antigen-Anteile im Prostatagewebe. 1966 beschrieben Hara et al. das sogenannte  $\gamma$ -Semino-Protein im Samen des Mannes, das sich später als identisch zum heutigen PSA herausstellte. Unabhängig hiervon berichteten Ablin et al. 1970 von einem Präzipitations-Antigen in der Prostata. 1976 schließlich beschrieben Wang et al. das Auftreten von PSA im Blutplasma. Dies waren die Grundlagen für die PSA-Wert-Bestimmung im Blut, wie sie 1980 mittels sensitivem Serum-Immunoassay erstmals von Kuriyama et al. entwickelt und angewandt wurde. (Tokudome et al. 2016)

Ende der 1980er und Anfang der 1990er Jahre wurde der PSA-Test zunehmend zur Vorsorge und Früherkennung des Prostatakarzinoms eingesetzt und führte zu einem deutlichen Anstieg der Prostatakarzinominzidenz (Potosky et al. 2001).

Auch heute erfolgt die Prostatakarzinom-Vorsorge weitestgehend mittels eines Prostataspezifischen Antigen (PSA) Tests im Blut. Die Empfehlungen, in welchem Alter ein PSA-Wert zur Vorsorge erstmals bestimmt werden sollte, haben sich allerdings deutlich geändert und sind weltweit betrachtet auch umstritten.

Die deutsche S3-Leitlinie empfahl bis 2014 einen Vorsorgebeginn mit PSA-Wert-Bestimmung im Alter von 40 Jahren (Leitlinienprogramm Onkologie et al. 2011). Laut der aktualisierten Version sollen Patienten erst ab 45 Jahren über ein Screening informiert werden. Die empfohlene Vorsorge beinhaltet neben der PSA-Wert-Bestimmung auch eine digital-rektale Untersuchung (DRU) der Prostata. Dabei sollte im Hinblick auf ein PSA-Screening mindestens eine Lebenserwartung von 10 Jahren gegeben sein und der Patient ausführlich über Vor- und Nachteile des PSA-Screenings aufgeklärt werden. Wünscht der Patient ein PSA-Screening, erfolgen die zeitlichen Intervalle der Kontrollen in Abhängigkeit des zuletzt bestimmten PSA-Wertes. Ab 70 Jahren wird die Empfehlung zum PSA-Screening bei einem  $PSA \leq 1,0$  ng/ml aufgehoben. Bei Vorliegen eines Risikofaktors, wie z.B. einer afrikanischen Herkunft oder familiärer Vorbelastung, empfiehlt die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) weiterhin bereits eine

Vorsorge ab 40 Jahren. (Leitlinienprogramm Onkologie et al. 2014; Leitlinienprogramm Onkologie et al. 2016)

Die europäische Leitlinie empfiehlt, den Patienten das Screening jeweils fünf Jahre später als die deutsche Leitlinie anzubieten: Mit 50 Jahren oder bei Vorliegen eines Risikofaktors mit 45 Jahren. Der Aufbau zeigt sich jedoch ähnlich, mit einer geforderten Lebenserwartung von 10 bis 15 Jahren und risiko-adaptierten Kontrollintervallen in Abhängigkeit eines Basis-PSA-Wertes nach ausführlicher Aufklärung. (Mottet et al. 2015)

Verglichen mit den Empfehlungen der American Urological Association (AUA) zeigt sich gegenüber den europäischen Leitlinien eine weitere Verschiebung um fünf Jahre. Die AUA empfiehlt einen Screening-Beginn mit 55 Jahren in Form einer partizipativen Entscheidungsfindung unter Abwägung der Vor- und Nachteile bzw. bei Männer < 55 Jahren mit Risikofaktoren eine individualisierte Entscheidung. Das Screening wird auch hier nur nach Aufklärung bis zu einem Alter von 69 Jahren und individualisiert anhand eines Basis-PSA-Wertes empfohlen. (Ballentine Carter et al. 2013)

In den Vereinigten Staaten von Amerika gibt es zudem unterschiedliche Einschätzungen. Hier steht der Empfehlung der AUA, die ein Screening mit PSA empfiehlt, die Empfehlung der United States Preventive Services Task Force (USPSTF) gegenüber. Die USPSTF sprach sich in ihren, von der AUA unabhängigen Empfehlungen zunächst gegen das Screening mit einer PSA-Wert-Bestimmung aus (Moyer et al. 2012). Jedoch zeichnet sich hier ein Wandel ab. Aktuell werden die Empfehlungen der USPSTF überarbeitet und die Kurzversion deutet darauf hin, dass auch die USPSTF nun eine Empfehlung hin zu einer individualisierten Entscheidung anstrebt. Männer zwischen dem 55. und 69. Lebensjahr sollen ausführlich über die Vor- und Nachteile des PSA-Screenings aufgeklärt werden, da Screening womöglich einen kleinen Vorteil bietet. (U.S. Preventive Services Task Force 2017)

Somit lehnt sich die Empfehlung der USPSTF an die der AUA an und es zeigt sich international ein Trend hin zur Individualisierung des PSA-Screenings. Die immer lauter werdende Empfehlung nach Individualität und die bestehenden Unterschiede insbesondere bezüglich des Beginns eines möglichen PSA-Screenings bestätigen,

dass weitere, genauere Analysen bezüglich des Einsatzes von PSA zur Früherkennung des Prostatakarzinoms erforderlich sind.

#### **1.4 Aktuelle Forschungslage zum PSA-Screening**

Das PSA-Screening stellt den aktuellen Stand einer flächendeckenden Vorsorge zur Früherkennung des Prostatakarzinoms dar. Aufgrund unterschiedlicher Empfehlungen (DKG, EAU, AUA, USPSTF) bezüglich Beginn und Struktur eines PSA-Screenings, wird international intensiv an einer optimalen Screening-Strategie geforscht.

Derzeit läuft mit der „European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer“ (ERSPC) eine Langzeit-Studie seit den frühen 1990er Jahren, die vor allem die Mortalität des Prostatakarzinoms in Abhängigkeit von einem PSA-Screening untersucht. Ziel ist es, Vorteile (Früherkennung, Mortalitätsreduktion) und Nachteile (Überdiagnostik) des PSA-Screenings genauer zu eruieren, um die Sinnhaftigkeit des Einsatzes eines PSA-Screenings darzustellen (Schroder et al. 2009).

Im Verlauf zeigte sich nach 9, 11 und 13 Jahren Follow-Up eine stetig steigende Reduktion der Prostatakarzinom-Mortalität, zurückzuführen auf das PSA-Screening. Zuletzt waren es 21%, wobei ein Todesfall, bedingt durch das Prostatakarzinom, pro 781 zum Screening eingeladenen Männer und 27 diagnostizierter Prostatakarzinome verhindert werden konnte. Dennoch zeigte sich eine Überdiagnostik von 40% bei einem Kollektiv mit 55 bis 69-jährigen Männern. (Schröder et al. 2014)

Aktuell wird die standardisierte Einführung eines Basis-PSA-Wertes diskutiert. Der Basis-PSA-Wert soll anhand eines in jüngeren Jahren (z.B. ab 45) bestimmten PSA-Wertes das Prostatakarzinom-Risiko des Mannes abschätzen und weitere Screening-Intervalle bestimmen. 2013 haben Vickers et al. eine Studie veröffentlicht, die bei 40 bis 55-Jährigen Männern mit einem Basis-PSA-Wert zeigte, dass ein in jüngeren Jahren bestimmter PSA-Wert eine Hochrisikogruppe identifizieren kann. Diese Männer weisen ein erhöhtes Risiko auf, später Prostatakarzinometastasen zu entwickeln. Vickers et al. empfahlen einen PSA-Cut-Off von 1,0 ng/ml, um diese Hochrisikogruppe von einer Niedrigrisikogruppe zu unterscheiden und im Folgenden das Screening entsprechend anzupassen. (Vickers et al. 2013)

Auch in Deutschland wird seit 2014 mit der PROBASE – Studie (risk-adapted PROstate cancer early detection study based on a BASEline PSA value in young men) der Basis-PSA-Wert und das PSA-Screening genauer untersucht. Die Untersuchungen erfolgen im Hinblick auf den Zeitpunkt des Beginns einer Basis-PSA-Wert-Bestimmung und der zeitlichen Intervalle zwischen einzelnen PSA-Wert-Kontrollen. Ziel ist es, eine standardisierte, risikoadaptierte Prostatakarzinom-Früherkennung zu etablieren. (Arsov et al. 2013)

### **1.5 Fragestellung**

Um das Prostatakarzinom-Screening mittels PSA weiter zu optimieren, ist es wichtig, die Zusammenhänge zwischen dem PSA-Wert und den Risikofaktoren zu kennen.

Ein Zusammenhang zwischen PSA-Wert und steigendem Alter ist bereits bekannt. Allerdings ist ein höherer PSA-Wert im Alter nicht zwingend auf ein Prostatakarzinom zurückzuführen, sondern kann z.B. auch durch die Zunahme des Prostatavolumens im Rahmen einer gutartigen Prostata-Hyperplasie bedingt sein oder sich im Rahmen einer akuten/ chronischen Prostatitis zeigen.

Einen Zusammenhang zwischen dem PSA-Wert und der Ethnizität haben Sutcliffe et al. 2012 bereits beschrieben. Sie zeigten einen höheren PSA-Wert bei Männern afrikanischer Herkunft im Vergleich zu Kaukasiern, jeweils bei jungen Männern (28-36 Jahre) ohne Prostata-Pathologien (Sutcliffe et al. 2012).

Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem PSA-Wert und der Familienanamnese, vor allem auch bei prostatagesunden, jüngeren Männern untersuchen, gibt es bisher nicht.

Dabei stellt die positiv erhobene Familienanamnese vermutlich einen wichtigen Risikofaktor auch für das frühe Prostatakarzinom dar. So zeigte sich in einem selektierten Patientenkollektiv mit früh aufgetretenem Prostatakarzinom ( $\leq 55$ . Lebensjahr) ein fast doppelt so hoher Anteil an Patienten mit positiver Familienanamnese (32%) wie im nicht-selektierten Patientenkollektiv (16-19%) (Herkommer et al. 2006; Herkommer et al. 2011).

Im hier dargestellten Begleitprojekt von PROBASE wurde vor diesem Hintergrund der Zusammenhang zwischen der Karzinom-Familienanamnese und der Höhe des zur Früherkennung erhobenen Basis-PSA-Wertes bei 45-jährigen Männern in den Fokus genommen und näher analysiert.

Unsere Hypothese lautete: Bei positiver erstgradiger PCa-Familienanamnese liegen höhere PSA-Werte vor. Dies gilt insbesondere auch für einen in jüngeren Jahren bestimmten Basis-PSA.

Für die Untersuchung wurde bei der Karzinom-Familienanamnese unterschieden zwischen erstgradiger Prostatakarzinom-Familienanamnese, Familienanamnese anderer Karzinome und eigenen Karzinomerkrankungen. Eine erstgradige Prostatakarzinom-Familienanamnese schließt Brüder und Väter mit einem Prostatakarzinom ein. Bei der Familienanamnese anderer Karzinome und eigenen Karzinomerkrankungen wurden Prostatakarzinome ausgeschlossen.

Der PSA-Wert wurde als Basis-PSA-Wert im Rahmen der PROBASE-Studie mit 45 Jahren bestimmt. Untersucht wurde, ob sich ein Zusammenhang zwischen dem Basis-PSA-Wert und den einzelnen Aspekten - erstgradige Prostatakarzinom-Familienanamnese, Familienanamnese anderer Karzinome, eigene Karzinomerkrankungen - feststellen lässt. Nachfolgend werden das Material der Studie und die Methode beschrieben.

## **2. Material und Methodik**

### **2.1 Probase**

PROBASE (risk-adapted PROstate cancer early detection study based on a BASEline PSA value in young men), ist die aktuell laufende deutsche Prostatakarzinom-Screening-Studie.

Als weltweit erste Studie untersucht PROBASE ein risikoadaptiertes Prostataspezifisches-Antigen (PSA) -Screening und den Zeitpunkt für den Beginn des Screenings mit einem Basis-PSA-Wert bei jungen Männern. Das Hauptziel ist die Etablierung einer standardisierten, risikoadaptierten Prostatakarzinom-Früherkennung. Durch ein optimiertes Screening soll die Überdiagnoserate gesenkt werden. Diese beträgt laut der größten europäischen Studie, der „European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer“ (ERSPC), bei momentanen Screening Methoden noch über 40% (Schröder et al. 2014).

PROBASE legt durch den zusätzlichen Aufbau einer großen deutschen Biobank mit Blut-, Urin- und Gewebeproben zudem eine Basis für die zukünftige Prostatakarzinomforschung.

2014 begann PROBASE 45-jährige Männer ohne bisherige Diagnose eines Prostatakarzinoms zu rekrutieren. Deutschlandweit sind vier Studienzentren beteiligt: Hannover, Düsseldorf, Heidelberg und München. Jedes Studienzentrum erhält Adressdaten 45-jähriger Männer von lokalen Einwohnermeldeämtern und lädt Probanden zur Teilnahme ein. Die Probanden werden von lokalen Studienärzten aufgeklärt und nach Zustimmung in die Studie aufgenommen. Im Weiteren füllen die Probanden einen Fragebogen aus und werden zusätzlich vom Studienarzt zur persönlichen Anamnese und Familienanamnese sowie demographischen und klinischen Risikofaktoren befragt und untersucht. Außerdem werden Blut- und Urinproben abgenommen. Diese werden in der PROBASE-Biobank gefroren aufbewahrt.

Die Randomisierung der Probanden erfolgt zufällig in zwei Studienarme (A und B), ohne Einfluss der Studienärzte oder der von den Probanden angegebenen

Informationen. Studienarm A erhält eine frühe PSA-Wert-Bestimmung als Basis-Wert direkt mit 45 Jahren, Studienarm B eine verzögerte PSA-Wert-Bestimmung mit 50 Jahren.

Nach Bestimmung des Basis-PSA-Werts mit 45 oder 50 Jahren, erfolgt das anschließende risikoadaptierte PSA-Screening in beiden Studienarmen identisch. Jeder Proband wird bis mindestens zu seinem 60. Lebensjahr zu regelmäßigen Kontrollen eingeladen. Die Intervalle der Kontrolluntersuchungen ergeben sich in Zwei- oder Fünfjahresabständen, in Abhängigkeit von der Höhe des zuletzt ermittelten PSA-Wertes.

Fünf-Jahres-Intervalle ergeben sich für Probanden mit einem PSA-Wert  $<1,5$  ng/ml, sofern der PSA-Wert  $<1,5$  ng/ml bleibt. Bei PSA-Werten von  $1,5 - 2,99$  ng/ml ergeben sich zwei-Jahres-Intervalle. Ist der PSA-Wert  $\geq 3,0$  ng/ml und bestätigt sich in einer bereits nach zwei Wochen erfolgten Kontrolle, besteht die Indikation zur multiparametrischen Magnetresonanztomographie (mpMRT) und Magnetresonanztomographie (MRT) - gestützten Biopsie (Abb. 1).

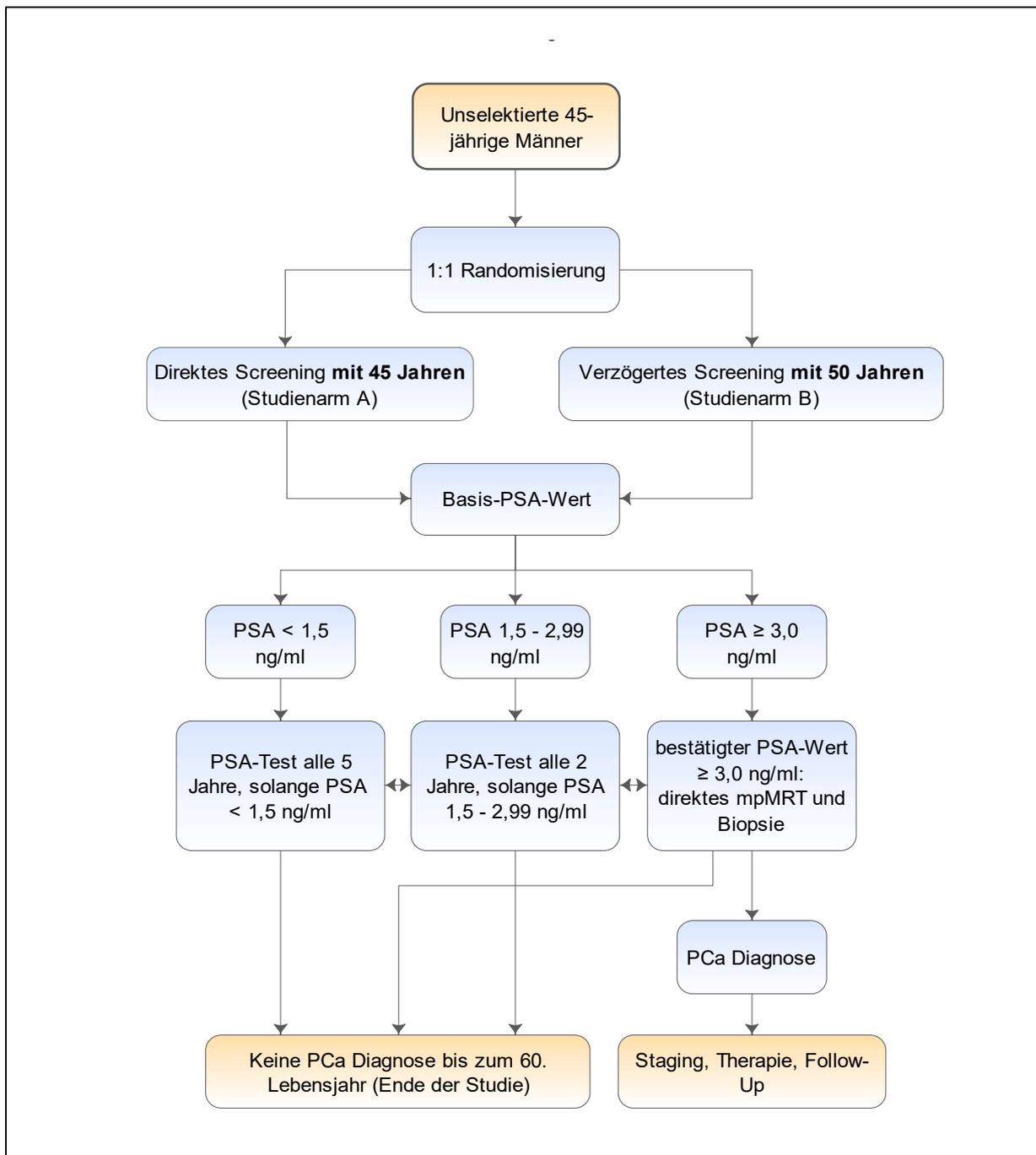


Abb. 1: Allgemeiner Aufbau der PROBASE Studie. PSA = Prostataspezifisches Antigen, PCa = Prostatakarzinom, mpMRT = multiparametrische Magnetresonanztomographie.

