

# Genetik des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom (PCa) ist in den westlichen Welt der häufigste maligne Tumor des Mannes. In Deutschland sind jährlich etwa 48.000 Neuerkrankungen zu verzeichnen (Robert Koch-Institut, 2002). Zu den bislang gesicherten Risikofaktoren zählen:

- das Alter,
- die ethnische Herkunft sowie
- eine positive Familienanamnese.

Nach einer Reihe von Familienstudien bemisst sich das PCa-Risiko bei einem betroffenen Verwandten auf mindestens das 2-Fache und korreliert zudem mit einem frühen Manifestationsalter und der Anzahl betroffener Angehöriger (■ **Tab. 1**). Eine genetische Suszeptibilität zum PCa wird durch das erhöhte familiäre Risiko angedeutet und zudem von Zwillingstudien belegt. In skandinavischen Ländern, die über Krebsregister verfügen, wird die Heritabilität auf 42% geschätzt [7]. Damit ist das PCa unter den häufig auftretenden Tumoren mit dem stärksten genetischen Einfluss behaftet. Dennoch bestehen bis heute Unsicherheiten sowohl in der Definition zugrunde liegender Erbgänge als auch in der Identifizierung der kausalen Risikogene.

## Genetische Modelle

Anhand von stammbaumbasierten Segregationsanalysen lässt sich abschätzen, mit welchen Vererbungsmustern eine beobachtete familiäre Häufung am ehesten erklärt werden kann. Wiederholt wurden Hinweise auf einen dominanten Erbgang gefunden, was mit der Existenz eines oder mehrerer Hochrisikogene kompatibel ist. Dementsprechend wurden seltene Risi-

koallele (Frequenzen von  $p=0,017-0,004$ ) ermittelt, welche mit hoher Penetranz (63–97%) eine hereditäre Form des PCa bedingen sollten (Übersicht in Schaid [9]). Neuere Segregationsanalysen mit komplexeren Modellierungen lassen jedoch neben dem dominanten auch rezessive oder X-chromosomale Erbgänge vermuten [3]. Letzte Vererbungsmuster stehen im Einklang mit der Beobachtung eines offenbar höheren Erkrankungsrisikos im Fall eines betroffenen Bruders, verglichen mit dem Fall eines betroffenen Vaters (vgl. ■ **Tab. 1**). Jedoch hat die PCa-Inzidenz von der älteren auf die jüngere Generation aufgrund der verbesserten Detektion zugenommen, sodass die Beteiligung rezessiver Erbgänge möglicherweise etwas überschätzt werden könnte. Besonders zu beachten ist in diesem Zusammenhang eine Segregationsanalyse, basierend auf US-amerikanischen und kanadischen Krebsregistern, aus der eine Interaktion mehrerer häufiger Krankheitsallele (multifaktorielles Modell) als ebenso wahrscheinlich hervorging wie das vielfach postulierte dominante Modell [6]. Sollte die Koexistenz unterschiedlichster Erbgänge tatsächlich zutreffen, wäre zu erwarten, dass jede einzelne Ursache für das PCa für sich allein betrachtet selten ist, und jede Sammlung von Familien nicht nur verschiedenste Mutationen umfasst, sondern auch alle möglichen Erbgänge.

## Klassifizierung des hereditären Prostatakarzinoms

Für die Einteilung von Hochrisikofamilien anhand des Stammbaums wurden die John-Hopkins-Kriterien des Hereditären Prostatakarzinoms (HPC) ausgear-

beitet ([2], s. ■ **Infobox 1**). Entsprechend der Annahme eines dominanten Erbgangs mit hoher Penetranz zielt die Klassifizierung auf Familien mit besonders starker Anreicherung von Karzinomen ab, was die Suche nach Hochrisikogenen erleichtern sollte. Tatsächlich treten 15% der Fälle familiär auf, was allerdings auch auf der hohen Inzidenz des PCa beruhen könnte. Gemäß der Definition liegt in etwa 5% der Fälle eine hereditäre Form vor, sodass in dieser Gruppierung der Anteil an Familien mit koinzidenten „sporadischen“ Erkrankungen gering sein dürfte.

