

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

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

**Entwicklung von klinischen und histologischen
Parametern in kurativer Absicht operierter
Prostatakarzinompatienten zwischen 1997 und 2005
in Deutschland**

Georg Nikolaus Meyer

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 10.09.2009 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 28.04.2010 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1	Einleitung	5
1.1	Fragestellung	11
2	Material und Methodik	13
2.1	Nationales Forschungsprojekt Prostatakarzinom	13
2.2	Patientenrekrutierung	13
2.3	Klinische Daten	14
2.3.1	Prostata-spezifisches Antigen	14
2.3.2	TNM-Klassifikation	15
2.3.3	Grading	17
2.3.4	Gleason-Score	17
2.4	Untersuchte Parameter	18
2.5	Datenerfassung	18
2.6	Statistik	19
3	Ergebnisse	20
3.1	Gesamtkollektiv	20
3.2	Alter bei Diagnose	20
3.3	Wert des prostata-spezifischen Antigens bei Diagnose	22
3.4	Tumorausdehnung	25
3.4.1	Tumor-Stadium	25
3.4.2	Samenblaseninfiltration	27
3.4.3	Lymphknoteninfiltration	28
3.4.4	Organbegrenzung / Organüberschreitung	29
3.5	Tumordifferenzierung	31
3.5.1	Grading	31
3.5.2	Gleason-Score	32
4	Diskussion	34

5	Zusammenfassung	45
6	Literaturverzeichnis	47
7	Danksagung	54

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
CaPSURE	Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor
DRU	digitorektale Untersuchung
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
HDR	high dose radiatio
LDR	low dose radiatio
PC	Prostatakarzinom
PSA	prostataspezifisches Antigen
RPP	radikale perineale Prostatovesikulektomie
RRP	radikale retropubische Prostatovesikulektomie
TNM	Tumour Node Metastasis (Tumorklassifizierung)
TRUS	transrektaler Ultraschall
UICC	Union International Contre Cancer

1 Einleitung

Das Prostatakarzinom (PC) ist derzeit in Deutschland mit 25,4% der Fälle, der am häufigsten diagnostizierte bösartige Tumor des Mannes. Laut der aktuellsten Datenveröffentlichung des Robert-Koch-Instituts im Jahre 2008 werden in der Bundesrepublik derzeit jährlich etwa 58.000 Männer mit einem PC neu diagnostiziert [8]. 1997 lag die geschätzte Zahl der Neuerkrankungen noch bei 39.033 Personen, folglich nahm die Inzidenz innerhalb von 11 Jahren um fast 49% zu.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 69 Jahren. Es ist damit etwa gleich den Krebserkrankungen insgesamt. Vor dem 50. Lebensjahr treten Erkrankungen hingegen kaum auf.

Vergleicht man die ermittelten Neuerkrankungsraten innerhalb Europas, steht Deutschland nach Schweden und der Schweiz auf Platz drei. Polen, Tschechien und Dänemark beobachten die wenigsten Fälle.

Obwohl die auf das PC bezogene Mortalitätsrate in der Bundesrepublik seit ihrem Höhepunkt im Jahr 1994 bis zum Jahr 2004 kontinuierlich von 29,8 auf 22,2 pro 100.000 Einwohner gefallen ist, nimmt sie bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen mit 10,1% weiterhin die dritte Stelle ein [8].

Nach der aktuellen Studienlage handelt es sich bei der Entwicklung eines Prostatakarzinomes um ein multifaktorielles Geschehen. Die Ursachen der Entstehung und die den Verlauf beeinflussenden Faktoren sind nur zum Teil geklärt. Als relativ gesichert gelten die Risikofaktoren Alter, ethnische Zugehörigkeit und eine genetische Disposition.

Die Gefahr an einem PC zu erkranken nimmt mit der Anzahl der Lebensjahre zu. Die altersspezifische Inzidenz betrug in Deutschland im Jahr 2004 in der Gruppe der 45 bis 49-jährigen 0,014% und stieg bei den 75-79 Jahre alten Männern auf 0,76% an [8].

In den USA aufgewachsene Afro-Amerikaner, welche die gleiche Lebensweise wie die weiße US-Bevölkerung haben, weisen im direkten Vergleich ein erhöhtes Risiko auf am PC zu erkranken [60, 63]. Diese Ergebnisse wurden 2007 in einer britischen Studie über die Einwohner Südostenglands bestätigt. Auch hier hatte

die schwarze Bevölkerung eine höhere Inzidenz im Vergleich zur weißen [40]. Diese Tatsachen sprechen deutlich für einen ethnischen bzw. genetischen Einfluss bei der Entwicklung der Krankheit.

Schon vor über 50 Jahren entdeckten Morganti et al. (1956) eine familiäre Häufung bei PC-Patienten [54]. In darauf folgenden Fall-Kontroll-Studien wurde die familiäre Disposition als ein wichtiger Risikofaktor gesichert. Die Gefahr an einem PC zu erkranken steigt mit der Anzahl betroffener Verwandter. So liegt bei einem gesunden Mann mit einem erkrankten Angehörigen das Relative Risiko bei 2,2 (95% CI 1,4 - 3,5) bei drei betroffenen Verwandten bei 10,9 (95% CI 2,7 - 43,1). Auch der Grad der Verwandtschaft spielt eine Rolle. Bei erkrankten Angehörigen ersten Grades (Vater oder Bruder) ist das Risiko höher als bei denen zweiten Grades (Großvater oder Onkel) [78]. Einige Studien beschreiben einen Zusammenhang zwischen einer genetischen Disposition und einem frühen Erkrankungsalter [28, 43, 78]. Beim PC scheint für die Entwicklung eines Karzinomes das Zusammenwirken von Veränderungen an mehreren unterschiedlichen Genorten mit prädisponierenden Genen, den sogenannten Suszeptibilitätsloci, eine entscheidende Rolle zu spielen. Seit 1996 wurden mehrere wichtige Loci beschrieben. Ihre Relevanz hängt dabei wesentlich vom untersuchten Patientenkollektiv ab [76, 85].

Für zahlreiche weitere diskutierte Risikofaktoren ist die Datenlage bisher widersprüchlich.

Die asiatischen Völker haben das geringste Risiko am PC zu erkranken. Zurückgeführt wird dies in der Literatur auf eine weniger kalorien- und fettreiche Ernährung. Ausschlaggebend war unter anderem eine Studie von Whittemore et al. (1995), nach der Jugendliche asiatischer Herkunft, die für mindestens 25 Jahre in den Vereinigten Staaten von Amerika lebten, ein fast ebenso hohes Risiko an einem PC zu erkranken hatten, wie die übrige US-Bevölkerung [83]. Die Autoren begründeten dies mit der erhöhten Aufnahme gesättigter Fettsäuren. Eine große Anzahl veröffentlichter Studien bzgl. des Zusammenhanges zwischen der Ernährung und dem Prostatakarzinom kommt jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen. Hayes et al. publizierten 1999 eine Untersuchung, nach der bei Aufnahme größerer Mengen tierischer Fette, nur die schwarze Bevölkerung ein erhöhtes Inzidenzrisiko für Prostatakarzinome aufwies [33]. Eine internationale Arbeit aus dem Jahr 2006 sieht einen Zusammenhang zwischen der Mortalität und

dem Konsum von tierischen Fetten und Fleisch [18]. Andere Studien zeigen eine mögliche Verbindung zwischen einer erhöhten Inzidenz [68, 72] bzw. für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von fortgeschrittenen Fällen des PC [52, 68] und dem Konsum verarbeiteten Fleisches, evtl. auf Grund von in geräuchertem oder gepökelttem Fleisch befindlicher Nitrite, durch bei hoher Koch- bzw. Brattemperatur im Muskelfleisch entstehender mutagener, heterozyklischer, aromatischer Amine oder durch bestimmte Fette. Weitere kürzlich veröffentlichte Studien konnten weder einen Zusammenhang zwischen der Inzidenz und Fleisch oder Fett im Allgemeinen noch zu verarbeitetem Fleisch bestätigen [22, 58].

Auch die Aufnahme von Milchprodukten und Kalzium wird ausführlich untersucht. Die Ergebnisse zeigen eine erhöhte Inzidenz für das PC bei der Aufnahme größerer Mengen von Milchprodukten [68] oder Magermilchprodukten [79] bzw. eine vergrößerte Karzinom mortalität bei erhöhtem Konsum von Milchprodukten [18] und Magermilchprodukten [32]. Giovannucci et al. beschreiben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines hochgradigen (Gleason-Score ≥ 7) Tumors bzw. eine erhöhte Gefahr am Karzinom zu versterben bei erhöhter Kalziumaufnahme [30, 31]. Die Inzidenzrate wird durch Kalzium nicht beeinflusst [33, 68].