Der primäre Endpunkt der PROBASE-Studie ist definiert als das Auftreten eines metastasierten Prostatakarzinoms bis zum Alter von 60 Jahren, bestätigt durch Bildgebung und Biopsie der Metastasen.

Die Zielrekrutierung von PROBASE liegt bei 50.000 Probanden bis zum Jahr 2020. Bisher (März 2014 bis August 2016) konnten >20.000 Probanden bereits

eingeschlossen werden. Ein detailliertes Studienprotokoll wurde 2013 in European Urology veröffentlicht. (Arsov et al. 2013)

## **2.2 Studienkollektiv**

Im Folgenden wird das Studienkollektiv, welches dem hier dargestellten Teilprojekt von PROABSE zugrunde liegt, näher beschrieben. Durchgeführt wurde das Teilprojekt vom PROBASE Studienzentrum München der Technischen Universität München.

Dieses Studienkollektiv setzte sich aus Teilen des Gesamtkollektivs aller vier Studienzentren von PROBASE zusammen. Voraussetzung für die Aufnahme in das Kollektiv war das Alter – nur 45-jährige Männer – und das Vorliegen eines PSA-Werts. Das hatte zur Folge, dass dieses Begleitprojekt nur 45-jährige Kaukasier aus Studienarm A einschloss. Probanden aus Studienarm B, ohne bisherigen Basis-PSA-Wert wurden ausgeschlossen. Aufgrund der geringen und somit nicht aussagekräftigen Anzahl wurden auch Probanden asiatischer (n = 59) oder afrikanischer (n = 75) Ethnizität ausgeschlossen. Des Weiteren wurden Probanden, die Finasterid einnahmen (n = 38) ausgeschlossen, da dieses Medikament den PSA-Wert beeinflussen und zu falsch niedrigen Werten führen kann.

Das Studienkollektiv dieses PROABSE-Teilprojekts beschränkte sich damit auf 45-jährige Kaukasier ohne Prostatakarzinom, die kein Finasterid einnahmen und bei denen bereits ein Basis-PSA-Wert bestimmt wurde.

## 2.3 Parameter

### 2.3.1 Familienanamnese

Der Fokus dieses Begleitprojekts lag auf dem Zusammenhang der Familienanamnese und der Höhe des PSA-Wertes.

Die Familienanamnese zeigt für jeden Probanden auf, ob in seiner Familie oder beim Probanden selbst bereits Erkrankungen aufgetreten sind. Für den Nachweis des Zusammenhangs wurde die Familienanamnese auf Karzinomerkrankungen spezifiziert und hierbei drei Aspekte unterschieden (vgl. auch 1.5):

- erstgradige Prostatakarzinom-Familienanamnese (Bruder, Vater)
- Familienanamnese anderer Karzinome (ohne Prostatakarzinom)
- eigene Karzinomerkrankungen

Bei jedem Probanden wurde die Karzinom-Familienanamnese detailliert mittels Fragebögen erhoben, dabei wurden zur Prostatakarzinom-Familienanamnese (PCa-Familienanamnese), Familienanamnese anderer Karzinome und eigener Karzinomerkrankungen jeweils separate Fragen gestellt. Die Probanden hatten jederzeit die Möglichkeit bei Unklarheiten zu den Fragebögen Unterstützung von fachspezifischem Studienpersonal einzuholen. In einem persönlichen Arztgespräch wurden eigene Erkrankungen des Probanden genauer erfragt und somit Krebserkrankungen zusätzlich validiert.

Eine erstgradige PCa-Familienanamnese lag vor, wenn bei dem Vater und/ oder Bruder des Probanden bereits ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde. Anamnestisch erfragt wurden alle mit einem Prostatakarzinom diagnostizierten männlichen Verwandten, sowie das eventuelle Sterbejahr der betroffenen Verwandten (Abb. 2).

Sind/ waren in Ihrer Familie Angehörige an Prostatakrebs erkrankt?

Ja       Nein

Falls ja, geben Sie bitte an, welche Angehörigen betroffen sind/ waren, und ob diese verstorben sind.

Großvater    verstorben       Jahr: \_\_\_\_\_

Vater        verstorben       Jahr: \_\_\_\_\_

Bruder       verstorben       Jahr: \_\_\_\_\_

Onkel        verstorben       Jahr: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ verstorben       Jahr: \_\_\_\_\_

Abb. 2: Anamnestischer Teil des Fragebogens zu Verwandten mit Prostatakarzinom

Für den Aspekt der erstgradigen PCa-Familienanamnese wurden alle Probanden mit Verwandten höheren Grades (Großvater, Onkel) mit Prostatakarzinomdiagnose in der Gruppe ohne PCa-Familienanamnese zusammengefasst. Hier wurden auch Probanden eingeschlossen, in deren Familien bisher eine blande Prostatakarzinomanamnese vorlag.

Bei der Familienanamnese anderer Karzinome wurden alle dem Probanden bekannten Karzinome in der Familie eingeschlossen, nur Prostatakarzinomdiagnosen ausgeschlossen. Die Verwandtschaftsverhältnisse wurden nicht eingeschränkt, jedoch wurde nach dem genauen Verwandten (auch Frauen) gefragt sowie nach der Karzinomart (Abb. 3).

Sind in Ihrer Familie Angehörige an einer anderen Krebsart erkrankt oder verstorben?

Ja       Nein

Falls ja, bitte geben Sie an, welcher Angehörige (auch Frauen) und welche Krebsart:

Angehöriger	Krebsart	verstorben
_____	_____	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein

Abb. 3: Anamnestischer Teil des Fragebogens zu anderen Karzinomerkrankungen in der Familie

Für den Aspekt der eigenen Karzinomerkrankungen wurde die genaue Art des Karzinoms, Anzahl der Karzinome, sowie Diagnosezeitpunkt erfragt (Abb. 4).

Wurde bei Ihnen jemals von einem Arzt eine Krebserkrankung diagnostiziert?

Ja       Nein       Weiß nicht

Wie viele Krebserkrankungen hatten Sie?      Anzahl: \_\_\_\_\_

Um welche Krebserkrankung(en) handelt es sich?

Krebserkrankung 1: \_\_\_\_\_      Krebserkrankung 2: \_\_\_\_\_

In welchem Jahr oder in welchem Alter wurde(n) die Krebserkrankung(en) erstmals diagnostiziert?

Jahr: \_\_\_\_\_      Alter: \_\_\_\_\_

Abb. 4: Anamnestischer Teil des Fragebogens zu eigenen Karzinomerkrankungen

Die drei Aspekte der Karzinom-Familienanamnese wurden jeweils den bei den Probanden ermittelten PSA - Werten gegenübergestellt.

### 2.3.2 Prostataspezifisches Antigen

Das Prostataspezifische Antigen (PSA) stellt ein Enzym dar, das von der Prostata aktiv gebildet wird. Seine Funktion besteht in der Verflüssigung des Spermas. Teile des PSA werden ins Blut abgegeben und sind bei gesunden, geschlechtsreifen Männern nachweisbar. In sehr geringen Konzentrationen lässt sich das PSA auch bei Tumoren von Nieren und Nebennieren sowie bei der Frau in der Mamma, Muttermilch oder im Endometrium nachweisen. Hierbei hat der PSA-Wert jedoch keine klinische Bedeutung.

Bezüglich der Prostata stellt der PSA-Wert beim Mann einen klinisch genutzten Gewebemarker dar, welcher bei Anstieg im Blut auf Veränderungen der Prostata hindeutet. Dies können z.B. Veränderungen beim benignen Prostatasyndrom, entzündliche Veränderungen der Prostata im Rahmen einer Prostatitis oder auch Veränderungen im Rahmen eines Prostatakarzinoms sein. Beim Prostatakarzinom wird das PSA auch als Tumormarker eingesetzt.

Bei PROBACE wurde der PSA-Wert gemäß dem in 3.1 beschriebenen Studienprotokoll zur Früherkennung und Screening-Methode für das Prostatakarzinom eingesetzt. Die Bestimmung der PSA-Werte erfolgte aus Serum-Blutproben mittels standardisierter Techniken. Diese wurden in einer Vorstudie in den zuständigen Laboren der vier Studienzentren abgeglichen, sodass die PSA-Werte keine regionalen Unterschiede aufweisen.

Für das vorliegende Begleitprojekt von PROBACE wurden die bestimmten PSA-Werte in fünf Gruppen unterteilt, die in Abb. 5 aufgezeigt sind. Zwei Gruppen für Werte  $<1,0$  ng/ml, mit Werten  $<0,5$  ng/ml und  $\geq 0,5$  bis  $<1,0$  ng/ml, sowie drei Gruppen für Werte  $\geq 1,0$  ng/ml, mit Werten  $\geq 1,0$  bis  $<1,5$  ng/ml,  $\geq 1,5$  bis  $<3,0$  ng/ml und  $\geq 3,0$  ng/ml (Abb. 5).

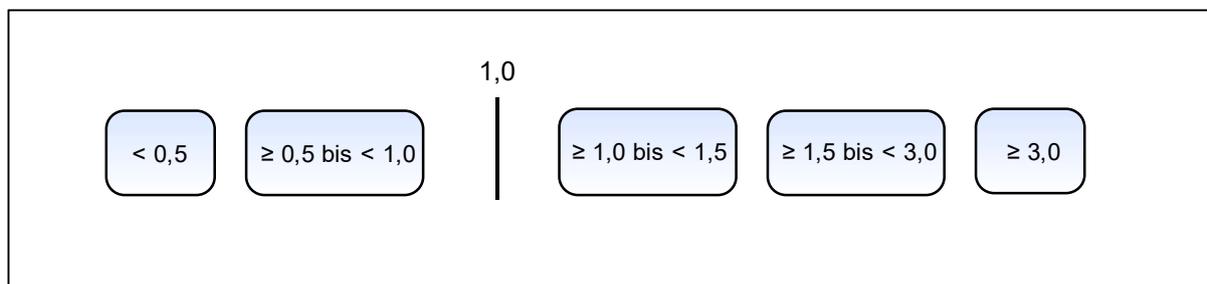


Abb. 5: Einteilung der PSA-Werte in fünf Gruppen, zwei kleiner und drei größer 1,0 ng/ml

Die Aufteilung der einzelnen Gruppen erfolgte in Anlehnung an die Einteilung der PSA-Risikogruppen aus der PROBASE-Studie. Die Unterteilung der Werte größer und kleiner 1,0 ng/ml erfolgte in Anlehnung an Vickers et al. mit 1,0 ng/ml als suggeriertem Grenzwert zur Unterscheidung einer Hochrisiko- und Niedrigrisiko-Gruppe. (Arsov et al. 2013; Vickers et al. 2013)

## 2.4 Statistik

Ein Zusammenhang zwischen der erstgradigen PCa-Familienanamnese und der Höhe des PSA-Wertes wurde mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt. Die Mediane der PSA-Werte der Probanden mit und ohne erstgradige Prostatakarzinom-Familienanamnese wurden mittels Wilcoxon-Test verglichen.

Univariate und multivariate Analysen mit linearer Regression wurden angewandt, um den Einfluss der Familienanamnese anderer Karzinome oder eigener Karzinomerkrankungen auf den PSA-Wert zu eruieren. Die PSA-Werte wurden hierzu log-transformiert um die Anpassungsgüte zu verbessern. Die statistischen Tests wurden alle bei zweiseitigem 5%-Level für statistische Signifikanz durchgeführt ( $p < 0,005$  = statistisch signifikant).

### 3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Datengrundlage und die Analyseergebnisse dargestellt.

Der Analysezeitraum für das vorliegende Teilprojekt reflektiert die ersten beiden Studienjahre der "risk-adapted PROstate cancer early detection study based on a BASEline PSA value in young men" (PROBASE – Studie), von März 2014 bis März 2016. Innerhalb dieser beiden Jahre konnten insgesamt 16.921 Probanden in die PROABSE-Studie eingeschlossen werden. In Studienarm A mit sofortiger PSA-Wert-Bestimmung befanden sich bis dato 8.264 Probanden. In Studienarm B mit verzögerter PSA-Wert-Bestimmung waren 8.657 Probanden.

Das Studienkollektiv des Teilprojekts umfasste insgesamt 8.092 Probanden aus Studienarm A (45-jährige Kaukasier mit sofortiger PSA-Wert-Bestimmung). Ausgeschlossen wurden Probanden, die Finasterid einnahmen (n = 38) und Probanden afrikanischer (n = 75) oder asiatischer Ethnizität (n = 59).

Die PSA-Werte der Probanden wurden in fünf Gruppen unterteilt (<0,5; ≥0,5 und <1,0; ≥1,0 und <1,5; ≥1,5 und <3,0; ≥3,0 ng/ml), die Karzinom-Familienanamnese in drei Aspekte (erstgradige Prostatakarzinom (PCa) - Familienanamnese, Familienanamnese andere Karzinome und eigene Karzinomerkrankungen). Es wurde jeweils ein Zusammenhang zwischen den einzelnen Aspekten der Karzinom-Familienanamnese und der Höhe des PSA-Wertes analysiert (Tab.1).

Tabelle 1: Anzahl der Probanden in Abhängigkeit von der Karzinom-Familienanamnese und den PSA-Gruppen.

PSA-Gruppen	Erstgradige PCa-FA (n = 7836) n.a. 256		
	Nein (n = 7005)	Ja (n = 831)	
	Ohne erstgradige PCa-FA n (%)	Erstgradige PCa-FA n (%)	p-Wert*
Chi-Quadrat Test			<0,001
PSA <0,5 ng/ml	1638 (23,4)	159 (19,1)	
0,5 ≤ PSA <1,0 ng/ml	3284 (46,9)	365 (43,9)	
1,0 ≤ PSA <1,5 ng/ml	1302 (18,6)	186 (22,4)	
1,5 ≤ PSA <3,0 ng/ml	683 (9,7)	102 (12,3)	
PSA ≥3,0 ng/ml	98 (1,4)	19 (2,3)	
PSA median (range)	0,74 (0,01 – 24,3)	0,81 (0,15 – 11,8)	<0,001
PSA-Gruppen	FA anderer Karzinomerkrankungen (ohne PC) (n = 7596) n.a. 496		
	Nein (n = 3529)	Ja (n = 4067)	
	Ohne FA anderer Karzinomerkrankungen n (%)	FA anderer Karzinomerkrankungen n (%)	p-Wert*
Chi-Quadrat Test			0,20
PSA <0,5 ng/ml	844 (23,9)	895 (22,0)	
0,5 ≤ PSA <1,0 ng/ml	1647 (46,7)	1896 (46,6)	
1,0 ≤ PSA <1,5 ng/ml	637 (18,0)	798 (19,6)	
1,5 ≤ PSA <3,0 ng/ml	345 (9,8)	417 (10,3)	
PSA ≥3,0 ng/ml	56 (1,6)	61 (1,5)	
PSA median (range)	0,74 (0,01 – 12,5)	0,76 (0,02 – 24,3)	0,08
Fortsetzung auf S. 29			

PSA-Gruppen	Eigene Karzinomerkrankungen (n = 7952) n.a. 140		p-Wert
	Nein (n = 7719)	Ja (n = 233)	
	Ohne eigene Karzinomerkrankung n (%)	Eigene Karzinom- erkrankung n (%)	
Exakter Fisher Test			0,78
PSA < 0,5ng/ml	1772 (23,0)	59 (25,3)	
0,5 ≤ PSA < 1,0 ng/ml	3599 (46,6)	102 (43,8)	
1,0 ≤ PSA < 1,5 ng/ml	1461 (18,9)	48 (20,6)	
1,5 ≤ PSA < 3,0 ng/ml	768 (10,0)	22 (9,4)	
PSA ≥ 3,0 ng/ml	119 (1,5)	2 (0,9)	
PSA Median (range)	0,75 (0,01 – 24,3)	0.75 (0,02– 4,5)	0,64

\* p-Werte gemäß Chi-Quadrat-Test oder Fishers-Exact-Test für die einzelnen PSA-Gruppen und Wilcoxon-Test für Unterschiede der PSA-Mediane; signifikant bei  $p < 0,05$

PCa = Prostatakarzinom; FA = Familienanamnese; n.a. = nicht angegeben; PSA = Prostataspezifisches Antigen;

### 3.1 Erstgradige Prostatakarzinom-Familienanamnese

7.836 Probanden beantworteten die Fragen zum Aspekt der erstgradigen Prostatakarzinom-Familienanamnese (PCa-Familienanamnese). 10,6% (n = 831) dieser Probanden gaben eine erstgradige PCa-Familienanamnese an. Erstgradige PCa-Familienanamnese beschreibt einen Verwandten ersten Grades (Vater, Bruder, Sohn), bei dem bereits ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde. In unserem Studienkollektiv sind das ausschließlich erkrankte Väter und Brüder der Probanden.