### Infobox 1

#### John-Hopkins-Kriterien des hereditären Prostatakarzinoms nach Carter et al. [2]

Ein hereditäres Prostatakarzinom liegt vor, wenn einer der folgenden Punkte erfüllt ist:

- Prostatakarzinome bei 3 Verwandten 1. Grades
- Prostatakarzinome bei 3 konsekutiven Generationen
- Prostatakarzinome bei 2 Verwandten ersten Grades, wenn beide bis zu einem Alter von 55 Jahren diagnostiziert wurden

#### Kriterien des aggressiven Prostatakarzinoms nach Schaid [10]

Ein aggressives Prostatakarzinom liegt vor, wenn einer der folgenden Punkte erfüllt ist:

- Regional oder distal fortgeschrittenes Tumorstadium (T3, T4, N1, M1)
- Tumor-Gleason-Grad  $\geq 7$  oder entsprechender anderer Grad schwacher Differenzierung, falls kein Gleason-Grad verfügbar
- PSA bei Diagnose  $\geq 20$  ng/ml
- Falls verstorben, Tod durch metastasiertes Prostatakarzinom vor dem 65. Lebensjahr

**Tab. 1** Prostatakarzinomrisiko in Abhängigkeit bereits betroffener Verwandter

Familienanamnese	Erkrankungsrisiko (relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall)	Erkrankungsrisiko absolut [% geschätzt]
Kein Betroffener	1	8
Verwandter II. Grades	1,9 (1,5–2,3)	
Vater betroffen	2,1 (1,8–2,5)	15
Bruder betroffen	2,9 (2,2–3,7)	20
2 betroffene Verwandte I. Grades	3,5 (2,6–4,8)	25
Verwandter I. Grades, diagnostiziert vor dem 60. Lebensjahr	4,3 (2,9–6,3)	30
Hereditäres PCA	3,9–10,9	40

**Tab. 2** Deletäre Keimbahnmutationen in PCa-Genen

Gen	Mutation	Auswirkung	Vorkommen
ELAC2	1641insG	Frameshift	Singulär bei Utah-Mormonen
	E216X	Nonsense	Singulär in Nordamerika
RNASEL	E265X	Nonsense	1,9% der kaukasischen Familien in Europa und Nordamerika
	M11	Missense (kein Protein)	Singulär bei Afroamerikanern
	471delAAAG	Frameshift	2,4% der sporadischen Fälle bei Aschkenasim-Juden
MSR1	R293X	Nonsense	1,7% der kaukasischen Familien in Europa, Nordamerika und Australien
	S84X	Nonsense	Singulär in Deutschland
	IVS5–1G>A	Spleißstelle (keine mRNA)	Singulär in Deutschland

## Kopplungsanalysen

Obwohl erste genomweite Kopplungsanalysen in HPC-Familien signifikante Befunde auf 1q24 (HPC1-Locus), 1q42 (PCAP-Locus), Xq27 (HPCX-Locus) und 1p36 (CAPB-Locus) ergeben hatten, ist die Idee eines monogenen, autosomal-dominanten Erbgangs als wesentlicher Ursache familiärer Häufung inzwischen nicht mehr haltbar. Aus mehr als einem Dutzend genomweiter Kopplungsanalysen sind inzwischen Kandidatenregionen bekannt, die jeweils in einem individuellen Familienkollektiv mit meist moderatem Kopplungsbefund erkennbar waren, sich aber in anderen Kollektiven nicht verifizieren ließen (Übersichten in Easton et al. [4] und Ostrander u. Stanford [8]).

Für die offensichtliche Locusheterogenität des familiär auftretenden Karzinoms werden gelegentlich Populationsunterschiede der analysierten Familiensammlungen verantwortlich gemacht, was die Forderung nach homogenen Kollektiven nach sich zieht. Dem steht entgegen, dass einige der erfolgreichen Kopplungsanalysen – etwa solche, die zur Identifikation von Genen mit Keimbahnmutationen ge-

führt haben – aus Nordamerika stammen, wobei diese Kollektive dem Kriterium der Homogenität am wenigsten entsprechen. Ostrander u. Stanford [8] führten die einmaligen und in anderen Kollektiven nicht reproduzierbaren Kopplungsbefunde darauf zurück, dass bei ausgeprägter Heterogenität hin und wieder ein Kollektiv gezogen wird, welches aus reinem Zufall einen bestimmten Suszeptibilitätslocus überrepräsentiert („Lucky-Hand-Phänomen“).