Unter den Genussmitteln wird der Alkohol untersucht. Es zeigen sich widersprüchliche Ergebnisse bzgl. der Gefahr einer erhöhten Inzidenz [35, 62, 74, 81]. Grant beschreibt in seiner Veröffentlichung, die Studien aus zahlreichen Ländern zusammenfasst, eine erhöhte Mortalitätsgefahr durch Alkoholkonsum [32].

Für Nahrungsmittel und deren Inhaltsstoffe werden auch protektive Einflüsse untersucht, in erster Linie bei Obst und Gemüsesorten. Tomaten und Tomatenprodukte, identifiziert als lycopenenreiche Mahlzeit, genießen dabei in Nordamerika die größte Beachtung. Im International Journal of Cancer beschreiben Giovannucci et al., basierend auf einer Studie von 1995 [29], einen schützenden Effekt bezüglich der Inzidenz für ein PC durch die Einnahme hoher Mengen von Tomatensauce [30]. Kürzlich erschienene Studien konnten den schützenden Zusammenhang bzgl. der Karzinomentstehung nicht oder nur stark eingeschränkt bestätigen [33, 42, 44, 59].

Grant berichtet über die Hypothese, dass Vitamin D einen schützenden Effekt bzgl. der Mortalität habe [32]. Zurückzuführen sei dies auf seine Rolle bei der Zelldifferenzierung, der Apoptose von Tumorzellen, der Angiogenese und weiterer

Faktoren [45]. Auch andere Studien unterstützen die Hypothese eines Einflusses des Vitamin D in Bezug auf das PC. Sie beobachten für die Wahrscheinlichkeit einer Neuerkrankung bei einem hohen Vitamin D Serumlevel ein reduziertes Risiko [20], bei einem niedrigen Vitamin D Serumlevel ein erhöhtes Risiko [2, 80] und ein reduziertes Risiko bei chronischer Belastung mit UV-B Strahlung, welche bekanntlich einen Einfluss auf den Vitamin D Stoffwechsel hat [24, 53].

Weitere mit Lebensstil und Ernährung zusammenhängende Einflussfaktoren sind Gesamtkalorienaufnahme, Übergewicht und körperliche Aktivität. Giovannucci et al. beschreiben bei vermehrter Kalorienaufnahme [30, 61] oder Übergewicht [30] eine erhöhte Gefahr, fortgeschrittene Stadien des Tumors zu entwickeln oder am Karzinom zu versterben. Diese Erkenntnisse werden durch weitere Studien unterstützt [4, 48, 66, 84].

Typische Risikofaktoren anderer Tumorarten werden auch beim Prostatakarzinom überprüft. Hier muss natürlich das rauchen von Zigaretten genannt werden. Eine Zusammenfassung zahlreicher Studien bis zum Jahr 2001 von Hickey et al. und weitere danach veröffentlichte Studien zeigen, dass rauchen bis kurz vor der Diagnosestellung und danach eher keinen bedeutsamen Einfluss auf die Inzidenz hat, jedoch auf die Mortalität und die Aggressivität des Karzinoms [1, 36, 47, 67].

Auch chronische Entzündungen der Prostata und sexuell übertragbare Krankheiten stehen im Verdacht eine Tumorneuentstehung zu fördern [47, 70].

Das Karzinom ist in über 70% der Fälle im peripheren, in 15-20% im zentralen und in 10-15% im periurethralen Anteil der Prostata lokalisiert. Es ist im frühen, noch kurablen Stadium in der Regel symptomlos. Erst im fortgeschrittenen Stadium treten klinische Beschwerden, wie obstruktive Miktionsbeschwerden, Makrohämaturie oder Knochenschmerzen durch bereits stattgefundene Metastasierung auf. Die hohe Inzidenz und Mortalität und die gleichzeitig erst spät auftretenden Symptome erklären die bedeutende Rolle von Vorsorgeuntersuchungen und Aufklärung der Bevölkerung beim PC. Grundsätzlich wird der Verdacht auf einen Tumor durch die digitorektale Untersuchung (DRU) der Prostata erhoben. Zusätzlich steht die Durchführung eines transrektalen Ultraschalls (TRUS) und seit Anfang der 90er Jahre die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) zur Verfügung [27]. Das PSA ist eine Serin-spezifische, den Kallikreinen strukturähnliche Protease, die sowohl in freier als

auch in gebundener Form vorliegt. Es ist ein organspezifischer Marker, kein reiner Tumormarker. Der Serumspiegel kann sowohl bei benignen Erkrankungen der Prostata als auch beim bösartigen Tumor erhöht sein. Da kein eindeutiger Grenzwert für ein PC existiert, werden in der klinischen Praxis altersspezifische PSA-Referenzwerte, z.B. die nach Oesterling [56], die Bestimmung der PSA-Density (PSA-Konzentration im Serum in ng/ml dividiert durch das Prostatavolumen in ml) [9, 86], die PSA-Velocity (Anstieg des PSA pro Jahr) [12] und die Bestimmung des Quotienten aus freiem und gesamten PSA [15, 57] als Diagnoseparameter eingesetzt. Bei begründetem Tumorverdacht wird die Diagnose durch eine systematische und sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie gesichert [37]. In den USA und einigen anderen Ländern wurden seit Anfang der 90er Jahre des 20. Jahrhunderts PSA-Screeningprogramme eingeführt. Von der Deutschen Gesellschaft für Urologie wird empfohlen mit einem solchen Programm auch in Deutschland zu beginnen. Die gesetzlichen Krankenkassen in der Bundesrepublik lehnen dies derzeit jedoch ab. Sie begründen ihre Haltung mit dem bisher fehlenden, für ein Vorsorgeprogramm zwingend notwendigen Nachweis, dass ein solches Vorgehen auch die Mortalität des Prostatakarzinoms reduzieren würde. Mehrere aktuell laufende Arbeiten befassen sich mit dieser Fragestellung. Erste Ergebnisse zeigen eine Reduktion der Mortalität in einzelnen Altersgruppen. Es wird jedoch eine große Anzahl an Screeningpatienten benötigt um einen Effekt zu erzielen [71].

Die Therapie des bösartigen Tumors erfolgt stadienadaptiert.

Für die Behandlung eines lokal begrenzten und dadurch noch kurablen Prostatakarzinoms stehen grundsätzlich die Möglichkeiten eines abwartenden Verhaltens mit verzögerter Therapie, eine radikale Prostatovesikulektomie oder eine Bestrahlung zur Verfügung.

Das Abwarten mit verzögerter Therapie mittels Hormontherapie bei Progression wird in Deutschland meist beschwerdefreien Patienten im höheren Alter (Lebenserwartung <10 Jahre) mit einem gut differenzierten Tumor angeboten. Chodak et al. beschrieben ein metastasenfreies 5-Jahres-Überleben bei 93% der Patienten mit einem G I - Karzinom, jedoch nur bei 51% derjenigen mit einem G III - Karzinom. Nach 10 Jahren lagen die Werte bei 81% gegenüber 26% [16]. Auch die Bedeutung des Alters bei der Diagnose ist zu beachten. Die tumorbedingte

Sterblichkeit bei Patienten unter 65 Jahren ist höher als bei den älteren betroffenen Personen [7]. Die bereits über 65 Jährigen sterben vermehrt an Begleiterkrankungen.

Bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prozess und einer Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren ist weiterhin die Indikation zur radikalen Prostatovesikulektomie gegeben. Auf Grund der in den letzten Jahren deutlich gesunkenen Morbidität bei radikaler Prostatektomie [6, 46, 49] kann heute die Indikation zur Operation auch noch bei Patienten über 70 Jahren gestellt werden [21]. Bei der radikalen Prostatektomie werden die gesamte Vorsteherdrüse zwischen der penilen Urethra und der Harnblase und zusätzlich die Samenbläschen entfernt. Seit einigen Jahren existieren drei Methoden der Operation. Neben der am häufigsten angewandten radikalen retropubischen Prostatektomie (RRP) und der radikalen perinealen Prostatektomie (RPP) bieten seit 1992 immer mehr Zentren eine laparoskopische, ggf. auch roboterassistierte Behandlung an. Abhängig vom Tumorbefund ist bei allen 3 Verfahren ein die Nerven schonendes Vorgehen möglich. Ein eindeutiger Vorteil für eine der operativen Therapievarianten ist in der Literatur bisher nicht ausreichend begründet. Während für die RPP hinsichtlich der postoperativen Rekonvaleszenz und des operativen Blutverlustes Vorteile gegenüber der RRP beschrieben wurden [26], kann bei der radikalen retropubischen Prostatektomie gleichzeitig eine pelvine Lymphadenektomie mit durchgeführt werden. Zusätzlich scheint auch die erfolgreiche Schonung der Nervi erigentes bei der zweiten Methode leichter möglich zu sein. Das laparoskopische Verfahren überzeugt ebenfalls durch eine geringe Morbidität und kurze Krankenhausaufenthalte, aber hier sind bisher nicht endgültig die Radikalität bei fortgeschrittenen Tumoren und die Ergebnisse der Nervenschonung geklärt. Außerdem wird die Problematik einer langen Lernkurve postuliert. Vor einer Operation müssen die Patienten über einige wichtige Prostatektomie spezifische Komplikationen und Nebenwirkungen aufgeklärt werden. Die OP-Mortalität beträgt etwa 1%, Zeugungsunfähigkeit kommt in 100% der Fälle vor, erektile Dysfunktion auch bei Nerven schonendem Eingriff in 29-100% und eine totale Inkontinenz in 5-15% der Fälle [23, 34, 55, 73, 82].

