

Urologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Ärztlicher Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend)

**Veränderung der klinischen und
pathohistologischen Parameter des
Prostatakarzinoms bei Erstdiagnose in den Jahren
1996–2005 in Deutschland**

Raphaela B. D. Wagner

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend
2. Priv.-Doz. Dr. U. R. Treiber

Die Dissertation wurde am 04.06.2008 bei der
Technischen Universität München eingereicht und
durch die Fakultät für Medizin am 11.09.2008 angenommen.

1	Einleitung	4
1.1	Fragestellung	7
2	Material und Methodik	9
2.1	Studiendesign und untersuchte Parameter	9
2.2	Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“	9
2.3	Erhobene klinische Parameter	10
2.3.1	Alter bei Diagnose	10
2.3.2	PSA-Wert bei Diagnose	10
2.3.3	Digitorektale Untersuchung	11
2.4	Histologische Parameter und Gewebegewinnung	12
2.4.1	Tumorstadium bei Diagnose	12
2.4.2	Diagnostische Biopsie	13
2.4.3	Gleason-Score bei Diagnose	14
2.4.4	Grading bei Diagnose	15
2.5	Statistik	16
2.6	Datenerfassung und –verarbeitung	17
3	Ergebnisse	18
3.1	Analyse der klinischen Parameter	18
3.1.1	Diagnosealter	18
3.1.2	PSA-Wert bei Diagnose	21
3.2	Analyse der histopathologischen Untersuchungsergebnisse	26
3.2.1	Klinisches Tumorstadium	26
3.2.2	Gleason-Score	28
3.2.3	Grading nach WHO	30
4	Diskussion	32
5	Zusammenfassung	50
6	Literaturverzeichnis	52
7	Danksagung	56

Abkürzungsverzeichnis

CaPSURE	Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor
DRU	digitorektale Untersuchung
G	Grading
PC	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Program
TNM	T (Tumor), N (Nodus), M (Metastase)
TRUS	transrektale Ultraschalluntersuchung
T-Stadium	Tumorstadium
TURP	transurethrale Resektion der Prostata
USA	Vereinigte Staaten von Amerika

1 Einleitung

Seit 1971 existieren in Deutschland gesetzliche Regelungen zur Früherkennung von Krebserkrankungen. Diese sind in § 25 des fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) verankert und bilden die Grundlage der „Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen“. Demnach haben Männer im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung ab dem 45. Lebensjahr jährlich Anspruch auf Leistungen zur Früherkennung von Krebserkrankungen der Prostata, des äußeren Genitales und der Haut, sowie ab dem Alter von 50 Jahren des Dickdarmes. Die Vorsorgeuntersuchung umfasst eine Anamneseerhebung, Inspektion und Palpation des äußeren Genitales, digitorektale Untersuchung inklusive Abtasten der Prostata, sowie die Palpation regionaler Lymphknoten. Ab dem 50. Lebensjahr besteht zusätzlich ein Anspruch auf Testung auf okkultes Blut im Stuhl sowie ab dem Alter von 55 Jahren die Durchführung einer Koloskopie. Auch die damit verbundenen Beratungen und Befundmitteilungen sind Teil der vorgesehenen Leistungen. [5]

Im Jahr 2005 wurden nur 3,5 Millionen Maßnahmen zur Früherkennung von Krebserkrankungen bei Männern mit der gesetzlichen Krankenversicherung abgerechnet [12]. Nur 18,3 % der anspruchsberechtigten männlichen Versicherten nahmen im Jahr 2004 die Vorsorgeuntersuchungen in Anspruch. [2]

Diese auffallend geringe Beteiligung steht jedoch in keinem Verhältnis zur großen Bedeutung des Prostatakarzinoms (PC), dessen Früherkennung ein Anliegen der angebotenen Maßnahmen ist.

Im Jahr 2006 verstarben in Deutschland 11.577 Männer am Prostatakarzinom [12]. Die Prostata ist mit 25 % die häufigste Lokalisation bösartiger Neubildungen bei Männern. Bei mehr als 58.000 Patienten wurde im Jahr 2004 die Diagnose Prostatakarzinom gestellt [20].

10,1 % aller zum Tode führenden Krebserkrankungen des Mannes sind in der Prostata lokalisiert. Das Prostatakarzinom ist damit nach dem Kolonkarzinom und dem Bronchialkarzinom die dritthäufigste zum Tode führende maligne Neoplasie bei Männern. Das mittlere Erkrankungsalter liegt aktuell bei etwa 69 Jahren und entspricht somit dem von Krebserkrankungen allgemein [20].

Auch die sozioökonomische Bedeutung des Prostatakarzinoms ist bemerkenswert.

1,4 Milliarden Euro betragen die Krankheitskosten durch diese Diagnose im Jahr 2004 in Deutschland [12]. Einer Berechnung des Bundesamtes für Statistik zufolge gingen im Jahr 2004 etwa 11.000 Erwerbstätigkeitsjahre aufgrund von Mortalität, Invalidität und Arbeitsunfähigkeit verursacht durch Neoplasien der Prostata verloren [12].

Voraussetzung für die Durchführung von Früherkennungsuntersuchungen ist, dass die betreffende Krankheit in Vor- und Frühstadien hinreichend eindeutig diagnostizierbar und wirksam therapierbar ist. Diese Anforderungen sind für das Prostatakarzinom erfüllt. Lokal begrenzte Tumorstadien können kurativ behandelt werden. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt aktuell bei 87 %; Anfang der 90er Jahre betrug sie nur 82 % [20].

Allerdings ist noch nicht abschließend geklärt, worauf diese Entwicklung zurückzuführen ist. International sind die Regelungen und Empfehlungen für die Prostatakarzinom-Früherkennung sehr unterschiedlich. Besonders die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Blut als Screeningmethode, die aktuell in Deutschland nicht Teil des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenkassen ist, ist umstritten.

Verfechter der Früherkennungsuntersuchungen sowie des PSA-Test-Screenings führen die Möglichkeit der kurativen Therapie im organbegrenzten Stadium, sowie die zum Beispiel in den USA seit 1992 sinkende Mortalität des Prostatakarzinoms [30] als Argumente für Früherkennungsuntersuchungen an.

In den USA werden seit den 80er Jahren PSA-Tests als Screeningmethode angewandt. Befürworter der flächendeckenden Anwendung von PSA-Tests betonen, dass durch die digitorektale Untersuchung alleine nur 2-5 % der Prostatakarzinome diagnostiziert werden. In 50 % der Fälle sind diese bereits bei Diagnose nicht mehr heilbar [17]. Mittels PSA-Wert-Bestimmung können Ito et al. [17] zufolge 75 % der asymptomatischen Prostatakarzinome entdeckt werden.

Im österreichischen Bundesland Tirol wurde 1988 eine bedeutende prospektive PSA-Screening-Studie initiiert. Ab 1993 wurde allen männlichen Bewohnern der Region im Alter von 45–75 Jahren eine kostenlose PSA-Testung angeboten.

Diese Studie ergab Bartsch et al. zufolge (2008) [4], dass die Mortalität des Prostatakarzinoms in Tirol verglichen mit Österreich ohne Tirol signifikant stärker abgenommen hat.

Auch lässt diese Studie laut Horninger et al. (2005) [16] auf eine breite Akzeptanz der Screening-Methode PSA-Test in der Bevölkerung schließen, da in den ersten 10 Jahren mehr als 70 % der teilnahmeberechtigten Männer mindestens einen Test durchführen ließen. Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass regionale Unterschiede und andere Einflüsse mit ausschlaggebend waren für die Ergebnisse dieser nicht-randomisierten Studie.

Im Jahr 1988 wurde eine weitere große Studie zur Untersuchung der Auswirkungen von PC-Screening in Quebec, Kanada begonnen. Die Ergebnisse weisen Labrie et al. (2004) [21] zufolge auch auf eine Reduzierung der Mortalität in der Gruppe der Patienten, bei denen regelmäßig PSA-Tests durchgeführt wurden, hin.

Kritiker von Screeninguntersuchungen und PSA-Tests führen häufig die Gefahr der Überdiagnose an, das heißt die Gefahr, Karzinome zu diagnostizieren und zu therapieren, die zu Lebzeiten des Patienten gar nicht manifest geworden wären. Dieses Argument wird gestützt von Autopsie-Ergebnissen, die zeigten, dass bei 15 % bis 60 % der untersuchten 60- bis 90-jährigen Männer, bei denen zu Lebzeiten kein PC bekannt war, post mortem bösartige Neubildungen der Prostata nachweisbar waren [7]. Wären diese Karzinome diagnostiziert und therapiert worden, hätte dies eine unnötige psychische und physische Belastung dargestellt, da das PC nicht lebensverkürzend für die betreffenden Patienten war.

Zudem gilt es als noch nicht abschließend geklärt, ob Früherkennungsmaßnahmen mittels digitorektaler Untersuchung oder PSA-Test tatsächlich geeignet sind, die PC-Mortalität zu senken und einen Gewinn an Lebensjahren oder -qualität für Patienten mit sich bringen. Die Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate von 82 % im Jahr 1998 auf aktuell 87 % [20] könnte auch durch eine Vorverlegung der Diagnose und den daraus resultierenden Lead-Time-Bias, oder aber Verbesserungen in der Therapie des Prostatakarzinoms bedingt sein.

Aufgrund der großen Anzahl Betroffener und der großen sozioökonomischen Bedeutung des Prostatakarzinoms ist es nötig, die Frage nach dem Nutzen von Screeninguntersuchungen und den optimalen Methoden abschließend zu klären. Die Aufnahme weiterer Früherkennungsuntersuchungen, wie zum Beispiel den PSA-Test, in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung, über die in Deutschland die gemeinsame Selbstverwaltung der Ärzte und Krankenkassen entscheidet, erfordert einen wissenschaftlichen Nachweis der Verbesserung der Prognose bei gleichzeitiger Kosteneffektivität. Bislang gilt dieser für den PSA-Test und weitere Möglichkeiten der PC-Diagnostik als noch nicht erbracht.

Zur Evaluation des Nutzens von Screeninguntersuchungen werden bis zum Jahr 2010 Ergebnisse von zwei großen randomisierten Studien erwartet.

„The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial“ ist ein Projekt des National Cancer Institute der USA und soll Erkenntnisse über den Nutzen von Krebs-Früherkennungsuntersuchungen bringen. 60.000 männliche Probanden nehmen an der Studie teil, die neben anderen Karzinomarten den Nutzen der Früherkennung des Prostatakarzinoms untersucht [24].

Das europäische Projekt „European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer“ ist eine Kooperation aus 8 europäischen Ländern mit insgesamt fast 200.000 teilnehmenden Probanden. Diese randomisierte Studie wird von der Europäischen Union unterstützt und wurde mit dem klaren Ziel entwickelt, eine abschließende Antwort auf die Frage zu finden, ob und in welchem Umfang PC-Screening-Programme die Mortalität zu reduzieren vermögen und vom öffentlichen Gesundheitswesen angeboten werden sollten [10].

1.1 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie ist es, erstmals anhand von nationalen Daten die bei Erstdiagnose des PC erhobenen klinischen und pathohistologischen Parameter im Zeitraum 1996 – 2005 zu untersuchen. Anhand eines großen Patientenkollektivs aus verschiedenen medizinischen Einrichtungen in ganz Deutschland soll überprüft werden, ob gerichtete Veränderungen des Diagnosealters, Tumor-

stadiums, PSA-Wertes, Gradings und Gleason-Scores im Untersuchungszeitraum nachweisbar sind.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie werden mit Veröffentlichungen aus anderen europäischen und außereuropäischen Ländern verglichen und in einen Zusammenhang gestellt. Unter Einbeziehung der geltenden Richtlinien für die Krebsfrüherkennung sollen Erklärungsmodelle für die gewonnenen Erkenntnisse entwickelt, sowie mögliche Konsequenzen für die Prostatakarzinomdiagnostik dargestellt werden.

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign und untersuchte Parameter

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Veränderung der bei Erstdiagnose erhobenen klinischen und histologischen Parameter des Prostatakarzinoms im Zeitraum 1996–2005 zu untersuchen. Folgende Parameter wurden hierfür erhoben:

- Alter des Patienten bei Diagnosestellung
- PSA-Wert bei Diagnosestellung
- klinisches Tumorstadium
- Grading der Prostatabiopsie
- Gleason-Score der Prostatabiopsie

Es wurden deutschlandweit erhobene Daten von Prostatakarzinompatienten ausgewertet. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, bei denen im Zeitraum 1996 bis einschließlich 2005 ein PC mittels Stanzbiopsie diagnostiziert wurde. Außerdem mussten zum Einschluss in die Studie Biopsiedatum, Geburtsdatum und PSA-Wert bei Diagnosestellung bekannt sein. Fakultativ waren die übrigen erhobenen Parameter. Alle Daten dieser Studie entstammen der Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“.

2.2 Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“

Seit 1993 existiert das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“. Es wurde am Universitätsklinikum Ulm initiiert und wird seit Oktober 2006 an der Urologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München weitergeführt. Ursprünglich entwickelt wurde dieses Forschungsprojekt, um PC-Patienten mit positiver Familienanamnese zu erfassen. Mittlerweile ist das Projekt auf vielfältige weitere Fragestellungen und alle Patientengruppen mit bösartigen Neubildungen der Prostata ausgeweitet worden. Bisher wurden deutschlandweit 28.890 Patienten mit der Diagnose (sporadisches, familiäres

oder genetisches) Prostatakarzinom erfasst. Die Patientenrekrutierung erfolgt deutschlandweit durch urologische Kliniken, niedergelassene Urologen und Rehabilitationskliniken. Diese händigen den Patienten einen so genannten Ersterhebungsbogen aus, auf dem der Patient Angaben zur Diagnose des Prostatakarzinoms und zum Facharzt macht. Hier gibt der Patient auch sein schriftliches Einverständnis, zur EDV-technischen Speicherung seiner Daten und zu einer weiteren Kontaktierung. Den Patienten wurde ein weiterer Fragebogen zur Diagnose des Prostatakarzinoms zugeschickt, welchen der Patient selbst, oder dessen behandelnder Urologe ausgefüllt hat. Hier wurden Daten zum Zeitpunkt der Diagnose, PSA bei Diagnose und Biopsie-Ergebnis erhoben.

2.3 Erhobene klinische Parameter

2.3.1 Alter bei Diagnose

Das Alter des Patienten bei Erstdiagnose wurde errechnet aus dem bekannten Biopsiedatum und dem Geburtsdatum des Patienten. In der vorliegenden Studie wurde der Parameter Diagnosealter für die spezielle Analyse in die folgenden Bereiche eingeteilt:

- bis einschließlich 60 Jahre
- älter als 60 Jahre bis einschließlich 70 Jahre
- älter als 70 Jahre

2.3.2 PSA-Wert bei Diagnose

Das prostataspezifische Antigen ist ein Glykoprotein, das von den Epithelzellen der Prostata gebildet und in die Samenflüssigkeit abgegeben wird. Dieses Antigen tritt in geringen Mengen auch ins Blut über. Aus dem Blutserum wird es quantitativ ermittelt und üblicherweise in der Einheit ng/ml angegeben. Ein erhöhter PSA-Wert kann auf ein Prostatakarzinom hinweisen, weshalb ihm diagnostische Bedeutung zukommt. Der PSA-Wert spielt eine wichtige Rolle in der

Früherkennung und Nachsorge des Prostatakarzinoms. Eine Erhöhung des PSA-Serumwertes kann aber auch bedingt sein durch eine benigne Prostatahyperplasie, Entzündung oder Infektion der Drüse. Auch nach erfolgter digitalorektaler Untersuchung, Einführen von Instrumenten durch die Harnröhre zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken, durch Geschlechtsverkehr oder körperlicher Anstrengung kann der PSA-Wert verändert sein.

Ein unterhalb des Grenzwertes liegender PSA-Wert schließt ein PC nicht aus, die Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden Erkrankung steigt aber mit der Höhe des Wertes. In der vorliegenden Studie wurden die PSA-Werte nach dem folgenden gängigen Schema eingeteilt:

- niedrige Werte: ≤ 4 ng/ml (Normbereich)
- mittlere Werte: $> 4 \leq 10$ ng/ml (Graubereich)
- hohe Werte: > 10 ng/ml (hoch suspekt)

2.3.3 Digitorektale Untersuchung

Bei allen Patienten wurde eine digitorektale Untersuchung durchgeführt. Dabei tastet der Untersucher mit einem Finger über den Endarm Teile der Vorsteherdrüse und das umgebende Gewebe ab. Besonders berücksichtigt werden die Größe, Oberflächenbeschaffenheit, Konsistenz, Symmetrie, sowie Verschieblichkeit und eventuelle Druckschmerzhaftigkeit der Prostata.