Um die bruchstückhaften Kenntnisse über potenzielle Hochrisikogene aufzufüllen, hat sich das International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG) zusammengeschlossen, welches 20 in diesem Bereich tätige Zentren mit familiären Sammlungen umfasst. Das Ziel der Kooperation besteht in der Identifikation solcher Gene, die weltweit einen signifikanten Beitrag zum Karzinomrisiko leisten. In zweiter Instanz bietet die Größe der Familiensammlung den Vorteil, dass eine ausreichende Anzahl an Familien auch dann noch bestehen bleibt, wenn das Gesamtkollektiv mit Hilfe geeigneter Kriterien in homogenere Subgruppen zerlegt wird. Ansatzpunkte zur Stratifizierung

medgen 2007 · 19:210–215  
DOI 10.1007/s11825-007-0010-x  
© Springer Medizin Verlag 2007

C. Maier · W. Vogel

## Genetik des Prostatakarzinoms

### Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes, und es weist ätiologisch den größten genetischen Einfluss auf. Dennoch konnten bislang keine Gene identifiziert werden, die einen größeren Teil familiärer Fälle erklären und entsprechende Diagnostik ermöglichen. Keimbahnmutationen in 3 aus Kopplungsanalysen hervorgegangenen Genen (*ELAC2*, *RNASEL*, *MSR1*) sind zu selten und in ihrer Penetranz fraglich. Assoziationen zu diversen Genen sind meist schwach und nur für *BRCA2* bzw. familiären Brustkrebs klinisch von Bedeutung. Infolge der extremen Heterogenität muss sich die genetische Beratung auf Risikoschätzungen aus dem Stammbaum stützen, wobei bereits ein betroffener Verwandter 1. Grades zu einem relevanten Risiko führt.