Von den 831 Probanden mit erstgradiger PCa-Familienanamnese hatten 815 (98,0%) einen erkrankten Vater, 13 (1,6%) einen erkrankten Bruder und 3 (0,4%) gaben an sowohl einen erkrankten Vater als auch einen erkrankten Bruder zu haben. (Abb. 6)

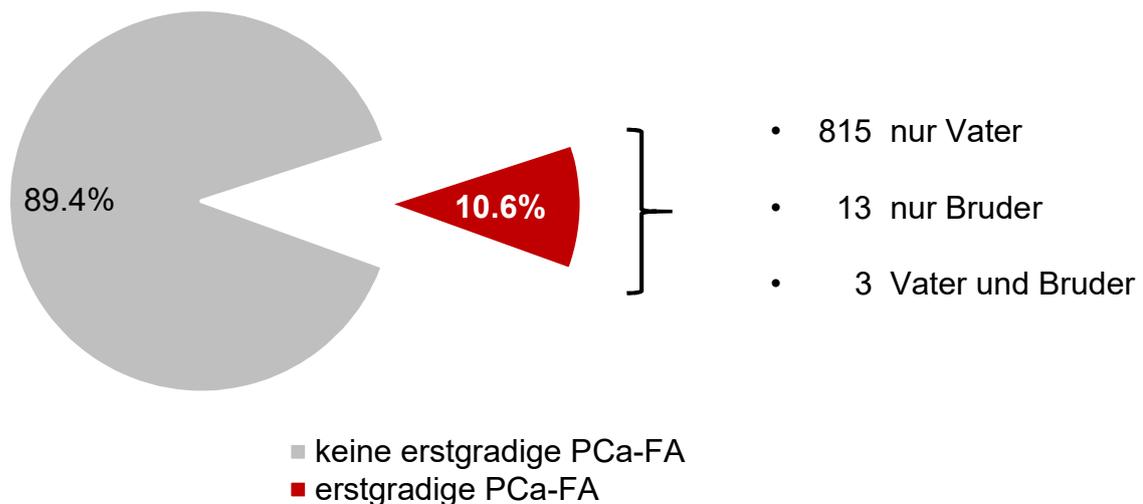


Abb. 6: Anteil der Probanden mit erstgradiger Prostatakarzinom-Familienanamnese (PCa-FA) im Studienkollektiv und Anzahl der erkrankten Verwandten.

Probanden mit an Prostatakarzinom erkrankten Verwandten höherer Verwandtschaftsgrade, mindestens aber zweiten Grades (z.B. Onkel oder Großvater) und Probanden ohne jegliche PCa-Diagnose in der Familie wurden in der Gruppe ohne erstgradige PCa-Familienanamnese zusammengefasst. Dieser Anteil betrug 89,40% unseres Studienkollektivs (n = 7.005). 256 Probanden hatten keine Angaben

zur Familienanamnese bezüglich des Prostatakarzinoms gemacht und wurden nicht in die Analyse einbezogen.

Im Weiteren wurden die Probanden mit erstgradiger PCa-Familienanamnese und ohne erstgradige PCa-Familienanamnese entsprechend der Höhe ihrer PSA-Werte den fünf PSA-Gruppen (<0,5; ≥0,5 bis <1,0; ≥1,0 bis <1,5; ≥1,5 bis <3,0; ≥3,0 ng/ml) zugeteilt (Abb. 7) und miteinander verglichen.

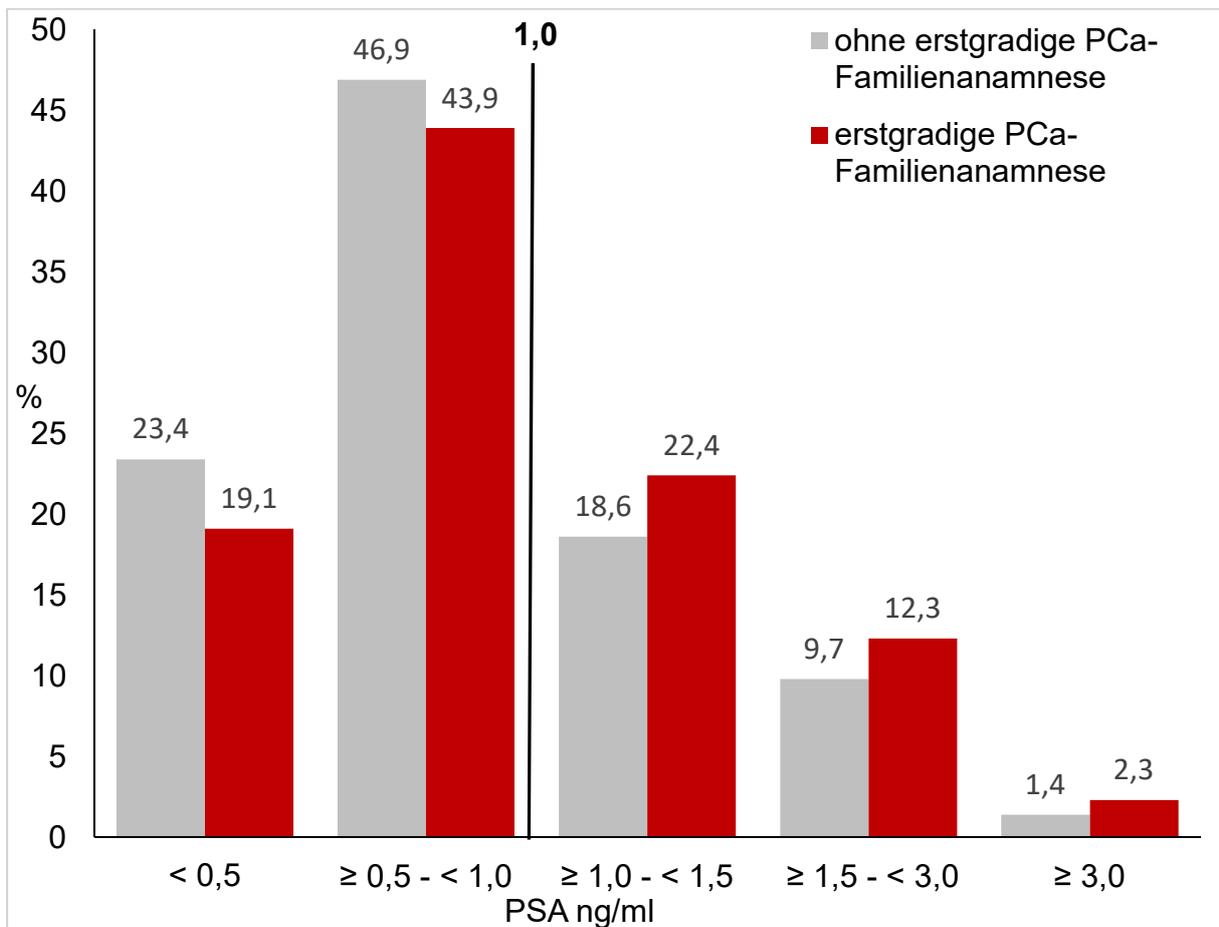


Abb. 7: Prozentverteilung der PSA-Werte in den fünf PSA-Gruppen in Abhängigkeit von der erstgradigen Prostatakarzinom-Familienanamnese (PCa-Familienanamnese);  $p < 0,001$ .

Es zeigte sich eine unterschiedliche Verteilung bei Vorliegen einer erstgradigen PCa-Familienanamnese und ohne erstgradige PCa-Familienanamnese.

Bei den beiden PSA-Gruppen <1,0 ng/ml, also Werte <0,5 oder 0,5 bis <1,0 ng/ml, überwiegt der Anteil der Probanden ohne erstgradige PCa-Familienanamnese.

Insgesamt 70,3% der Probanden ohne erstgradige PCa-Familienanamnese hatten einen PSA-Wert  $<1,0$  ng/ml.

Bei den Probanden mit erstgradiger PCa-Familienanamnese waren es 63,0%, die einen PSA-Wert  $<1,0$  ng/ml aufwiesen.

Bei den drei Gruppen mit PSA-Werten  $\geq 1,0$  ng/ml, also PSA-Werten von  $\geq 1,0$  bis  $<1,5$  ng/ml oder  $\geq 1,5$  bis  $<3,0$  ng/ml oder Werte  $\geq 3,0$  ng/ml, zeigte sich eine umgekehrte Tendenz. Hier überwogen prozentual die Probanden mit erstgradiger PCa-Familienanamnese. Insgesamt 37,0% der Probanden mit erstgradiger PCa-Familienanamnese hatten einen PSA-Wert  $\geq 1,0$  ng/ml im Vergleich zu 29,8% der Probanden ohne erstgradige PCa-Familienanamnese.

Somit haben mehr Probanden mit erstgradiger PCa-Familienanamnese höhere PSA-Werte. Die Signifikanz wurde durch den Chi-Quadrat-Test eindeutig bestätigt ( $p < 0,001$ ).

### **3.2 Familienanamnese anderer Karzinome (ohne Prostatakarzinom)**

Die Fragen hinsichtlich des Aspekts der Familienanamnese (FA) anderer Karzinome beantworteten 7.596 Probanden des Gesamtkollektivs (8.092), wovon bei 53,5% ( $n = 4.067$ ) eine Familienanamnese anderer Karzinome vorlag. Die Verwandtschaftsgrade der Familienmitglieder mit einer Karzinomerkrankung wurden nicht eingeschränkt. Auch die Art der Karzinomerkrankung wurde, mit Ausnahme des Prostatakarzinoms, nicht eingeschränkt. Prostatakarzinomerkrankungen wurden bei diesem Aspekt ausgeschlossen. 3.529 (46,5%) Probanden gaben an, keine Karzinomerkrankung in ihrer Familie zu haben, soweit es ihnen selbst bekannt war. Sie wurden in einer Gruppe ohne Familienanamnese anderer Karzinome zusammengefasst. Weitere 496 Probanden machten gar keine Angaben zur Familienanamnese anderer Karzinome und wurden daher aus der Analyse ausgeschlossen.

Für die Analyse eines möglichen Zusammenhangs zum PSA-Wert, wurden Probanden mit Familienanamnese anderer Karzinome und ohne Familienanamnese anderer Karzinome, gemäß des bei ihnen ermittelten PSA-Wertes, jeweils den fünf

PSA-Gruppen (<0,5; ≥0,5 bis <1,0; ≥1,0 bis <1,5; ≥1,5 bis <3,0; ≥3,0 ng/ml) zugeordnet (Abb.8).

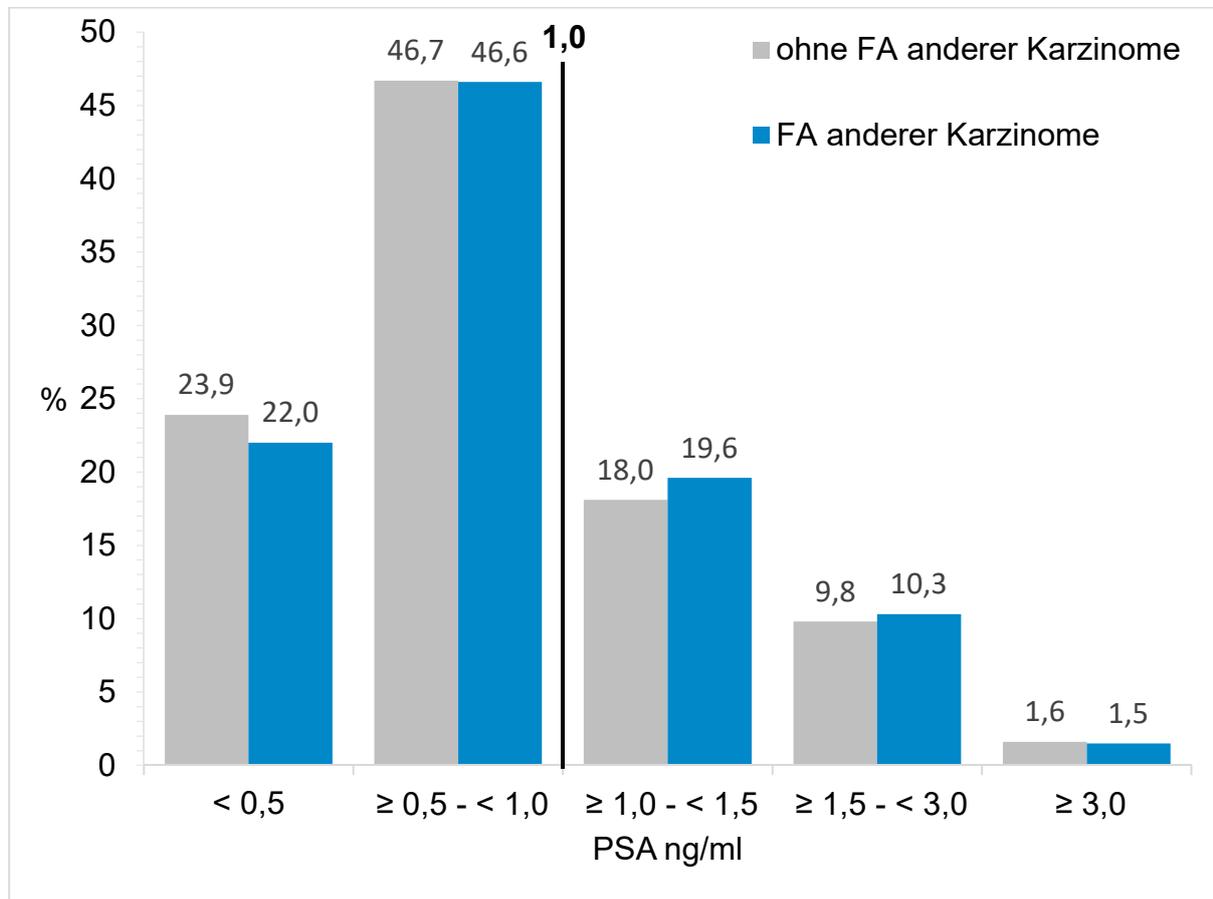


Abb. 8: Prozentverteilung der PSA-Werte in den fünf PSA-Gruppen in Abhängigkeit von der Familienanamnese (FA) anderer Karzinome;  $p = 0,20$ .

Bei den PSA-Werten <1,0 ng/ml (<0,5; ≥0,5 bis <1,0ng/ml) zeigte sich eine annähernd gleiche Verteilung: Insgesamt 70,6% der Probanden ohne Familienanamnese anderer Karzinome und 68,6% der Probanden mit Familienanamnese anderer Karzinome hatten einen PSA-Wert <1,0 ng/ml.

Bei PSA-Werten ≥1,0 ng/ml (≥1,0 bis < 1,5; ≥1,5 bis < 3,0; ≥ 3,0ng/ml) zeigte sich entsprechend eine ähnlich gleichwertige Verteilung: 29,5% der Probanden ohne Familienanamnese anderer Karzinome und 31,4% der Probanden mit Familienanamnese anderer Karzinome hatten einen PSA-Wert ≥1,0 ng/ml. Die größte Differenz zeigte sich bei PSA-Werten ≥1,0 bis <1,5 ng/ml. Hier hatten 1,6%

der Probanden mit Familienanamnese anderer Karzinome einen höheren PSA-Wert als Probanden ohne Familienanamnese anderer Karzinome.

In der Gesamtanalyse zeigte sich bei der Verteilung der PSA-Werte in Abhängigkeit der Familienanamnese anderer Karzinome jedoch kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,20$ ).

Insgesamt hatten die 4.067 Probanden mit einer Familienanamnese anderer Karzinome 5.503 Familienangehörige, die bisher schon einmal an Krebs erkrankt waren. Bei 207 Familienangehörigen konnten die jeweiligen Probanden keine genauen Angaben zur Karzinomart machen. Bei den übrigen 5.296 Angehörigen, die bisher schon einmal an Krebs erkrankt waren, sind die folgenden Krebserkrankungen die drei am häufigsten genannten: Darmkrebs lag mit 1.007 Fällen (19,0%) an erster Stelle. Brustkrebs folgte mit 968 Fällen an zweiter (18,3%) und Formen von Lungenkrebs mit 898 Fällen (17,0%) an dritter Stelle. Maligne Erkrankungen der Haut lagen bei 265 Fällen vor (5,0%).

Sieht man sich die geschlechterspezifische Verteilung an, so ist bei den weiblichen Angehörigen ( $n = 2.777$ ), der Brustkrebs mit 35,0% die häufigste Krebserkrankung. Bei den männlichen Angehörigen ( $n = 2516$ ) zeigten sich mit 25,8% und 21,8% maligne Erkrankungen der Lunge und des Darms als häufigste Krebserkrankungen.

Auf die Frage, welcher Angehöriger an Krebs erkrankt sei, wurde in den meisten Fällen die Mutter des Probanden angegeben (25,0%,  $n = 1.332$ ). Der Vater lag mit 22,6% ( $n = 1.205$ ) nur knapp dahinter. Eine erkrankte Großmutter lag in 16,8% der Fälle vor, ein erkrankter Großvater bei 10,2%. Onkel und Tante wurden in 8,6% und 8,2% der Fälle angegeben. Die restlichen 8,6% verteilten sich auf erkrankte Cousinen/Cousins, Urgroßeltern oder Geschwister.

### **3.3 Eigene Karzinomerkrankungen**

Bei eigenen Karzinomerkrankungen beantworteten 7.952 Probanden die Fragen zur Krankheitsanamnese. 2,9% ( $n = 233$ ) gaben an, selbst schon einmal an einem Karzinom erkrankt zu sein. Sie fielen folglich in die Gruppe eigene Karzinomerkrankung. Probanden mit Prostatakarzinom wurden ausgeschlossen, da

es bereits ein Ausschlusskriterium zur Teilnahme an der PROBASE-Studie war. 7.719 (97,1%) Probanden hatten bis zu ihrem 45. Lebensjahr keine eigene Karzinomerkrankung. Diese wurden in einer Gruppe ohne eigene Karzinomerkrankung zusammengefasst. 140 Probanden machten keine Angaben zu eigenen Karzinomerkrankungen und wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Für die Analyse eines möglichen Zusammenhangs zum PSA-Wert, wurden Probanden mit und ohne eigene Karzinomerkrankungen, gemäß des bei ihnen ermittelten PSA-Wertes, jeweils wieder den fünf PSA-Gruppen (<0,5; ≥0,5 bis <1,0; ≥1,0 bis <1,5; ≥1,5 bis <3,0; ≥3,0 ng/ml) zugeordnet (Abb. 9).