Der Befund der Tastuntersuchung der Prostata wurde in die Kategorien

- suspekter Tastbefund
- nicht suspekter Tastbefund

eingeteilt. Das Ergebnis der digitorektalen Untersuchung fließt in die Einstufung des Tumorstadiums des Prostatakarzinoms mit ein (siehe Kapitel 2.4.1).

2.4 Histologische Parameter und Gewebegewinnung

2.4.1 Tumorstadium bei Diagnose

Die Einteilung des Tumorstadiums (T-Stadium) des Prostatakarzinoms erfolgte nach der TNM- Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) von 2002. Die TNM-Klassifikation definiert Stadieneinteilungen für die Kategorien (Parameter) Tumor (= Primärtumor), Nodus und Metastase(n). In der vorliegenden Studie wurde der Parameter Tumorstadium erhoben. Die Einschätzung des T-Stadiums erfolgte in der vorliegenden Studie vor der Operation; es handelte sich also immer um das klinische Stadium. Das T-Stadium bildet den Grad der Ausbreitung des Primärtumors ab. Die TNM-Klassifikation der UICC von 2002 definiert die T-Stadien wie in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 1: Die Einteilung der Tumorstadien nach der TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer von 2002 mit Erläuterungen

<i>Tumorstadium</i>	<i>Definitionen und Erläuterungen</i>
T 0	Es besteht kein Anhalt für einen Primärtumor
T 1	Der Primärtumor ist klinisch inapparent, weder palpabel noch mit Bildgebung nachzuweisen
T 1 a	Inzidenter Tumor, zufällige histologische Diagnose, 5 % oder weniger des resezierten Gewebes befallen
T 1 b	Inzidenter Tumor, zufällige histologische Diagnose, mehr als 5 % des resezierten Gewebes befallen
T 1 c	Tumor durch Biopsie in einem oder beiden Lappen diagnostiziert
	<u>Erläuterung:</u> Die Stadien T1a und T1b kommen in der vorliegenden Studie aus konzeptionellen Gründen nicht vor, da alle Tumoren mittels Biopsie (entspricht mindestens Stadium T1c) diagnostiziert wurden.
T 2	Primärtumor ist auf Prostata begrenzt
T 2 a	Tumor infiltriert die Hälfte eines Lappens oder weniger

T 2 b	Tumor infiltriert mehr als die Hälfte eines Lappens, aber nicht beide Lappen
T 2 c	Tumor infiltriert beide Lappen
	<u>Erläuterung:</u> Als Stadium T2 werden auch inzidente oder mittels Biopsie diagnostizierte Tumoren klassifiziert, wenn sie mit einer suspekten digital-rektalen Tastuntersuchung verbunden sind oder im transrektalen Ultraschall oder anderen Bildgebungen nachweisbar sind.
T 3	Primärtumor hat die Prostatakapsel durchbrochen
T 3 a	Einseitiger oder beidseitiger Kapseldurchbruch
T 3 b	Tumor befällt die Samenblase(n)
T 4	Primärtumor infiltriert Nachbarstrukturen oder ist fixiert
	<u>Erläuterung:</u> Als Stadium T4 wird ein Tumor eingeordnet wenn Nachbarstrukturen außer den unter T3b genannten Samenblasen befallen sind.

In der vorliegenden Studie wurde das Tumorstadium eingeteilt in

- T1c (niedrigstes mittels Biopsie diagnostizierbares Stadium)
- T2
- T3

Aufgrund der insgesamt geringen Anzahl Patienten der Stichprobe bei denen ein PC im Tumorstadium T4 diagnostiziert wurde (n=13) konnte diese Gruppen nicht eigens ausgewertet werden und wurde deshalb nicht berücksichtigt.

2.4.2 Diagnostische Biopsie

Die Prostatabiopsie dient der Abklärung eines Prostatakarzinomverdacht. Besonders die drei folgenden Befunde oder deren Kombination sind hinweisend auf ein mögliches Prostatakarzinom:

- suspekter Befund bei der digital-rektalen Untersuchung
- PSA- Wert > 4 ng/ml
- suspekter Befund des transrektalen Ultraschalls

Auch die folgenden Befunde oder deren Kombination sind mögliche Hinweise auf ein Prostatakarzinom:

- erhöhte PSA velocity (Anstiegsgeschwindigkeit in ng/ml pro Jahr);
als verdächtig gelten Zunahmen $> 0,75$ ng/ml/Jahr
- erhöhte PSA density (PSA-Wert pro Prostatagröße);
als verdächtig gelten Quotienten $> 0,15$
- erniedrigter Anteil des freien PSA (Anteil des freien PSA am
gesamten PSA-Wert); als verdächtig gelten Quotienten $< 0,15$
- Überschreitung des altersspezifischen PSA-Normwertes
- erhöhter PSA T-Wert (PSA-Wert pro Volumen der Transitionalzone);
als verdächtig gelten Quotienten $> 0,25$

Zur histopathologischen Untersuchung von Prostatagewebe werden mehrere zylinderförmige Stanzbiopsien aus der Prostata entnommen und anschließend durch einen Pathologen beurteilt. Aus den Gewebeproben können unter anderem Gleason-Score und Grading nach WHO ermittelt werden. Die Gewebeentnahme erfolgt in der Regel ultraschallgesteuert. Als Zugangsweg wird meist der Enddarm gewählt. Möglich ist auch die perineale Biopsieentnahme, die aber selten angewandt wird. Üblicherweise werden zwischen 6 und 12 Gewebezylinder entnommen. In den letzten Jahren hat die Anzahl der entnommenen Stanzen tendenziell zugenommen.

2.4.3 Gleason-Score

Die Bestimmung des Gleason-Scores dient der Einschätzung des Malignitätsgrades eines Karzinoms. Es handelt sich somit um eine Form des Gratings. Im Folgenden wird dieser Begriff aber aus Gründen der besseren Unterscheidbarkeit nur für das Grading nach WHO und nicht für den Gleason-

Score verwendet. Das Wachstumsmuster der bei der Prostatabiopsie gewonnenen Gewebezylinder wird histologisch beurteilt. Die Gleason-Scores in der vorliegenden Studie wurden ausschließlich aus Stanzbiopsiepräparaten zum Erstdiagnosezeitpunkt ermittelt. Die möglichen malignen feingeweblichen Bilder der Prostata sind im Gleason-System in 5 Gruppen eingeteilt und werden zur Bestimmung des Gleason-Scores mit Punkten von 1 bis 5 bewertet. Die Punktwerte der beiden in den Gewebeproben quantitativ vorherrschenden Gruppen werden addiert und ergeben den Gleason-Score, der somit ganzzahlige Werte zwischen 2 (niedrigster Malignitätsgrad) und 10 (höchster Malignitätsgrad) annehmen kann. Liegt nur ein Wachstumsmuster in der Gewebeprobe vor, so wird die diesem entsprechende Punktzahl doppelt gewertet. Im Jahr 2005 wurde eine neue Systematik zur Ermittlung des Gleason-Scores erstellt. Die Gleason-Scores der vorliegenden Studie wurden nach der oben beschriebene Systematik ermittelt. Die Ergebnisse/Werte des Gleason-Scores wurden in der vorliegenden Studie folgendermaßen eingeteilt:

- Werte kleiner oder gleich 6
- Gleason-Score gleich 7
- Werte größer oder gleich 8

2.4.4 Grading bei Diagnose

Als Grading (G) wird eine Einteilung zur Beschreibung des Malignitätsgrades eines Tumors nach histologischer Beurteilung des Gewebes bezeichnet. In der vorliegenden Arbeit ist mit diesem Begriff immer die Klassifikation des Gewebes unter Berücksichtigung des Differenzierungsgrades der Zellen und des Vorhandenseins von Kernaplasien nach dem folgenden System der World Health Organization (WHO) gemeint:

- GI: gut differenziert, geringe Anaplasie
- GII: mittelmäßig differenziert, mittelgradige Anaplasie
- GIII: schwach differenziert/ entdifferenziert, starke Anaplasie

Die in der vorliegenden Studie ausgewerteten Ergebnisse des Gradings nach WHO wurden aus den Stanzbiopsien, die zur Diagnose des Prostatakarzinoms führten, ermittelt. Dies erfolgte zum Erstdiagnosezeitpunkt.

2.5 Statistik

Zur statistischen Auswertung der Daten wurden für die kontinuierlichen Merkmale „Alter bei Diagnose“ und „PSA-Wert“ folgende statistische Größen jeweils für die einzelnen Jahre und den gesamten Untersuchungszeitraum berechnet:

- arithmetischer Mittelwert
- Standardabweichung
- Median
- Minimum, Maximum

Für die diskreten Daten der Merkmale „T-Stadium“, „Grading nach WHO“ und kategorisierter „Gleason-Score“ wurden die absolute und relative Häufigkeit jeweils für die einzelnen Jahre und den gesamten Untersuchungszeitraum berechnet.

Diskrete sowie kontinuierliche Merkmale/Parameter wurden mittels

- Jonckheere-Terpstra Test

auf Trend im zeitlichen Verlauf untersucht. Dieser Trendtest, der zu den nicht-parametrischen oder auch verteilungsfreien Tests gehört, wurde zweiseitig und mit den nicht klassierten Originalmerkmalen durchgeführt. Als Signifikanzniveau α wurde $\alpha = 0,05$ festgelegt. Das bedeutet, dass pro Test die Irrtumswahrscheinlichkeit maximal 5 % betrug. Ein p-Wert $< 5 \%$ wurde als deutlicher Trend interpretiert.

2.6 Datenerfassung und – verarbeitung

Alle Daten der vorliegenden Studie wurden in die Datenbank des Projektes „Familiäres Prostatakarzinom“ eingegeben. Diese ist eine relationale, Microsoft Access 4.0 basierte Datenbank, die eigens für dieses Projekt erstellt wurde. Zur Auswertung der Daten wurden das Tabellenkalkulationsprogramm MS Excel 2000 und das Statistikprogramm SAS (Statistical Analysis System, Version 9.1) verwendet. Die Darstellung der Daten in Abbildungen und Tabellen wurde mit MS Excel 2000 und MS Word 2000 erstellt.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 4.776 Patienten mit bekanntem Biopsiedatum, Geburtsdatum und PSA-Wert bei PC-Diagnose zwischen 1996 und 2005 in die Studie eingeschlossen. Von 4.670 (97,8 %) dieser Patienten sind ebenso das T-Stadium, bei 4.629 (97,0 %) das Grading nach WHO und bei 3.575 (74,9 %) der Gleason-Score bestimmt worden und in die Studie eingeflossen.

3.1 Analyse der klinischen Parameter

3.1.1 Diagnosealter

Table 2: Alter der Patienten bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms in den einzelnen Jahren des Untersuchungszeitraumes und im gesamten Untersuchungszeitraum 1996-2005

Jahr	Diagnosealter in Jahren				Anzahl Patienten
	Arithmetisches Mittel	Standard Abweichung	Median	Minimum, Maximum	
1996	63,5	7,5	63,0	48 – 83	72
1997	63,2	6,4	63,0	43 – 80	185
1998	63,8	6,7	64,0	42 – 84	303
1999	64,7	6,7	64,5	48 – 85	398
2000	64,4	6,9	64,0	42 – 80	513
2001	64,1	6,0	64,0	43 – 80	811
2002	63,8	6,1	64,0	35 – 81	780
2003	63,3	7,1	64,0	39 – 83	612
2004	63,5	6,1	64,0	43 – 78	812
2005	63,2	6,0	64,0	45 – 76	290
1996-2005	63,8	6,5	64,0	35 – 85	4776

Aus Tabelle 2 lässt sich ableiten, dass im 10 Jahre umfassenden Untersuchungszeitraum der Median in den einzelnen Jahren annähernd gleich ist. Der größte Unterschied besteht mit 1,5 Jahren Differenz zwischen den Jahren 1996 und 1999. Auch das arithmetische Mittel bleibt im Verlauf der Jahre fast unverändert (63,5, 64,7 und 63,2 in den Jahren 1996, 1999 und 2005 respektive). Der für die einzelnen Jahre angegebene Range zeigt, dass sich die Spannweite zwischen dem Minimal- und Maximalwert im Zeitverlauf kaum verändert. Auch die Verteilung der Werte um den Mittelwert ist in den einzelnen Jahren vergleichbar, wie die Standardabweichung zeigt. Der Vergleich der Altersstrukturen der einzelnen Patientenstichproben ergibt keine nennenswerten Unterschiede zwischen den einzelnen Jahren.

Tabelle 3: Altersverteilung der Probanden in den einzelnen Jahren des Untersuchungszeitraumes und im gesamten Untersuchungszeitraum unterteilt in die Altersgruppen bis einschließlich 60 Jahre, älter als 60 bis einschließlich 70 Jahre und Patienten älter als 70 Jahre

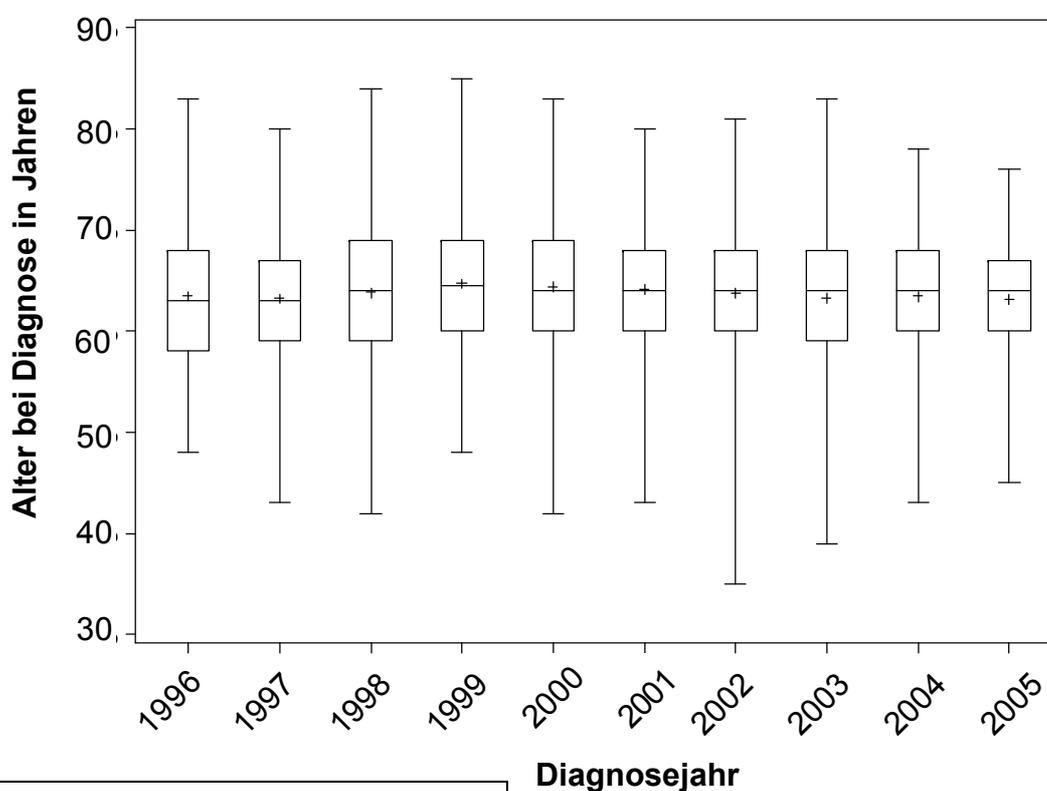
Jahr	Diagnosealter in Jahren						Σ
	≤ 60		> 60 ≤ 70		> 70		
	%	(n)	%	(n)	%	(n)	% (n)
1996	36,1	(26)	45,8	(33)	18,1	(13)	100 (72)
1997	32,4	(60)	55,7	(103)	11,9	(22)	100 (185)
1998	30,7	(93)	54,1	(164)	15,2	(46)	100 (303)
1999	29,4	(117)	50,3	(200)	20,3	(81)	100 (398)
2000	25,3	(130)	55,6	(285)	19,1	(98)	100 (513)
2001	26,1	(212)	58,5	(474)	15,4	(125)	100 (811)
2002	25,1	(196)	61,0	(476)	13,9	(108)	100 (780)
2003	30,7	(188)	54,7	(335)	14,6	(89)	100 (612)
2004	26,5	(215)	63,4	(515)	10,1	(82)	100 (812)
2005	29,2	(79)	64,5	(187)	8,3	(24)	100 (290)
1996-2005	27,6	(1316)	58,0	(2772)	14,4	(688)	100 (4776)

=: prozentualer Anteil

n: Anzahl absolut

Σ: Summe

Der mit 58,0 % größte Anteil der Probanden der Stichprobe gehört summiert über den gesamten Untersuchungszeitraum zur Altersgruppe über 60 bis einschließlich 70 Jahre. Die Altersgruppe über 70 Jahre bildet den kleinsten Anteil an der Stichprobe von 4.776 Patienten. Etwas weniger als ein Drittel der Patienten (27,6 %) des untersuchten Kollektivs gehört bei Diagnose der jüngsten Altersgruppe bis einschließlich 60 Jahre an. Der prozentuale Anteil der Patienten die der jüngsten Altersgruppe bis 60 Jahre angehören und der Anteil der ältesten Gruppe über 70 Jahre, scheint im Verlauf tendenziell abnehmend zu sein. Der prozentuale Anteil der mittleren Altersgruppe (älter als 60 bis einschließlich 70 Jahre), steigt hingegen leicht.