### Schlüsselwörter

Prostatakarzinom · Hereditäres Prostatakarzinom · *ELAC2* · *RNASEL* · *MSR1*

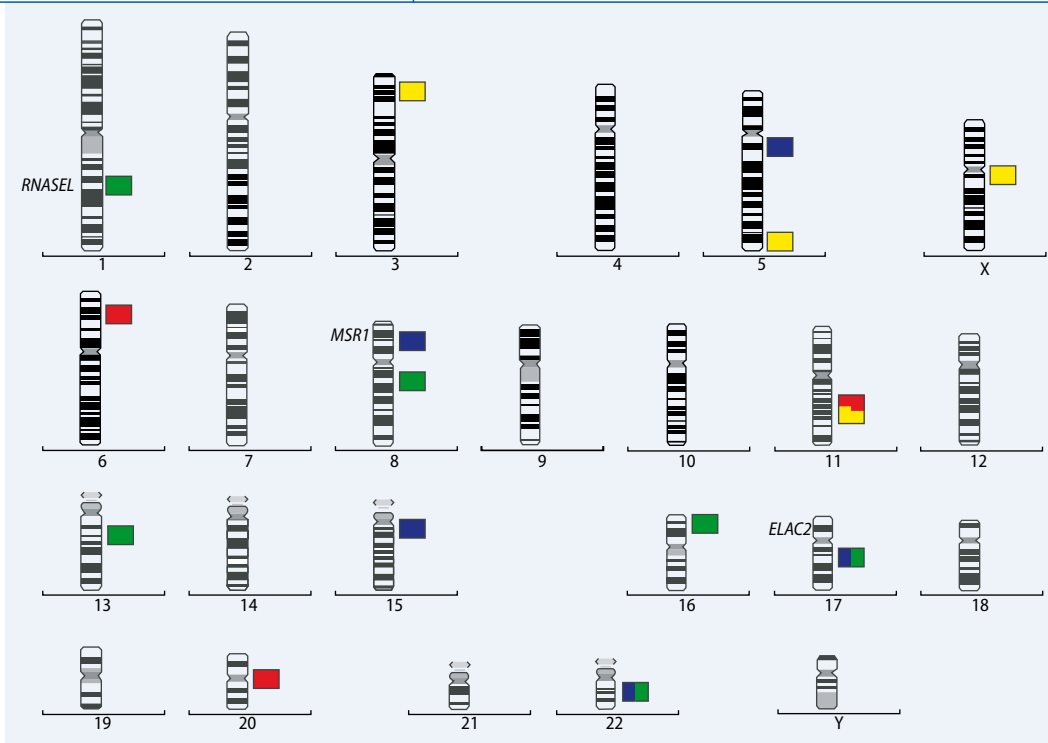
## Genetics of prostate cancer

### Abstract

Prostate cancer is the most frequent malignancy in males and its etiology is strongly influenced by genetic factors. Nevertheless, no mutated genes which could be used for diagnosis have been identified in a major proportion of familial cases. Three genes with germline mutations have been identified after linkage analysis (*ELAC2*, *RNASEL*, *MSR1*), but these mutations are very rare and their penetrance is not well defined. The association of most genes with genetic variants is weak, and only *BRCA2*/familial breast cancer is of clinical relevance. As a consequence of the extreme genetic heterogeneity, diagnostic tools are not available and genetic counseling has to rely on risk estimates from pedigree data in which a single affected first degree relative indicates a relevant risk.

### Keywords

Prostate cancer · Hereditary prostate cancer · *ELAC2* · *RNASEL* · *MSR1*



**Abb. 1** ◀ Kandidatenregionen nach Kopplungsanalysen des ICPCG, dargestellt: Loci mit im gesamten Kollektiv bzw. in den Subgruppen wenigstens einem „suggestivem“ Kopplungsbefund (LOD>1,86), *blau* gesamtes Kollektiv (1233 Familien), *grün* Familien mit  $\geq 5$  Betroffenen (269 Familien), *gelb* Familien mit mittlerem Diagnosealter  $\leq 65$  Jahren (606 Familien), *rot* Familien mit  $\geq 2$  Fällen des aggressiven Prostatakarzinoms (166 Familien)

werden in epidemiologischen und klinischen Parametern gesehen.

Bislang wurden im Rahmen des ICPCG 1233 Stammbäume (größtenteils HPC-Familien) aus 8 individuellen genomweiten Scans gemeinsam analysiert [13]. Als Stratifizierungskriterien für sekundäre Analysen dienen die Anzahl an Betroffenen ( $n \geq 5$ ), ein frühes Diagnosealter ( $\leq 65$  Jahre) sowie eine aggressive Form des PCa (Definition nach Schaid [10], s. Infobox 1). Die Kandidatenregionen aus diesen Analysen sind in **Abb. 1** dargestellt. Als besonders viel versprechend kristallisierte sich ein Suszeptibilitätslocus im Intervall 22q12 in der Untergruppe von Familien mit mindestens 5 Betroffenen heraus. Diese Region war zuvor in den individuellen Sammlungen meist nur schwach erkenntlich (LOD<2) und kumulierte nach Zusammenführung und Stratifizierung zu einem signifikanten Kopplungsbefund (LOD=3,6). Bei der beachtlichen statistischen Evidenz in der Subgruppe mit starker Anreicherung von PCa-Fällen könnte sich die Existenz eines dominanten Gens mit hoher Penetranz durchaus bewahren. Verfolgungswürdig könnte zudem ein „aggressiveness locus“ in der Region 11q14 sein, der sich mit einem Kopplungshinweis in Familien mit frühem Erkrankungsalter überlappt. In denjenigen Stammbäumen, die beide Kriterien erfül-

len (2 Fälle von aggressivem PCa bis zum 65. Lebensjahr) wurde auf 11q14 ein LOD-Score von 3,3 festgestellt.

### Keimbahnmutationen in HPC-Genen

Aus früheren Kopplungsanalysen und nachfolgenden Kandidatengenansätzen sind bislang 3 Gene hervorgegangen, *ELAC2*, *RNASEL* und *MSR1*, die bei HPC-Familien Keimbahnmutationen aufweisen. Eine Übersicht der deletären Varianten und ihres Vorkommens gibt **Tab. 2**.