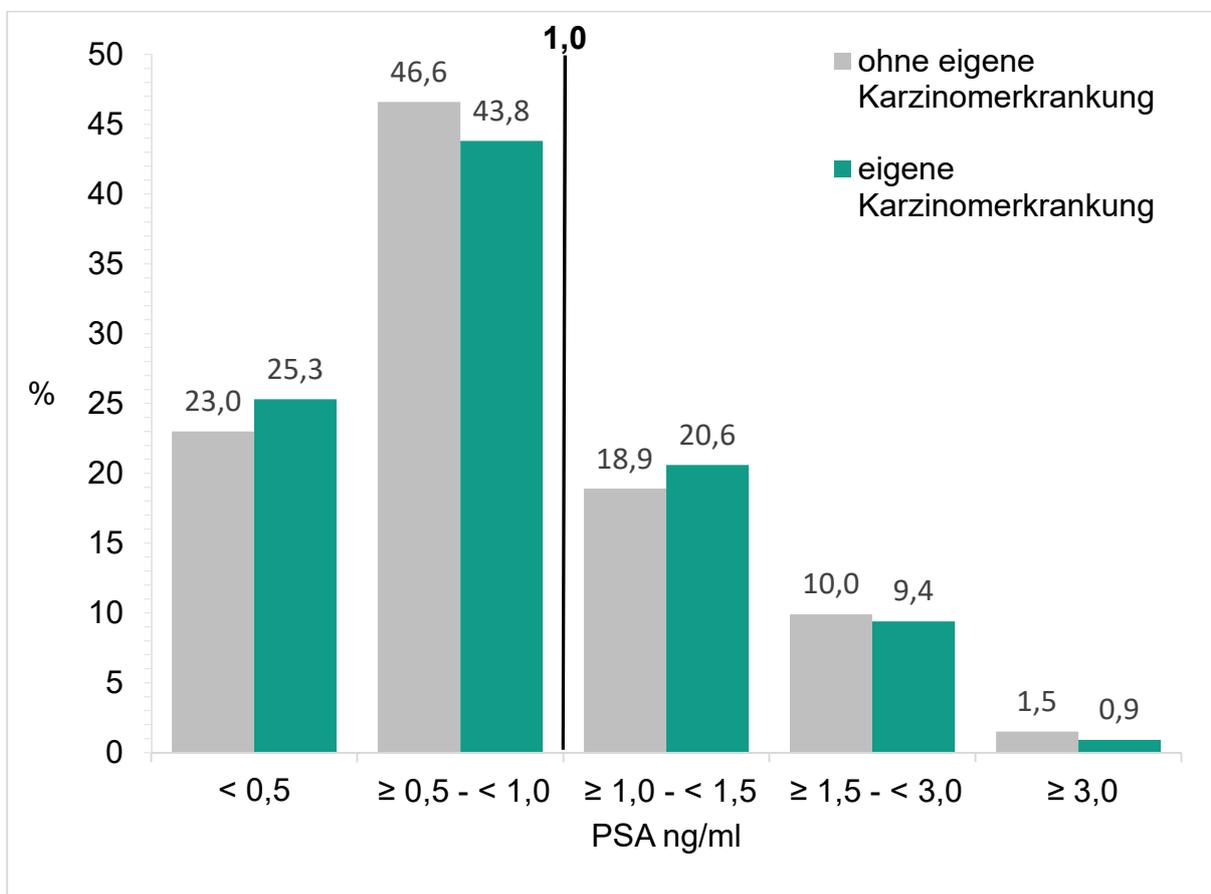


Abb. 9: Prozentverteilung der PSA-Werte in den fünf PSA-Gruppen in Abhängigkeit von den eigenen Karzinomerkrankungen; p = 0,78.

Bei beiden Untersuchungsgruppen zeigte sich eine annähernd gleiche Verteilung der PSA-Werte: Insgesamt 69,6% der Probanden ohne eigene Karzinomerkrankung und

69,1% der Probanden mit eigener Karzinomerkrankung hatten einen PSA-Wert  $<1,0$  ng/ml ( $<0,5$ ;  $\geq 0,5$  bis  $<1,0$  ng/ml)

Bei PSA-Werten  $\geq 1,0$  ng/ml ( $\geq 1,0$  bis  $<1,5$ ;  $\geq 1,5$  bis  $<3,0$ ;  $\geq 3,0$  ng/ml) zeigte sich ebenso eine ähnliche Verteilung der Probanden: 30,4% ohne eigene Karzinomerkrankung und 30,9% mit eigener Karzinomerkrankung wiesen einen PSA-Wert  $\geq 1,0$  ng/ml auf. Die größte Differenz zeigte sich mit einem um 2,8% höheren Anteil an Probanden ohne eigene Karzinomerkrankung bei PSA-Werten  $\geq 0,5$  bis  $<1,0$  ng/ml.

In der Gesamtanalyse ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der PSA-Werte in Abhängigkeit von eigenen Karzinomerkrankungen ( $p = 0,78$ ).

Von den 233 Probanden mit eigener Karzinomerkrankung machten 23 Probanden keine Angaben zur genauen Karzinomart, an der sie bisher schon einmal erkrankt waren. Bei den 210 Probanden mit genauen Angaben zur Art der Karzinomerkrankung, waren maligne Erkrankungen der Haut mit 40,5% ( $n = 85$ ) am häufigsten vertreten. Mit 24,8% ( $n = 52$ ) zeigte sich Hodenkrebs als zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern bis zum Alter von 45 Jahren. Lymphome und Schilddrüsenkarzinome folgten mit 8,1% ( $n = 17$ ) und 5,2% ( $n = 11$ ) an dritter und vierter Stelle.

Insgesamt hatten 5,7% ( $n = 12$ ) der Probanden mit eigener Karzinomerkrankung zwei oder mehr Karzinomerkrankungen bis zu ihrem 45. Lebensjahr. Bei 1,4% ( $n = 3$ ) wurde laut eigenen Angaben ein Rezidiv ihrer ersten Krebserkrankung diagnostiziert, 92,9% ( $n = 137$ ) waren bisher nur einmal an einem Karzinom erkrankt.

Bezüglich ihres Alters bei Erkrankung machten 5 Probanden keine Angaben. Von den insgesamt 205 Probanden mit eigener Karzinomerkrankung und Altersangabe, waren die Probanden bei ihrer ersten Krebserkrankung im Durchschnitt 36 Jahre alt. Die Mehrheit, 66,8%, erkrankte im Alter von 35 Jahren oder älter ( $n = 137$ ). Davon erkrankten 71 Probanden (51,8%) an einer malignen Erkrankung der Haut.

Zwischen dem 20. und 34. Lebensjahr waren 59 Probanden (28,8%) erkrankt. Hier erkrankten 26 Probanden (44,1%) an Hodenkrebs. Im Kinder- und Jugendalter ( $\leq 19$  Jahre) wurden 9 Probanden (4,4%) mit einer Krebserkrankung diagnostiziert.

Bei einer zweiten Krebserkrankung waren die Probanden mindestens 28 Jahre alt. Nur zwei der 12 Probanden mit einer zweiten Krebserkrankung waren zwischen 28 und 34 Jahre alt. Zehn Probanden erkrankten im Alter von 35 oder älter. Vier, also 40%, der zehn Fälle waren Hautkrebs und zwei (20%) Hodenkrebs.

Zusammengefasst zeigen sich maligne Erkrankungen der Haut und des Hodens als häufigste Krebserkrankung bei Männern bis zum Alter von 45 Jahren (40,5%, 24,8%).

### **3.4 Mediane und Mittelwerte**

Der Chi-Quadrat-Test zeigte bei den Prozentverteilungen der PSA-Werte in den fünf Gruppen ( $<0,5$ ;  $\geq 0,5$  bis  $<1,0$ ;  $\geq 1,0$  bis  $<1,5$ ;  $\geq 1,5$  bis  $<3,0$ ;  $\geq 3,0$  ng/ml) einen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit von der erstgradigen PCa-Familienanamnese. Mehr Probanden mit erstgradiger PCa-Familienanamnese hatten höhere PSA-Werte, im Vergleich zu Probanden ohne erstgradige PCa-Familienanamnese ( $p < 0,001$ ). Bei einer Familienanamnese anderer Karzinome oder dem Vorliegen einer eigenen Karzinomerkrankung zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der PSA-Werte ( $p = 0,20$ ;  $p = 0,78$ ).

Zur weiteren Untermauerung wurde die Berechnung der Mediane und Mittelwerte der PSA-Werte in Abhängigkeit von den einzelnen Aspekten der Familienanamnese (erstgradige PCa-Familienanamnese, Familienanamnese anderer Karzinome, eigene Karzinomerkrankungen) herangezogen.

Bei Vorliegen einer erstgradigen PCa-Familienanamnese lag der höchste PSA-Wert bei 11,8 ng/ml und der kleinste bei 0,15 ng/ml. Daraus berechnete sich ein Median von 0,81 und ein Mittelwert von 1,01. Ohne erstgradige PCa-Familienanamnese ergab sich ein Median von 0,74 (0,01 bis 24,3 ng/ml) und ein Mittelwert von 0,90. Somit zeigte sich eine Differenz von 0,07 beim Median und 0,11 beim Mittelwert, welche sich mit einem p-Wert von  $p < 0,001$  als statistisch signifikant erwies (Abb. 10): Ein Zusammenhang zwischen der erstgradigen PCa-Familienanamnese und der Höhe der PSA-Werte bestätigte sich - bei Vorliegen einer erstgradigen PCa-Familienanamnese zeigten sich höhere PSA-Werte.

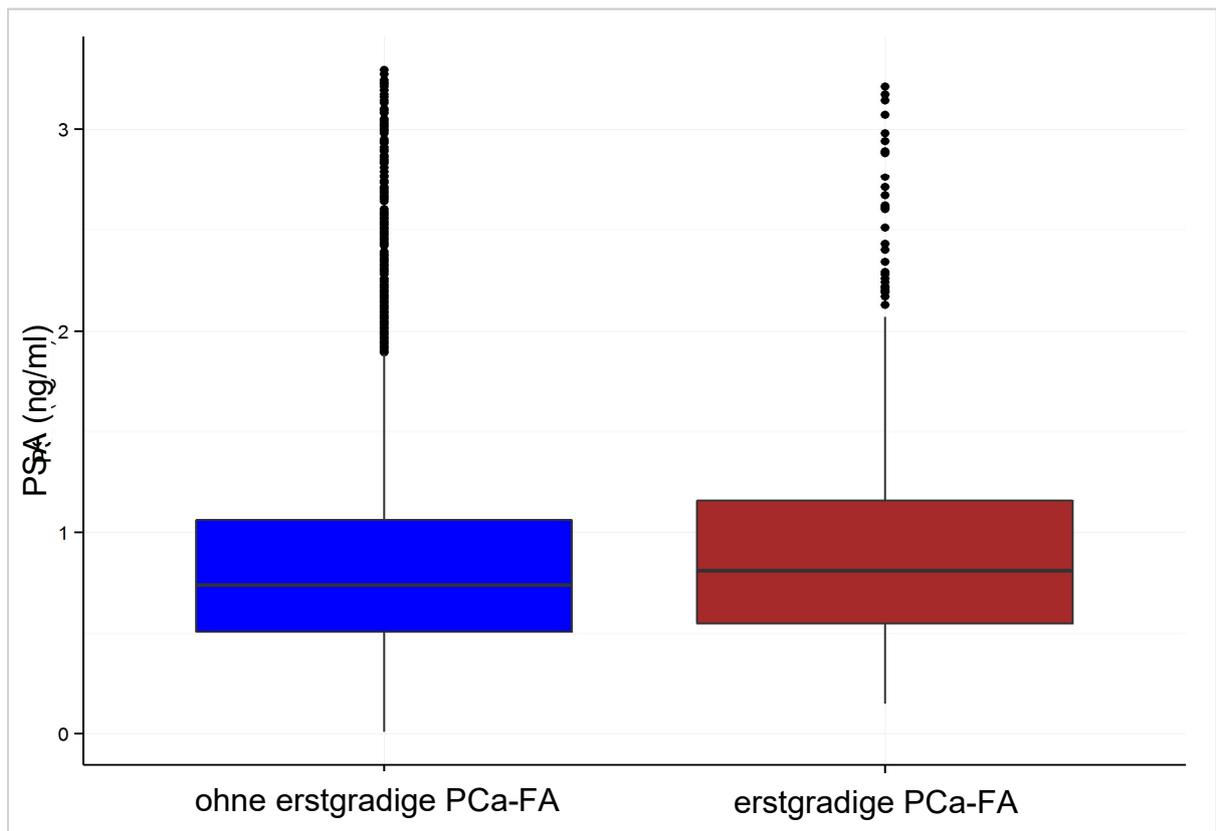


Abb. 10: Boxplot der PSA-Werte bei erstgradiger Prostatakarzinom-Familienanamnese (PCa-FA);  $p < 0,001$ .

Bei der Familienanamnese anderer Karzinome zeigte sich ein Median von 0,76 (0,02 bis 24,3 ng/ml) und 0,74 (0,01 bis 12,5 ng/ml) ohne Familienanamnese anderer Karzinome. Die Mittelwerte berechneten sich mit 0,93 und 0,90. Die Differenz von 0,02 bei den Medianen und 0,03 bei den Mittelwerten erwies sich hier, wie auch bei der Prozentverteilung der Familienanamnese anderer Karzinome, als statistisch nicht signifikant ( $p = 0,08$ ; Abb. 11). Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen der Familienanamnese anderer Karzinome und der Höhe des PSA-Wertes nachweisen.

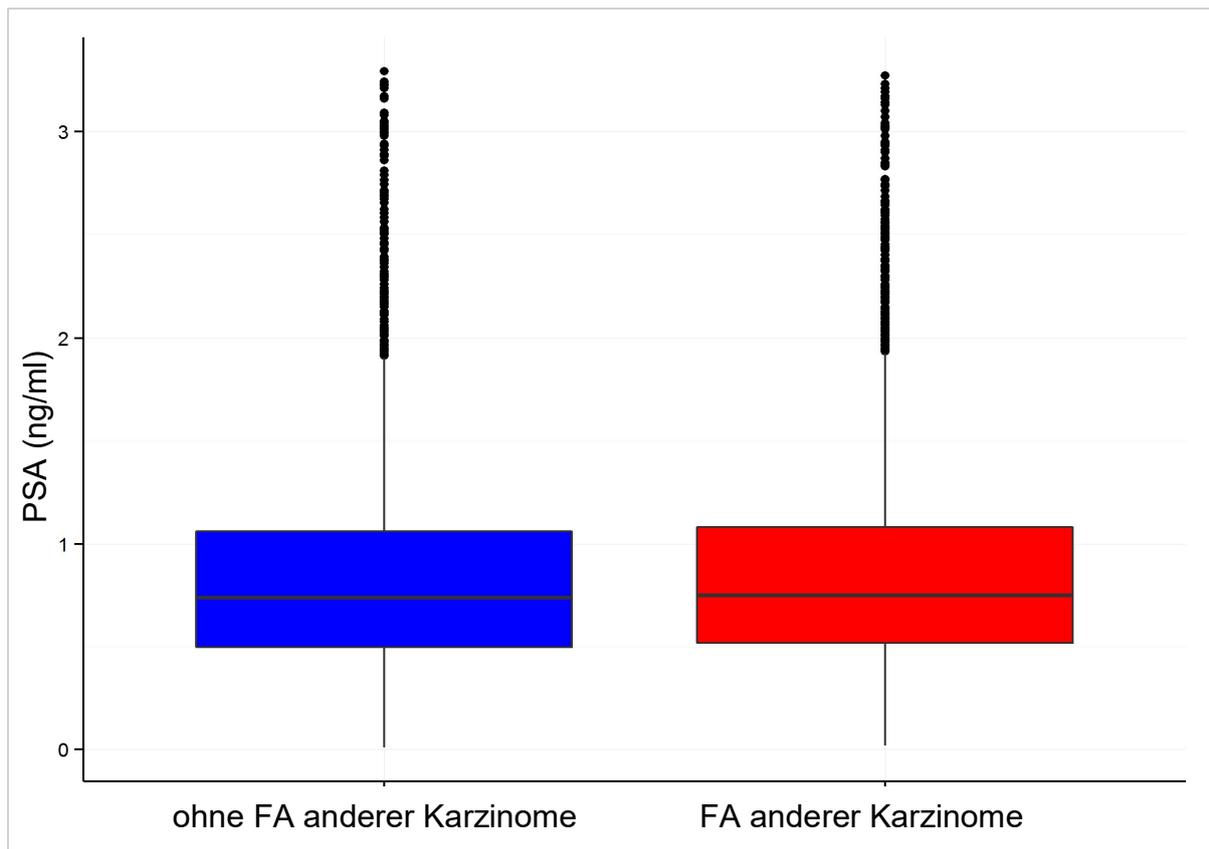


Abb. 11: Boxplot der PSA-Werte bei Familienanamnese anderer Karzinomerkrankungen (ohne Prostatakarzinom);  $p = 0,08$ ; FA = Familienanamnese.

Beim Aspekt der eigenen Karzinomerkrankungen zeigten Median und Mittelwert ein ähnliches Ergebnis wie bei den Prozentverteilungen der PSA-Werte.

Mit einem Median von 0,75 (0,02 bis 4,5 ng/ml) bei Vorliegen eigener Karzinomerkrankungen und 0,75 (0,01 bis 24,3 ng/ml) in der Gruppe ohne eigene Karzinomerkrankungen, ergab sich keine Differenz. Der Mittelwert errechnete sich mit 0,88 bei Vorliegen eigener Karzinomerkrankungen und 0,91 in der Gruppe ohne eigene Karzinomerkrankungen mit einer Differenz von 0,03. Der p-Wert bestätigte mit 0,64 eine fehlende statistische Signifikanz bezüglich eines Zusammenhangs zwischen dem Vorliegen einer eigenen Karzinomerkrankung und der Höhe des PSA-Wertes (Abb. 12).