Für die kurative Bestrahlung der Prostata stehen ebenfalls mehrere Behandlungsregime zur Verfügung. Es gibt die Möglichkeit einer externen perkutanen Bestrahlung, welche nach dreidimensionaler Planung als

Mehrfelderbestrahlung durchgeführt wird. Patienten ohne prostatabedingten Miktionsproblemen steht noch ein anderes Verfahren der Strahlentechnik, die Brachytherapie, zur Verfügung. Sie kann in zwei möglichen Varianten, einer low-dose-radiatio (LDR) oder einer high-dose-radiatio (HDR) durchgeführt werden [5]. Die Behandlung des bereits lokal fortgeschrittenen und / oder metastasierten PC erfolgt durch perkutane Bestrahlung, bei hormonsensiblen Tumoren mittels einfachem oder kompletten Androgenentzug und bei hormonrefraktärem PC durch eine palliative Chemotherapie (z.B. Docetaxel oder Mitoxantron).

1.1 Fragestellung

Sowohl die allgemeine Inzidenz [8, 41] als auch die der organbegrenzten Tumore [51] stieg, seit Einführung der PSA-Bestimmung, in zahlreichen Ländern an. Grund hierfür ist der höhere positive prädiktive Wert der Blutuntersuchung gegenüber der digitorektalen Untersuchung (DRU) [13, 14] und ein daraus resultierender Tumorstadienshift bei der Prostatakarzinomfrüherkennung. Obwohl die Deutsche Gesellschaft für Urologie die Prostatakarzinom-Vorsorgeuntersuchung mittels DRU und PSA-Bestimmung empfiehlt, existiert in Deutschland kein allgemeines PSA-Screening. Seit 1993 läuft im österreichischen Bundesland Tirol eine prospektiv angesetzte Arbeit zum PSA-Screening von Horninger et al. Im Vergleich zum restlichen Österreich sank dort zwischen 1993 und 2000 die Sterblichkeit auf Grund von Prostatakarzinomen signifikant, endgültige Ergebnisse sind jedoch erst für die Jahre 2009 / 2010 zu erwarten [38]. Auch kürzlich veröffentlichte erste Ergebnisse der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) legen eine Reduktion der Mortalität durch PSA-Screeningprogramme nahe [71].

Ziel vorliegender Arbeit ist es, den international postulierten Diagnoseparameter- und Tumorstadienshift von Prostatakarzinomen seit Verwendung der PSA-Wertbestimmung für Deutschland nachzuvollziehen und zu spezifizieren. Hierfür wurden die Daten eines nationalen Kollektives der Jahre 1997 bis 2005 vervollständigt und analysiert. Es sollte überprüft werden, ob es innerhalb dieses Zeitraumes zu Veränderungen der Höhe des PSA-Wertes oder zu Veränderungen der Höhe des Lebensalters der Patienten bei Diagnose kam. Im Bereich des

Tumorstadiums wurde bei den Patienten die Entwicklung der Ausbreitung der Karzinome zum Zeitpunkt der Operation sowie die Differenzierung der Tumore nach zwei verschiedenen Klassifikationssystemen, dem Grading und dem Gleason-Score, verglichen.

2 Material und Methodik

2.1 Nationales Forschungsprojekt Prostatakarzinom

An der Urologischen Klinik des Universitätsklinikums Ulm werden seit 1994 zur Erstellung einer nationalen Datenbank Patienten mit Prostatakarzinom erfasst und verwaltet. Seit dem Wechsel von Herrn Prof. Dr. Gschwend und Frau Dr. Herkommer an die Urologische Klinik des Klinikums rechts der Isar der TU-München im Jahre 2006 wird die Datenbank von dort betreut.

Bei Einverständnis der Patienten werden sowohl der Patient selbst als auch die ihn behandelnden Urologen, urologischen Krankenhäuser und Rehabilitationseinrichtungen über standardisierte Fragebögen zu verschiedenen Themen interviewt. Zusätzlich wird der Wissensstand der Allgemeinbevölkerung zum Thema Prostatakarzinom über anonymisierte Fragebögen erhoben und ausgewertet.

Grundlage der vorliegenden Arbeit sind die sogenannten klinischen Datenbögen. Diese werden sowohl vom Patienten selbst als auch vom betreuenden Urologen ausgefüllt.

2.2 Patientenrekrutierung

Über kooperierende niedergelassene Urologen, urologische Kliniken und Rehabilitationseinrichtungen werden standardisierte Fragebögen der Forschungsgruppe, die sogenannten Ersterhebungsbögen, an Patienten mit PC verteilt.

Erfasst werden persönliche Daten des Patienten wie Name, Geburtsdatum und Adresse, sowie Name und Adresse des behandelnden Urologen bzw. der behandelnden Klinik.

Zusätzlich wird der Patient gebeten weitere klinische Angaben zu tätigen. Diese beinhalten Fragen nach dem Diagnosezeitpunkt des PC (Monat und Jahr), den

durchgeführten Therapieverfahren (Prostatovesikulektomie, Strahlentherapie, Hormonentzug, transurethrale Resektion, Chemotherapie oder sonstige), einer familiären Vorbelastung mit PC (Großvater, Vater, Bruder, Onkel jeweils mit Sterbedatum), malignen Zweittumoren des Patienten oder malignen Tumoren bei Angehörigen (Art des Tumors, welcher Angehörige, Angabe lebend / verstorben) sowie Geburts- und Sterbedaten von Vater, Brüdern und Schwestern (Jahreszahlen und Angabe lebend / verstorben).

Zum Abschluss kann der Patient frei entscheiden, ob er damit einverstanden ist, dass er bei Bedarf weiter kontaktiert wird und bestätigt seine Angaben mit seiner Unterschrift.

Alle Patienten, die mit Hilfe eines Ersterhebungsbogens rekrutiert wurden, werden in der Datenbank als „Indexpatienten“ geführt.

2.3 Klinische Daten

Die Höhe des PSA-Wertes bei Diagnose, die Befunde der Tumorausdehnung, der histologischen Differenzierung der bösartigen Zellen (Grading) und der Morphologie der Drüsen (Gleason-Score) im Operationspräparat wurden bei den niedergelassenen Urologen und den behandelnden Kliniken erfragt bzw. bereits vorhandene Daten ergänzt.

2.3.1 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Bei dem PSA handelt es sich um ein ausschließlich in der Vorsteherdrüse gebildetes Glykoprotein, welches im Serum sowohl gebunden als auch frei vorkommt. Seine molekulare Größe beträgt 34.000 Dalton und seine biologische Funktion besteht darin, das Ejakulat flüssig zu halten. Nachgewiesen wird das PSA im Blutserum mit Hilfe der Radio- oder Enzymimmunoassaytechnik. Beim Prostatakarzinom ist der PSA-Wert im Serum erhöht. Doch auch gutartige Erkrankungen der Prostata, z. B. eine benigne Prostatahyperplasie oder eine Entzündung und mechanische Irritationen der Drüse, wie sie bei einer DRU, einer TRUS-Untersuchung oder auch beim Radfahren vorkommen, lassen den

Serumspiegel ansteigen. Aufgrund seiner hohen organspezifischen Sensitivität, kommt es bei Vor- und Nachsorgeuntersuchungen des Prostatakarzinoms zum Einsatz.

Für die vorliegende Arbeit werden die PSA-Werte in vier Gruppen eingeteilt:

- ≤ 4 ng/ml
- $> 4 - \leq 10$ ng/ml
- $> 10 - \leq 50$ ng/ml
- > 50 ng/ml

2.3.2 TNM-Klassifikation

Bei dem TNM-System (Tumour, Node, Metastasis) handelt es sich um das am weitesten verbreitete Verfahren der Tumorklassifizierung. Es beschreibt die Ausbreitung des Karzinoms zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. postoperativ. Die Ergebnisse dieser Einteilung bilden einerseits die Grundlage zur Prognoseabschätzung und zur weiteren Patienten spezifischen Therapieplanung, andererseits dienen sie als Vergleichsparameter in der wissenschaftlichen Forschung. Der Buchstabe „T“ beschreibt die Ausbreitung des Primärtumors, „N“ den Lymphknotenbefall und „M“ steht für die Ausbreitung von Fernmetastasen.