#### *ELAC2*

Die Identifizierung von *ELAC2* (*E. coli*-ElaC-Homolog 2) erfolgte nach einem signifikanten Kopplungsbefund (LOD-Score=4,5) auf Chromosom 17p11 in 33 großen Utah-Familien mit HPC [11]. Neben einer seltenen Missense-Variante und weiteren Aminosäurepolymorphismen konnte in dieser ersten Mutationsuche eine einzige offensichtlich deletäre Mutation (1641insG) identifiziert werden. Inzwischen sind etwas mehr als 500 Familien in Nordamerika und Skandinavien auf *ELAC2*-Keimbahnmutationen hin getestet worden, und lediglich eine wies eine deletäre Keimbahnmutation (E216X) auf.

Die Krankheitsrelevanz von Mutationen dieses Gens konnte durch diese zweite deletäre Variante bestätigt werden, doch zeigte sich zugleich die große Seltenheit, mit der dieses Gen an der PCa-Suszeptibilität beteiligt ist.

#### *RNASEL*

Das Gen der 2–5A-abhängigen RNase L (*RNASEL*) war das Resultat von Kandidatengenanalysen innerhalb der Suszeptibilitätsregion HPC1 auf 1q24 [1]. Der Locus war zuvor in einer genomweiten Kopplungsanalyse in US-amerikanischen und schwedischen HPC-Familien mit einem LOD-Score von 3,6 aufgefallen. In einer Untergruppe von 26 Stammbäumen, welche im Wesentlichen den Kopplungshinweis trugen, konnten 2 Keimbahnmutationen nachgewiesen werden:

- E265X in einer europäischstämmigen und
- M1I in einer afroamerikanischen Familie.

In Folgestudien konnte ein drittes deletäres Allel, die Leserahmenmutation („frameshift“) 471delAAAG als Gründermutation in einer Aschkenasim-Population beschrieben werden. Trotz der wiederholten Berichte von Keimbahnmutationen in verschiedenen ethnischen Grup-

pen kommt dem *RNASEL*-Gen kaum eine Bedeutung für das PCa-Risiko zu. Dies beruht zum einen auf der Seltenheit deletärer Varianten in Familien (etwa 2%) und zum anderen auf der Feststellung, dass das vermittelte Risiko für heterozygote Träger nicht offensichtlich dem eines Hochrisikogens entspricht. So wurde für die Mutation E265X auf der Ebene der Population ein relatives Risiko ähnlich der von Risiko modifizierenden Polymorphismen ermittelt (■ Tab. 3). Über die Penetranz deletärer *RNASEL*-Allele innerhalb betroffener Familien ist noch zu wenig bekannt, als dass man im Kontext eines besonderen genetischen Hintergrunds ein hohes Risiko ausschließen könnte.

### MSR1

Nach Kopplungsbefunden auf Chromosom 8p22 wurden Keimbahnmutationen im dort lokalisierten *MSR1*-Gen beschrieben, das für den Makrophage-Scavenger-Rezeptor 1 kodiert [12]. In der ersten Studie aus den USA fanden sich eine trunkierende (R293X) sowie einige seltene Aminosäurevarianten. Neben R293X, welche in vielen Populationen zu finden ist, konnten

2 zusätzliche deletäre Allele, S84X und die Spleißstellenmutation IVS5-1G→A, identifiziert werden, die singular im deutschen Familienkollektiv aufgetreten sind. Für *MSR1*-Keimbahnvarianten bestand von Beginn an das Problem einer nicht völlig überzeugenden Kosegregation mit der Erkrankung, sodass die Bedeutung für das hereditäre PCa kritisch zu betrachten ist. Tatsächlich sind nach nunmehr 5200 untersuchten PCa-Patienten und Kontrollen heterozygote Träger des Allels R293X häufiger unter sporadischen als unter familiären Fällen zu finden. Auch für diese Mutation ist das in Fall-Kontroll-Studien ermittelte relative Risiko gering (■ Tab. 3).