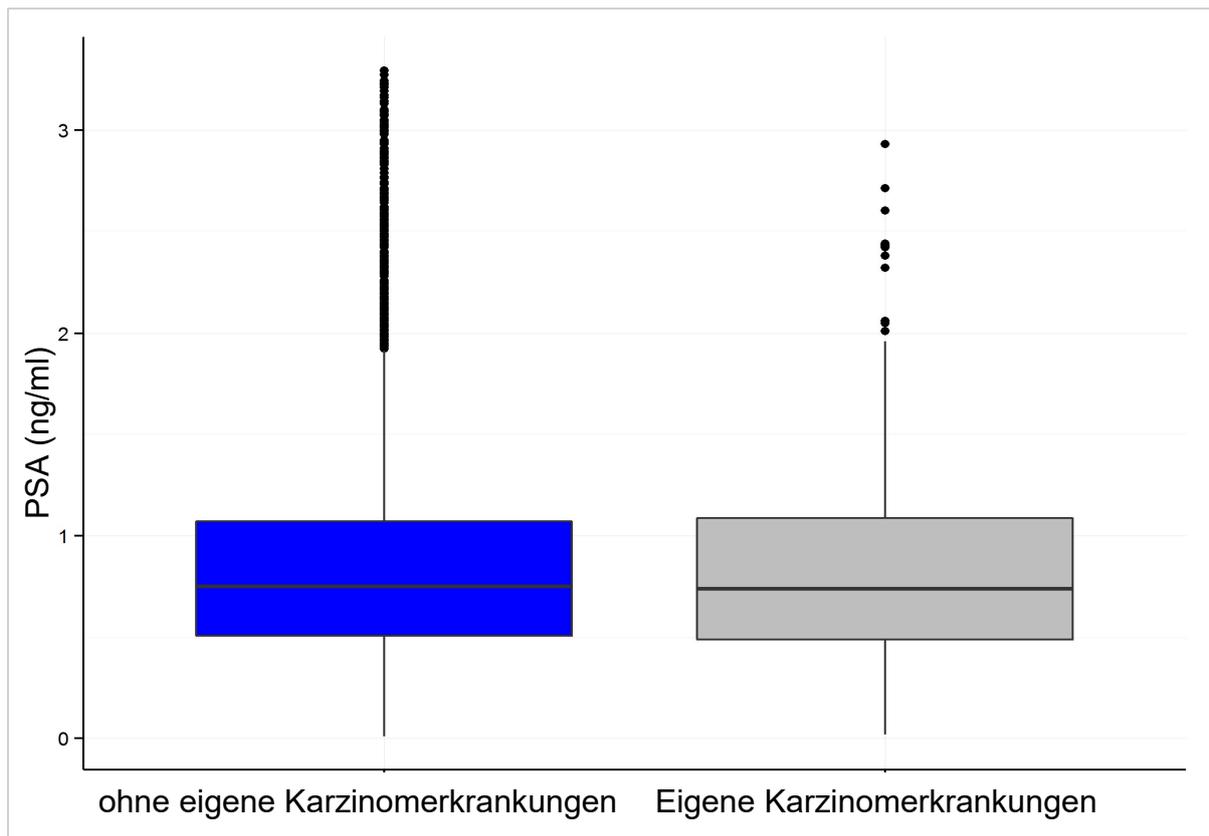


Abb. 12: Boxplot der PSA-Werte bei eigenen Karzinomerkrankungen;  $p = 0,64$ .

### 3.5 Vergleich der kontinuierlichen PSA-Verteilung

Ein Zusammenhang, hin zu höheren PSA-Werten, zwischen der Familienanamnese und der Höhe des PSA-Wertes zeigte sich nur bei Vorliegen einer erstgradigen PCa-Familienanamnese ( $p < 0,001$ ). Andere Karzinomerkrankungen in der Familie und eigene Karzinomerkrankungen zeigten keinen Einfluss auf die Höhe des PSA-Wertes ( $p = 0,20$ ;  $p = 0,78$ ). Anhand der Betrachtung der kontinuierlichen PSA-Verteilung, berechnet als Dichte der Häufigkeit einzelner PSA-Werte, lässt sich der ermittelte Zusammenhang zwischen der erstgradigen PCa-Familienanamnese und der Höhe des PSA-Wertes ebenfalls bestätigen und gut veranschaulichen.

In Abb. 13 zeigt sich eine Verschiebung der kontinuierlichen PSA-Verteilung zugunsten höherer Werte bei Vorliegen einer erstgradigen PCa-Familienanamnese. Wenn keine erstgradige PCa-Familienanamnese vorliegt, zeigt sich eine deutliche Spitze der (Anzahl-) Dichte der PSA-Werte bei einem PSA-Wert  $< 1,0$  ng/ml. Liegt hingegen eine erstgradige PCa-Familienanamnese vor, zeigt sich eine breitere Basis

der (Anzahl-) Dichte und durch den Verlust der Spitze der (Anzahl-) Dichte eine Verschiebung hin zu höheren PSA-Werten (Abb. 13).

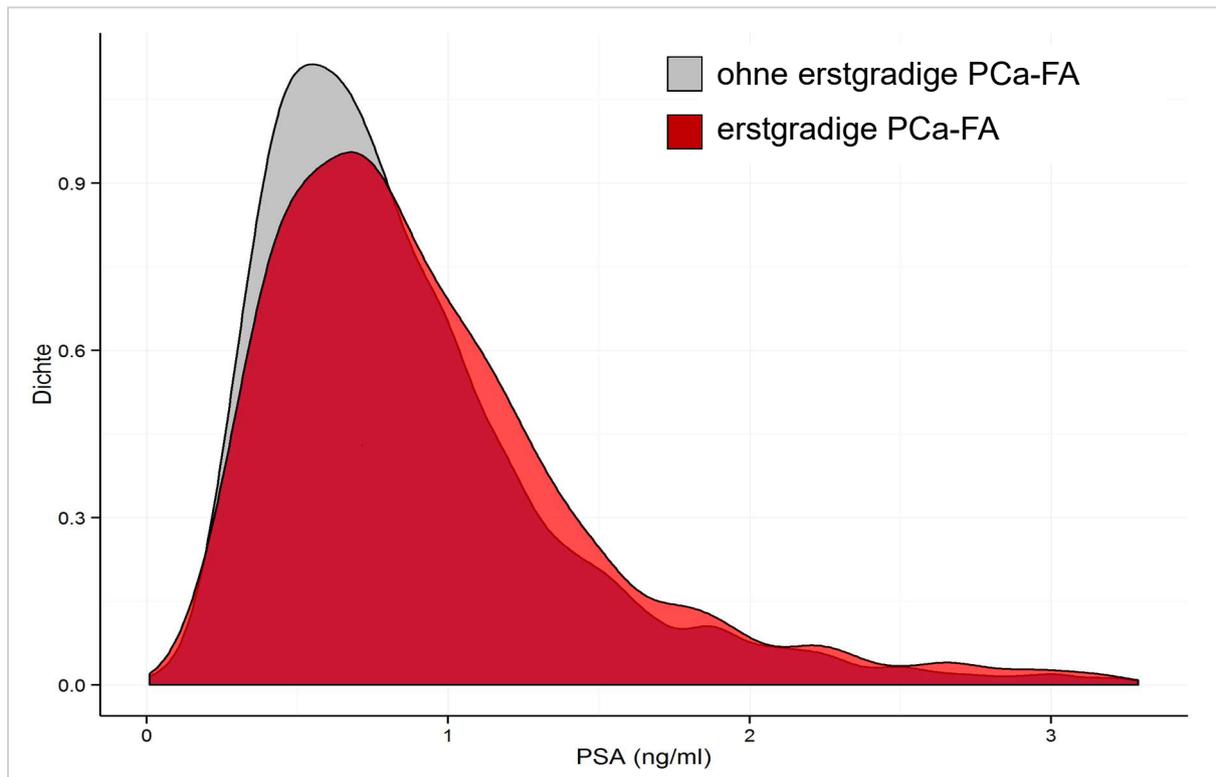


Abb. 13: Geglättetes Histogramm - kontinuierliche PSA-Verteilung bei Probanden mit/ohne erstgradige Prostatakarzinom-Familienanamnese (PCa-FA). PSA-Cut-off bei 99%-Quantil.

Im Vergleich hierzu lässt sich bei den Aspekten der Familienanamnese anderer Karzinome und eigenen Karzinomerkrankungen kein signifikanter Unterschied in der kontinuierlichen PSA-Verteilung bei Vorliegen anderer Karzinome in der Familie (Abb. 14) oder eigenen Karzinomerkrankungen (Abb.15) feststellen. Die kontinuierlichen PSA-Verteilungen der (Anzahl-) Dichte der PSA-Werte stellten sich hier sehr ähnlich dar, ohne deutliche Verschiebungen zu höheren PSA-Werten (Abb. 14, 15).

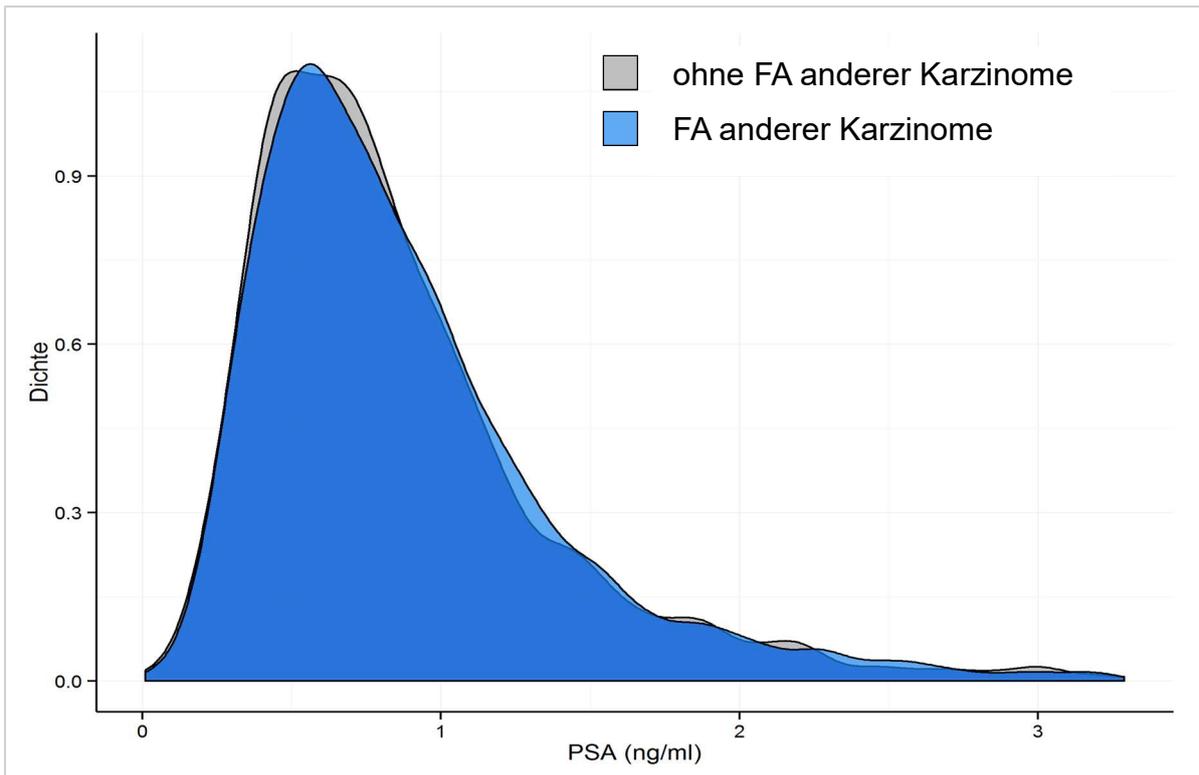


Abb. 14: Geglättetes Histogramm - kontinuierliche PSA-Verteilung bei Probanden mit/ohne Familienanamnese (FA) anderer Karzinome (ohne Prostatakarzinom). PSA-Cut-off bei 99%-Quantil.

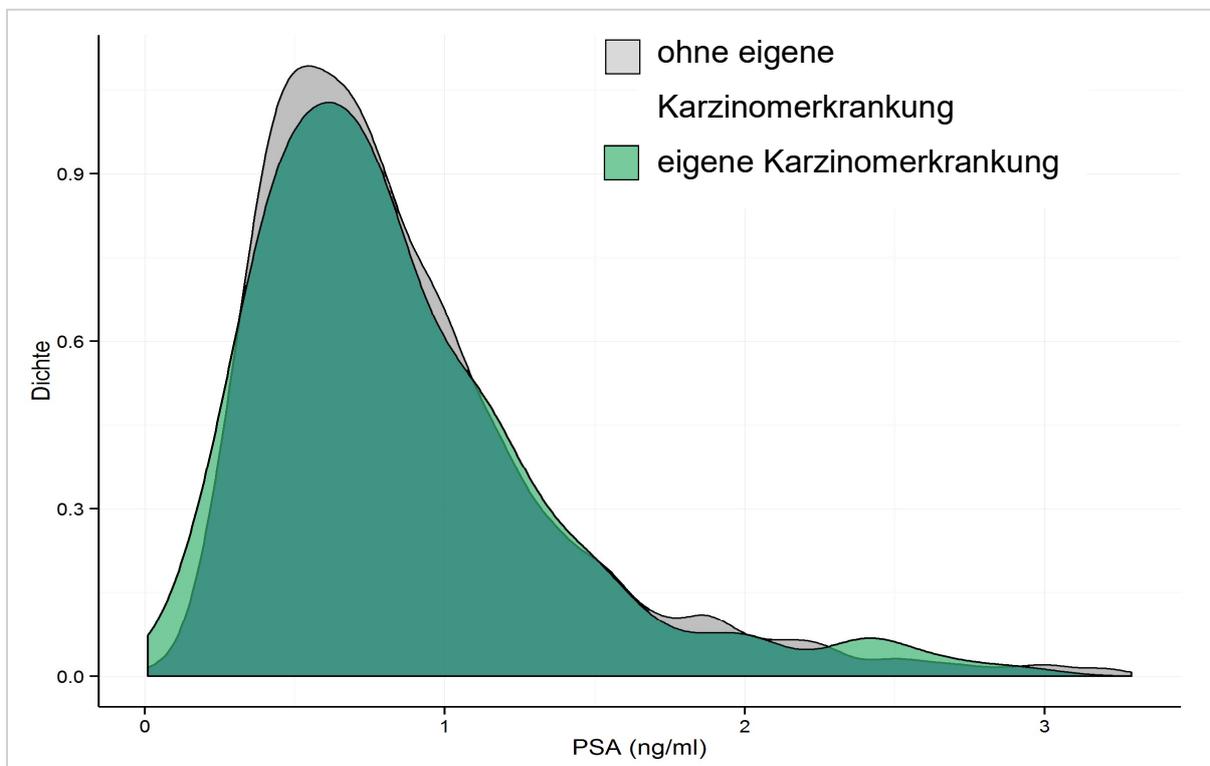


Abb. 15: Geglättetes Histogramm - kontinuierliche PSA-Verteilung bei Probanden mit/ ohne eigene Karzinomerkrankungen. PSA-Cut-off bei 99 %-Quantil.

## 4. Diskussion

Das Prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein Indiz zur Diagnosefindung eines Prostatakarzinoms. Bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms steigt der PSA-Wert im Blut an. Aufgrund dieser Erkenntnis ist der PSA-Wert seit seiner Entdeckung in den 1970er Jahren auch immer mehr in der Prostatakrebsvorsorge zum Einsatz gekommen (Potosky et al. 2001; Tokudome et al. 2016). Heute ist das PSA-Screening ein wichtiger Bestandteil der Früherkennung des Prostatakarzinoms (Ballentine Carter et al. 2013; Leitlinienprogramm Onkologie et al. 2016; Mottet et al. 2015). In den letzten Jahren kamen jedoch mehr und mehr kritische Stimmen auf (Andriole et al. 2012; Moyer et al. 2012).

Das liegt zum einen an der fehlenden Spezifität des PSA, um als sensitiver Tumormarker eingesetzt zu werden und zum anderen am Fehlen eines eindeutigen Nachweises, dass die Vorteile (Mortalitätsreduktion) die Nachteile (Überdiagnostik) eines PSA-Screenings überwiegen. Da sich bisher keine eindeutig überlegene Screening-Strategie etablieren konnte, ist das PSA-Screening Gegenstand vieler internationaler Studien (Arnsrud Godtman et al. 2015; Preston et al. 2016; Randazzo et al. 2015; Zhu et al. 2012).

Eine der größten Screening-Studien weltweit ist die „European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer“ (ERSPC) (Schroder et al. 2009). Sie untersucht die Sinnhaftigkeit eines PSA-Screenings und analysiert seit 1990 europaweit die Vor- und Nachteile eines PSA-Screenings. Die Screening-Intervalle betragen im Schnitt vier Jahre. Die Studie belegte eine Mortalitätsreduktion durch den Einsatz des PSA-Screenings. Diese lag, nach 13 Jahren Follow-up, zuletzt bei 21%. Konkret bedeutet dies, dass pro 781 zum Screening eingeladenen Männer und 27 diagnostizierter Prostatakarzinome ein durch Prostatakarzinom bedingter Todesfall verhindert werden konnte. Die Studie zeigte allerdings auch, dass das Screening weiterhin mit dem Nachteil einer hohen Rate an Überdiagnostik von 40% behaftet ist. (Schröder et al. 2014)

Diese Überdiagnostik beruht auf falsch hohen PSA-Werten und bedeutet für die Probanden zusätzliche Untersuchungen und Belastungen. Die Untersuchungen sind notwendig, um ein Prostatakarzinom wirklich ausschließen und somit den PSA-Wert

als falsch positiv identifizieren zu können. Erst durch weitere Untersuchungen, wie zum Beispiel einer Prostatabiopsie und der darauffolgenden histopathologischen Untersuchung des Prostatagewebes lässt sich mit Gewissheit feststellen, dass ein falsch positiver PSA-Wert vorliegt. Neben der psychischen Last der Unsicherheit, ob nun ein Prostatakarzinom vorliegt oder nicht, sind die betroffenen Männer auch immer den Risiken weiterer Untersuchungen ausgesetzt. Die Prostatabiopsie kann verbunden sein mit Schmerzen, Blutungen und Nachblutungen, aber auch mit Entzündungen, Harnverhalt, Haut-/ Gewebe-/ Nervenschäden und Erektionsstörungen.

Um die Überdiagnostik und die damit verbundenen zusätzlichen Risiken für den Mann zu minimieren, ist eine weitere Optimierung des PSA-Screenings wichtig. Dazu gibt es verschiedene Ansätze.