Die aktuell gültige Einteilung des Prostatakarzinoms nach der Union International Contre Cancer (UICC) von 2002 sieht folgendermaßen aus:

- Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Hinweis auf Primärtumor

- T1 Klinisch inapparenter Tumor, nicht palpabel oder bei Bild gebenden Verfahren sicher nachweisbar**
- T1a Inzidenteller Tumor: im histologischen Gewebe in 5% oder weniger nachweisbar
- T1b Inzidenteller Tumor: im histologischen Gewebe in mehr als 5% nachweisbar
- T1c Tumor identifiziert durch Nadelbiopsie, z. B. bei erhöhtem PSA-Spiegel

- T2 lokal auf das Organ begrenztes Prostatakarzinom**
- T2a Tumor erfasst bis zu 50% eines Seitenlappens
- T2b Tumor erfasst mehr als 50% eines Seitenlappens
- T2c Tumor erfasst beide Lappen

- T3/T4 lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom**
- T3a Extrakapsuläre Ausbreitung (uni- oder bilateral)
- T3b Tumor infiltrierte die Samenblase
- T4 Tumor ist fixiert oder infiltrierte andere benachbarte Strukturen

- N Regionärer Lymphknotenbefall**
(Lymphknoten des kleinen Beckens)
- Nx Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastasen in regionären Lymphknoten nachweisbar

- M Fernmetastasen**
- Mx Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 Kein Anhalt für Fernmetastasen
- M1a Extraregionäre Lymphknotenmetastasen
- M1b Knochenmetastasen
- M1c Andere Lokalisationen

Der Nachweis eines Tumorstadiums \geq pT3 oder N1 oder M1 beschreiben somit eine das Organ überschreitende Ausbreitung. Diese Art von Tumor zählt nicht mehr zu den kurablen Fällen. Ein organbegrenztes, kurables PC wird folglich durch ein Tumorstadium \leq pT2 und dem Fehlen von Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen klassifiziert.

Zusammenfassung:

- organbegrenztes PC: \leq pT2 und pN0 und M0
- organüberschreitendes PC: \geq pT3 und / oder pN1 und /
oder M1

2.3.3 Grading (Tumorgraduierung)

Bei der Graduierung wird die Malignität des Tumors aufgrund histologischer und zytologischer Kriterien eingestuft. Wichtige Kriterien dabei sind die Kernatypien, die Anzahl der Mitosen und die Ähnlichkeit zum Ursprungsgewebe („Differenzierungsgrad“).

Beim Prostatakarzinom gibt es hieraus hervorgehend folgende Einteilung:

- G I Gut differenziert
- G II mäßig differenziert
- G III schlecht- oder undifferenziertes Karzinom

Bei vorliegender Arbeit entspricht:

- G I = G I
- G II = G I-II oder G II
- G III = G II-III oder G III

2.3.4 Gleason-Score (Tumorgraduierung)

Beim PC wird zusätzlich zum herkömmlichen Grading eine zweite, prostataspezifische Graduierung, der Gleason-Score, angewandt. Der Score setzt sich aus der Summe zweier Einzelwerte zusammen. Der erste Summand beschreibt durch einen bestimmten Zahlenwert zwischen 1 und 5 die morphologische Struktur der Drüsen des überwiegenden Anteils des PC (sog. primäres Grading). Der zweite Summand beschreibt dann mit der gleichen Punkteskala die kleinere morphologische Komponente (sog. sekundäres Grading). Sollten bei einer Stanzbiopsie mehr als 2 unterschiedliche Anteile vorhanden sein, wird für das sekundäre Grading der ungünstigste Anteil verwendet. Besteht hingegen das Karzinom aus einer homogenen Drüsenmorphologie verdoppelt man das primäre Grading. Somit erhält man Werte zwischen 2 und 10. Mit steigender Zahl nehmen die Aggressivität und die Wachstumstendenz des Tumors zu.

In dieser Arbeit wird der Gleason-Score in folgende Gruppen unterteilt:

- 2-6
- 7
- 8-10

2.4 Untersuchte Parameter

Von allen erhobenen Daten wurden für diese Arbeit ausgewertet:

- PSA-Wert bei Diagnosestellung in ng/ml, unterteilt in die vier Untergruppen: ≤ 4 / $>4 - \leq 10$ / $>10 - \leq 50$ / > 50
- Tumorausdehnung nach der TNM-Klassifikation unterteilt in:
 - die Gruppen \leq pT2 / pT3 / pT4
 - pT3a / pT3b
 - pN0 / pN1
 - organbegrenzt / organüberschreitend
- Tumordifferenzierung nach der Grading-Klassifikation, unterteilt in die Gruppen: G I / G II / G III
- Tumormorphologie nach dem Gleason-Score, unterteilt in die drei Untergruppen: 2-6 / 7 / 8-10
- Jahr der Operation, die Fälle zwischen 1997 und 2005 unterteilt in:
 - die einzelnen OP-Jahre von 1997 bis 2005
 - vier Gruppen: 1997–1999 / 2000–2001 / 2002-2003 / 2004-2005

2.5 Datenerfassung

Alle erhobenen Informationen bzgl. der Patienten werden in einer, für das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ erstellten, relationalen 4.0 Access-Datenbank gespeichert und registriert.

2.6 Statistik

Zur Analyse von Assoziationen zwischen Merkmalswerten wurden verschiedene statistische Verfahren angewendet. In der deskriptiven Statistik wurden qualitative Merkmale mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Für quantitative Merkmale wurden Anzahl, Mittelwert, Median, Minimum und Maximum ermittelt.

Zur Untersuchung eines Trends bzgl. Analoges bei binären Merkmalen wurde der Cochran-Armitage-Trendtest angewendet.

Um auf das Vorliegen eines Trends zwischen Gruppen einer ordinalskalierten Variablen zu testen wurde der Jonkheere-Terpstra-Test verwendet.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm, die Daten wurden in anonymisierter Form weitergegeben. Die statistischen Berechnungen wurden mit SAS Version 9.1 durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv der radikal prostatektomierten Patienten

Von allen im Zeitraum von 1997 bis 2005 radikal prostatovesikulektomierten Männern der nationalen Datenbank konnten insgesamt 6920 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Soweit möglich wurden die Daten bzgl. der untersuchten Parameter komplettiert. Wie im Teil Material und Methodik beschrieben, wurde das jeweilige parameterspezifische Kollektiv auf zwei Varianten untersucht. Bei der ersten werden die Patienten nach dem Jahr der Operation, bei der zweiten in die vier Operationsjahresgruppen 1997–1999, 2000–2001, 2002–2003 und 2004–2005 eingeteilt.

3.2 Alter bei Diagnose

Tab. 1: Lebensalter in Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose der im Zeitraum von 1997 bis 2005 mit radikaler Prostatektomie operierten Patienten.

Operationsjahr	Fallzahl	Lebensalter in Jahren			Jonckheere-Terpstra Test
		Mittelwert	Median	Altersbereich	
1997	281	61,9	62	47 - 83	p < 0,0001
1998	547	62,5	63	41 - 79	
1999	648	63,1	63	46 - 78	
2000	767	62,8	63	39 - 81	
2001	1204	63,6	64	37 - 82	
2002	1004	63,1	63	42 - 81	
2003	655	62,3	63	35 - 78	
2004	963	63,5	64	43 - 78	
2005	851	63,6	64	40 - 78	
1997 - 2005	6920	63,1	64	35 - 83	

Tab. 2: Lebensalter in Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose der im Zeitraum von 1997 bis 2005 mit radikaler Prostatektomie operierten Patienten. Aufgeteilt in die 4 Gruppen: 1997–1999, 2000–2001, 2002–2003, 2004–2005.

Operationsjahre	Fallzahl	Lebensalter in Jahren		
		Mittelwert	Median	Altersbereich
1997 - 1999	1476	62,6	63	41 - 83
2000 - 2001	1971	63,3	64	37 - 82
2002 - 2003	1659	62,8	63	35 - 81
2004 - 2005	1814	63,5	64	40 - 78
1997 - 2005	6920	63,1	64	35 - 83

Es konnte das Alter bei Diagnose von 6920 Patienten eruiert werden.

Bei einer Gesamtrange von 35 bis 83 Jahre liegt der Mittelwert des Kollektivs bei 63,1 und der Median bei 64 Jahren (siehe Tab.1 + Tab.2). Bei der Aufteilung des Kollektivs in die einzelnen Operationsjahre zeigen sich für Mittelwert und Median vom Jahr 1997 bis zum Jahr 2005 stabile, tendenziell leicht ansteigende Werte von 61,9 auf 63,6 bzw. von 62 auf 64 Jahre (siehe Tab.1). Auch bei der Aufteilung in die vier Untergruppen zeigt sich im Bereich des Medians ein stabiles Altersergebnis zwischen 63 und 64 Jahren (siehe Tab.2).