Legende:
 Box reicht vom 25 % bis zum 75 % Quantil
 +: arithmetisches Mittel
 Quantil in der Box: Median
 Whisker umschließen gesamten Range

Abbildung 1: Alter der Probanden bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms in den einzelnen Jahren des Untersuchungszeitraumes

Abbildung 1 veranschaulicht die Altersstruktur der Patientenstichproben in den einzelnen Jahren. Die ähnlichen Höhen der Boxen und deren gleich bleibende Lage im Diagramm zeigen, dass sich jeweils 50% der Daten auf über die Jahre gleich bleibende Altersbereiche verteilen. Der größte Unterschied bei den Altersminima besteht mit einer Differenz von 13 Jahren zwischen den Jahren 1996 und 2002. Das Altersmaximum differiert um maximal 9 Jahre.

Der Jonckheere-Terpstra Test ergibt für den Parameter „Alter bei Diagnose“ einen p-Wert von 0,057, der über dem festgelegten Signifikanzniveau von 5 % liegt. Das bedeutet, dass innerhalb der untersuchten 10 Jahre kein deutlicher Trend zu Zu- oder Abnahme des Alters in der Patientenstichprobe bei PC-Erstdiagnose existiert. Das Alter ist von allen Probanden bekannt und in die Studie eingeflossen.

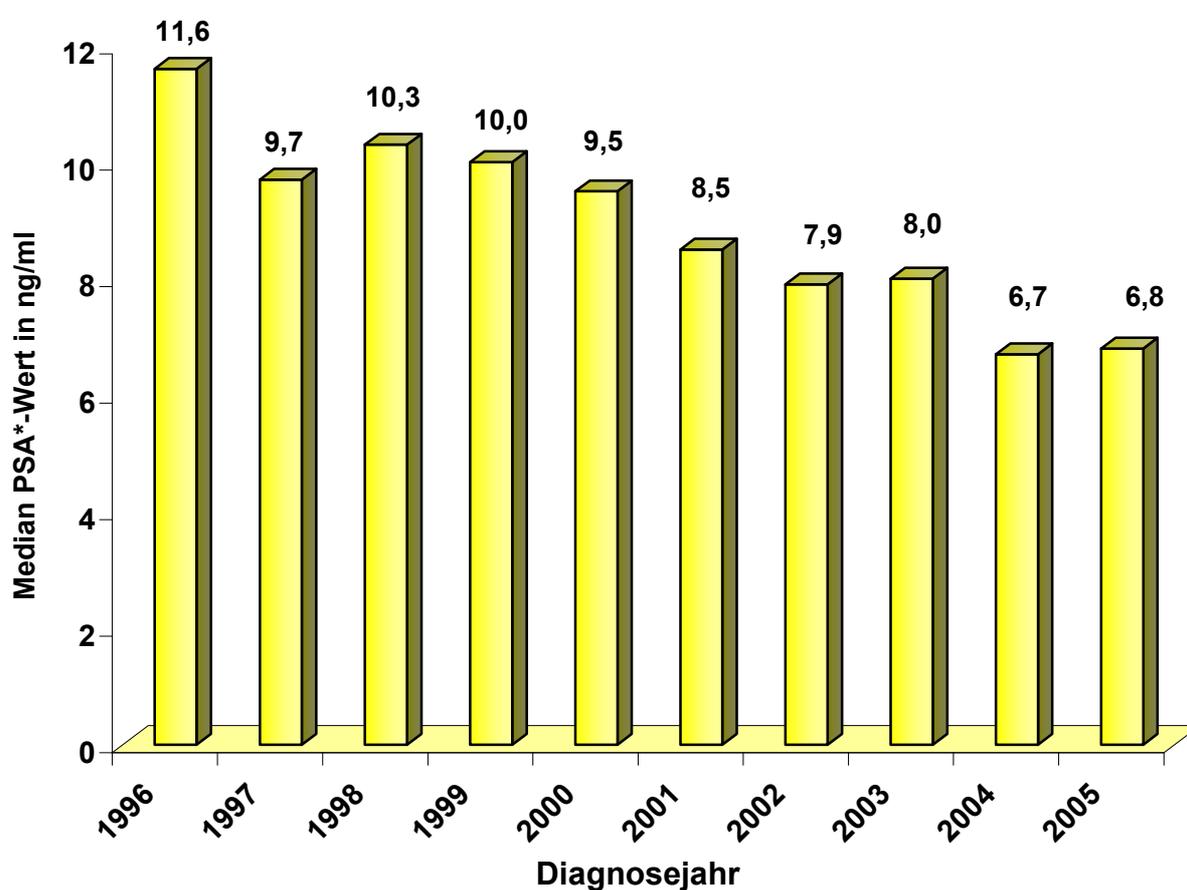
3.1.2 PSA-Wert bei Diagnose

Tabelle 4: PSA*-Wert in ng/ml bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms in den einzelnen Jahren des Untersuchungszeitraumes und im gesamten Untersuchungszeitraum 1996-2005

Jahr	PSA*-Wert in ng/ml				Anzahl Patienten
	Arithmetisches Mittel	Standard Abweichung	Median	Minimum, Maximum	
1996	14,3	11,1	11,6	2,3 - 67,6	72
1997	18,9	42,8	9,7	0,2 - 538,0	185
1998	21,5	35,9	10,3	0,5 - 345,0	303
1999	15,3	16,9	10,0	0,4 - 138,0	398
2000	17,2	55,8	9,5	0,2 - 1143,0	513
2001	12,9	18,1	8,5	0,3 - 310,0	811
2002	13,4	44,8	7,9	0,1 - 1143,7	780
2003	15,6	59,0	8,0	0,2 - 905,0	612
2004	9,5	12,0	6,7	0,9 - 206,0	812
2005	9,8	10,7	6,8	0,1 - 99,0	290
1996-2005	14,2	37,2	8,2	0,1- 1143,7	4776

* Prostataspezifisches Antigen

Aus Tabelle 4 lässt sich ableiten, dass im 10 Jahre umfassenden Untersuchungszeitraum der Median des PSA-Wertes tendenziell sinkt. Auch der arithmetische Mittelwert zeigt im Verlauf eine Tendenz zu niedrigeren Werten. Allerdings zeigen sich Schwankungen in den Jahren, in denen sehr hohe Maximalwerte vorkommen (2000, 2002 und 2003). Die Verteilung der Werte um den Mittelwert ist in den einzelnen Jahren unterschiedlich, wie die Standardabweichung zeigt. Auch hierfür sind die hohen Maximalwerte der Jahre 2000, 2002 und 2003 ausschlaggebend. Der Vergleich der Patientenstichproben der einzelnen Jahre des Untersuchungszeitraumes ergibt eine deutliche Tendenz zu niedrigeren PSA-Median-Werten und arithmetischen Mittelwerten.



* Prostataspezifisches Antigen

Abbildung 2: Median des PSA*-Wert in ng/ml in den einzelnen Jahren des Untersuchungszeitraumes

Abbildung 2 veranschaulicht den in den 10 Jahren des Untersuchungszeitraumes deutlich sinkenden Median des PSA-Wertes. Im letzten Jahr des Untersuchungszeitraumes beträgt er nur noch 6,8 ng/ml, was eine Verringerung um 41 % im Vergleich zum ersten Jahr des Untersuchungszeitraumes darstellt.

Tabelle 5: Einteilung der Serum PSA*-Werte in ng/ml bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms in niedrige (≤ 4 ng/ml), mittlere (> 4 ng/ml ≤ 10 ng/ml) und hohe Werte (> 10 ng/ml) in den einzelnen Jahren des Untersuchungszeitraumes und im gesamten Untersuchungszeitraum

Jahr	PSA*-Wert in ng/ml						Σ	
	≤ 4 %	(n)	$> 4 \leq 10$ %	(n)	> 10 %	(n)	%	(n)
1996	4,2	(3)	36,1	(26)	59,7	(43)	100	(72)
1997	9,2	(17)	43,8	(81)	47,0	(87)	100	(185)
1998	9,6	(29)	37,0	(112)	53,5	(162)	100	(303)
1999	8,8	(35)	42,2	(168)	50,0	(195)	100	(398)
2000	9,4	(48)	44,1	(226)	46,6	(239)	100	(513)
2001	8,5	(69)	51,4	(417)	40,1	(325)	100	(811)
2002	8,9	(69)	54,7	(427)	36,4	(284)	100	(780)
2003	7,7	(47)	57,8	(354)	37,6	(211)	100	(612)
2004	10,6	(86)	63,4	(515)	26,0	(211)	100	(812)
2005	11,4	(33)	61,7	(179)	26,9	(78)	100	(290)
1996-2005	9,1	(436)	52,5	(2505)	38,4	(1835)	100	(4776)

* Prostataspezifisches Antigen

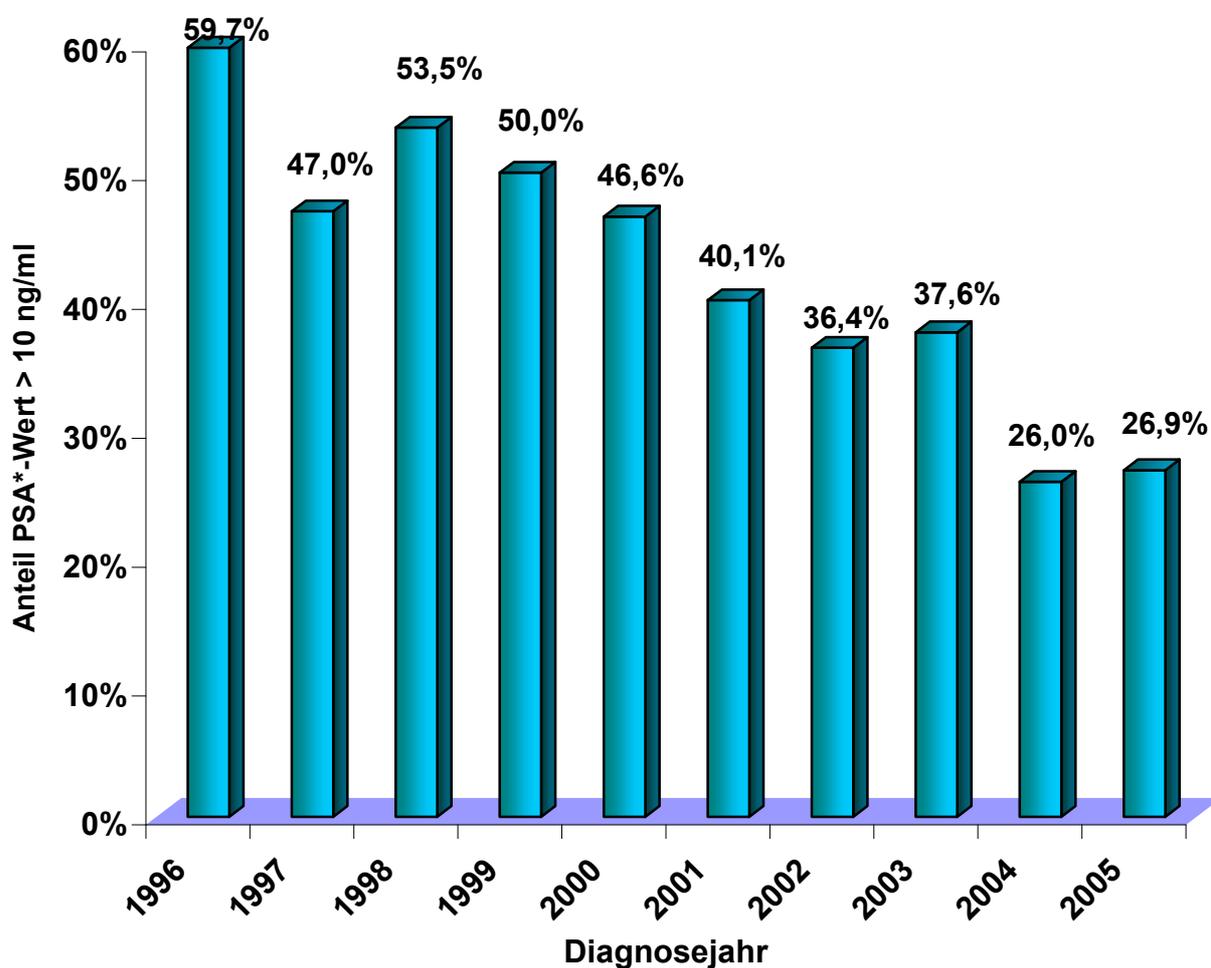
%: prozentualer Anteil

n: Anzahl absolut

Σ : Summe

Insgesamt lag der Grossteil der PSA-Werte bei Diagnose im Bereich über 4 ng/ml bis einschließlich 10 ng/ml. Der größte Anteil der Diagnosen wurde somit bei PSA-Werten im so genannten Graubereich (> 4 ng/ml ≤ 10 ng/ml) gestellt. Im zeitlichen Verlauf steigt der Anteil dieser Gruppe an den Gesamtdiagnosen mit Ausnahme der Jahre 1998 und 2005 stetig/kontinuierlich. Die Patienten mit PSA-Werten im

Normbereich haben einen Anteil von weniger als 1/10 an allen PC-Diagnosen der Jahre 1996-2005. Auch der Anteil der PSA-Werte bis einschließlich 4 ng/ml steigt innerhalb des Untersuchungszeitraums deutlich an, von 4,2 % im Jahr 1996 auf 11,4 % im Jahr 2005. Insgesamt am zweihäufigsten (38,4 %) waren hohe PSA-Werte über 10 ng/ml. Im Verlauf sinkt der Anteil von Diagnosen, bei denen hohe PSA-Werte > 10 ng/ml bestehen, von 59,7 % im Jahr 1996 auf 26,9 % im Jahr 2005. Es zeigt sich eine deutliche Tendenz zu einem steigenden Anteil von Patienten mit niedrigeren PSA-Werten bei PC-Diagnose, bei gleichzeitig sinkendem prozentualen Anteil von Diagnosen bei hohen PSA-Werten.



* Prostata-spezifisches Antigen

Abbildung 3: Der prozentuale Anteil von Patienten mit Serum PSA*-Werten > 10 ng/ml bei PC-Diagnose an der Stichprobe des jeweiligen Jahres in den einzelnen Jahren des Untersuchungszeitraumes

Abbildung 3 zeigt den sinkenden Anteil von PC-Diagnosen bei denen PSA-Werte > 10 ng/ml bestehen. Mit Ausnahme der Jahre 2005, 2003, 1999 und 1998 sinkt der Anteil hoher PSA-Werte stetig. Im letzten Jahr des Untersuchungszeitraums beträgt der prozentuale Anteil 26,9 %; das ist weniger als die Hälfte des Anteils im Jahr 1996 (59,7 %).