### Resümee

Mit den bislang beim HPC identifizierten Genen kann insgesamt nur ein geringer Prozentsatz der familiären Häufung des Karzinoms erklärt werden, was erneut die extreme genetische Heterogenität zum Ausdruck bringt. Auffällig ist zudem, dass eine funktionelle Gemeinsamkeit, wie sie im Fall des hereditären Mammakarzinoms durch Gene der DNA-Reparatur und der mitotischen Checkpoints

repräsentiert wird, für die Suszeptibilitätsgene des PCa nicht besteht. Die RNAse L, welche in die interferonvermittelte antivirale Antwort involviert ist, und der Makrophage-Scavenger-Rezeptor können einen weitläufigen Zusammenhang der PCa-Suszeptibilität mit der Immunabwehr vermuten lassen. *ELAC2* kodiert eine tRNA prozessierende Endoribonuklease, die möglicherweise noch weitere Funktionen in der RNA-Degradation erfüllt. Auf dieser Basis ist ein Gesamtbild der zugrunde liegenden Pathomechanismen des erblichen PCa derzeit nicht greifbar, doch wird ersichtlich, dass auch im Hinblick auf die Pathogenese eine ausgeprägte Heterogenität vorliegen muss. Das Feld der potenziell beteiligten Mechanismen wird zudem durch Assoziationen zu anderen Karzinomen und deren prädisponierende Gene erweitert. Weitere Kandidatengene entstammen beispielsweise aus dem Feld der DNA-Reparatur, wie *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2* und *P53AIP1*, in denen kürzlich Keimbahnmutationen beim PCa beschrieben wurden.

Hier steht eine Anzeige  
This is an advertisement

**Tab. 3** Mit dem Prostatakarzinom assoziierte Varianten, Auswahl<sup>a</sup>

Gen	Variante(n)	Frequenz	Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)	Studienpopulation	Funktioneller Kontext
<i>BRCA2</i>	Deletär <sup>b</sup>	0,001	4,7 (3,5–6,2) 7,3 (4,7–12) 23 (9–57)	Männer aus BRCA-Familien PCA<65 Jahre (BRCA-Familien) PCA<55 Jahre (PCa/Kontrollen)	DNA-Reparatur und Checkpoints
<i>P53ALP1</i>	S32X 64insG	0,006	5,1 (1,1–23)	Sporadisches PCa/Kontrollen	
Unbekannt (8q25)	DG8S737 (CA) <sub>22</sub> rs1447295 A	0,078 0,101	1,77; p<10 <sup>-7</sup> 1,72; p<10 <sup>-8</sup>	PCa/Kontrollen (Island)	Unbekannt
<i>RNASEL</i>	E265X	0,014	1,67 (0,69–4,8) 1,04 (0,68–1,60)	Familiäres PCa/Kontrollen Sporadisches PCa/Kontrollen	HPC-Gene, potenzieller Zusammenhang mit Immunantwort
<i>SRD5A2</i>	A49T	0,020	1,56 (0,93–2,62)	PCa/Kontrollen (Metaanalyse)	Androgenwirkung
<i>MSR1</i>	R293X	0,020	0,91 (0,36–2,29) 1,35 (1,01–1,79)	Familiäres PCa/Kontrollen Sporadisches PCa/Kontrollen	HPC-Gene, potenzieller Zusammenhang mit Immunantwort
<i>AR</i>	(GGN) <sub>n</sub> ≤16 (CAG) <sub>n</sub> ≤21	Etwa 0,5 Etwa 0,5	1,31 (1,06–1,61) 1,19 (1,07–1,31)	PCa/Kontrollen (Metaanalyse)	Androgenwirkung

<sup>a</sup>Sortiert nach Risiko (relatives Risiko)<sup>b</sup>Bevorzugt außerhalb der Ovarian Cancer Cluster Region (OCCR)