Eine Möglichkeit stellt das risikoadaptierte Screening dar. Hier wird die Länge der Screening-Intervalle in Abhängigkeit des zuletzt bestimmten PSA-Wertes festgelegt. Das heißt, je höher der letzte PSA-Wert ausfällt, umso früher wird das nächste Screening empfohlen. Des Weiteren ist der Zeitpunkt des Screening-Beginns ein wichtiger Faktor. Beide Aspekte, Intervalllänge und Screening-Beginn, werden in der aktuell laufenden "risk-adapted PROstate cancer early detection study based on a BASEline PSA value in young men" (PROBASE – Studie) untersucht (Arsov et al. 2013).

Beim PSA-Screening ist es wichtig, individualisierte Vorsorge zu ermöglichen, wie es in internationalen Leitlinien empfohlen wird (Ballentine Carter et al. 2013; Mottet et al. 2015).

Hierfür sind die Risikofaktoren für ein Prostatakarzinom von besonderer Bedeutung. Als Risikofaktoren bekannt sind das Alter (höheres Risiko im Alter), die Ethnizität (höheres Risiko bei afrikanischer Herkunft) und die Familienanamnese (höheres Risiko bei vorliegendem Prostatakarzinom in der Familie).

Während ein Zusammenhang zwischen erhöhtem PSA-Wert und dem Alter, sowie der Ethnizität (Sutcliffe et al. 2012) bereits eindeutig nachgewiesen ist, liegen zum Zusammenhang der Familienanamnese und des PSA-Wertes kaum aussagekräftige Studien vor.

Dieser Zusammenhang wurde in vorliegender Studie nun näher untersucht. Die Hypothese lautete: Bei positiver erstgradiger Prostatakarzinom-Familienanamnese (PCa-Familienanamnese) liegen höhere PSA-Werte vor. Dies gilt insbesondere auch für einen in jüngeren Jahren bestimmten Basis-PSA. Diese Hypothese konnte durch die vorliegende Studie erstmals bei 45-jährigen Männern bestätigt werden.

Nach aktuellem Kenntnisstand gibt es neben der aktuell vorliegenden Studie nur eine Kurzstudie mit 1.451 Probanden von Naselli et al., die einen solchen Zusammenhang des PSA-Wertes und der Familienanamnese untersucht hat. Dort konnte bei 45 bis 65-jährigen Männern auch ein Zusammenhang zu höheren PSA-Werten bei positiver Familienanamnese aufgezeigt werden. Eine positive Familienanamnese wurde, wie auch in dieser aktuellen Studie, definiert durch einen oder mehrere Verwandte ersten Grades mit einer Prostatakarzinomdiagnose. Jedoch hatte das italienische Kollektiv von Naselli et al. mit 8% einen niedrigeren Anteil an Probanden mit Familienanamnese als das Kollektiv der vorliegenden Studie (10.6%) (Naselli et al. 2011).

#### *Kollektiv-Anteil mit Familienanamnese*

Bei anderen großen Prostatakarzinom-Studien beträgt der Kollektiv-Anteil mit positiver Familienanamnese 7-17% (Berg 2011; Lippman et al. 2005; Thompson et al. 2003). Die vorliegende Studie liegt mit 10,6% somit im Mittel. Da das Studienkollektiv als Teil der PROBASE-Studie mindestens bis zum Jahr 2020 weiter beobachtet wird, ist ein stetig steigender Anteil der Familienanamnese zu erwarten. Bisher wurde eine erstgradige PCa-Familienanamnese in dem jungen Kollektiv von 45-jährigen Männern durch an Prostatakarzinom erkrankte Väter und Brüder definiert. Vor allem die Anzahl erkrankter Brüder ist aufgrund des noch jungen Alters gering (n = 16). Mit zunehmendem Alter der Probanden, und somit auch der Familienmitglieder, wird die Anzahl an Prostatakarzinomen in den Familien steigen, da das mittlere Erkrankungsalter erst bei 71 Jahren liegt.

#### *Interessensbias*

Ein Bias der hier dargestellten Ergebnisse könnte dadurch Vorliegen, dass das Interesse teilzunehmen bei Probanden mit positiver Familienanamnese möglicherweise höher ist. Das könnte einen Einfluss auf den im Vergleich zu Naselli et al. höheren Anteil an Probanden mit Familienanamnese haben. Zusätzlich

befanden sich die Väter der Probanden bereits in der Ära der PSA-Diagnostik für ein Prostatakarzinom. In dieser Zeit stiegen die Zahlen der Prostatakarzinomdiagnosen durch den Einsatz des PSA-Tests (Potosky et al. 2001). Somit ergeben sich mehr Familien mit einer positiven Familienanamnese.

### *Altersspanne*

Vergleicht man das Alter der Studienkollektive, so zeigt sich eine Altersspanne von 45 bis 65 Jahren bei Naselli et al. (Naselli et al. 2011). Andere große Prostatakarzinom-Studien haben ebenso Kollektive mit beträchtlichen Altersspannen, so z. B. die ERSPC-Studie mit 55 bis 69-jährigen Männern (Schröder et al. 2014). Es liegt also kein altersstandardisiertes Kollektiv wie im hier vorgestellten Fall vor. Das hier untersuchte Kollektiv, das aus der PROBACE-Studie bezogen wurde, besteht ausschließlich aus 45-jährigen Männern und kann somit diesbezüglich als einzigartig bezeichnet werden.

### *Größe und Ethnizität des Kollektivs*

Neben dem Vorteil der Altersstandardisierung ist das hier untersuchte Kollektiv mit 8.092 Probanden auch in seiner Größe repräsentativ. Bisherige Studien, die einzelne Aspekte in Zusammenhang mit dem PSA-Wert untersuchten, haben eine deutlich geringere Fallzahl (Naselli et al.:  $n = 1.451$  (Naselli et al. 2011); Sutcliffe et al.:  $n = 739$  (Sutcliffe et al. 2012)).

Allerdings ist zu berücksichtigen, dass das hier untersuchte Kollektiv zwar deutschlandweit erhoben wurde, gleichwohl aber nur für Männer kaukasischer Herkunft repräsentativ ist und die Ergebnisse daher nur bei Kaukasiern anzuwenden sind. Zwar haben Männer mit anderer ethnischer Herkunft an der PROBACE-Studie teilgenommen, aber aufgrund der geringen und somit nicht repräsentativen Anzahl wurden Probanden mit asiatischer ( $n = 59$ ) oder afrikanischer ( $n = 75$ ) Herkunft ausgeschlossen.

### *Erhöhter PSA durch benigne Prostatahyperplasie*

Im älteren italienischen Kollektiv von Naselli et al. wurden chirurgische und medizinische Maßnahmen an der Prostata als Ausschlusskriterium aufgeführt. Zudem war eine normale digital-rektale Untersuchung (DRU) Voraussetzung (Naselli et al. 2011). Dennoch ist eine Verfälschung der Werte nicht ausgeschlossen. Eine

normale DRU ist altersadaptiert und schließt eine, möglicherweise versteckte, benigne Prostatahyperplasie (BPH) nicht aus. Eine BPH findet sich vor allem im höheren Alter und kann, wie eine chronische Prostatitis, Ursache eines erhöhten PSA-Wertes sein. Der Aspekt des Einflusses einer BPH auf die Höhe des PSA-Wertes könnte eine Limitierung der vorliegenden Studie darstellen. Die Altersstandardisierung des hier untersuchten Kollektivs, bei einem für Prostataerkrankungen jungen Alter von 45 Jahren, stellt jedoch ein gewichtiges Gegenargument dar.

### *BPH und Familienanamnese*

Allerdings besteht auch die Möglichkeit, dass Männer mit erstgradiger PCa-Familienanamnese generell eine größere Prostata oder eine BPH haben. Dagegen spricht, dass die Inzidenz der BPH/ Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) bei 45-jährigen Männern in Deutschland mit nur 2,7% sehr gering ist (Berges 2008). Allgemein sind nur wenige Daten zur Epidemiologie der BPH/LUTS in Deutschland vorhanden (Rohde et al. 2007). So finden sich keine Daten zum durchschnittlichen Prostatavolumen bei einem 45-jährigen Mann aus Deutschland. Zwischen 50 bis 54 Jahren jedoch ergibt sich ein medianes Volumen von 24cc und ein weiterer Anstieg ist nicht vor dem 60. Lebensjahr zu erwarten (Medianes Volumen: 29cc) (Berges et al. 2011).

### *Hochrisikogruppe Familienanamnese*

Insgesamt konnten wir ein im Median um 0,07 ng/ml höheren PSA-Wert bei Probanden mit erstgradiger PCa-Familienanamnese nachweisen. Der Mittelwert zeigte sich um 0,11 ng/ml höher. Auch hatten prozentual mehr Probanden mit erstgradiger PCa-Familienanamnese einen höheren PSA-Wert: 37,0% hatten einen PSA-Wert  $\geq 1,0$  ng/ml, 2,3% einen PSA-Wert  $\geq 3,0$  ng/ml. Ohne erstgradige PCa-Familienanamnese waren es nur 29,8% und 1,4%. Diese Ergebnisse waren mit einem p-Wert  $< 0,001$  statistisch signifikant.

Die Erkenntnis, dass mehr Probanden mit erstgradiger PCa-Familienanamnese einen höheren PSA-Wert haben, der als Basis-PSA bestimmt ist, ist wichtig. 2013 haben Vickers et al. anhand eines Basis-PSA-Wertes untersucht, inwieweit dieser das zukünftige Risiko vorhersagen kann. Bei 45 bis 55-jährigen Männern konnten sie zeigen, dass Männer mit den höchsten 10% der PSA-Werte dieser Altersgruppen

später fast die Hälfte aller Todesfälle ausmachen, die vor dem 70. bis 75. Lebensjahr auf Prostatakarzinome zurückzuführen sind. Zudem zeigte sich, dass Männer mit einem höheren Basis-PSA-Wert ein höheres Risiko haben, später Prostatakarzinometastasen zu entwickeln. Aufgrund dieser Daten empfahlen Vickers et al. beim Prostatakarzinom-Screening eine Hochrisikogruppe mittels Basis-PSA-Wert zu identifizieren. Dadurch soll das PSA-Screening individualisiert und die Überdiagnostik weiter reduziert werden. Zur Identifizierung der Hochrisikogruppen empfahlen sie einen Basis-PSA-Cut-Off von 1,0 ng/ml. Alle Männer, die diesen Wert überschritten, fielen in die Hochrisikogruppe. Diese Gruppe sollte intensiver und frequentiver beobachtet werden. Dies könnte beispielsweise ein Screening mit PSA-Wert-Bestimmung alle zwei bis vier Jahre sein, während in der Niedrigrisikogruppe insgesamt drei PSA-Werte bis zum 60. Lebensjahr ausreichen könnten: z.B. Mitte 40, Anfang 50 und zuletzt mit 60 Jahren. (Vickers et al. 2013)

Da in dem hier untersuchten Kollektiv ein höherer Anteil an Probanden mit erstgradiger PCa-Familienanamnese einen PSA-Wert  $\geq 1,0$  ng/ml hatte, lässt sich folgern, dass genau diese Probanden mit erstgradiger PCa-Familienanamnese eine Hochrisikogruppe – wie bei Vickers et al. beschrieben – darstellen.

Das Studienergebnis unterstützt die Annahme internationaler und nationaler Leitlinien, dass Männer mit erstgradiger PCa-Familienanamnese als Risikofaktor früher mit einem Prostatakarzinom-Screening beginnen sollten und nach Möglichkeit ein intensiveres Screening als Männer ohne Risikofaktoren erfahren sollten (Ballentine Carter et al. 2013; Leitlinienprogramm Onkologie et al. 2016; Mottet et al. 2015).

#### *Unterscheidung Hereditäres/ Familiäres PCa als Risikogruppen*

In der Literatur wird zur Risikounterscheidung oft eine zusätzliche Unterteilung der Familienanamnese beschrieben: Es werden familiäre von hereditären Prostatakarzinomfällen unterschieden. Bei einem familiären Prostatakarzinom liegt eine positive Familienanamnese durch mindestens einen Angehörigen mit Prostatakarzinom vor. Es ist also lediglich ein Prostatakarzinomfall in der Familie bekannt, ohne dass Verwandtschaftsverhältnisse genauer definiert sind.

Das hereditäre Prostatakarzinom ist mit seiner positiven Familienanamnese strikter definiert und ist auf die Definition der Hereditätskriterien von Carter et al. aus dem Jahre 1993 zurückzuführen: Es müssen

- Prostatakarzinomdiagnosen in drei aufeinanderfolgenden Generationen oder
- 2 Brüder  $\leq 55$  Jahre mit einer Prostatakarzinomdiagnose oder
- mindestens drei betroffene Angehörige ersten Grades mit einer Prostatakarzinomdiagnose

vorliegen (Carter et al. 1993).

Zeigt sich die Familienanamnese als hereditär, so gilt gegenüber der familiären Familienanamnese ein nochmals erhöhtes Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken, da engere Verwandtschaftsgrade vorliegen und auch mehr als ein Verwandter bereits erkrankt ist (Carter et al. 1993). Dieses nochmals erhöhte Risiko im Zusammenspiel mit der in vorliegender Studie gewonnenen Erkenntnis eines höheren PSA-Wertes bei erstgradiger PCa-Familienanamnese, lässt die Frage aufkommen, ob der PSA-Wert bei Männern mit einer hereditären PCa-Familienanamnese nochmals höher ausfällt als nur bei erstgradiger PCa-Familienanamnese.

Aufgrund der Zusammensetzung des hier untersuchten Studienkollektivs war ein Vergleich hierzu leider nicht möglich. In vorliegendem Studienkollektiv gab es bisher keine Probanden, die mit ihrer angegebenen Familienanamnese die Hereditätskriterien erfüllen würden.

Ein Grund dafür könnte das Alter der Probanden und ihrer Angehörigen sein. So sind die 45-jährigen Probanden, sowie ihre Brüder und Söhne zu jung, um eine hohe Wahrscheinlichkeit von drei erstgradigen Verwandten mit Prostatakarzinomdiagnose zu ermöglichen. Nur drei Probanden des hier untersuchten Kollektivs gaben an, zwei erstgradige Verwandte mit einem Prostatakarzinom zu haben: Das waren Vater und Bruder. Das Kriterium von zwei an Prostatakarzinom erkrankten Brüdern wurde im hier untersuchten Kollektiv, sehr wahrscheinlich ebenso aufgrund des jungen Alters, bei keinem Probanden erfüllt. Lediglich 13 Probanden gaben an, einen erkrankten Bruder zu haben.

Das dritte Hereditätskriterium mit Prostatakarzinomdiagnosen in drei aufeinanderfolgenden Generationen ist im hier untersuchten Kollektiv auch nicht

gegeben. Hier lässt sich wiederum das Alter der Probanden und ihrer Angehörigen als Erklärung aufführen: Die Wahrscheinlichkeit einer Prostatakarzinomdiagnose im Alter von 35 bis 45 Jahren ist mit  $< 0,1\%$  sehr gering. Auch zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr liegt das Risiko nur bei  $0,4\%$  (Kaatsch et al. 2015). Die Probanden und auch ihre Brüder sind in diesem Alter und somit noch sehr jung für eine mögliche Prostatakarzinomdiagnose. Des Weiteren ist die Angabe der Familienanamnese im hier untersuchten Kollektiv auf das Wissen der Probanden angewiesen. Dieses Wissen über eventuelle Prostatakarzinomdiagnosen in der Familie ist womöglich eingeschränkt und eine vollständige Familienanamnese, vor allem für die zweite Generation vor den Probanden selbst (z.B. Urgroßvater) nicht garantiert.

Mit steigendem Alter der - nun für die Anamnese sensibilisierten - PROBASTE-Probanden ist mit einer Veränderung der PCa-Familienanamnese zu rechnen. Es bleibt die Möglichkeit offen, dass die Hereditätskriterien erfüllt werden und ein Zusammenhang zum PSA-Wert untersucht werden kann.

### *Genmarker*

Neben der erfragten Familienanamnese sind auch mögliche Genmarker als Identifizierungsmöglichkeit für eine Risikogruppe nicht zu vergessen. Beispiele aus der Literatur sind hier das Breast Cancer (BRCA) 1 oder 2 Gen, sowie das Homeobox B13 (HOXB13) Gen (Beebe-Dimmer et al. 2015; Edwards et al. 2003; Kote-Jarai et al. 2011; Leongamornlert et al. 2012). In vorliegender Studie haben wir hierzu keine Analysen durchführen können. Es war aufgrund der zu geringen Erkrankungsrate in den Familien noch nicht möglich, da ein Stammbaum, im Hinblick auf den Vererbungsmodus, mit nur einem oder keinem (erstgradig) erkrankten Verwandten schwer zu erstellen ist. Dennoch ist auch hier die Möglichkeit für die Zukunft gegeben, da neben stetiger Aktualisierung der Familienanamnese auch eine Biobank mit Blut- und Urinproben für alle Probanden der PROBASTE-Studie geführt wird.

### *Krebserkrankungen in der Familie*

Es konnte zwar kein Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese anderer Krebserkrankungen (ohne Prostatakarzinom) und dem PSA-Wert gezeigt werden, anhand der erfragten Familienanamnese lässt sich aber die Repräsentanz des hier untersuchten Kollektivs bestätigen.

Mit 53,5% gab knapp die Mehrheit der Probanden an, einen Verwandten mit einer Karzinomerkrankung zu haben. Prostatakarzinomerkrankungen wurden hier nicht eingeschlossen und die Verwandtschaftsverhältnisse nicht eingeschränkt. Insgesamt hatten die 4.067 Probanden 5.503 Verwandte mit einer Karzinomerkrankung. Dabei konnte ein Proband mehrere Verwandte mit Karzinomerkrankung angeben. Eine Angabe zur genauen Karzinomerkrankung konnten die Probanden für 5.296 Verwandte machen.

Die Mehrheit der Verwandten war an Darmkrebs (19,0%), Brustkrebs (18,3%) oder Lungenkrebs erkrankt. Vergleicht man dies mit der aktuellsten Krebsstatistik (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) des Robert-Koch-Institutes von 2012, so entsprechen diese Krebserkrankungen den drei häufigsten Krebsneuerkrankungen in Deutschland (Brust 14,7%, Darm 13,0%, Lunge 11,0%) (Kaatsch et al. 2015).