Der Jonckheere-Terpstra Test ergibt für den Parameter „PSA-Wert bei Diagnose“ einen p-Wert von < 0.001, der unterhalb des festgelegten Signifikanzniveaus von 5 % liegt. Das bedeutet, dass innerhalb der untersuchten 10 Jahre ein deutlicher Trend zu Abnahme des PSA-Wertes bei Diagnose in der Patientenstichprobe existiert. Der PSA-Wert ist von allen Probanden bekannt und in die Studie eingeflossen.

3.2 Analyse der histopathologischen Untersuchungsergebnisse

3.2.1 Klinisches Tumorstadium

Tabelle 6: Tumorstadium bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms in den einzelnen Jahren des Untersuchungszeitraumes und im gesamten Untersuchungszeitraum

Jahr	Klinisches Tumorstadium						Σ	
	T 1c		T 2		T 3			
	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)
1996	9,9	(7)	90,1	(64)	0,0	(0)	100	(71)
1997	14,3	(25)	84,0	(147)	1,7	(3)	100	(175)
1998	24,4	(71)	73,2	(213)	2,4	(7)	100	(291)
1999	28,9	(110)	69,3	(264)	1,8	(7)	100	(381)
2000	24,2	(120)	73,7	(365)	2,1	(10)	100	(495)
2001	29,9	(234)	67,3	(526)	2,8	(22)	100	(782)
2002	34,3	(267)	62,6	(487)	3,1	(24)	100	(778)
2003	36,9	(223)	57,5	(347)	5,6	(34)	100	(604)
2004	46,4	(373)	53,4	(429)	0,2	(2)	100	(804)
2005	52,6	(152)	46,7	(135)	0,7	(2)	100	(289)
1996-2005	34,0	(1592)	63,7	(2977)	2,3	(111)	100	(4670)

T: Tumorstadium

%: prozentualer Anteil

n: Anzahl absolut

Σ : Summe

Es zeigt sich im Verlauf des Untersuchungszeitraumes eine Zunahme des Anteils von im Stadium T1c diagnostizierten Tumoren an allen Diagnosen. In der Summe machen diese etwa ein Drittel aller Diagnosen aus (34,0 %). Prozentual nimmt im Laufe der Jahre die Häufigkeit des Stadiums T2 ab. Summiert über alle Jahre des Studienzeitraumes kommt dieses Stadium mit 63,7 % aber am häufigsten vor. Der Anteil von Diagnosen im Stadium T2 beträgt im Jahr 2005 mit 46,7 % nur noch etwas mehr als die Hälfte des Wertes des Jahres 1996 (90,1 %). Mit Ausnahme des Jahres 2000 ist diese Abnahme stetig. Der Anteil der im Stadium T3

diagnostizierten Tumoren ist in der Stichprobe insgesamt niedrig (2,3 %). Es zeigt sich innerhalb des Untersuchungszeitraumes keine klare Tendenz zu einer Zu- oder Abnahme des Anteils der Diagnosen in diesem Stadium.

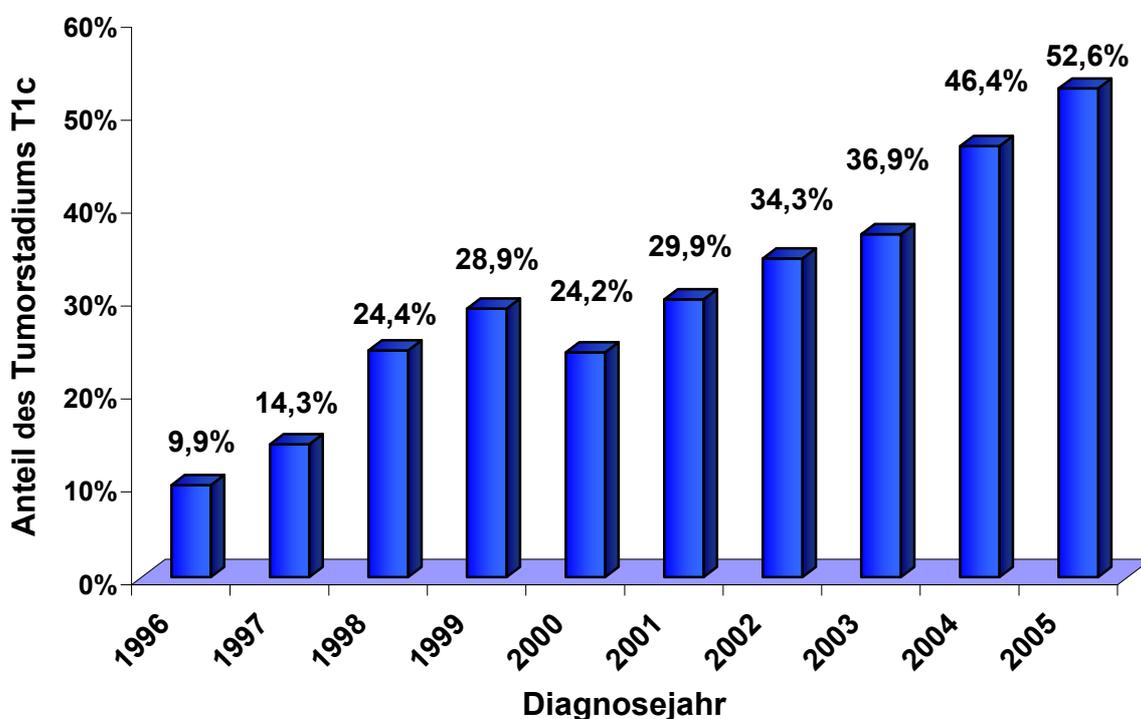


Abbildung 4: Der prozentuale Anteil des Tumorstadiums T1c an allen Diagnosen des jeweiligen Jahres in den einzelnen Jahren des Untersuchungszeitraumes

Abbildung 4 zeigt einen steigenden Anteil von im Stadium T1c diagnostizierten Tumoren an allen Diagnosen der einzelnen Jahre des Untersuchungszeitraumes. Mit Ausnahme des Jahres 2000 steigt der Anteil dieses Tumorstadiums stetig an. Im letzten Jahr des Untersuchungszeitraums ist dessen prozentualer Anteil (52,6 %) mehr als 5-mal so hoch wie im Jahr 1996 (9,9 %).

Der Jonckheere-Terpstra Test ergibt für den Parameter „Klinisches Tumorstadium“ einen p-Wert von < 0.001 , der unterhalb des festgelegten Signifikanzniveaus von 5 % liegt. Das bedeutet, dass innerhalb der untersuchten 10 Jahre ein deutlicher Trend zu niedrigeren klinischen T-Stadien bei Diagnose in der Patientenstichprobe

existiert. Der Parameter „klinisches Tumorstadium“ ist von 4.670 (97,8 %) Probanden bekannt und in die Studie eingeflossen.

3.2.2 Gleason-Score

Tabelle 7: Gleason-Score bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms im gesamten Untersuchungszeitraum und in den einzelnen Jahren des Untersuchungszeitraumes unterteilt in 3 Gruppen: Werte bis einschließlich 6, Gleason-Score gleich 7 und Werte größer oder gleich 8

Jahr	Gleason-Score			Σ	
	≤ 6 % (n)	$= 7$ % (n)	≥ 8 % (n)	%	(n)
1996	76,5 (13)	23,5 (4)	0,0 (0)	100	(17)
1997	58,3 (28)	37,5 (18)	4,2 (2)	100	(48)
1998	61,0 (75)	25,2 (31)	13,8 (17)	100	(123)
1999	68,4 (143)	20,1 (42)	11,5 (24)	100	(209)
2000	67,6 (204)	25,2 (76)	7,3 (22)	100	(302)
2001	69,4 (412)	22,4 (133)	8,3 (49)	100	(594)
2002	64,0 (445)	27,8 (193)	8,2 (57)	100	(695)
2003	64,6 (371)	27,7 (159)	7,7 (44)	100	(574)
2004	65,6 (487)	27,6 (205)	6,9 (51)	100	(743)
2005	64,4 (174)	27,8 (75)	7,8 (21)	100	(270)
1996-2005	65,8 (2352)	26,2 (936)	8,0 (287)	100	(3575)

?: prozentualer Anteil

n: Anzahl absolut

Σ : Summe

Insgesamt deutlich am größten ist mit fast zwei Dritteln (65,8 %) der Anteil der Gleason-Scores bis einschließlich 6. Am zweithäufigsten (26,2 %) sind Tumordiagnosen mit Gleason-Score 7 gestellt worden. Höhere Gleason-Scores ab 8 kommen im Studienkollektiv bei weniger als jedem zwölften Tumor vor (8,0 %). In keinem der drei Bereiche sind klare Tendenzen zu Zu- oder Abnahme der jeweiligen Anteile an allen Diagnosen der einzelnen Jahre zu erkennen.

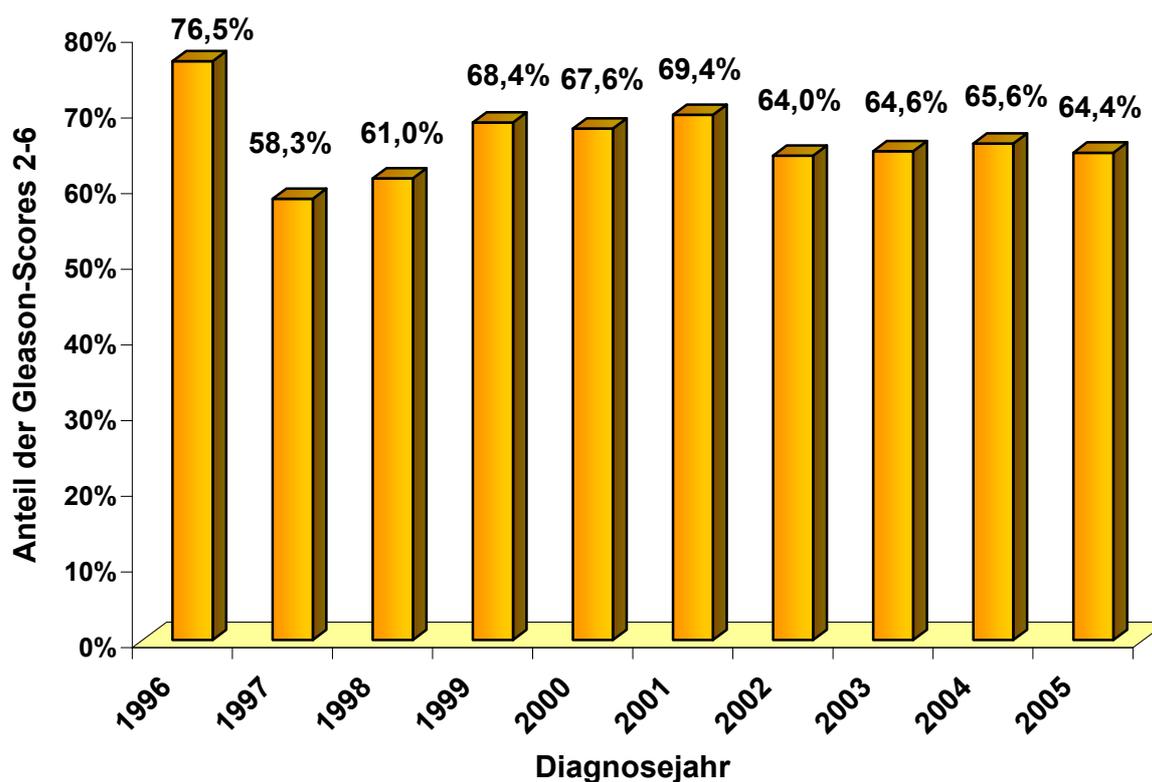


Abbildung 5: Der prozentuale Anteil als Gleason-Score ≤ 6 eingestuftter Prostatakarzinome an allen Diagnosen des jeweiligen Jahres in den einzelnen Jahren des Untersuchungszeitraumes

Abbildung 5 zeigt den Anteil der insgesamt in der vorliegenden Studie häufigsten Gleason-Scores 2-6. Im Verlauf des Untersuchungszeitraumes ist keine Tendenz zu Zu- oder Abnahme des Anteils zu erkennen.

Der Jonckheere-Terpstra Test ergibt für den Parameter „Gleason-Score“ einen p-Wert von 0,570, der über dem festgelegten Signifikanzniveau von 5 % liegt. Das bedeutet, dass es innerhalb der untersuchten 10 Jahre keinen deutlichen Trend zu niedrigeren oder höheren Gleason-Scores bei Diagnose in der Patientenstichprobe gibt. Der Parameter „Gleason-Score“ ist von 3.575 (74,9 %) Probanden bekannt und in die Studie eingeflossen.

3.2.3 Grading nach WHO

Tabelle 8: Grading nach WHO bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms in den einzelnen Jahren des Untersuchungszeitraumes und im gesamten Untersuchungszeitraum

Jahr	Grading						Σ	
	G I		G II		G III		%	(n)
	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)
1996	26,5	(18)	61,7	(42)	11,8	(8)	100	(68)
1997	31,2	(57)	55,7	(102)	13,1	(24)	100	(183)
1998	21,9	(65)	60,6	(180)	17,5	(52)	100	(297)
1999	14,9	(58)	68,7	(268)	16,4	(64)	100	(390)
2000	15,3	(77)	69,7	(350)	14,9	(75)	100	(502)
2001	10,9	(87)	75,1	(598)	13,9	(111)	100	(796)
2002	9,5	(73)	77,7	(595)	12,8	(98)	100	(766)
2003	7,1	(42)	77,6	(460)	15,4	(91)	100	(593)
2004	7,1	(54)	73,7	(560)	19,2	(146)	100	(760)
2005	6,9	(19)	73,4	(201)	19,7	(54)	100	(274)
1996-2005	11,9	(550)	72,5	(3356)	15,6	(723)	100	(4629)

G: Grading

=: prozentualer Anteil

n: Anzahl absolut

Σ : Summe

Die oben stehende Tabelle 8 zeigt im Verlauf des Untersuchungszeitraums eine Verschiebung der prozentualen Anteile zugunsten höherer Grading-Einstufungen. Der prozentuale Anteil von als Grading I klassifizierten Tumoren nimmt deutlich ab, von 26,5 % im Jahr 1996 auf 6,9 % im Jahr 2005. Das Auftreten von Tumoren mit Grading II hat im Verlauf des Beobachtungszeitraumes bis zum Jahr 2002 stetig zugenommen. Ab 2003 nimmt deren Anteil wieder ab, allerdings in geringerem Maße als die vorangegangene Zunahme erfolgt ist. Wie Abbildung 6 verdeutlicht, nimmt die Häufigkeit als Grading III eingestuft Tumoren im Untersuchungszeitraum zu. Insgesamt mit über zwei Dritteln Anteil (72,5 %) am häufigsten diagnostiziert wurden Tumoren, die als Grading II eingestuft wurden.

Am zweithäufigsten (15,6 %), jedoch über 4-mal seltener als Grading II, wurden in der Stichprobe als Grading III klassifizierte Tumoren diagnostiziert. Insgesamt deutlich am seltensten ist die Einstufung von Tumoren als Grading I erfolgt.