### BRCA1 und BRCA2 als Suszeptibilitätsgene des Prostatakarzinoms

Für das PCa-Risiko ist epidemiologisch vielfach eine Verbindung insbesondere zum hereditären Mamma- und Ovarialkarzinom aufgefallen, sodass eine Bedeutung der DNA-Reparatur-Kapazität auch für die Prädisposition zum PCa anzunehmen ist. Die Rollen von *BRCA1* und *BRCA2* weichen hier jedoch gravierend voneinander ab, und deuten so auf Unterschiede in den Pathomechanismen von Mamma- und Ovarial- bzw. dem Prostatakarzinom hin. Für Keimbahnmutationen in *BRCA1* wurden nur selten oder grenzwertig signifikant erhöhte Risiken für das PCa ermittelt. Dagegen gilt *BRCA2* bislang als das Gen mit der höchsten assoziierten PCa-Suszeptibilität, mit einem relativen Risiko von etwa 4–5 (■ **Tab. 3**). Für *BRCA2* wurde eine Mutationshäufigkeit von 2,3% in einem Kollektiv jung erkrankter (<55 Jahre) PCa-Fälle berichtet, was einem 10- bis 20-fach erhöhten Risiko in dieser selektionierten Gruppe entspricht [5]. Aus diesen Zahlen wird deutlich, warum eine Suche nach *BRCA2*-Mutationen in PCa-Familien ohne zusätzliche spezifische Kriterien wenig sinnvoll ist, aber Männer aus Familien mit *BRCA2*-Mutationen auf ein erhöhtes PCa-Risiko hingewiesen werden sollten.

Auffällig ist zudem, dass Keimbahnmutationen bei PCa-Fällen überwiegend außerhalb der Ovarian Cancer Cluster

Region (OCCR) in *BRCA2* gefunden werden, was erneut auf spezifische Prozesse in der Prädisposition zum PCa hindeutet.

### Assoziationsstudien zu Risiko modifizierenden Varianten

Für das PCa wurde eine Vielzahl an Assoziationsstudien durchgeführt, um einen Zusammenhang zwischen genetischen Varianten und dem sporadischen PCa herzustellen. Die meisten der untersuchten Kandidatengene entstammen der Androgenwirkung, dem Fremdstoffmetabolismus, der DNA-Reparatur oder dem Umfeld der Ergebnisse aus den Kopplungsanalysen. Ein Großteil der Einzelstudien mit positiven Befunden ließ sich in anderen Kollektiven nicht reproduzieren, sodass oft erst Metaanalysen über einen tatsächlichen Zusammenhang Aufschluss gaben. Eine Auswahl an extensiv untersuchter Gene und Polymorphismen ist in ■ **Tab. 3** integriert. Keiner dieser Keimbahnvarianten kommt bislang eine diagnostische Wertigkeit zu. Dennoch scheint sich eine Assoziation zu Polymorphismen in der Region 8q25 von diesem Schema abzuheben. Die Kandidatenregion ist aus Kopplungsanalysen in Island hervorgegangen, in der eine hochsignifikante Assoziation zu einem SNP (rs1447295) und einem VNTR (DG8S737) vorliegt. Auch dieses relative Risiko (RR) ist moderat (RR=1,8), doch ließ die Assoziation sich sowohl in den USA als auch

in Schweden als auch in Deutschland (eigene Befunde) bestätigen. In allen untersuchten kaukasischen Populationen könnten etwa 10% der PCa-Fälle (populationsattributables Risiko) auf die genetische Variante zurückzuführen sein. Die Region, in der die kausale Variante liegen müsste, enthält kein translitierbares Gen, und ob die Nähe (etwa 270 kb) zum dort lokalisierten *C-MYC* eine Bedeutung hat, bleibt abzuwarten.

### Genetische Beratung

Der zentrale Punkt genetischer Beratung in Familien mit PCa ist die Familienanamnese mit den hieraus zu gewinnenden Hinweisen auf ein individuelles PCa-Risiko und nicht das Ergebnis molekulargenetischer Diagnostik, wie dies für andere hereditäre Karzinome typisch ist. Die fehlende Möglichkeit einer prädiktiven Diagnostik darf keinesfalls zu dem Missverständnis führen, der genetische Berater könne nur den Stammbaum dokumentieren und sonst nichts für die Familie beitragen. Es sind hier 2 Situationen hervorzuheben, die vom genetischen Berater aktive Hinweise erfordern und sich beide aus dem großen Anteil genetischer Ursachen für das PCa ergeben:

Der erste Punkt betrifft Verwandte von Betroffenen, für die das Risiko an PCa zu erkranken, rasch mit der Zahl betroffener Verwandter ansteigt (vgl. ■ **Tab. 1**). Dieser Anstieg hat bereits bei einem Betrof-



fenen (Bruder oder Vater) eine Größenordnung, bei der die üblichen Vorsorgeuntersuchungen verdichtet und intensiviert werden sollten. Darüber hinaus ist das Alter der Diagnosestellung zu beachten, das einen Hinweis auf einen frühen Krankheitsbeginn geben und damit einen vorzeitigen Beginn der Vorsorge nahe legen kann. Damit ist die Familienanamnese auch schon in den Situationen für den einzelnen Patienten relevant, in denen die Familie weit davon entfernt ist, Hereditätskriterien zu erfüllen.

Der zweite Punkt betrifft primär den Urologen, sollte aber dem genetischen Berater bekannt sein. Die beim PCa-Screening häufig grenzwertigen Befunde (leichte PSA-Erhöhung usw.) haben im Kontext einer positiven Familienanamnese eine deutlich höhere Bedeutung als bei einem Patienten mit negativer Familienanamnese. Dies begründet sich aus dem höheren A-priori-Risiko in der Gruppe mit positiver Familienanamnese, wodurch auch der positiv prädiktive Wert von Testergebnissen ansteigt.

Leider gibt es zu den beiden hier diskutierten Punkten außer den in **Tab. 1** aufgeführten Risiken kaum verwertbare Studien, und insbesondere fehlen detaillierte Risikotabellen, wie wir sie z. B. vom Mammakarzinom kennen. Aber auch ohne exakte Risiken bleiben die skizzierten Prinzipien richtig und können als solide Basis für eine genetische Beratung dienen. Weiterhin muss man davon ausgehen, dass andere Tumoren in der Familienanamnese auch für das PCa-Risiko relevant sind und mit der Ursache des familiär auftretenden PCa in Zusammenhang stehen. Dies gilt insbesondere bei Angehörigen mit Mammakarzinomen und damit verbundenen *BRCA2*-Mutationen.

## Korrespondierender Autor

**Dr. C. Maier**

Institut für Humangenetik,  
Universitätsklinikum Ulm,  
Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm  
christiane.maier@uni-ulm.de

**Interessenkonflikt.** Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

## Literatur

1. Carpten J, Nupponen N, Isaacs S et al. (2002) Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nat Genet* 30: 181–184
2. Carter BS, Bova GS, Beaty TH et al. (1993) Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 150: 797–802
3. Cui J, Staples MP, Hopper JL et al. (2001) Segregation analyses of 1,476 population-based Australian families affected by prostate cancer. *Am J Hum Genet* 68: 1207–1218
4. Easton DF, Schaid DJ, Whittemore AS et al. (2003) Where are the prostate cancer genes?—A summary of eight genome wide searches. *Prostate* 57: 261–269
5. Edwards SM, Kote-Jarai Z, et al. (2003) Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the *BRCA2* gene. *Am J Hum Genet* 72: 1–12
6. Gong G, Oakley-Girvan I, Wu AH et al. (2002) Segregation analysis of prostate cancer in 1,719 white, African-American and Asian-American families in the United States and Canada. *Cancer Causes Control* 13: 471–482
7. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK et al. (2000) Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 343: 78–85
8. Ostrander EA, Stanford JL (2000) Genetics of prostate cancer: too many loci, too few genes. *Am J Hum Genet* 67: 1367–1375
9. Schaid DJ (2004) The complex genetic epidemiology of prostate cancer. *Hum Mol Genet* 13: R103–R121
10. Schaid DJ (2006) Pooled genome linkage scan of aggressive prostate cancer: results from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics. *Hum Genet* 120: 471–485
11. Tavtigian SV, Simard J, Teng DH et al. (2001) A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat Genet* 27: 172–180
12. Xu J, Zheng SL, Komiya A et al. (2002) Germline mutations and sequence variants of the macrophage scavenger receptor 1 gene are associated with prostate cancer risk. *Nat Genet* 32: 321–325
13. Xu J, Dimitrov L, Chang BL et al. (2005) A combined genomewide linkage scan of 1,233 families for prostate cancer-susceptibility genes conducted by the international consortium for prostate cancer genetics. *Am J Hum Genet* 77: 219–229