Unterteilt man zusätzlich in erkrankte männliche und weibliche Verwandte, so sind die Ergebnisse ebenso vergleichbar mit der Allgemeinbevölkerung Deutschlands: Bei den männlichen Verwandten unserer Probanden zeigte sich Lungen- (25,8%) und Darmkrebs (21,8%) als häufigste Krebserkrankung, bei den weiblichen Verwandten Brustkrebs (35,0%). Bei den weiblichen Verwandten entspricht das den Daten des Robert-Koch-Institutes, wo sich 2012 Brustkrebs mit 30,8% als häufigste Krebsneuerkrankung der Frau zeigte. Beim Mann liegen Lungen- und Darmkrebs laut Robert-Koch-Institut mit 13,7% und 13,4% an zweiter und dritter Stelle. Das Prostatakarzinom liegt mit 25,3% an erster Stelle (Kaatsch et al. 2015). Im hier untersuchten Kollektiv wurden Prostatakarzinomerkrankungen gesondert unter dem Aspekt erstgradiger PCa-Familienanamnese betrachtet. Daher sind Prostatakarzinomerkrankungen unter dem Aspekt anderer Karzinomerkrankungen in der Familie nur in sehr geringem Ausmaß bei entfernteren Verwandtschaftsgraden enthalten (0,3%).

### *Eigene Karzinomerkrankungen*

Insgesamt gaben 233 Probanden an, bis zum 45. Lebensjahr bereits an Krebs erkrankt gewesen zu sein. Dabei machten 210 Probanden auch genaue Angaben zur Art der Krebserkrankung und 205 Probanden genaue Angaben zum Erkrankungsalter. Die häufigste Krebserkrankung stellten maligne Erkrankungen der Haut dar (40,5%). Am zweithäufigsten waren Hodentumore (24,8%). Sieht man sich

das Verteilungsmuster der altersspezifischen Erkrankungsrate aus dem Jahr 2012 an, so ist bei Hodenkrebs zu erkennen, dass es zwar insgesamt eine seltene Krebserkrankung beim Mann ist (1,6%), aber das mittlere Erkrankungsalter bei 38 Jahren liegt. Somit treten die meisten Fälle zwischen dem 25 und 45 Lebensjahr auf, was die hohe Rate im hier untersuchten 45-jährigen Screeningkollektiv erklären könnte. (Kaatsch et al. 2015)

Bei malignen Erkrankungen der Haut stellt sich der Vergleich deutlich anders dar. Mit 40,5% war es die häufigste Krebserkrankung im hier untersuchten männlichen Kollektiv. Dies ist relativ hoch, wenn man bedenkt, dass ein 45-jähriger Mann nur ein Risiko von 1,8% hat jemals an einem malignen Melanom zu erkranken. Auch das mittlere Erkrankungsalter liegt beim Mann in Deutschland mit 67 Jahren deutlich über dem hier untersuchten Kollektivalter von 45 Jahren. Sieht man sich jedoch die Verteilung der T-Stadien bei Erstdiagnose beim Mann an, so ist bei über 20% der Status unklar. Dies könnte auch ein Ansatz sein, die hohe Rate im hier untersuchten Kollektiv zu erklären. Der Wissensstand der Probanden über das Ausmaß ihrer Erkrankung ist nicht nachgeprüft worden. Es liegen keine histologischen Diagnosen vor, ob es sich tatsächlich um ein malignes Melanom handelte oder ob eine Vorstufe oder gar eine benigne Diagnose vorlag. (Kaatsch et al. 2015)

Ab 35 Jahren wird von den Krankenkassen ein allgemeiner Gesundheits-Check-up inklusive eines dermatologischen Krebs-Screenings gezahlt. Sieht man sich das Erkrankungsalter der Männer mit eigenen Karzinomerkrankungen an, so ist mit 66,8% die Mehrheit der 45-jährigen Männer zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr erkrankt. 51,8% der Fälle waren maligne Erkrankungen der Haut. Daraus könnte man schließen, dass die Mehrheit der Männer aufgrund der Vorgabe der Krankenkassen diese Vorsorge in Anspruch nimmt. Dies könnte bei Übernahme eines PSA-Wertes in die allgemeine urologische Vorsorge womöglich auch beim Prostatakarzinom der Fall sein und eine Früherkennung des Prostatakarzinoms weiter verbessern.

#### *Interpretation der Ergebnisse - Ausblick*

Zusammenfassend konnte die Studie erstmals zeigen, dass 45-jährige Männer mit erstgradiger PCa-Familienanamnese signifikant häufiger höhere PSA-Werte und

einen höheren Basis-PSA-Wert haben als 45-jährige Männer ohne erstgradige PCa-Familienanamnese.

Die PROBASE-Studie, die das Probandenkollektiv und die Stammdaten stellt, untersucht, mit welchem Alter – 45 oder 50 Jahre – der Basis-PSA-Wert für ein standardisiertes PSA-Screening erstmals bestimmt werden sollte.

Überträgt man die hier erzielten Ergebnisse auf die Frage der PROBASE-Studie, mit welchem Alter ein PSA-Screening begonnen werden sollte, so konnte die vorliegende Studie zeigen, dass aufgrund des höheren Basis-PSA-Wertes bei Männern mit erstgradiger PCa-Familienanamnese wohl ein früherer Beginn als bei Männern ohne erstgradigen PCa-Familienanamnese angestrebt werden sollte – entsprechend der PROABSE-Fragestellung also mit 45 statt mit 50 Jahren.

Jedoch bleibt die Frage der klinischen Relevanz, beispielsweise bezüglich eines angepassten Cut-Off-Wertes bei Männern mit erstgradiger PCa-Familienanamnese zur weiterführenden Diagnostik mittels Biopsie noch offen. Um hierzu eine klinisch relevante Aussage treffen zu können ist es notwendig die Prostatakarzinomerkrankungsraten bei Männer mit und ohne erstgradiger PCa-Familienanamnese zu kennen. Die in dieser Studie erzielten Ergebnisse sind zwar ein wichtiger Schritt in Richtung individualisierte Prostatakrebsvorsorge, jedoch ist das untersuchte Kollektiv, bezogen auf Prostataerkrankungen - insbesondere das Prostatakarzinom, mit 45 Jahren noch recht jung. Daher kann noch keine Aussage dahingehend gemacht werden, ob mit dem Vorliegen einer erstgradiger PCa-Familienanamnese nicht nur ein erhöhter Basis-PSA-Wert einhergeht, sondern z.B. auch eine höhere Prostatakarzinomerkrankungsrate. Wäre dies der Fall, so müsste der Cut-Off-Wert für eine Biopsie für Männer mit erstgradiger PCa-Familienanamnese womöglich angepasst werden. Für eine solche (klinische direkt relevante) Aussage sind zukünftige (Prostata bezogene) Daten der Probanden von PROBASE und weitere Analysen notwendig. Da PROBASE eine Langzeitstudie ist und die Probanden im Follow-Up bis mindestens zu ihrem 60. Lebensjahr auch aktiv betreut werden, ist die Datenerhebung hinsichtlich Prostatakarzinomerkrankungsraten gegeben und die Basis für eine zukünftige Aussage zur unmittelbar klinischen Relevanz gelegt.

Des Weiteren bleibt die Frage offen, ob sich diese Erkenntnis auch bei Probanden mit erstgradiger PCa-Familienanamnese im höheren Alter bestätigt. Ein Vergleich der

Werte bei 50-jährigen Männern und deren Basis-PSA-Wert wäre hier aufschlussreich. Diese wird man in fünf Jahren mittels des PROBASE-Studienarm B beantworten können und für die Aussage eines früheren Beginns bei Vorliegen einer erstgradigen PCa- Familienanamnese weitere Daten erhalten.

Auch eröffnet dieses Thema weitere Möglichkeiten zur detaillierten Untersuchung von Zusammenhängen zwischen dem PSA-Wert und einer Prostatakarzinom-Familienanamnese: Wie verhält sich der PSA-Wert bei Männern mit einer hereditären Familienanamnese oder bei Vorliegen von Risiko-Genmarkern? Mit Hilfe solcher Daten, ist es in Zukunft möglich das PSA-Screening weiter zu individualisieren.

## **5. Zusammenfassung**

Bei der Früherkennung des Prostatakarzinoms ist der Einsatz des PSA-Wertes bei der Vorsorge nach wie vor sehr umstritten. Das Abwägen der Vorteile, wie der Früherkennung und somit der Mortalitätsreduktion um bis zu 21% (Schröder et al. 2014) und der Nachteile, vor allem der Überdiagnostik und der damit verbundenen Risiken unnötiger Untersuchungen, hat international zu unterschiedlichen Empfehlungen geführt. So empfiehlt z. B. die European Association of Urology (EAU) (Beebe-Dimmer et al. 2015; Mottet et al. 2015) ein PSA-Screening, während die United States Preventive Services Task Force (USPSTF) in den USA sich zunächst gegen ein PSA-Screening ausgesprochen hatte (Moyer et al. 2012).

Aktuell untersuchen große Studien („European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer“ (ERSPC) (Schröder et al. 2014), „risk-adapted PROstate cancer early detection study based on a BASEline PSA value in young men“ (PROBASE) (Arsov et al. 2013)) zum einen inwieweit ein PSA-Screening für den Patienten sinnvoll ist und zum anderen, ob ein Basis-PSA-Wert der beste Weg ist und wie der zeitliche Rahmen eines PSA-Screenings aufgebaut sein sollte.

Um allgemeingültige Aussagen zum PSA-Screening treffen zu können, ist es wichtig dabei auf individuelle Risikofaktoren einzugehen. In diesem Punkt sind sich internationale Leitlinien einig (Ballentine Carter et al. 2013; Mottet et al. 2015; Moyer et al. 2012).

Als gesichert gilt, dass das steigende Alter und die afrikanische Ethnizität (Sutcliffe et al. 2012) den PSA-Wert beeinflussen: Das Vorliegen dieser Risikofaktoren bedingt höhere PSA-Werte.

Hinsichtlich der positiven Prostatakarzinom-Familienanamnese konnte bisher ein Zusammenhang zum PSA-Wert, vor allem zum Basis-PSA-Wert in jungen Jahren noch nicht nachgewiesen werden. Diesem Aspekt widmet sich die vorliegende Studie.

Unter Berücksichtigung der bei Ethnizität und Alter jeweils risikofaktorbedingten Veränderungen des PSA-Wertes wurde die Hypothese aufgestellt, dass bei Vorliegen einer erstgradigen Prostatakarzinom-Familienanamnese der Basis-PSA bei jungen Männern höher ausfällt als bei Männern des gleichen Alters ohne erstradige Prostatakarzinom-Familienanamnese.

Dazu wurde Mittels des repräsentativen, deutschlandweiten Kollektivs der PROBASTE-Studie der Zusammenhang zwischen der Karzinom-Familienanamnese und des PSA-Wertes bei 45-jährigen Männern untersucht.

Die Karzinom-Familienanamnese beinhaltet nicht nur die Untersuchung eines Zusammenhangs des PSA-Wertes zur erstgradigen Prostatakarzinom-Familienanamnese, sondern auch Analysen über einen möglichen Zusammenhang zu anderen Karzinomen in der Familie (ohne Prostatakarzinom, uneingeschränkte Verwandtschaftsverhältnisse) und eigenen Karzinomerkrankungen.

Der PSA-Wert wurde bei den Probanden der vorliegenden Studie im Rahmen der PROBASTE-Studie bestimmt. Die einzelnen PSA-Werte wurden gemäß ihrer Höhe in fünf Gruppen unterteilt:  $<0,5$ ;  $\geq 0,5$  bis  $<1,0$ ;  $\geq 1,0$  bis  $<1,5$ ;  $\geq 1,5$  bis  $<3,0$ ;  $\geq 3,0$  ng/ml. Die Werte wurden den einzelnen Aspekten der Karzinom-Familienanamnese (erstgradige Prostatakarzinom-Familienanamnese, Familienanamnese anderer Karzinome, eigene Karzinomerkrankungen) gegenübergestellt.

Bei der Höhe der PSA-Werte wurde, gemäß Vickers et al., ein zusätzlicher Cut-Off-Wert von 1,0 ng/ml gewählt, um eine mögliche Hoch- von einer Niedrigrisikogruppe zu unterscheiden (Vickers et al. 2013). Die prozentuale Verteilung der PSA-Werte  $<1,0$  ng/ml oder  $\geq 1,0$  ng/ml wurde für das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen des jeweiligen Aspekts der Karzinom-Familienanamnese verglichen.

Mittels Chi-Quadrat-Test, Wilcoxon-Test und uni-, sowie multivariaten Analysen konnte die Hypothese bestätigt werden. Erstmals konnte nachgewiesen werden, dass 45-jährige Männer mit erstgradiger PCa-Familienanamnese einen höheren Basis-PSA-Wert haben: Der Median und der Mittelwert waren bei Vorliegen einer erstgradigen Prostatakarzinom-Familienanamnese 0,07 ng/ml und 0,11 ng/ml höher. Auch zeigte sich ein höherer Anteil der Männer mit erstgradiger Prostatakarzinom-Familienanamnese in der Hochrisikogruppe mit einem PSA-Wert  $\geq 1,0$  ng/ml (37,0% vs. 29,8%). In der höchstwertigen PSA-Gruppe mit Werten  $\geq 3,0$  ng/ml befanden sich 2,3% der Probanden mit erstgradiger Prostatakarzinom-Familienanamnese. Ohne erstgradige Prostatakarzinom-Familienanamnese waren es 1,4%.

In Abhängigkeit von der Familienanamnese anderer Karzinome oder eigenen Karzinomerkrankungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der PSA-Werte oder der Höhe der PSA-Werte. Es ergab sich somit kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Familienanamnese anderer Karzinome oder dem Vorliegen einer eigenen Karzinomerkrankung und der Höhe des PSA-Wertes.

Das Ergebnis, dass 45-jährige Männer mit erstgradiger Prostatakarzinom-Familienanamnese einen höheren Basis-PSA-Wert haben, unterstützt Empfehlungen für einen früheren Screening-Beginn bei jungen Männern mit dem Risikofaktor einer erstgradigen Prostatakarzinom-Familienanamnese.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

Albright, F., Stephenson, R. A., Agarwal, N., Teerlink, C. C., Lowrance, W. T., Farnham, J. M. und Albright, L. A. (2015). "Prostate Cancer Risk Prediction Based on Complete Prostate Cancer Family History." Prostate **75**(4): 390-398.

Andriole, G. L., Crawford, E. D., Grubb, R. L., 3rd, Buys, S. S., Chia, D., Church, T. R., Fouad, M. N., Isaacs, C., Kvale, P. A., Reding, D. J., Weissfeld, J. L., Yokochi, L. A., O'Brien, B., Ragard, L. R., Clapp, J. D., Rathmell, J. M., Riley, T. L., Hsing, A. W., Izmirlian, G., Pinsky, P. F., Kramer, B. S., Miller, A. B., Gohagan, J. K., Prorok, P. C. und Team, P. P. (2012). "Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-Up." J Natl Cancer Inst **104**(2): 125-132.

Arnold, M., Karim-Kos, H. E., Coebergh, J. W., Byrnes, G., Antilla, A., Ferlay, J., Renehan, A. G., Forman, D. und Soerjomataram, I. (2015). "Recent Trends in Incidence of Five Common Cancers in 26 European Countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory." Eur J Cancer **51**(9): 1164-1187.

Arnsrud Godtman, R., Holmberg, E., Lilja, H., Stranne, J. und Hugosson, J. (2015). "Opportunistic Testing Versus Organized Prostate-Specific Antigen Screening: Outcome after 18 Years in the Goteborg Randomized Population-Based Prostate Cancer Screening Trial." Eur Urol **68**(3): 354-360.

Arsov, C., Becker, N., Hadaschik, B. A., Hohenfellner, M., Herkommer, K., Gschwend, J. E., Imkamp, F., Kuczyk, M. A., Antoch, G., Kristiansen, G., Siener, R., Semjonow, A., Hamdy, F. C., Lilja, H., Vickers, A. J., Schroder, F. H. und Albers, P. (2013). "Prospective Randomized Evaluation of Risk-Adapted Prostate-Specific Antigen Screening in Young Men: The Probase Trial." Eur Urol **64**(6): 873-875.

Ballentine Carter, H., Albertsen, P. C., Barry, M. J., Etzioni, R., Freedland, S. J., Greene, K. L., Holmberg, L., Kantoff, P., Konety, B. R., Murad, M. H., Penson, D. F. und Zietman, A. L. (2013). "Early Detection of Prostate Cancer: Aua Guideline." <https://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Prostate-Cancer-Detection.pdf>. Stand: 18.11.2016

Beebe-Dimmer, J. L., Hathcock, M., Yee, C., Okoth, L. A., Ewing, C. M., Isaacs, W. B., Cooney, K. A. und Thibodeau, S. N. (2015). "The Hoxb13 G84e Mutation Is Associated with an Increased Risk for Prostate Cancer and Other Malignancies." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **24**(9): 1366-1372.

Berg, C. D. (2011). "The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial: The Prostate Cancer Screening Results in Context." Acta Oncol **50 Suppl 1**: 12-17.

Berges, R. (2008). "Epidemiology of Benign Prostatic Syndrome. Associated Risks and Management Data in German Men over Age 50." Urologe A **47**(2): 141-148.

Berges, R. und Oelke, M. (2011). "Age-Stratified Normal Values for Prostate Volume, Psa, Maximum Urinary Flow Rate, Ipss, and Other Luts/Bph Indicators in the German Male Community-Dwelling Population Aged 50 Years or Older." World J Urol **29**(2): 171-178.

Carter, B. S., Bova, G. S., Beaty, T. H., Steinberg, G. D., Childs, B., Isaacs, W. B. und Walsh, P. C. (1993). "Hereditary Prostate Cancer: Epidemiologic and Clinical Features." J Urol **150**(3): 797-802.