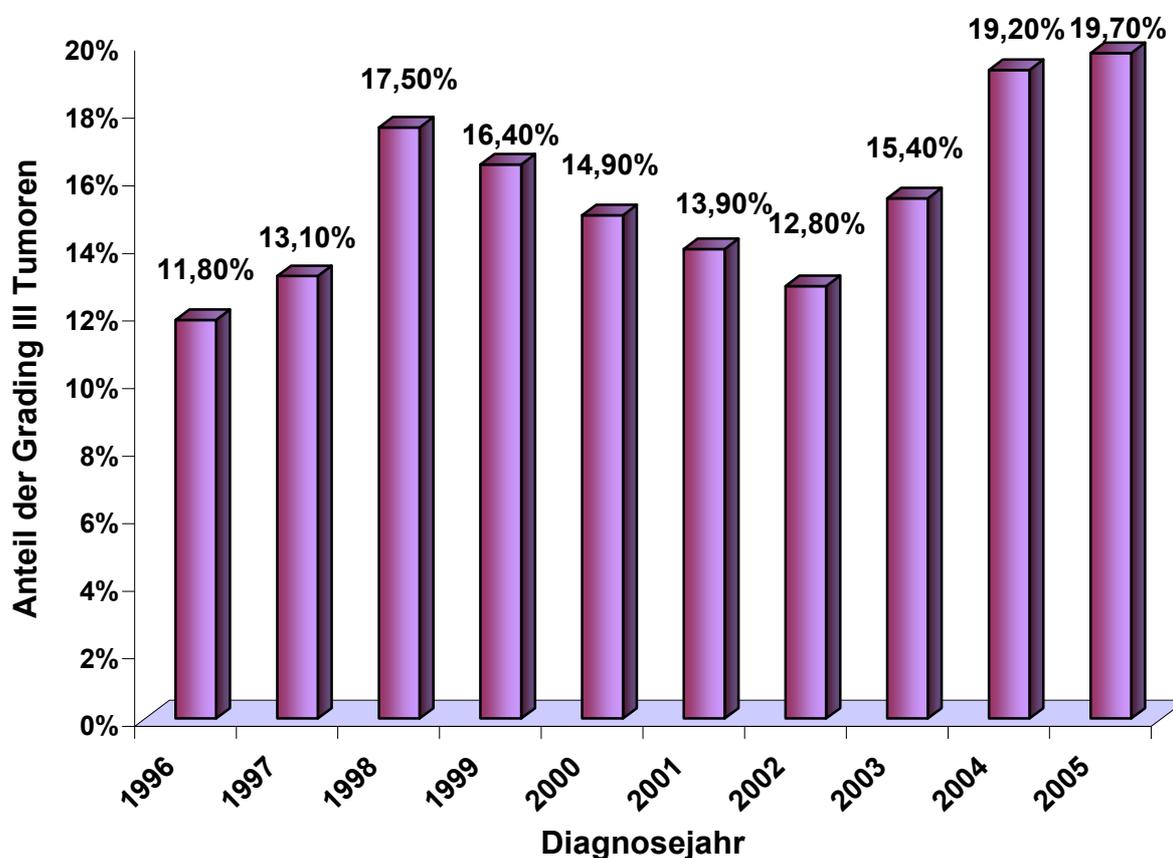


Abbildung 6: Der prozentuale Anteil von als Grading III klassifizierten Tumoren an allen Diagnosen des jeweiligen Jahres in den einzelnen Jahren des Untersuchungszeitraumes

Der Jonckheere-Terpstra Test ergibt für den Parameter „Grading nach WHO“ einen p-Wert von < 0.001 , der unterhalb des festgelegten Signifikanzniveaus von 5 % liegt. Das bedeutet, dass innerhalb der untersuchten 10 Jahre ein deutlicher Trend zu niedrigeren Grading-Werten nach WHO bei Diagnose in der Patientenstichprobe existiert. Der Parameter „Grading nach WHO“ ist von 4.629 (96,9 %) Probanden bekannt und in die Studie eingeflossen.

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Veränderung der klinischen und pathohistologischen Parameter bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms (PC) in den Jahren 1996–2005 anhand von deutschlandweit erhobenen Daten von 4.776 Patienten zu analysieren.

Für den Parameter PSA-Wert bei Diagnose lassen sich aus der vorliegenden Studie folgende Feststellungen ableiten: Im untersuchten Kollektiv zeigte sich im Verlauf des Untersuchungszeitraumes ein deutlicher Trend zu niedrigeren PSA-Werten bei Diagnose. Der Median der PSA-Werte betrug im Jahr 1996 11,6 ng/ml. Am Ende des Untersuchungszeitraumes, im Jahr 2005, lag der Median bei 6,8 ng/ml. Der Anteil von Prostatakarzinom-Diagnosen, die im normwertigen PSA-Bereich ≤ 4 ng/ml gestellt wurden, sowie der Anteil der Diagnosen im Graubereich ($> 4 \leq 10$ ng/ml), stiegen. Im Jahr 1996 wurden 36,1 % der Diagnosen im PSA-Graubereich gestellt, 2005 waren es 61,7 %. Der Anteil hoher PSA-Werte über 10 ng/ml nahm im Laufe des Untersuchungszeitraumes von 59,7 % auf 26,9 % ab.

In der Literatur existieren vielfältige Hinweise auf einen Trend zu niedrigeren PSA-Werten bei PC-Diagnose, von denen im Folgenden drei genannt werden.

Cooperberg et al. (2003) [8] beschrieben einen statistisch signifikanten Trend zur Zunahme des Anteils niedriger PSA-Werte ≤ 10 ng/ml und einen signifikanten Trend zur Abnahme des Anteils hoher PSA-Werte > 10 ng/ml ($p < 0,0001$) bei PC-Diagnose. Dieses Ergebnis basiert auf der Analyse von Daten von 6.260 US-amerikanischen PC-Patienten der CaPSURE Datenbank (Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor). Die Parameter PSA-Wert, Gleason-Score und T-Stadium bei PC-Diagnose im Zeitraum 1989–2002 diagnostizierter Prostatakarzinome wurden mittels Chi-Quadrat-Test statistisch ausgewertet. Die von Cooperberg et al. beschriebene Zunahme des Anteils von PSA-Werten ≤ 10 ng/ml an den PC-Erst Diagnosen ist hauptsächlich durch eine Zunahme der Diagnosen bei PSA-Werten im Graubereich ($> 4 \leq 10$ ng/ml) bedingt.

Im ersten Viertel des Untersuchungszeitraumes (1989-1992) hatten diese einen Anteil von 37,2 % an allen Diagnosen, im letzten Viertel (2000-2002) einen Anteil

von 63,2 %. In der Untergruppe PSA-Werte ≤ 4 ng/ml ließ sich im von Cooperberg et al. [8] untersuchten Kollektiv im Gegensatz zu dem der vorliegenden Studie kein Trend nachweisen. Der Anteil von PC-Diagnosen bei normwertigem PSA schwankte in dem US-amerikanischen Kollektiv zwischen 8,4 % und 20,3 %. Damit lag er im Mittel höher als in der vorliegenden Studie. In der vorliegenden Studie lag der Anteil von Diagnosen bei normwertigem PSA-Wert im letzten Jahr des Untersuchungszeitraumes bei 11,4 %. Dass der Anteil von PC-Diagnosen bei PSA-Werten ≤ 4 ng/ml im US-amerikanischen Kollektiv größer ist, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit an dem in den USA üblichen Screening mittels PSA-Wert-Bestimmung.

Die Ergebnisse einer 1.059 US-amerikanische Patienten umfassenden Studie zur Untersuchung der klinischen Parameter des Prostatakarzinoms wurden 2002 von Ung et al. [32] veröffentlicht. Bei allen Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurde in den Jahren 1989–2000 aufgrund eines Prostatakarzinoms eine radikale Prostatektomie durchgeführt. Die Auswertung der Daten mittels Chi-Quadrat-Test ergab einen signifikanten Trend zu niedrigeren PSA-Werten bei Diagnose ($p < 0,0001$). PC-Diagnosen im Graubereich ($> 4 \leq 10$ ng/ml) nahmen von 50,2 % im ersten Drittel des Untersuchungszeitraumes auf 69,4 % im letzten Drittel zu. Der Anteil von Diagnosen bei hohen PSA-Werten > 10 ng/ml nahm gleichzeitig von 37,7 % auf 11,5 % ab. Dies entspricht etwa den Ergebnissen der vorliegenden Studie, die ebenfalls eine starke Abnahme des Anteils von Diagnosen bei hohen PSA-Werten, bei einer gleichzeitigen Zunahme von Diagnosen im Graubereich ergab. Der Vergleich der Arbeit von Ung et al. [32] mit der vorliegenden Studie wird durch die unterschiedlichen Nationalitäten der Kollektive erschwert. Es bestehen zudem Unterschiede in der Selektion der Patienten. Bei allen Probanden der Studie von Ung et al. [32] wurde eine radikale Prostatektomie als Therapie des Prostatakarzinoms durchgeführt. Den Patienten der vorliegenden Studie ist gemeinsam, dass ein PC mittels Stanzbiopsie diagnostiziert wurde. Ung et al. [32] vermuten, dass die Einführung des PSA-Screenings vor Beginn des Untersuchungszeitraumes den festgestellten Trend erklärt. Ung et al. wiesen auch einen Trend zu einem niedrigeren Patientenalter bei Operation und zu niedrigeren TNM-Stadien nach, auf die in den entsprechenden Abschnitten eingegangen wird.

Jani et al. [18] (2001) führten eine retrospektive Studie mit Daten von 6.790 US-amerikanischen PC-Patienten durch. Diese hatte zum Ziel, die Veränderung der klinischen Parameter PSA-Wert, TNM-Stadium und Grading in den Jahren 1988 – 1997 zu ermitteln. Es wurden Patienten aus unterschiedlichen Regionen der USA mit der Diagnose eines nicht-metastasierten Prostatakarzinoms in die Studie eingeschlossen. Die statistische Auswertung der Daten ergab einen signifikanten Trend zu niedrigeren PSA-Werten ($p < 0.0001$). Umgerechnet auf die einzelnen Jahre des Untersuchungszeitraums betrug diese Abnahme im untersuchten Kollektiv theoretisch 0,8 %/Jahr. In der vorliegenden Studie betrug die Abnahme umgerechnet 3,5 % des Wertes im Jahr 1996 pro Jahr. Die Ergebnisse von Jani et al. [18] sind, wie die der vorliegenden Studie, mit der Hypothese vereinbar, dass das PC zunehmend bereits bei niedrigeren PSA-Werten diagnostiziert wird. Der gleichzeitig in den beiden Kollektiven bestehende Trend zu niedrigeren T-Stadien legt einen Zusammenhang mit weniger fortgeschrittenen Prostatakarzinomen nahe. Es bestehen aber wesentliche Unterschiede zwischen der vorliegenden Studie und der von Jani et al. [18]. Es handelte sich zum Beispiel um ein US-amerikanisches Kollektiv in dem der Anteil afroamerikanischer Patienten bei 26 %, und somit über dem Bevölkerungsdurchschnitt der USA, der etwa 12 % beträgt [3], lag. Das ist relevant für die Beurteilung des Studienergebnisses, da die Parameter des PC bei Diagnose, sowie deren Veränderung im Zeitverlauf bei Weißen und Afroamerikanern unterschiedlich sind [30]. In der Studie von Jani et al. [18] war der Trend zu niedrigeren PSA-Werten bei den afroamerikanischen Patienten der Stichprobe mit umgerechnet 1,9 %/Jahr stärker ausgeprägt, als bei den weißen Probanden.

Keine der genannten Studien, inklusive der Vorliegenden, untersucht ein für die Gesamtheit der PC-Patienten des jeweiligen Landes repräsentatives Kollektiv. Aufgrund der großen Entsprechungen bei den Ergebnissen trotz sehr unterschiedlicher Kollektive und Untersuchungszeiträume, ist jedoch eine deutliche Tendenz zu niedrigeren PSA-Werten zu erkennen.

Es existieren mehrere Untersuchungen zur Häufigkeit von Prostatakarzinomen bei PSA-Werten unter 4 ng/ml bei unauffälliger DRU.

Thompson et al. [31] veröffentlichten 2004 die Ergebnisse einer prospektiven US-amerikanischen Studie. Diese hatte das Ziel, die Häufigkeit von Prostatakarzinomen bei PSA-Werten bis 4 ng/ml und unauffälliger DRU zu ermitteln. 2.950 freiwillige Teilnehmer eines experimentellen PC-Präventionsprogrammes, bei denen in den 7 Jahren der Programmteilnahme bei jährlichen Tests nie ein PSA-Wert über 4 ng/ml festgestellt wurde und die DRU immer unauffällig war, wurden in die Studie eingeschlossen. Bei diesen Patienten im Alter von 62 bis 91 Jahren wurde eine Prostatabiopsie durchgeführt und zuvor eine weitere PSA-Bestimmung. Es wurde bei 449 Patienten (14,9 %) ein PC diagnostiziert. Bei 379 (84,5 %) dieser Patienten mit PC betrug der PSA-Wert auch bei Diagnosestellung ≤ 4 ng/ml. Die Prävalenz des Prostatakarzinoms stieg in der Subgruppe mit PSA-Wert unter 4 ng/ml kontinuierlich mit steigendem PSA-Wert. Bei 6,6 % der untersuchten Männer mit PSA-Wert $\leq 0,5$ ng/ml wurde bei der Biopsie ein PC diagnostiziert. In der Subgruppe mit PSA-Werten $> 3.1 \leq 4.0$ ng/ml wurde bei 26,9 % der Probanden ein PC diagnostiziert. Auch der Anteil von Prostatakarzinomen mit hohen Gleason-Scores stieg mit der Höhe des PSA-Wertes. 15 % der festgestellten Karzinome hatten einen Gleason-Score > 7 . In dem von Thompson et al. [31] untersuchten Kollektiv bestand bei 14,9 % der Patienten mit normwertigem PSA-Wert und unauffälliger DRU ein PC. Es wurde allerdings nicht untersucht, bei wie vielen dieser Patienten eine familiäre Anamnese für PC bekannt war. Es ist deshalb möglich, dass besonders Patienten mit von PC betroffenen Verwandten zur freiwilligen Teilnahme an diesem experimentellen Präventionsprogramm bereit waren und das Ergebnis beeinflusst haben. Eine positive Familienanamnese für PC stellt einen Risikofaktor dar. Das Risiko an einem PC zu erkranken, steigt Zeegers et al. (2003) [33] zufolge mit der Anzahl betroffener Verwandter. Auch die ethnische Zugehörigkeit ist für das Risiko an PC zu erkranken bedeutend. Afroamerikanische US-Amerikaner haben laut Pienta et al. (1993) [26] ein höheres Risiko, an PC zu erkranken, als weiße US-Amerikaner. Die Studie von Thompson et al. zeigt aber, dass diese Prostatakarzinome weder durch PSA-Tests unter Berücksichtigung des üblichen Grenzwertes von 4 ng/ml, noch durch DRU erfassbar waren, was als falsch negative PSA-Tests und falsch negative DRU zu werten ist. Der quantitative Anteil dieser falsch negativen Ergebnisse kann allerdings durch das Rekrutierungsverfahren oder das Risikoprofil der Probanden beeinflusst worden sein.

Die verstärkte Teilnahme von Patienten an Untersuchungen im Rahmen des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogrammes und privat bezahlte Zusatzleistungen zur PC-Früherkennung (PSA-Wert) haben mit großer Wahrscheinlichkeit zu dem festgestellten Trend zu niedrigeren PSA-Werten beigetragen. Aufklärungskampagnen und andere Öffentlichkeitsarbeit haben das Thema Prostatakarzinom ins Bewusstsein der Bevölkerung gerückt und teilweise enttabuisiert. Dies kann zu einer größeren Bereitschaft zu urologischen Untersuchungen und Vorsorgemaßnahmen beigetragen haben. Im Jahr 1995 wurden laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes [12] 1,8 Millionen Leistungen zur Krebsfrüherkennung bei Männern mit der gesetzlichen Krankenversicherung abgerechnet. Dieser Wert stieg in den folgenden zehn Jahren erheblich. 2005 wurden 3,5 Millionen Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung bei Männern abgerechnet [12].

Veränderungen im deutschen Gesundheitssystem haben dazu geführt, dass einige individuelle Gesundheitsleistungen (IGeL) vom Patienten privat bezahlt werden müssen. Dies wird mittlerweile von den Patienten akzeptiert und kann zur gestiegenen Akzeptanz des Screenings mittels PSA-Bestimmung, die nicht Teil des Leistungskataloges der gesetzlichen Krankenkassen ist und somit privat finanziert werden muss, beitragen.

Besteht ein begründeter PC-Verdacht, wird eine Prostatabiopsie durchgeführt. Im Verlauf der letzten Jahre stieg die Anzahl der dabei entnommenen Stanzzyylinder kontinuierlich. Eine Erhöhung der Anzahl der entnommenen Gewebeproben steigert die Sensitivität der Biopsie. Dies kann zu einer früheren Diagnose bei niedrigerem PSA-Wert beitragen. Prostatakarzinome, die bei niedrigen PSA-Werten detektiert werden, haben Carter et al. (1997) [6] zufolge mit höherer Wahrscheinlichkeit ein kleines Volumen und sind besser differenziert als Tumoren, die bei hohen PSA-Werten diagnostiziert werden.