3.3 PSA-Wert bei Diagnose

Tab. 3: Wertebereiche des prostataspezifischen Antigens (PSA) in ng/ml bei Diagnose (siehe Material und Methodik 2.3.1) der im Zeitraum von 1997 bis 2005 mit radikaler Prostatektomie operierten Patienten.

Operations-jahr	Fall-zahl	PSA in ng/ml			
		≤ 4	> 4 - ≤ 10	> 10 - ≤ 50	> 50
1997	281	8,2% (23)	44,5% (125)	41,6% (117)	5,7% (16)
1998	547	8,9% (49)	41,5% (227)	45,0% (246)	4,6% (25)
1999	648	8,2% (53)	45,5% (295)	43,4% (281)	2,9% (19)
2000	767	9,4% (72)	47,1% (361)	40,3% (309)	3,2% (25)
2001	1203	8,4% (101)	51,8% (623)	37,7% (454)	2,1% (25)
2002	1004	9,6% (96)	54,1% (543)	35,1% (353)	1,2% (12)
2003	654	8,6% (56)	57,3% (375)	32,4% (212)	1,7% (11)
2004	962	10,7% (103)	63,6% (612)	25,1% (241)	0,6% (6)
2005	849	11,4% (97)	63,0% (535)	24,2% (205)	1,4% (12)
1997 – 2005	6915	9,4% (650)	53,4% (3696)	35,0% (2418)	2,2% (151)

Tab. 4: Wertebereiche des prostataspezifischen Antigens (PSA) in ng/ml bei Diagnose (siehe Material und Methodik 2.3.1) der im Zeitraum von 1997 bis 2005 mit radikaler Prostatektomie operierten Patienten. Aufgeteilt in die 4 Gruppen: 1997-1999, 2000-2001, 2002-2003 und 2004-2005.

Operations-jahre	Fall-zahl	PSA in ng/ml			
		≤ 4	> 4 - ≤ 10	> 10 - ≤ 50	> 50
1997 - 1999	1476	8,5% (125)	43,8% (647)	43,6% (644)	4,1% (60)
2000 - 2001	1970	8,8% (173)	50,0% (984)	38,7% (763)	2,5% (50)
2002 - 2003	1658	9,1% (152)	55,4% (918)	34,1% (565)	1,4% (23)
2004 - 2005	1811	11,1% (200)	63,3% (1147)	24,6% (446)	1,0% (18)
1997 – 2005	6915	9,4% (650)	53,4% (3696)	35,0% (2418)	2,2% (151)

Tab. 5: Wertebereiche des prostataspezifischen Antigens (PSA) in ng/ml bei Diagnose (siehe Material und Methodik 2.3.1) der im Zeitraum von 1997 bis 2005 mit radikaler Prostatektomie operierten Patienten.

Operationsjahr	PSA in ng/ml			Jonckheere-Terpstra Test
	Mittelwert	Median	Wertebereich	
1997	15,9	9,7	0,2 - 144	p < 0,0001
1998	15,6	10,0	0,2 – 222,5	
1999	13,4	9,5	0,4 – 277,2	
2000	14,1	9,0	0,6 – 343	
2001	12,3	8,4	0,3 – 327	
2002	11,1	7,9	0,1 – 194	
2003	11,9	7,8	0,2 – 323	
2004	9,3	6,9	0,1 – 119	
2005	9,8	6,8	0,1 – 114	
1997 – 2005	12,1	8,1	0,1 - 343	

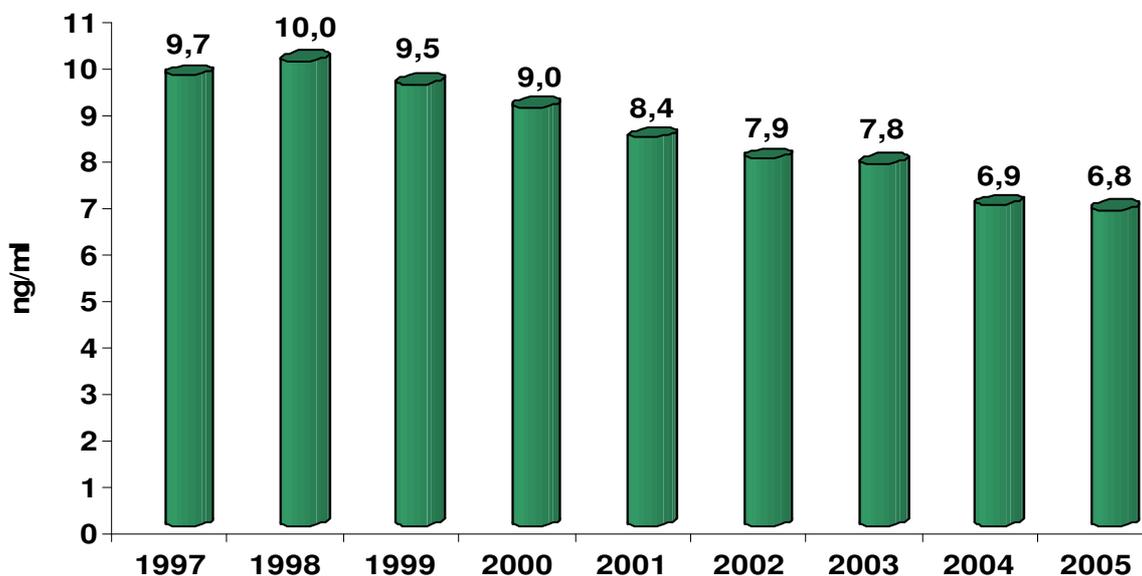


Abb.1: Entwicklung des Median des prostataspezifischen Antigens (PSA) in ng/ml bei Diagnose (siehe Material und Methodik 2.3.1) der im Zeitraum von 1997 bis 2005 mit radikaler Prostatektomie operierten Patienten.

Tab. 6: Wertebereiche des prostataspezifischen Antigens (PSA) in ng/ml bei Diagnose (siehe Material und Methodik 2.3.1) der im Zeitraum von 1997 bis 2005 mit radikaler Prostatektomie operierten Patienten. Aufgeteilt in die 4 Gruppen: 1997-1999, 2000-2001, 2002-2003 und 2004-2005.

Operationsjahre	PSA in ng/ml		
	Mittelwert	Median	Wertebereich
1997-1999	14,7	9,8	0,2 – 277,2
2000-2001	13,0	8,6	0,3 – 343
2002-2003	11,4	7,8	0,1 – 323
2004-2005	9,5	6,8	0,1 - 119
1997 – 2005	12,1	8,1	0,1 - 343

Der PSA-Wert bei Diagnose konnte von 6915 Patienten ausgewertet werden und lag in einer Range von 0,1 ng/ml bis 343 ng/ml (siehe Tab.5 + Tab.6). Bei einem Gesamtmedian von 8,1 ng/ml zeigt sich eine Tendenz für einen kontinuierlichen Abfall des PSA-Median von 9,8 ng/ml für die Gruppe der Jahre 1997-1999 auf 6,8 ng/ml für die Gruppe 2004-2005 (siehe Tab.6). Hierbei steigt der Anteil der Patienten mit $PSA \leq 4$ ng/ml von 8,5% auf 11,1%, der von ≤ 10 ng/ml deutlich von 52,3% auf 74,4% an. Der Anteil der Patienten mit einem PSA-Wert von > 10 ng/ml fällt dementsprechend stark von 47,7% für die Jahre 1997-1999 auf 25,6% in der Gruppe 2004-2005 (siehe Tab.4). Bei Betrachtung der einzelnen Jahre zeigt sich ein kontinuierliches Absinken des PSA-Median seit 1998 von 10,0 ng/ml auf 6,8 ng/ml (siehe Tab.5 und Abb.1).

3.4 Tumorausdehnung nach der TNM-Klassifikation

3.4.1 T-Stadium

Tab. 7: Ergebnisse der Tumorbeurteilung nach der TNM-Klassifikation (siehe Material und Methodik 2.3.2) anhand der Operationspräparate der im Zeitraum von 1997 bis 2005 mit radikaler Prostatektomie operierten Patienten.