Castro, E., Goh, C., Olmos, D., Saunders, E., Leongamornlert, D., Tymrakiewicz, M., Mahmud, N., Dadaev, T., Govindasami, K., Guy, M., Sawyer, E., Wilkinson, R., Ardern-Jones, A., Ellis, S., Frost, D., Peock, S., Evans, D. G., Tischkowitz, M., Cole, T., Davidson, R., Eccles, D., Brewer, C., Douglas, F., Porteous, M. E., Donaldson, A., Dorkins, H., Izatt, L., Cook, J., Hodgson, S., Kennedy, M. J., Side, L. E., Eason, J., Murray, A., Antoniou, A. C., Easton, D. F., Kote-Jarai, Z. und Eeles, R. (2013). "Germline Brca Mutations Are Associated with Higher Risk of Nodal Involvement, Distant Metastasis, and Poor Survival Outcomes in Prostate Cancer." J Clin Oncol **31**(14): 1748-1757.

De Angelis, R., Sant, M., Coleman, M. P., Francisci, S., Baili, P., Pierannunzio, D., Trama, A., Visser, O., Brenner, H., Ardanaz, E., Bielska-Lasota, M., Engholm, G., Nennecke, A., Siesling, S., Berrino, F. und Capocaccia, R. (2014). "Cancer Survival in Europe 1999–2007 by Country and Age: Results of Eurocare-5—a Population-Based Study." The Lancet Oncology **15**(1): 23-34.

Edwards, S. M., Kote-Jarai, Z., Meitz, J., Hamoudi, R., Hope, Q., Osin, P., Jackson, R., Southgate, C., Singh, R., Falconer, A., Dearnaley, D. P., Ardern-Jones, A., Murkin, A., Dowe, A., Kelly, J., Williams, S., Oram, R., Stevens, M., Teare, D. M., Ponder, B. A., Gayther, S. A., Easton, D. F., Eeles, R. A., Cancer Research, U. K. B. P. G. U. K. F. P. C. S. C. und British Association of Urological Surgeons Section of, O. (2003). "Two Percent of Men with Early-Onset Prostate Cancer Harbor Germline Mutations in the Brca2 Gene." Am J Hum Genet **72**(1): 1-12.

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. und Cooney, K. A. (2012). "Germline Mutations in Hoxb13 and Prostate-Cancer Risk." N Engl J Med **366**(2): 141-149.

Herkommer, K., Heimpel, M. und Gschwend, J. E. (2014). "Familial Prostate Cancer Research: Meaningfulness of Hereditary Criteria in View of Demographic Change." Urologe A **53**(12): 1779-1785.

Herkommer, K., Paiss, T., Merz, M., Gschwend, J. E. und Kron, M. (2006). "Association of a Positive Family History with Histopathology and Clinical Course in Early-Onset Prostate Cancer." Urologe A **45**(12): 1532-1539.

Herkommer, K., Schmidt, C. und Gschwend, J. E. (2011). "Ten Years National Research Project "Familial Prostate Cancer": Problems in Identifying Risk Families." Urologe A **50**(7): 813-820.

Hussein, S., Satturwar, S. und Van der Kwast, T. (2015). "Young-Age Prostate Cancer." J Clin Pathol **68**(7): 511-515.

Kaatsch, P., Spix, C., Katalinic, A., Hentschel, S., Luttmann, S., Stegmaier, C., Caspritz, S., Christ, M., Ernst, A., Folkerts, J., Hansmann, J., Klein, S., Kranzhöfer, K., Kunz, B., Manegold, K., Penzkofer, A., Treml, K., Weg-Remers, S., Wittenberg, K., Baras, N., Barnes, B., Bertz, J., Buttman-Schweiger, N., Dahm, S., Fiebig, J., Franke, M., Haberland, J. r., Kraywinkel, K., Wienecke, A. und Wolf, U. (2015). "Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) Und Die Gesellschaft Der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland E.V. (Hrsg). Berlin, 2015."

[http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2015/krebs\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile). Stand: 15.11.2016

Kote-Jarai, Z., Leongamornlert, D., Saunders, E., Tymrakiewicz, M., Castro, E., Mahmud, N., Guy, M., Edwards, S., O'Brien, L., Sawyer, E., Hall, A., Wilkinson, R., Dadaev, T., Goh, C., Easton, D., Collaborators, U., Goldgar, D. und Eeles, R. (2011). "Brca2 Is a Moderate Penetrance Gene Contributing to Young-Onset Prostate Cancer: Implications for Genetic Testing in Prostate Cancer Patients." Br J Cancer **105**(8): 1230-1234.

Krack-Roberg, E., Rübenach, S., Sommer, B. und Weinmann, J. (2016). "Statistisches Bundesamt: Familie, Lebensformen Und Kinder; Auszug Aus Dem Datenreport 2016"

[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Datenreport/Downloads/Datenreport2016Kap2.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Datenreport/Downloads/Datenreport2016Kap2.pdf?__blob=publicationFile). Stand: 19.11.2016

Lange, E. M., Johnson, A. M., Wang, Y., Zuhlke, K. A., Lu, Y., Ribado, J. V., Keele, G. R., Li, J., Duan, Q., Li, G., Gao, Z., Li, Y., Xu, J., Isaacs, W. B., Zheng, S. und Cooney, K. A. (2014). "Genome-Wide Association Scan for Variants Associated with Early-Onset Prostate Cancer." PLoS One **9**(4): e93436.

Leitlinienprogramm Onkologie und (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF). (2011). "Interdisziplinäre Leitlinie Der Qualität S3 Zur Früherkennung, Diagnose Und Therapie Der Verschiedenen Stadien Des Prostatakarzinoms, Langversion 2.0, 2011."

[http://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3\\_LL\\_PCAS3\\_PCa\\_Aktualisierung\\_2011\\_110912f.pdf](http://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3_LL_PCAS3_PCa_Aktualisierung_2011_110912f.pdf). Stand: 31.10.2016

Leitlinienprogramm Onkologie und (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF). (2014). "Interdisziplinäre Leitlinie Der Qualität S3 Zur Früherkennung, Diagnose Und Therapie Der Verschiedenen Stadien Des Prostatakarzinoms, Langversion 3.1, 2014 Awmf Registernummer: 034/022ol." [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2014-12-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2014-12-verlaengert.pdf). Stand: 31.10.2016

Leitlinienprogramm Onkologie und (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF). (2016). "Interdisziplinäre Leitlinie Der Qualität S3 Zur Früherkennung, Diagnose Und Therapie Der Verschiedenen Stadien Des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0 – Dezember 2016 Awmf-Register-Nummer 043/022ol."

[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2016-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf). Stand: 12.02.2017

Leongamornlert, D., Mahmud, N., Tymrakiewicz, M., Saunders, E., Dadaev, T., Castro, E., Goh, C., Govindasami, K., Guy, M., O'Brien, L., Sawyer, E., Hall, A., Wilkinson, R., Easton, D., Collaborators, U., Goldgar, D., Eeles, R. und Kote-Jarai, Z. (2012). "Germline Brca1 Mutations Increase Prostate Cancer Risk." Br J Cancer **106**(10): 1697-1701.

Lippman, S. M., Goodman, P. J., Klein, E. A., Parnes, H. L., Thompson, I. M., Jr., Kristal, A. R., Santella, R. M., Probstfield, J. L., Moinpour, C. M., Albanes, D., Taylor, P. R., Minasian, L. M., Hoque, A., Thomas, S. M., Crowley, J. J., Gaziano, J. M., Stanford, J. L., Cook, E. D., Fleshner, N. E., Lieber, M. M., Walther, P. J., Khuri, F. R., Karp, D. D., Schwartz, G. G., Ford, L. G. und Coltman, C. A., Jr. (2005). "Designing the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (Select)." J Natl Cancer Inst **97**(2): 94-102.

Luengo-Fernandez, R., Leal, J., Gray, A. und Sullivan, R. (2013). "Economic Burden of Cancer across the European Union: A Population-Based Cost Analysis." The Lancet Oncology **14**(12): 1165-1174.

Mottet, N., Bellmunt, J., Briers, E., van den Bergh, R. C. N., Bolla, M., van Casteren, N. J., Cornford, P., Culine, S., Joniau, S., Lam, T., Mason, M. D., Matveev, V., Poel, v. d., van der Kwast, T. H., Rouvière, O. und Wiegel, T. (2015). "Guidelines on Prostate Cancer: European Association of Urology." [https://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer\\_LR.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf). Stand: 19.11.2016

Moyer, V. und Force, o. b. o. t. U. S. P. S. T. (2012). "Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement." Ann Intern Med **157**(2): 120-134.

Naselli, A., Fontana, V., Introini, C., Andreatta, R. und Puppo, P. (2011). "Effect of Age, Family History of Prostate Cancer, Prostate Enlargement and Seasonality on Psa Levels in a Contemporary Cohort of Healthy Italian Subjects." Int J Biol Markers **26**(2): 102-107.

Park, S. Y., Haiman, C. A., Cheng, I., Park, S. L., Wilkens, L. R., Kolonel, L. N., Le Marchand, L. und Henderson, B. E. (2015). "Racial/Ethnic Differences in Lifestyle-Related Factors and Prostate Cancer Risk: The Multiethnic Cohort Study." Cancer Causes Control **26**(10): 1507-1515.

Potosky, A. L., Feuer, E. J. und Levin, D. L. (2001). "Impact of Screening on Incidence and Mortality of Prostate Cancer in the United States." Epidemiol Rev **23**(1): 181-186.

Preston, M. A., Batista, J. L., Wilson, K. M., Carlsson, S. V., Gerke, T., Sjoberg, D. D., Dahl, D. M., Sesso, H. D., Feldman, A. S., Gann, P. H., Kibel, A. S., Vickers, A. J. und Mucci, L. A. (2016). "Baseline Prostate-Specific Antigen Levels in Midlife Predict Lethal Prostate Cancer." J Clin Oncol **34**(23): 2705-2711.

Randazzo, M., Beatrice, J., Huber, A., Grobholz, R., Manka, L., Chun, F. K., Recker, F. und Kwiatkowski, M. (2015). "A "Psa Pyramid" for Men with Initial Prostate-Specific Antigen  $\leq 3$  Ng/ml: A Plea for Individualized Prostate Cancer Screening." Eur Urol **68**(4): 591-597.

Rohde, V., Katalinic, A., Wasem, J. und unter Mitarbeit von Aidelsburger, P. (2007). "Gesundheitsberichterstattung Des Bundes - Heft 36: Prostataerkrankungen (Hrsg: Robert-Koch-Institut)."  
[http://edoc.rki.de/documents/rki\\_fv/ren4T3cctjHcA/PDF/20Vo4CXYDBpeQ\\_34.pdf](http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/ren4T3cctjHcA/PDF/20Vo4CXYDBpeQ_34.pdf).  
Stand: 22.11.2016

Satistisches Bundesamt. (2016). "Sterbetafel 2013/2015."  
[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/PeriodensterbetafelErlaeuterung5126203157004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/PeriodensterbetafelErlaeuterung5126203157004.pdf?__blob=publicationFile).  
Stand: 19.11.2016

Schroder, F. H., Hugosson, J., Roobol, M. J., Tammela, T. L., Ciatto, S., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Lilja, H., Zappa, M., Denis, L. J., Recker, F., Berenguer, A., Maattanen, L., Bangma, C. H., Aus, G., Villers, A., Rebillard, X., van der Kwast, T., Blijenberg, B. G., Moss, S. M., de Koning, H. J., Auvinen, A. und Investigators, E. (2009). "Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study." N Engl J Med **360**(13): 1320-1328.

Schröder, F. H., Hugosson, J., Roobol, M. J., Tammela, T. L. J., Zappa, M., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Määtänen, L., Lilja, H., Denis, L. J., Recker, F., Paez, A., Bangma, C. H., Carlsson, S., Puliti, D., Villers, A., Rebillard, X., Hakama, M., Stenman, U.-H., Kujala, P., Taari, K., Aus, G., Huber, A., van der Kwast, T. H., van Schaik, R. H. N., de Koning, H. J., Moss, S. M. und Auvinen, A. (2014). "Screening and Prostate Cancer Mortality: Results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (Erspc) at 13 Years of Follow-Up." The Lancet **384**(9959): 2027-2035.

Sutcliffe, S., Pakpahan, R., Sokoll, L. J., Elliott, D. J., Nevin, R. L., Cersovsky, S. B., Walsh, P. C. und Platz, E. A. (2012). "Prostate-Specific Antigen Concentration in Young Men: New Estimates and Review of the Literature." BJU Int **110**(11): 1627-1635.

Tao, Z. Q., Shi, A. M., Wang, K. X. und Zhang, W. D. (2015). "Epidemiology of Prostate Cancer: Current Status." Eur Rev Med Pharmacol Sci **19**(5): 805-812.

Thompson, I. M., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Scott Lucia, M., Miller, G. J., Ford, L. G., Lieber, M. M., Duane Cespedes, R., Atkins, J. N., Lippman, S. M., Carlin, S. M., Ryan, A., Szczepanek, C. M., Crowley, J. J. und Coltman, C. A. (2003). "The Influence of Finasteride on the Development of Prostate Cancer." N Engl J Med **349**(3): 215-224.

Tokudome, S., Ando, R. und Koda, Y. (2016). "Discoveries and Application of Prostate-Specific Antigen, and Some Proposals to Optimize Prostate Cancer Screening." Cancer Manag Res **8**: 45-47.

U.S.PreventiveServicesTaskForce. (2017). "Draft Recommendation Statement Prostate Cancer: Screening." <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementDraft/prostate-cancer-screening1>. Stand: 26.11.2017

Vickers, A. J., Ulmert, D., Sjoberg, D. D., Bennette, C. J., Bjork, T., Gerdtsen, A., Manjer, J., Nilsson, P. M., Dahlin, A., Bjartell, A., Scardino, P. T. und Lilja, H. (2013). "Strategy for Detection of Prostate Cancer Based on Relation between Prostate Specific Antigen at Age 40-55 and Long Term Risk of Metastasis: Case-Control Study." BMJ **346**: f2023.

Wong, M. C., Goggins, W. B., Wang, H. H., Fung, F. D., Leung, C., Wong, S. Y., Ng, C. F. und Sung, J. J. (2016). "Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries." Eur Urol **70**(5): 862-874.

Zhu, X., Albertsen, P. C., Andriole, G. L., Roobol, M. J., Schroder, F. H. und Vickers, A. J. (2012). "Risk-Based Prostate Cancer Screening." Eur Urol **61**(4): 652-661.

## 7. DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Jürgen E. Gschwend für die Möglichkeit zur Promotion an der Klinik und Poliklinik Urologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Kathleen Herkommer. Zum einen danke ich Ihr für die Überlassung des Themas, zum anderen aber auch für die intensive Betreuung und stetige Unterstützung in allen Phasen meiner Promotion. Ihre vielfältigen Anregungen haben mir immer sehr geholfen voranzukommen und mich auch immer wieder motiviert. Sie bereitete mich zudem sehr gut auf die Diskussionen bei fachspezifischen Kongressen vor.

Frau Prof. Donna Ankerst danke ich herzlich für ihre Unterstützung als Mentorin mit kritischem Blick auf das Thema und als statistische Expertin. Frau Dr. Sonja Grill danke ich sehr für ihr Engagement, ihre statistische Expertise und kreative Unterstützung bei der Erstellung der Abbildungen.

Beim Münchner Team der PROBASTE-Studie, allen voran bei Frau Helga Schulwitz, möchte ich mich ebenso herzlich bedanken. Die kollegiale Unterstützung und Hilfe bei allen kurzfristigen Angelegenheiten und die vielen Gespräche und internen Diskussionen zu Verbesserungen waren immer motivierend.

Zu guter Letzt gilt mein Dank natürlich allen Teilnehmern der PROBASTE-Studie, ohne die für diese Arbeit keine Datengrundlage vorgelegen hätte.

## 8. PUBLIKATIONEN

### 8.1 Artikel

Nele Baade, Kathleen Herkommer; *PCa-Familienanamnese: Assoziation zum PSA-Wert*; UroForum Sept. 2016; 7. Jahrgang, S.46/47.

Nele J Baade; Sonja Grill, PhD; Donna P Ankerst, PhD; Tobiasz Klorek, MD; Natalie Laenger; Helga Schulwitz; Peter Albers, MD; Christian Arsov, MD; Boris Hadaschik, MD; Markus Hohenfellner, MD; Markus Kuczyk, MD; Florian Imkamp, MD; Jürgen E Gschwend, MD; Kathleen Herkommer, MD, MBA; *Higher prostate-specific antigen among 45-year old men with a positive family history: Results from the PROBASE trial*; EUR UROL, Brief Correspondance (Kurzartikel) eingereicht.

### 8.2 Kongressbeiträge

Kathleen Herkommer, N. Laenger, N. Baade, T. Klorek, D. Ankerst, S. Grill, H. Schulwitz, P. Albers, C. Arsov, B. Hadaschik, M. Hohenfellner, F. Imkamp, M. Kuczyk, J. E. Gschwend; *The association between family history and prostate-specific antigen from a large group of 45-year old men embarking on prostate cancer screening: Results from the PROBASE trial*; AUA (American Urological Association) 2016 Annual Meeting, 06. – 10. Mai 2016, San Diego, USA. (Autorenfolge der Originalpräsentation)

Baade Nele, Laenger N., Klorek T., Grill S., Schulwitz H., Albers P., Arsov C., Hadaschik B., Hohenfellner M., Imkamp F., Kuczyk M., Gschwend J., Herkommer K.; *Assoziation zwischen PSA-Wert und Familienanamnese im 45-jährigen Kollektiv der deutschen Prostatakarzinom Screening Studie PROBASE*; 42. Gemeinsame Tagung der Bayerischen Urologenvereinigung und der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie, 02. – 04. Juni 2016, Augsburg, Deutschland.

Herkommer Kathleen, Baade N., Laenger N., Klorek T., Grill S., Schulwitz H., Albers P., Arsov C., Hadaschik B., Hohenfellner M., Imkamp F., Kuczyk M., Gschwend J.; *Höhere PSA-Werte bei Männern mit positiver Prostatakarzinom-Familienanamnese: Erste Ergebnisse aus der PROBASE-Studie*; 68. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU), 28. September – 01. Oktober 2016, Leipzig, Deutschland.