Der steigende Anteil von PC-Diagnosen bei PSA-Werten < 4 ng/ml kann nicht durch Bestimmung des Gesamt-PSA-Wertes im Blut unter Anwendung des Grenzwertes 4 ng/ml erklärt werden. Zur Beurteilung des PSA-Wertes stehen weitere Kriterien zur Verfügung. Bei mehreren vorhandenen PSA-Werten wird die Veränderung des PSA-Wertes im Zeitverlauf bewertet. Diese Anstiegsgeschwindigkeit des Gesamt-PSA-Wertes wird auch als PSA-velocity bezeichnet und in ng/ml pro Jahr erfasst. Als verdächtig gelten Zunahmen

> 0,75 ng/ml/Jahr. Eine weitere Möglichkeit der differenzierten Beurteilung des PSA-Wertes ist die Bestimmung des freien PSA im Blut. Dieser wird üblicherweise als Verhältnis von freiem PSA-Wert zu Gesamt-PSA-Wert angegeben. Quotienten < 0,15 gelten als verdächtig. Desweiteren können die PSA-density (Gesamt-PSA-Wert pro Prostatavolumen) und das Verhältnis von Gesamt-PSA-Wert zum Volumen der Transitionalzone der Prostata bestimmt werden.

Österling et al. [25] führten 1993 altersgestaffelte Grenzwerte für die Beurteilung des Gesamt-PSA-Wertes ein. Diese definieren den Cutoff, oberhalb dessen ein PC-Verdacht besteht, bei Männern im Alter bis 49 Jahre als 2,5 ng/ml. Von 50 bis 59 Jahre liegt dieser Grenzwert nach Österling et al. bei 3,5 ng/ml, von 60 bis 69 Jahren bei 4,5 ng/ml und von 70 bis 79 Jahren bei 6,5 ng/ml.

Bartsch et al. (2008) [4] verwendeten in dem als „Tirol-Studie“ bekannten Screening-Programm ab 1995 eine Kombination aus altersgestaffelten Gesamt-PSA-Grenzwerten und Anteil des freien PSA-Wertes. Sie stellten die Indikation zur Biopsie bei Männern im Alter von 40-49 Jahren bereits bei PSA-Werten ab > 1,25 ng/ml, bei Männern von 50-59 Jahren ab > 1,75 ng/ml, im Alter von 60-69 Jahren ab > 2,25 ng/ml und von 70-79 Jahren ab > 3,25 ng/ml. Auch ein Anteil des freien PSA-Wertes von < 18 % galt als unabhängige Biopsieindikation, so dass auch bei Patienten deren PSA-Wert unter den genannten Grenzwerten lag, Biopsien durchgeführt wurden.

Die differenzierten Möglichkeiten der Beurteilung des PSA-Wertes tragen zum festgestellten Trend zu niedrigeren PSA-Werten bei Erstdiagnose des PC bei.

Das Diagnosealter hat sich im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie im Zeitverlauf nicht verändert. Im Jahr 1996 betrug der arithmetische Mittelwert des Diagnosealters 63,5 Jahre, 63,2 Jahre im Jahr 2005.

Es existieren mehrere Studien, die, anders als die vorliegende Studie, auf einen Trend zu einem niedrigeren Erstdiagnosealter im Verlauf der letzten Jahre hinweisen.

Stephenson [30] veröffentlichte 2002 Ergebnisse einer epidemiologischen Studie, die zum Ziel hatte, die Veränderung der Parameter des Prostatakarzinoms bei Erstdiagnose, sowie die Inzidenz des Prostatakarzinoms im Laufe der Jahre 1973–1997 zu untersuchen. Hierfür wurden Daten von 261.464 PC-Patienten aus

den USA, bei denen im Untersuchungszeitraum ein PC diagnostiziert wurde, analysiert. Diese Daten aus der Datenbank des Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) wurden gruppiert nach Jahr der Erstdiagnose ausgewertet. Für den Parameter Alter bei Erstdiagnose zeigte Stephenson [30], dass der arithmetische Mittelwert des Alters in den Stichproben der einzelnen Jahre von knapp über 72 Jahren 1991 auf etwa 69 Jahre im Jahr 1997 sank. Bereits seit Mitte der 80er Jahre sank der Mittelwert des Erstdiagnosealters in diesem Kollektiv kontinuierlich. Als Grund für den Abfall des mittleren Diagnosealters führt Stephenson [30] die Einführung des PSA-Tests als Screeningmethode in den USA während des Untersuchungszeitraumes an. Gestützt wird diese These von den Ergebnissen von Gann et al. [11] (1995). Dessen Fall-Kontroll-Studie ergab, dass durch den Einsatz der PSA-Wert-Bestimmung als Screeningmethode Lead-Time-Gewinne von etwa 3 Jahren im Vergleich zur prä-PSA-Ära zu erwarten sind. Dies entspricht etwa der Verringerung des mittleren Erstdiagnosealters im Kollektiv von Stephenson et al. [30].

Auch Ung et al. [32] (2002) beschrieben eine statistisch signifikante Abnahme des Patientenalters bei Diagnose in den Jahren 1989-2000 in einem 1.059 PC-Patienten umfassenden US-amerikanischen Kollektiv. Bei allen Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurde eine radikale Prostatektomie als Therapie durchgeführt. Sie analysierten diverse klinische und pathologische Parameter von Patienten, bei denen in den Zeiträumen 1989–1992, 1993–1996 und 1997–2000 ein PC diagnostiziert wurde. Die Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test ergab eine statistisch signifikante Verschiebung zugunsten eines niedrigeren Patientenalters bei Diagnose ($p < 0,0001$). Der Anteil von Patienten im Alter bis einschließlich 60 Jahre nahm von 24,6 % im ersten Drittel des Untersuchungszeitraumes auf 45,5 % im letzten Drittel zu. Der Anteil über 65 Jahre alter Patienten nahm im gleichen Zeitraum von 43,0 % auf 21,3 % ab.

Adolfsson et al. [1] (2007) analysierten Daten des schwedischen National Prostate Cancer Register (NPCR) mit dem Ziel, Veränderungen wichtiger Parameter im Zeitverlauf festzustellen. Die Datenbank umfasst Informationen von 72.028 schwedischen Patienten, bei denen in den Jahren 1996–2005 ein Karzinom der

Prostata diagnostiziert wurde. Dies entspricht 97 % aller in diesem Zeitraum in Schweden diagnostizierten Prostatakarzinome. Der Untersuchungszeitraum entspricht dem der vorliegenden Studie. Der Median des Erstdiagnosealters sank in Schweden von etwa 74 Jahren im Jahr 1996 auf 70 Jahre 2005. Adolfsson et al. [1] nehmen die steigende Häufigkeit der Durchführung von PSA-Wert-Bestimmungen und Vorsorgeuntersuchungen in Schweden als Grund für das Absinken des Diagnosealters an.

Der Vergleich der vorliegenden Studie mit den Arbeiten von Stephenson [30] und Adolfsson et al. [1] zeigt, dass der Median und das arithmetische Mittel des Erstdiagnosealters im Kollektiv der vorliegenden Studie niedrig sind. Der Mittelwert des Alters im US-amerikanischen Kollektiv von Stephenson [30] betrug 1997 etwa 69 Jahre, in dem der vorliegenden Studie betrug er 63,2 Jahre. Im schwedischen Kollektiv von Adolfsson et al. [1] betrug der Median des Diagnosealters 2005 etwa 70 Jahre, in der vorliegenden Studie 64 Jahre. In Schweden gibt es wie auch in Deutschland keine generelle Empfehlung zur PSA-Wert-Bestimmung bei Gesundheitsvorsorgeuntersuchungen. Deren Anwendung variiert Adolfsson et al. [1] zufolge regional und abhängig von der Einstellung zum PSA-Screening des betreffenden Arztes.

Laut Robert Koch Institut [20] liegt das mittlere PC-Erkrankungsalter in Deutschland aktuell bei 69 Jahren und somit fast 6 Jahre über dem für das Kollektiv der vorliegenden Studie im Jahr 2005 ermittelten Wert. Gründe für das niedrige Erstdiagnosealter im Kollektiv der vorliegenden Studie könnten in der Selektion des Patientengutes liegen. Alle Diagnosen wurden aufgrund einer Stanzbiopsie der Prostata gestellt. Daten von Patienten, bei denen ein PC zum Beispiel aufgrund einer transurethralen Resektion der Prostata festgestellt wurde, sind nicht in die vorliegende Studie eingeflossen. Die transurethrale Prostataresektion ist eine Therapieoption der benignen Prostatahyperplasie. Diese Erkrankung betrifft vor allem ältere Männer. Da die Patientenrekrutierung vor allem durch urologische Kliniken und Rehabilitationseinrichtungen erfolgte, ist davon auszugehen, dass besonders Patienten, bei denen eine Therapie des Prostatakarzinoms mittels Operation oder Bestrahlung erfolgte, erfasst wurden. Ältere Patienten, bei denen zum Beispiel die Strategie des watchful waiting verfolgt wurde, oder eine alleinige Hormontherapie erfolgt ist, sind somit unterrepräsentiert.

In der vorliegenden Studie ließ sich im Verlauf des Untersuchungszeitraumes ein deutlicher Trend zu einem größeren Anteil niedrigerer T-Stadien an der Gesamtstichprobe nachweisen. Besonders der Anteil des definitionsgemäß niedrigsten mittels Biopsie diagnostizierbaren Stadiums, T1c, an allen Diagnosen nahm stark zu. Im Jahr 1996 betrug der Anteil des Stadiums T1c an allen Diagnosen des Jahres 9,9 %, 2005 betrug er 52,6 %. Der Anteil von Diagnosen im Stadium T2 nahm von 90,1 % im Jahr 1996 auf 46,7 % im Jahr 2005 ab.

Cooperberg et al. [8] veröffentlichten 2003 eine Studie, die die Zunahme des Anteils von Tumoren im klinischen Stadium T1 bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms in einem US-amerikanischen Kollektiv zeigt. In diese Studie wurden 6.260 Patienten eingeschlossen, bei denen in den Jahren 1989–2002 ein PC diagnostiziert wurde. Die Daten der Patienten mit bioptisch gesichertem PC aus den USA entstammen der CaPSURE-Datenbank (Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor). Der Vergleich der beiden Zeiträume 1989–1990 und 2001–2002 ergab eine Zunahme des Anteils des Stadiums T1 von 16,7 % auf 48,5 %. Der Anteil der Stadien T3 und T4 sank im Vergleich der genannten Zeiträume von 11,8 % auf 3,5 %. Der Trend zu niedrigeren T-Stadien im Untersuchungszeitraum erwies sich als statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Als Grund für die Zunahme des Anteils von im Stadium T1 diagnostizierten Tumoren führen Cooperberg et al. [8] neben dem Screening mittels PSA-Wert-Bestimmung auch die steigende Anzahl bei Biopsie entnommener Stanzzyylinder an.

Die bereits erwähnte Veröffentlichung von Ung et al. [32] aus dem Jahr 2002 zeigt einen Trend zu niedrigeren T-Stadien anhand eines 1.059 Patienten umfassenden US-amerikanischen Kollektives im Zeitraum 1989-2000. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen eine radikale Prostatektomie als Therapie durchgeführt wurde. Es zeigte sich im Verlauf des Untersuchungszeitraumes eine statistisch signifikante ($p < 0,0001$) Verschiebung zugunsten von niedrigeren T-Stadien und organbegrenzten Stadien ($\leq T2 N0 M0$). Der Anteil von Diagnosen im Stadium T1c (an den Stadien T1c bis T2c) nahm im Untersuchungszeitraum von 25,9 % auf 81,7 % zu. Die nachgewiesene Verschiebung zugunsten von niedrigen

T-Stadien führen Ung et al. [32] auf das PC-Screening mittels PSA-Wert-Bestimmung zurück.

Zu ähnlichen Ergebnissen wie die Autoren der bereits genannten Arbeiten kam auch Stephenson [30] (2002), der eine epidemiologische Studie mit Daten von 261.464 US-amerikanischen PC-Patienten aus den Jahren 1973-1997 veröffentlichte. Die Analyse der Daten ergab einen Rückgang des Anteils der bei Diagnosestellung bereits systemisch ausgebreiteten Karzinome von 16,2 pro 100.000 Männer im Jahr 1990 auf 6,3 pro 100.000 Männer im Jahr 1997. Gleichzeitig stellte er eine Zunahme lokal begrenzter und nur regional fortgeschrittener Karzinome fest. Als Grund für diese Entwicklung nimmt Stephenson das seit Ende der 80er Jahre in den USA übliche PSA-Screening an. Zudem führt er auch die im gleichen Zeitraum quantitative Zunahme urologischer Fachärzte in den USA und die gestiegene Anzahl durchgeführter transurethraler Resektionen der Prostata als mögliche Einflussfaktoren auf die Parameter des Prostatakarzinoms bei Erstdiagnose an.

Im Jahr 2007 zeigten Adolfsson et al. [1] anhand der Analyse der Daten von 72.028 schwedischen Patienten, einen Trend zu niedrigeren T-Stadien bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms. Der Anteil von Tumoren im Stadium T1c in diesem Kollektiv nahm von 9 % im Jahr 1996 auf 40 % im Jahr 2005 zu. Das Ergebnis dieser europäischen Studie ist besonders interessant, da es in Schweden, wie auch in Deutschland keine allgemeine Empfehlung zur Durchführung von PSA-Screenings gibt. Der Untersuchungszeitraum entspricht zudem genau dem der vorliegenden Studie (1996–2005). Als ursächlich für die Verschiebung zugunsten niedrigerer T-Stadien sahen die Autoren der schwedischen Studie häufigere Durchführung von PC-Diagnostik und vor allem die trotz fehlender offizieller Empfehlung zunehmende Anwendung von PSA-Wert-Bestimmungen als Screeningmethode.

Die Verschiebung zugunsten niedrigerer T-Stadien entstand in der vorliegenden Studie hauptsächlich durch einen steigenden Anteil von Diagnosen im Stadium T1c. Tumoren, die früher gänzlich unentdeckt geblieben, oder erst in späteren Stadien manifest geworden wären, wurden in niedrigen T-Stadien diagnostiziert. Die Bestimmung des PSA-Wertes als Screeninguntersuchung oder bei

begründetem PC-Verdacht ist eine mögliche Erklärung für den beschriebenen Trend. Ein weiterer Grund für diese Entwicklung ist die in den letzten Jahren tendenziell gestiegene Anzahl bei Biopsie entnommener Gewebeproben. Auch sehr kleine Prostatakarzinome können dadurch mit größerer Wahrscheinlichkeit erfasst werden.

Grundsätzlich muss auch die in den letzten Jahren gestiegene Teilnahme der anspruchsberechtigten Männer an der gesetzlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchung [12] als potentieller Grund für den Trend zu niedrigeren T-Stadien gesehen werden.

Der in der vorliegenden Studie festgestellte deutliche Trend zu niedrigeren PSA-Werten bei Diagnose und der deutliche Trend zu niedrigeren klinischen T-Stadien im Zeitverlauf lassen darauf schließen, dass die Diagnose PC im untersuchten Kollektiv zu einem immer früheren Zeitpunkt in der Tumorentwicklung gestellt wurde. Diese Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen für die histologischen Ergebnisse einen Trend zu besser differenzierten Tumoren erwarten. In der vorliegenden Studie zeigte sich jedoch im Verlauf des Untersuchungszeitraumes kein deutlicher Trend zu einer Verschiebung der prozentualen Anteile zu Gunsten höherer oder niedriger Gleason-Scores.

Ung et al. [32] (2002) konnten im Verlauf der Jahre 1989-2000 keinen statistisch signifikanten Trend ($p=0,15$) zu höheren oder niedrigeren Biopsie-Gleason-Scores feststellen. Sie analysierten präoperative Parameter von im Zeitraum 1989-2000 diagnostizierten Prostatakarzinomen. Die Daten stammen von 1.059 Patienten, bei denen eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde.

In der Literatur existieren vielfältige Veröffentlichungen, die, anders als die vorliegende Studie und die Arbeit von Ung et al. [32] einen Trend zu höheren Gleason-Scores im Verlauf der letzten Jahre zeigen.