Operationsjahr	Fallzahl	≤ pT2	pT3	pT4	Jonckheere- Terpstra Test
1997	278	57,2% (159)	40,6% (113)	2,2% (6)	p < 0,0001
1998	539	57,9% (312)	38,8% (209)	3,3% (18)	
1999	641	57,9% (371)	38,2% (245)	3,9% (25)	
2000	753	60,7% (457)	36,1% (272)	3,2% (24)	
2001	1181	64,6% (763)	32,5% (384)	2,9% (34)	
2002	978	65,8% (644)	31,4% (307)	2,8% (27)	
2003	636	68,1% (433)	29,1% (185)	2,8% (18)	
2004	931	73,9% (688)	24,8% (231)	1,3% (12)	
2005	815	70,5% (575)	27,9% (227)	1,6% (13)	
1997 - 2005	6752	65,2% (4402)	32,2% (2173)	2,6% (177)	

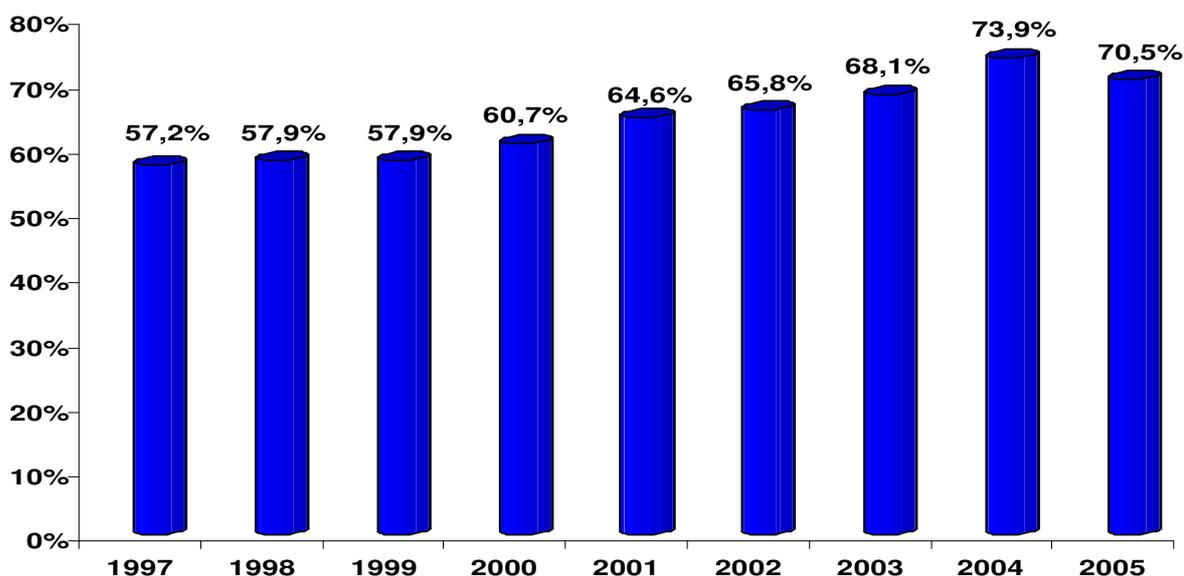


Abb.2: Anzahl der Patienten in Prozent mit bei radikaler Prostatektomie noch lokal auf das Organ begrenztem Tumorwachstum ≤ pT2 (siehe Material und Methodik 2.3.2) der im Zeitraum von 1997-2005 operierten Patienten.

Tab. 8: Ergebnisse der Tumorbeurteilung nach der TNM-Klassifikation (siehe Material und Methodik 2.3.2) anhand der Operationspräparate der im Zeitraum von 1997 bis 2005 mit radikaler Prostatektomie operierten Patienten. Aufgeteilt in die 4 Gruppen: 1997–1999, 2000–2001, 2002–2003, 2004–2005.

Operationsjahre	Fallzahl	≤ pT2	pT3	pT4
1997 - 1999	1458	57,7 % (842)	38,9 % (567)	3,4% (49)
2000 - 2001	1934	63,1 % (1220)	33,9 % (656)	3,0% (58)
2002 - 2003	1614	66,7 % (1077)	30,5 % (492)	2,8% (45)
2004 - 2005	1746	72,4 % (1263)	26,2 % (458)	1,4% (25)
1997 - 2005	6752	65,2 % (4402)	32,2 % (2173)	2,6% (177)

Das T-Stadium ist von 6752 Patienten des Gesamtkollektivs bekannt. Hierbei lag der Anteil mit noch lokal auf das Organ begrenztem Wachstum (\leq pT2) im Mittel bei 65,2%, der eines lokal fortgeschrittenen Tumorstadiums bei 34,8% (siehe Tab.7 + Tab.8). Bei der Aufteilung in die vier Untergruppen wird eine Zunahme der Patienten mit noch lokal auf das Organ begrenztem Tumorstadium von 57,7% in den Jahren 1997-1999 auf 72,4% in den Jahren 2004-2005 deutlich. Der Anteil mit lokal weit fortgeschrittenem Tumor (pT4) fällt dabei von niedrigem Niveau (1997-1999 bei 3,4%) tendenziell ab (2004-2005 bei 1,4%). Der Anteil der pT3 Tumore fällt deutlich von 38,9% auf 26,2% (siehe Tab.8). Betrachtet man speziell die einzelnen Jahre, wird bis zum Jahr 2004 ein kontinuierlicher Zunahme der Patienten mit noch lokal auf das Organ begrenztem Wachstum sichtbar (siehe Tab.7 + Abb.2).

3.4.2 Samenblaseninfiltration

Tab. 9: Ergebnisse der Tumorbeurteilung des Stadiums pT3 (siehe Material und Methodik 2.3.2) anhand der Operationspräparate der im Zeitraum von 1997 bis 2005 mit radikaler Prostatektomie operierten Patienten.

Operationsjahr	Fallzahl	pT3a	pT3b	Cochran-Armitage Test
1997	103	48,5% (50)	51,5% (53)	p = 0,0502
1998	201	56,7% (114)	43,3% (87)	
1999	238	56,7% (135)	43,3% (103)	
2000	268	56,3% (151)	43,7% (117)	
2001	369	62,6% (231)	37,4% (138)	
2002	299	61,2% (183)	38,8% (116)	
2003	181	59,7% (108)	40,3% (73)	
2004	227	63,9% (145)	36,1% (82)	
2005	220	57,3% (126)	42,7% (94)	
1997 - 2005	2106	59,0% (1243)	41,0% (863)	

Tab. 10: Ergebnisse der Tumorbeurteilung des Stadiums pT3 (siehe Material und Methodik 2.3.2) anhand der Operationspräparate der im Zeitraum von 1997 bis 2005 mit radikaler Prostatektomie operierten Patienten. Aufgeteilt in die 4 Gruppen: 1997–1999, 2000–2001, 2002–2003, 2004–2005.

Operationsjahre	Fallzahl	pT3a	pT3b
1997 - 1999	542	55,2% (299)	44,8% (243)
2000 - 2001	637	60,0% (382)	40,0% (255)
2002 - 2003	480	60,6% (291)	39,4% (189)
2004 - 2005	447	60,6% (271)	39,4% (176)
1997 - 2005	2106	59,0% (1243)	41,0% (863)

Aus dem Kollektiv der Patienten mit pT3 Tumoren liegen für 2106 Fälle genauere Bestimmungen vor. Demnach liegt der Gesamtdurchschnitt der Tumore mit Samenblaseninfiltration bei 41,0% (siehe Tab.9 + Tab.10). Der Anteil der Patienten mit Samenblaseninfiltration bleibt dabei, nach einem anfänglichen leichten Abfall von 44,8% auf 40,0%, seit den Jahren 2000-2001 tendenziell stabil (siehe Tab.10).

3.4.3 Lymphknoteninfiltration

Tab. 11: Anteil der Patienten mit positivem Lymphkottennachweis pN1 (siehe Material und Methodik 2.3.2) im radikalen Prostatektomiepräparat von den im Zeitraum von 1997 bis 2005 operierten Patienten.

Operationsjahr	Fallzahl	pN0	pN1	Cochran-Armitage Test
1997	266	92,1% (245)	7,9% (21)	p = 0,0005
1998	505	88,5% (447)	11,5% (58)	
1999	608	91,1% (554)	8,9% (54)	
2000	712	91,3% (650)	8,7% (62)	
2001	1098	91,9% (1009)	8,1% (89)	
2002	854	92,6% (791)	7,4% (63)	
2003	563	94,0% (529)	6,0% (34)	
2004	763	94,5% (721)	5,5% (42)	
2005	688	92,7% (638)	7,3% (50)	
1997 - 2005	6057	92,2% (5584)	7,8% (473)	

Tab. 12: Anteil der Patienten mit positivem Lymphkottennachweis pN1 (siehe Material und Methodik 2.3.2) im radikalen Prostatektomiepräparat von den im Zeitraum von 1997 bis 2005 operierten Patienten. Aufgeteilt in die 4 Gruppen: 1997–1999, 2000–2001, 2002–2003, 2004–2005.