Cooperberg et al. [8] beschrieben 2003 einen statistisch signifikanten Trend zu höheren Biopsie-Gleason-Scores. In ihrer bereits erwähnten Studie analysierten sie Daten der CaPSURE Datenbank von 6.260 US-amerikanischen Patienten, bei denen in den Jahren 1989–2002 ein PC diagnostiziert wurde. Der statistisch signifikante Trend zu höheren Biopsie-Gleason-Scores ($p = 0,003$) innerhalb dieses Kollektivs kam hauptsächlich durch eine Abnahme des Anteils der

Gleason-Scores 2–4 (von 33,3 % auf 1,6 %) und eine gleichzeitige Zunahme des Anteils der Scores 5–7 (von 57,0 % auf 89,6 %) zustande. Der Anteil der Gleason-Scores 8–10 schwankte im Verlauf des Untersuchungszeitraums, es ließ sich aber kein deutlicher Trend nachweisen.

Adolfsson et al. [1] (2007) analysierten Biopsie-Daten von 72.028 Patienten, bei denen im Zeitraum 1996-2005 in Schweden die Diagnose Prostatakarzinom gestellt wurde. Dies entspricht 97 % aller in diesem Zeitraum diagnostizierten Prostatakarzinome. Dabei zeigte sich eine deutliche Abnahme der Gleason-Scores 2-4 von 10,4 % auf 2,6 % und eine Zunahme der Scores 5-6 von 58,0 % auf 66,3 %. Auch der Anteil des Gleason-Scores 7 nahm im Verlauf des Untersuchungszeitraumes zu. Der Anteil der Scores 8-10 blieb hingegen fast unverändert.

Eine Veränderung der pathohistologischen Eigenschaften des Prostatakarzinoms bei Erstdiagnose im Laufe der vergangenen Jahre als Ursache für den vielfach beschriebenen Trend zu höheren Gleason-Scores ist sehr unwahrscheinlich [1], [8]. Adolfsson et al. [1] und Cooperberg et al. [8] schlagen als Erklärung für die Ergebnisse ihrer Studien einen Wandel der Beurteilungspraxis der Pathologen im Verlauf auf der letzten zwei Jahrzehnte vor.

Die Vielzahl der Veröffentlichungen, die sowohl einen Trend zu niedrigeren T-Stadien als auch zu höheren Gleason-Scores zeigen, veranlassten Smith et al. [27] (2002), die Beurteilungspraxis von Pathologen zu untersuchen. Auf das urologische Fachgebiet spezialisierte Pathologen führten am University of Virginia Health Sciences Center eine Wiederbeurteilung von aus den Jahren 1989–1991 sowie 1998-2000 stammenden PC-Biopsie-Präparaten durch. Um Unterschiede in der Einschätzung der Präparate zwischen verschiedenen Pathologen (Interbeurteilervariabilität) auszuschließen, wurde die zweite Begutachtung durch genau die Untersucher durchgeführt, die auch die erste Einschätzung des Gleason-Scores vorgenommen hatte. Die Wiederbeurteilung von 23 Biopsiepräparaten aus den Jahren 1989-1991 ergab in 35 % der Fälle einen höheren Gleason-Score als bei der ersten Beurteilung, in nur 9 % der Fälle eine niedrigere Einstufung. Die Neueinstufung der 32 Präparate aus den Jahren 1998-

2000 ergab in 9 % der Fälle einen höheren Gleason-Score, in 22 % eine niedrigere Einstufung. Der Fisher's Exact Test ergab, dass die Ergebnisse der Neueinstufung der Gleason-Scores aus dem früheren Zeitraum (1989-1991) eine statistisch signifikante Veränderung darstellt ($p < 0.005$). Die veränderte Einstufung der Gleason-Scores der Präparate aus den Jahren 1998-2000 hingegen waren nicht signifikant.

Dies ist ein Hinweis darauf, dass eine gerichtete Veränderung der pathologischen Beurteilungspraxis seit den frühen 90er Jahren stattgefunden hat. In jüngerer Zeit scheinen für die gleichen Präparate tendenziell höhere Gleason-Scores vergeben zu werden, als vor zehn Jahren.

Auch Ghani et al. [13] (2005) veröffentlichten im Jahr 2005 die Ergebnisse einer Wiederbeurteilung von 50 PC-Gewebeproben im Rahmen einer Studie. Ein urologisch spezialisierter Pathologe schätzte die Gleason-Scores von 50 Biopsie-, TURP- und Prostatektomiepräparaten ein, ohne Kenntnis der bisherigen Werte. 25 der Präparate wurden ursprünglich mit Gleason-Scores im Bereich 2-4 bewertet. Alle ehemals im Zeitraum 1991-2001 als Gleason-Scores 2-4 eingeschätzten Präparate wurden bei der Neubewertung höher, als Gleason-Scores 5-7 eingestuft.

Ein Auslöser für die in der Literatur mehrfach beschriebene Tendenz zur Vergabe höherer Gleason-Scores können die vielzähligen Veröffentlichungen gewesen sein, die eine schlechte Übereinstimmung von Biopsie-Gleason-Scores mit anhand von Prostatektomiepräparaten bestimmten Gleason-Scores zeigen.

Stav et al. [29] zeigten 2007, dass die pathohistologische Beurteilung von Prostatektomiepräparaten häufig höhere Gleason-Scores ergibt, als der pathohistologische Befund des durch Biopsie gewonnenen Gewebes des selben Organes. Daten von 293 PC-Patienten, bei denen in den Jahren 1992–2002 in Tel Aviv eine Prostatektomie durchgeführt wurde, wurden ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass der Biopsie-Gleason-Score in 51 % der Fälle mit dem Prostatektomie Gleason-Score übereinstimmte; 41 % der Biopsie-Gleason-Scores erwiesen sich nach Kenntnis des Prostatektomie-Ergebnisses als zu niedrig. Bei aus Biopsiepräparaten ermittelten niedrigen Gleason-Scores bis einschließlich 4 ergab

die Begutachtung des Prostatektomieresektates in nur 6 % der Fälle ein mit dem Biopsie-Wert übereinstimmendes Ergebnis.

Die häufig große Diskrepanz zwischen niedrigen Biopsie-Gleason-Scores und der Histologie des Prostatektomiepräparates veranlasste im Jahr 2000 Epstein et al. [9] in ihrer Veröffentlichung zu empfehlen, die Gleason-Scores 2–4 bei Beurteilung von Biopsiepräparaten wegen der niedrigen Übereinstimmung mit den tatsächlichen histologischen Verhältnissen, gar nicht zu vergeben.

Miyake et al. [23] zeigten 2007, dass eine höhere Anzahl entnommener Biopsiestanzen die Häufigkeit der Übereinstimmung des Biopsie-Gleason-Scores mit dem pathologischen Befund des Prostatektomiepräparates erhöht. Auch mit steigender Anteil von Gewebezylindern, die PC-Gewebe enthalten, steigt die Häufigkeit der Übereinstimmung Miyake et al. [23] zufolge. Dies untersuchten sie anhand von 225 Patienten, bei denen in Japan aufgrund eines mittels Biopsie diagnostizierten Prostatakarzinomes eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde. Die Übereinstimmung des Biopsie-Gleason-Scores mit dem des Prostatektomiepräparates war in der Patientengruppe, bei der mindestens 10 Stanzbiopsien entnommen wurden mit 69,5 % größer, als bei den aus 9 oder weniger Stanzen ermittelten Gleason-Scores. Wurden nur bis zu 9 Gewebeproben entnommen, bestand nur in 53,3 % eine Übereinstimmung. Der Gleason-Score nach Prostatektomie war in 38,3 % der Fälle höher als der Biopsie-Wert, wenn bis zu 9 Stanzen entnommen wurden. Wurden 10 oder mehr Gewebeproben entnommen, ergab sich in nur 21,2 % ein höherer Wert.

Dass in der vorliegenden Studie, wie auch in der Arbeit von Ung et al. [32], kein deutlicher Trend zu niedrigeren oder höheren Gleason-Scores im Zeitverlauf nachgewiesen wurde, kann durch eine Überlagerung von zwei entgegengesetzten Trends erklärt werden. Eine Verbesserung der Tumordifferenzierung im Zeitverlauf aufgrund einer früheren Diagnosestellung ist eventuell wegen einer Veränderung der Beurteilungspraxis und der Entnahme einer größeren Anzahl von Biopsiestanzen nicht nachweisbar.

Die Einschätzung der Tumordifferenzierung mittels Biopsie-Gleason-Score wurde in den vergangenen Jahren viel diskutiert. Veränderungen in der Beurteilungspraxis, die Interbeurteilervariabilität, sowie die Häufigkeit der

Übereinstimmung von Biopsie- und Prostatektomie-Gleason-Score wurden vielfach untersucht. Der Gleason-Score hat große Relevanz für therapeutische Entscheidungen, als prognostischer Marker und im Rahmen von PC-Studien.

Im Jahr 2005 wurde von der International Society of Urological Pathology ein verändertes System zur Einstufung des Gleason-Score vorgeschlagen [15]. Es gibt Hinweise auf eine Verbesserung der Übereinstimmung von Biopsie- und Prostatektomie-Gleason-Score, sowie eine Verringerung der Interbeurteiler-variabilität bei Anwendung des veränderten Gleason-Systems [14], [22]. Die vorgeschlagenen Veränderungen sind im Rahmen künftiger Studien zu berücksichtigen.

In der Stichprobe der vorliegenden Studie zeigte sich innerhalb des Untersuchungszeitraumes ein deutlicher Trend zu höheren Werten des Parameters Grading nach WHO. Der Anteil schlecht differenzierter Tumoren (GIII), nahm im Lauf der Jahre 1996-2005 von 11,8 % auf 19,7 % zu. Der Anteil gut differenzierter Tumoren (GI) nahm von 26,5 % auf 6,9 % ab. Dieses Ergebnis scheint angesichts des im Laufe des Untersuchungszeitraumes steigenden Anteils niedriger PSA-Werte bei PC-Erstdiagnose und niedrigerer klinischer Tumorstadien zunächst schwer mit den übrigen Ergebnissen vereinbar.

Es existieren kaum aktuelle Studien, die das Grading in Form der dreistufigen WHO-Klassifikation erfassen und Trends im Zeitverlauf untersuchen. Seit den 80er Jahren setzte sich zunehmend der Gleason-Score als histopathologischer Parameter durch, der heute international üblicher ist, als die ältere dreistufige Einteilung.

Stephenson [30] zeigte 2002 in seiner bereits erwähnten Veröffentlichung eine Verschiebung in Richtung schlechter differenzierter Tumoren bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms. Stephenson wertete Daten von 261.464 in der SEER Datenbank der USA erfassten PC-Patienten aus. Dabei zeigte sich im Verlauf der Jahre 1973-1997 eine starke Zunahme des Anteils nur mäßig differenzierter Tumoren von etwa 45 % im Jahr 1990 auf über 65 % 1997. Gleichzeitig sank der Anteil gut differenzierter Tumoren von etwa 25 % im Jahr 1990 auf unter 10 % 1997. Der Anteil schlecht differenzierter Tumoren sank im Zeitverlauf nur leicht.

Insgesamt fand in dem von Stephenson [30] untersuchten Kollektiv im Zeitraum 1973-1997, besonders stark ab 1987, eine Verschiebung zu schlechter differenzierter Tumoren statt. Stephenson [30] führte als Erklärung für die Zunahme mäßig differenzierter Tumoren eine Veränderung der Einschätzung des Gradings durch Pathologen an. Tumoren, die früher zu niedrig eingestuft worden wären, würden nun realistischer eingeschätzt. Das dreistufige System nach dem das Grading in der SEER Datenbank erfasst wird, entspricht allerdings nicht genau dem Grading nach WHO. Es wurden auch Bewertungen nach dem Gleason-System nach einem festen Schema in die Klassifikation gute, mäßige, schlechte Zelldifferenzierung übersetzt. Es handelt sich somit nicht bei allen Daten um direkt aus der Betrachtung des Präparates ermittelte Grading-Einschätzungen nach WHO. Wegen dieser methodischen Besonderheit und den unterschiedlichen Untersuchungszeiträumen sind die Ergebnisse nur bedingt mit denen der vorliegenden Studie vergleichbar.

Die Auswertung der SEER Datenbank ergab eine Verschiebung in Richtung schlechter differenzierter Tumoren, die höchstwahrscheinlich nicht durch eine tatsächliche Veränderung der histopathologischen Eigenschaften von Prostatakarzinomen bei Erstdiagnose erklärbar ist [30], [19]. Dies veranlasste Kondylis et al. [19] (2003), eine Studie zur Erfassung von Veränderungen der Beurteilungspraxis von Pathologen durchzuführen. Hierfür wurden 100 histologische PC-Präparate (82 Biopsie- und 18 TURP-Präparate) aus den Jahren 1975-1985 wiederbeurteilt. Bei dieser Neubewertung wurde der Differenzierungsgrad des Gewebes nach dem Gleason-System und nach dem WHO-Grading-System eingestuft. Die Wiederbeurteilung ergab signifikant höhere Werte des Grading nach WHO als die Einschätzung aus den Jahren 1975-1985. Dies kam hauptsächlich durch eine Verringerung des Anteils als gut differenziert (G1) eingestufte Tumoren zustande.

Eine weitere Erklärung für den in der vorliegenden Studie festgestellten Trend zu schlechter differenzierten Tumoren bei Erstdiagnose ist die Zunahme der Anzahl der bei Biopsie üblicherweise entnommenen Stenzen in den vergangenen Jahren. Der Effekt dieser methodischen Veränderung auf den Parameter Grading nach WHO könnte größer sein, als die Auswirkungen auf den Parameter Gleason-Score. Das Grading nach WHO wird, wie in Kapitel 2 der vorliegenden Arbeit

beschrieben, nach dem am schlechtesten differenzierten im Präparat gefundenen Zelltyp eingestuft. Eine Höherstufung erfordert also lediglich das Auffinden einer schlechter differenzierten Zellansammlung, unerheblich in welcher Quantität. Der Gleason-Score (nach der im Untersuchungszeitraum der vorliegenden Studie aktuellen Systematik) orientiert sich hingegen an den zwei quantitativ vorherrschenden Differenzierungsgraden. Eine Veränderung des Gleason-Scores erfordert somit im Gegensatz zum Grading nach WHO die Verschiebung der quantitativen Verhältnisse. Eine Erhöhung der Stanzenzahl erhöht in einem Gewebe mit geringen Anteilen mäßig oder schlecht differenzierter Zellen die Wahrscheinlichkeit, dass diese im Biopsiegewebe enthalten sind.

Zusammenfassend zeigte sich im Zeitverlauf ein deutlicher Trend zu niedrigeren PSA-Werten und Tumorstadien. Dies ist auf die zunehmende Teilnahme an Krebsfrüherkennungsuntersuchungen [12] und die Durchführung von PSA-Wert-Bestimmungen ohne PC-Verdacht (Screening) zurückzuführen. Das Patientenalter bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms änderte sich im Zeitverlauf nicht.

Der Gleason-Score ist der international übliche Parameter zur Erfassung des Differenzierungsgrades des Prostatakarzinoms. Im Zeitverlauf zeigte sich kein Trend zu höheren oder niedrigeren Gleason-Scores. Das Grading nach WHO hingegen zeigte einen deutlichen Trend zu höheren Werten. In der aktuellen Literatur wird eine Veränderung der Beurteilungspraxis von histologischen Präparaten als Einflussfaktor auf den Gleason-Score sowie das Grading nach WHO beschrieben. Aufgrund von Divergenzen zwischen Biopsie-Gleason-Score und Prostatektomie-Gleason-Score wurde empfohlen, die Score-Werte 2-4 für Biopsie-Präparate nicht mehr zu vergeben. Die Erhöhung der bei der Prostatabiopsie üblicherweise entnommenen Gewebeproben wurde ebenfalls als Einflussfaktor auf die Veränderung histologischer Parameter zur Zelldifferenzierung im Zeitverlauf beschrieben.

In der aktuellen Literatur gibt es Hinweise darauf, dass aus verschiedenen methodischen Gründen die histologischen Parameter Grading nach WHO und Gleason-Score aktuell nur bedingt für eine Bewertung von Veränderungen der Eigenschaften des Prostatakarzinoms im Zeitverlauf geeignet sind.