Operationsjahre	Fallzahl	pN0	pN1
1997 - 1999	1379	90,4% (1246)	9,6% (133)
2000 - 2001	1810	91,7% (1659)	8,3% (151)
2002 - 2003	1417	93,2% (1320)	6,8% (97)
2004 - 2005	1451	93,7% (1359)	6,3% (92)
1997 - 2005	6057	92,2% (5584)	7,8% (473)

Daten zur Lymphknotenbeurteilung liegen für 6057 Patienten vor, wobei der Anteil mit positiver Lymphknotenbeteiligung im Mittel bei 7,8% liegt (siehe Tab.11 + Tab.12). In der mehrere Operationsjahre zusammenfassenden Auswertung zeigt sich dabei ein tendenziell leichter Rückgang der Infiltration von 9,6% in der Gruppe 1997-1999 auf 6,3% in der Gruppe 2004-2005 (siehe Tab.12). Zu beachten ist ein erneuter Anstieg von Patienten mit positivem Lymphknotenstatus im Jahre 2005 auf 7,3% (siehe Tab.11).

3.4.4 Organbegrenzung / Organüberschreitung

Tab. 13: Anteil der Patienten mit organbegrenzter Tumorausbreitung (siehe Material und Methodik 2.3.2) im radikalen Prostatektomiepräparat von den im Zeitraum von 1997 bis 2005 operierten Patienten.

Operationsjahr	Fallzahl	organbegrenzt	organüberschreitend	Cochran-Armitage Test
1997	273	55,7% (152)	44,3% (121)	p < 0,0001
1998	525	55,0% (289)	45,0% (236)	
1999	630	56,2% (354)	43,8% (276)	
2000	741	58,8% (436)	41,2% (305)	
2001	1178	63,1% (743)	36,9% (435)	
2002	964	64,9% (626)	35,1% (338)	
2003	614	66,9% (411)	33,1% (203)	
2004	920	72,8% (670)	27,2% (250)	
2005	739	68,5% (506)	31,5% (233)	
1997 - 2005	6584	63,6% (4187)	36,4% (2397)	

Tab. 14: Anteil der Patienten mit organbegrenzter Tumorausbreitung (siehe Material und Methodik 2.3.2) im radikalen Prostatektomiepräparat von den im Zeitraum von 1997 bis 2005 operierten Patienten. Aufgeteilt in die 4 Gruppen: 1997–1999, 2000–2001, 2002–2003 und 2004–2005.

Operationsjahre	Fallzahl	organbegrenzt	organüberschreitend
1997 - 1999	1428	55,7% (795)	44,3% (633)
2000 - 2001	1919	61,4% (1179)	38,6% (740)
2002 - 2003	1578	65,7% (1037)	34,3% (541)
2004 - 2005	1659	70,9% (1176)	29,1% (483)
1997 - 2005	6584	63,6% (4187)	36,4% (2397)

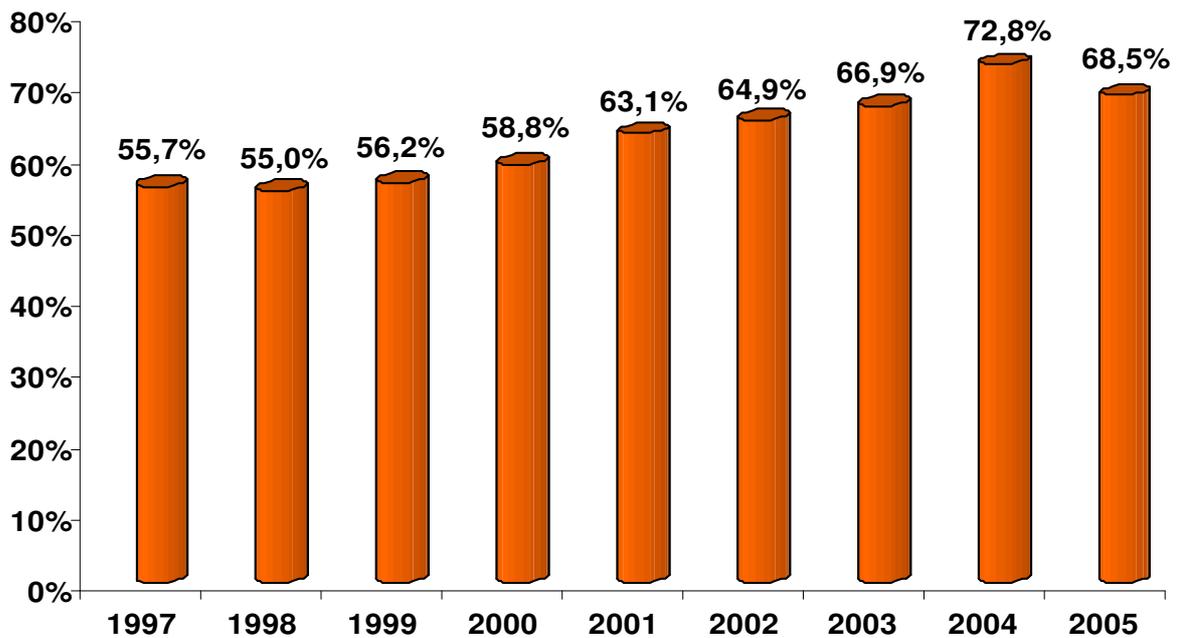


Abb.3: Anzahl der Patienten in Prozent mit insgesamt auf das Organ begrenzter Tumorausbreitung (siehe Material und Methodik 2.3.2) der im Zeitraum von 1997 bis 2005 mit radikaler Prostatektomie operierten Patienten.

Eine Aussage über eine Organbegrenzung oder –überschreitung des Tumors kann für 6584 Patienten getroffen werden. Der mittlere Anteil an organbegrenzten Fällen liegt dabei bei 63,6% (siehe Tab.13 + Tab.14). Der das Organ überschreitende Anteil besitzt eine Tendenz zur Reduktion von 44,3% in der Gruppe 1997-1999 auf 29,1% in der Gruppe 2004-2005 (siehe Tab.14). Betrachtet man die Entwicklung der einzelnen Jahre, ist eine kontinuierliche Zunahme des Prozentsatzes an Patienten mit insgesamt auf das Organ begrenztem Wachstum von 1998 bis 2004 zu sehen (siehe Tab.13 + Abb.3)

3.5 Tumordifferenzierung

3.5.1 Grading–Klassifikation

Tab. 15: Ergebnisse der Tumorbeurteilung nach der Grading-Klassifikation (siehe Material und Methodik 2.3.3) der im Zeitraum von 1997 bis 2005 mit radikaler Prostatektomie operierten Patienten anhand der Operationspräparate.

Operationsjahr	Fallzahl	Grading			Jonckheere- Terpstra Test
		G I	G II	G III	
1997	275	11,3% (31)	64,7% (178)	24,0% (66)	p < 0,0001
1998	536	8,6% (46)	65,1% (349)	26,3% (141)	
1999	637	5,8% (37)	67,5% (430)	26,7% (170)	
2000	751	6,5% (49)	66,9% (502)	26,6% (200)	
2001	1180	5,0% (59)	74,5% (879)	20,5% (242)	
2002	973	5,3% (51)	71,6% (697)	23,1% (225)	
2003	627	2,7% (17)	67,6% (424)	29,7% (186)	
2004	915	4,0% (37)	67,1% (614)	28,9% (264)	
2005	810	1,6% (13)	66,1% (535)	32,3% (262)	
1997 - 2005	6704	5,1% (340)	68,7% (4608)	26,2% (1756)	

Tab. 16: Ergebnisse der Tumorbeurteilung nach der Grading-Klassifikation (siehe Material und Methodik 2.3.3) der im Zeitraum von 1997 bis 2005 mit radikaler Prostatektomie operierten Patienten anhand der Operationspräparate. Aufgeteilt in die 4 Gruppen: 1997–1999, 2000–2001, 2002–2003, 2004–2005.

Operationsjahre	Fallzahl	Grading		
		G I	G II	G III
1997 - 1999	1448	7,9% (114)	66,1% (957)	26,0% (377)
2000 - 2001	1931	5,6% (108)	71,5% (1381)	22,9% (442)
2002 - 2003	1600	4,2% (68)	70,1% (1121)	25,7% (411)
2004 - 2005	1725	2,9% (50)	66,6% (1149)	30,5% (526)
1997 - 2005	6704	5,1% (340)	68,7% (4608)	26,2% (1756)

Daten über eine Tumordifferenzierung nach der Grading–Klassifikation konnten für 6704 Patienten eruiert werden. Der durchschnittliche Gesamtanteil der Patienten mit gut oder mäßig differenziertem Tumor liegt bei 73,8% (siehe Tab.15 + Tab.16).

Nach einem leichten Anstieg von 76,0% im Jahr 1997 auf 79,5% im Jahr 2001 fällt seitdem der Wert, zuletzt bis auf 67,7% im Jahr 2005 (siehe Tab.15).