Um Veränderungen der histopathologischen Eigenschaften des Prostatakarzinoms in den letzten Jahren genauer zu untersuchen, müssten in einer weiteren Studie histologische Biopsie- sowie Prostatektomie-Präparate aus dem gesamten Untersuchungszeitraum nach aktuellen Kriterien neu bewertet und unter Berücksichtigung der Anzahl der entnommenen Biopsie-Stanzen ausgewertet werden.

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie ist nicht repräsentativ für die Gesamtheit aller PC-Patienten in Deutschland. Es wurden Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen die Diagnose Prostatakarzinom aufgrund der pathohistologischen Beurteilung von mittels Stanzbiopsie entnommenem Gewebe gestellt wurde. Inzidente Prostatakarzinome, das heißt Tumoren die zufällig in aus anderem Anlass entferntem Gewebe entdeckt wurden, sowie okkulte Karzinome, die aufgrund von Metastasen apparent wurden, wurden nicht erfasst. Die Patientenrekrutierung stellt eine Form der Selektion dar. Es wurden aufgrund des Rekrutierungsverfahrens vermehrt Patienten, bei denen eine Therapie des Prostatakarzinoms mittels Operation oder Bestrahlung erfolgte, erfasst. Zudem stellt die Entscheidung des Patienten zur freiwilligen Teilnahme an Studien eine Form der Selbstselektion dar. Dies könnte mit anderen Merkmalen, wie zum Beispiel der Bereitschaft an Vorsorgeuntersuchungen teilzunehmen, gekoppelt sein.

Um diese Selektion zu vermeiden, ist die Durchführung einer epidemiologischen Studie zu fordern. Dies ist in Deutschland derzeit nicht möglich, da kein flächendeckendes nationales Krebsregister existiert. Um dennoch zu vermeiden, nur ein eingeschränktes Kollektiv einer bestimmten Klinik zu evaluieren, wurden in der vorliegenden Studie Daten von fast 5.000 Patienten aus ganz Deutschland analysiert.

Künftige Studien sollten die Anzahl der bei Biopsie entnommenen, sowie den Anteil der PC-Gewebe enthaltenden Gewebeproben mit einbeziehen. Eine Ergänzung des Gesamt-PSA-Wertes durch zum Beispiel den Anteil des freien PSA und den PSA-Verlauf ist zu fordern. Die Veränderung der Übereinstimmung des Biopsie-Gleason-Scores mit dem Prostatektomie-Gleason-Score im Zeitverlauf sollte untersucht werden. Die Einbeziehung neuer molekularer Marker, die zur Einschätzung der Aggressivität des Tumorwachstums zur Verfügung stehen, kann für weitere Studien erwogen werden.

5 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste bösartige Neubildung beim Mann und hat große sozioökonomische Bedeutung. Es ist nicht abschließend geklärt, in welchem Umfang Früherkennungsuntersuchungen geeignet sind, die Mortalität des Prostatakarzinoms zu reduzieren.

Ziel der vorliegenden Studie war es, erstmals die Entwicklung klinischer und histologischer Parameter des Prostatakarzinoms bei Erstdiagnose im Zeitraum 1996-2005 in Deutschland anhand nationaler Daten zu untersuchen. Hierfür wurden retrospektiv die Parameter Erstdiagnosealter, PSA-Wert bei Diagnose, klinisches Tumorstadium, Gleason-Score und Grading nach WHO von 4.776 Patienten, bei denen im Zeitraum 1996-2005 mittels Stanzbiopsie ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde, erhoben. Die Daten wurden mittels Jonckheere-Terpstra Test auf Trend im Zeitverlauf untersucht.

Das Erstdiagnosealter veränderte sich im untersuchten Kollektiv im Verlauf des Untersuchungszeitraumes nicht wesentlich. Der Median des Patientenalters lag zwischen 63,0 und 64,5 Jahren.

Ein deutlicher Trend zu niedrigeren PSA-Werten bei Diagnosestellung war nachweisbar. Der Median des PSA-Wertes betrug 11,6 ng/ml im Jahr 1996; 2005 betrug er 6,8 ng/ml.

Das klinische Tumorstadium zeigte im Zeitverlauf einen deutlichen Trend niedrigeren Stadien. Der Anteil des Stadiums T1c nahm im Lauf des Untersuchungszeitraumes von 9,9 % auf über 50 % zu.

Der international übliche Parameter zur Erfassung des Differenzierungsgrades des Prostatakarzinoms ist der Gleason-Score. Im Zeitverlauf zeigte sich kein Trend zu höheren oder niedrigeren Gleason-Scores.

Für den Parameter Grading nach WHO zeigte sich im Verlauf der Jahre 1996-2005 ein deutlicher Trend zu höheren Werten. Der Anteil von Tumoren, die als schlecht differenziert (Grading III) eingestuft wurden, nahm im Laufe der Jahre 1996-2005 von 11,8 % auf 19,7 % zu.

Auf einen zunehmend früheren Diagnosezeitpunkt wiesen der Trend zu niedrigeren PSA-Werten und der Trend zu niedrigeren Tumorstadien hin. Dies ist auf die gestiegene Teilnahme an Krebsfrüherkennungsuntersuchungen und die Bestimmung des PSA-Wertes ohne konkreten Prostatakarzinomverdacht

(Screening) zurückzuführen. Besonders die Zunahme des Anteils von im Stadium T1c diagnostizierten Tumoren weist auf die Durchführung von PSA-Wert-Bestimmungen als Ursache für den zunehmend früheren Diagnosezeitpunkt des Prostatakarzinoms hin. Dieses Tumorstadium kann definitionsgemäß nicht aufgrund von Auffälligkeiten bei der digitorektalen Untersuchung entdeckt werden. Bislang ist allerdings nur die digitorektale Untersuchung, nicht aber die Bestimmung des PSA-Wertes Bestandteil der gesetzlichen Krebsfrüherkennungsmaßnahmen.

Die Veränderungen des PSA-Wertes und des Tumorstadiums im Zeitverlauf ließen für die histologischen Parameter eine Verschiebung zugunsten besser differenzierter Karzinomen erwarten. Dieser war im Kollektiv der vorliegenden Studie von 1996-2005 nicht nachweisbar. Die Zunahme der Anzahl der bei Prostatabiopsie üblicherweise entnommenen Gewebeproben und die Änderung der Beurteilungspraxis bei der Einschätzung des Gleason-Scores und des Gradings nach WHO sind in der aktuellen Literatur beschriebene Gründe für dieses Phänomen.

Ergebnisse zweier großer randomisierter Studien zur Klärung der Wirksamkeit einzelner Maßnahmen zur Prostatakarzinom-Früherkennung werden in den nächsten zwei Jahren erwartet. Möglicherweise werden sich daraus Änderungen der Richtlinien zur Krebsfrüherkennung ergeben.

Aktuell stellt die Bestimmung des PSA-Wertes als privat zu bezahlende Sonderleistung für Patienten eine in vielen Fällen sinnvolle Ergänzung des Leistungskataloges der gesetzlichen Krankenversicherung dar.

6 Literaturverzeichnis

- 1 **Adolfsson** J, Garmo H, Varenhorst E, Ahlgren G, Ahlstrand C, Andrén O, Bill-Axelsson A, Bratt O, Damber JE, Hellström K, Hellström M, Holmberg E, Holmberg L, Hugosson J, Johansson JE, Petterson B, Törnblom M, Widmark A, Stattin P: Clinical characteristics and primary treatment of prostate cancer in Sweden between 1996 and 2005. *Scand J Urol Nephrol.* 41 (2007): 456-477
- 2 **Altenhofen** L: Hochrechnung zur Akzeptanz von Gesundheitsuntersuchungen und Krebsfrüherkennungsuntersuchungen bei gesetzlich Versicherten. www.zi-berlin.de (Stand: 01.05.2008)
- 3 **Auswärtiges Amt:** Länder, Reisen und Sicherheit. USA/Vereinigte Staaten. www.auswaertiges-amt.de/diplo/de/Laenderinformationen/01-Laender/UsaVereinigteStaaten.html (Stand 28.05.2008)
- 4 **Bartsch** G, Horninger W, Klocker H, Pelzer A, Bektic J, Oberaigner W, Schennach H, Schäfer G, Frauscher F, Boniol M, Severi G, Robertson C, Boyle P; Tyrol Prostate Cancer Screening Group: Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. *BJU Int.* 101 (2008): 809-16
- 5 **Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen:** Richtlinien über die Früherkennung von Krebserkrankungen, Bundesanzeiger Nr.194 (Seite 7776 ff.) vom 18.10.2007. www.g-ba.de (Stand: 01.05.2008)
- 6 **Carter** HB, Epstein JI, Chan DW, Fozard JL, Pearson JD Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *JAMA.* 77 (1997): 456-460
- 7 **Carter** HB, Piantadosi S, Isaacs JT: Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol.* 143 (1990): 742-746

- 8 **Cooperberg** MR, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR: Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol.* 170 (2003): 21-27
- 9 **Epstein** JI: Gleason score 2–4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol.* 24 (2000): 477-478
- 10 **European Randomized study of Screening for Prostate Cancer.** www.erspc.org (Stand: 12.01.2008)
- 11 **Gann** PH, Hennekens CH, Stampfer MJ: A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA.* 273 (1995): 289-294
- 12 **Gesundheitsberichterstattung des Bundes:** Krankheiten/Gesundheitsprobleme, Krebs/Bösartige Neubildungen, Prostata-Karzinom. www.gbe-bund.de (Stand: 01.05.2008)
- 13 **Ghani** KR, Grigor K, Tulloch DN, Bollina PR, McNeill SA: Trends in reporting Gleason score 1991 to 2001: changes in the pathologist's practice. *Eur Urol.* 47 (2005): 196-201
- 14 **Glaessgen** A, Hamberg H, Phil CG: Interobserver reproducibility of percent Gleason grade 4/5 in total prostatectomy specimens. *J Urol.* 168 (2002): 2006-2010
- 15 **Helpap** B, Egevad L: Die Wertigkeit des 2005 modifizierten Gleason-Gradings in der urologischen Diagnostik von Prostatakarzinomen. *Urologe.* 46 (2007): 59-62
- 16 **Horninger** W, Berger A, Pelzer A, Klocker H, Oberaigner W, Schönitzer D, Severi G, Robertson C, Boyle P, Bartsch G: Screening for prostate cancer: updated experience from the Tyrol study. *Can J Urol.* 12 (2005): 7-13

-
- 17 Ito K, Kubota Y, Yamamoto T:** Long term follow-up of mass screening for prostate carcinoma in men with initial prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *Cancer*. 91 (2001): 744-751
- 18 Jani AB, Vaida F, Hanks G, Asbell S, Sartor O, Moul JW, Roach M 3rd, Brachman D, Kalokhe U, Muller-Runkel R, Ray P, Ignacio L, Awan A, Weichselbaum RR, Vijayakumar S:** Changing face and different countenances of prostate cancer: racial and geographic differences in prostate-specific antigen (PSA), stage, and grade trends in the PSA era. *Int J Cancer*. 96 (2004): 363-371
- 19 Kondylis FI, Moriarty RP, Bostwick D, Schellhammer PF:** Prostate cancer grade assignment: the effect of chronological, interpretive and translation bias. *J Urol*. 170 (2003): 1189-1193
- 20 Krebs in Deutschland 2003-2004.** Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2008
- 21 Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Bélanger A, Brousseau G, Chevrette E, Lévesque J:** Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate*. 59 (2004): 311-318
- 22 Melia J, Moseley R, Ball RY:** A UK-based investigation of inter-and intra-observer reproducibility of Gleason grading of prostatic biopsies. *Histopathology*. 48 (2006): 644-654
- 23 Miyake H, Kurahashi T, Takenaka A, Hara I, Fujisawa M:** Improved accuracy for predicting the Gleason score of prostate cancer by increasing the number of transrectal biopsy cores. *Urol Int*. 79 (2007): 302-306
- 24 National Cancer Institute:** Early Detection Research Group: About Prostate, Lung, Colorectal & Ovarian Cancer Screening Trial. <http://dcp.cancer.gov/programs-resources/groups/ed/programs/plco/about> (Stand: 16.05.2008)

-
- 25 Oesterling** JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*. 270 (1993): 860-864
- 26 Pienta** KJ, Esper PS: Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med*. 118 (1993): 793-803
- 27 Smith** EB, Frierson HF Jr, Mills SE, Boyd JC, Theodorescu D: Gleason scores of prostate biopsy and radical prostatectomy specimens over the past 10 years: is there evidence for systematic upgrading? *Cancer*. 94 (2002): 2282-2287
- 28 Statistisches Bundesamt**: Pressemitteilung vom 07. November 2006. Bevölkerungsentwicklung in Deutschland bis 2050. www.destatis.de (Stand 02.05.2008)
- 29 Stav** K, Judith S, Merald H, Leibovici D, Lindner A, Zisman A: Does prostate biopsy Gleason score accurately express the biologic features of prostate cancer? *Urol Oncol*. 25 (2007): 383-386
- 30 Stephenson** RA: Prostate cancer trends in the era of prostate-specific antigen. An update of incidence, mortality, and clinical factors from the SEER database. *Urol Clin North Am*. 29 (2002):173-181
- 31 Thompson** IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr: Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 350 (2004): 2239-2246

- 32 Ung** JO, Richie JP, Chen MH, Renshaw AA, D'Amico AVUng JO, Richie JP, Chen MH, Renshaw AA, D'Amico AV: Evolution of the presentation and pathologic and biochemical outcomes after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer diagnosed during the PSA era. *Urology*. 60 (2002): 458-463
- 33 Zeegers** MP, Jellema A, Ostrer H: Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*. 97 (2003): 1894-1903

7 Danksagung

Die vorliegende Dissertation wäre nicht zustande gekommen, wenn ich nicht breite Unterstützung und Hilfe gehabt hätte.

An erster Stelle sei dem Direktor der Urologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar, Herrn Prof. Dr. Jürgen Gschwend, herzlich gedankt für die Ermöglichung dieser Arbeit und sein großes Engagement als mein Doktorvater.

Frau Dr. Kathleen Herkommer danke ich herzlich für die enorme Unterstützung und optimale Betreuung dieser Arbeit. Bei der Planung, der Auswertung der Ergebnisse und bei der Erstellung meiner Dissertation unterstützte sie mich jederzeit. Für das kritische Korrekturlesen der Arbeit bin ich sehr dankbar. In allen Phasen der Dissertation begleitete sie mich mit außergewöhnlichem Engagement und stetiger Diskussionsbereitschaft.

Frau PD Dr. Martina Kron möchte ich herzlich für die umfassende Unterstützung und Beratung bei der statistischen Auswertung der Dissertation danken.

Frau Melanie Niedermeier und Frau Katrin Baur danke ich für ihre Mitarbeit bei der graphischen Darstellung der Ergebnisse.

Herzlichen Dank allen Patienten, die durch die Bereitschaft ihre Daten dem Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ zur Verfügung zu stellen, diese Studie und die gewonnenen Erkenntnisse ermöglicht haben.

Time trends in clinical and histological parameters of newly diagnosed prostate cancer from 1996 through 2005 in Germany

The purpose of this retrospective study was to evaluate the evolution of clinical and histological parameters of newly diagnosed prostate cancer (PC) from 1996-2005. We examined 4776 biopsy confirmed cases of prostate cancer in Germany. Data in this analysis were age and PSA level at diagnosis, tumour stage, Gleason score and WHO Grading. PSA level and tumour stage decreased over time, probably due to multiple efforts for early detection of PC, screening programs and prostate cancer awareness campaigns. Gleason score did not change over time, while WHO Grading did show a trend toward higher grades.

Entwicklung der klinischen und histologischen Parameter bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms von 1996 bis 2005 in Deutschland

Ziel der Studie war es, Veränderungen der klinischen und histologischen Merkmale des Prostatakarzinoms (PC) bei Erstdiagnose von 1996-2005 zu erfassen. Retrospektiv wurden Patientenalter und PSA-Wert bei Diagnose, Tumorstadium, Gleason-Score und WHO Grading von 4776 deutschlandweit zwischen 1996-2005 per Biopsie diagnostizierten PC erhoben. Im Zeitverlauf zeigte sich ein deutlicher Trend zu niedrigeren PSA-Werten und Tumorstadien. Dies ist mit Früherkennungs-, Aufklärungs- und Screeningmaßnahmen erklärbar. Der Gleason-Score zeigte keine gerichtete Veränderung, wohingegen das WHO Grading einen Trend zu höheren Werten zeigte.