3.5.2 Gleason-Klassifikation

Tab. 17: Ergebnisse der Tumorbeurteilung nach der Gleason-Klassifikation (siehe Material und Methodik 2.3.4) der im Zeitraum von 1997 bis 2005 mit radikaler Prostatektomie operierten Patienten anhand der Operationspräparate.

Operations-jahr	Fallzahl	Gleason 2 - 6	Gleason 7	Gleason 8 - 10	Jonckheere-Terpstra Test
1997	106	56,6% (60)	31,1% (33)	12,3% (13)	p = 0,0001
1998	290	59,3% (172)	23,8% (69)	16,9% (49)	
1999	387	57,6% (223)	29,2% (113)	13,2% (51)	
2000	490	50,2% (246)	36,9% (181)	12,9% (63)	
2001	796	58,9% (469)	28,0% (223)	13,1% (104)	
2002	848	50,7% (430)	34,1% (289)	15,2% (129)	
2003	599	45,7% (274)	41,9% (251)	12,4% (74)	
2004	868	50,2% (436)	38,4% (333)	11,4% (99)	
2005	786	46,0% (362)	42,4% (333)	11,6% (91)	
1997 - 2005	5170	51,7% (2672)	35,3% (1825)	13,0% (673)	

Tab. 18: Ergebnisse der Tumorbeurteilung nach der Gleason-Klassifikation (siehe Material und Methodik 2.3.4) der im Zeitraum von 1997 bis 2005 mit radikaler Prostatektomie operierten Patienten anhand der Operationspräparate. Aufgeteilt in die 4 Gruppen: 1997–1999, 2000–2001, 2002–2003, 2004–2005.

Operationsjahre	Fallzahl	Gleason 2 - 6	Gleason 7	Gleason 8 – 10
1997 - 1999	783	58,1% (455)	27,5% (215)	14,4% (113)
2000 - 2001	1286	55,6% (715)	31,4% (404)	13,0% (167)
2002 - 2003	1447	48,7% (704)	37,3% (540)	14,0% (203)
2004 - 2005	1654	48,2% (798)	40,3% (666)	11,5% (190)
1997 - 2005	5170	51,7% (2672)	35,3% (1825)	13,0% (673)

Ergebnisse einer Tumorbeurteilung nach der Gleason-Klassifikation liegen für 5170 Fälle vor. Im Gesamtdurchschnitt aller Jahre haben 87,0% der Patienten

einen Tumor mit einem Gleason-Score ≤ 7 und 13,0% > 7 (siehe Tab.17 + Tab.18). Während der Anteil der Patienten mit Gleason-Score > 7 konstant im gleichen Bereich bleibt, ist der Anteil derjenigen mit Gleason-Score = 7 angestiegen. Er betrug in der Gruppe 1997–1999 noch 27,5% und stieg in der Gruppe 2004–2005 auf 40,3% an. Dementsprechend fiel im Bereich Gleason-Score 2–6 der Anteil von 58,1% auf 48,2% ab (siehe Tab.18).

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit vergleicht die Entwicklung der Diagnoseparameter und der Tumorstadien von in den Jahren 1997 bis 2005 radikal prostatektomierten Patienten in Deutschland. Das Ziel ist es den in der Literatur postulierten „Stadienshift“ bzgl. der untersuchten Parameter zu dokumentieren und zu spezifizieren.

Das Gesamtkollektiv besteht aus 6920 Patienten, die nach Diagnoseparameter bzw. Tumorstadium und nach zwei Einteilungsvarianten bzgl. des Operationsjahres in Untergruppen aufgeteilt wurden. Die Subgruppen bzgl. der Operationsjahre bestehen jeweils aus den einzelnen Jahren von 1997 bis 2005 bzw. aus der Zusammenfassung der Jahre 1997–1999, 2000–2001, 2002–2003 und 2004–2005. Es entstehen dadurch größere und solide vergleichbare Kollektive.

Das Prostatakarzinom gilt gemeinhin als der Tumor des älteren Mannes. Von Interesse ist, ob es durch den Anstieg der Inzidenz des PC in den letzten Jahren [8] auch zu einer Verschiebung des durchschnittlichen Diagnosealters kam.

Die vorliegende Arbeit beschreibt für die Diagnosejahre von 1997 bis 2005 ein mittleres Diagnosealter von 63,1 Lebensjahren. Der Median lag bei 64 Lebensjahren. Der jüngste Patient war 35, der älteste 83 Jahre alt.

Es zeigen sich für Mittelwert und Median vom Jahr 1997 bis zum Jahr 2005 stabile, tendenziell leicht ansteigende Werte von 61,9 auf 63,6 bzw. von 62 auf 64 Jahre.

Laut der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. lag das mittlere Erkrankungsalter aller in Deutschland diagnostizierten Prostatakarzinome im Jahr 2004 bei etwa 69 Jahren [8]. Es ist damit um etwa 6 Jahre höher als in vorliegender Studie. Die Differenz kommt durch eine Selektion der Patienten zustande. Das hier verwendete Kollektiv besteht ausschließlich aus radikal prostatektomierten Männern.

Interessant an den Resultaten ist, dass trotz der ansteigenden Inzidenz für ein PC und der postulierten früheren Tumordiagnose, hervorgerufen durch vermehrte Vorsorgeuntersuchungen und eine erhöhte Nachfrage nach PSA-Wert-

Bestimmungen, das Alter bei Diagnose der Patienten mit einer geplanten kurativen Operation nicht sinkt. Für die radikal prostatektomierten Patienten könnte die Erklärung eine vermehrte Therapieempfehlung mittels Operation auch noch im höheren Alter, bei einem insgesamt gesünder werdenden Patientenkontinuum, sein.

Ein Hinweis darauf, dass weiterhin aber tendenziell eher die jüngeren Patienten operiert werden, ist eine Veröffentlichung von Reek et al. für die Jahre 2000 bis 2005. Untersucht wurden hierfür die Daten niedergelassener Urologen in Hamburg. Bei den 414 erkrankten Personen ist zu erkennen, dass es sich bei den Männern mit radikaler Prostatektomie, verglichen mit denen aus anderen Therapieregimen, im Mittel um die jüngsten handelt. Das mittlere Alter der operierten Patienten lag bei 63,5 Jahren, das aller betroffenen Männer bei 68,9 Jahren [65].

Insgesamt werden die Ergebnisse auch durch die Veröffentlichung von Postma et al. im European Journal of Urology (2007) unterstützt. Der niederländische Teil der ERSPC-Arbeitsgruppe („European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer“) vergleicht unter anderem die Veränderungen des Diagnosealters, sowohl aller als auch speziell der prostatektomierten Patienten. Der Median des Gesamtkollektives liegt in der Screening-Runde 1 (1993-1999) bei 66,1 Lebensjahren (n=1014 Patienten), der Screening-Runde 2 (1998-2003) bei 67,1 Lebensjahren (n=550 Patienten). Ebenso stieg auch der Median bei den operierten Patienten von 63,5 Jahre (n=400 Männer) auf 64,9 Jahre (n=179 Männer) leicht an [64].

Für die Entwicklung des PSA-Wertes bei Diagnose im zeitlichen Verlauf der hier untersuchten Patienten ist ein Abfallen des Median von 9,8 ng/ml (1997-1999) auf 6,8 ng/ml (2004-2005) zu sehen. Der mittlere Median beträgt dabei 8,1 ng/ml (1997-2005). Ebenso reduziert sich der Mittelwert von 14,7 ng/ml (1997-1999) auf 9,5 ng/ml (2004-2005), bei einem Mittelwert von 12,1 ng/ml für das gesamte Kollektiv. Hierbei ist ein Anstieg des Anteils der PSA-Werte ≤ 10 ng/ml von 52,3% (1997-1999) auf 74,4% (2004-2005) und ein daraus folgender deutlicher Abfall der PSA-Werte über 10 ng/ml von 47,7% auf 25,6% hervorzuheben. Auch die absolute Zahl der Patienten mit Operation und PSA-Werten > 10 ng/ml fällt, nach einem Höhepunkt von 813 Betroffenen in der Untergruppe 2000-2001, auf 464 Betroffene (2004-2005) ab. Untersucht man die Werte ≤ 10 ng/ml, ist eine

deutliche Zunahme im Bereich $> 4 - \leq 10$ ng/ml von 43,8% auf 63,3% zu beobachten. Der Anstieg bei den Patienten mit PSA-Werten ≤ 4 ng/ml ist geringer. Er beträgt 2,6% bei einem Ausgangswert von 8,5%.

Die Daten beschreiben folglich einen Trend zu niedrigeren PSA-Werten bei Diagnose für die in Deutschland radikal prostatektomierten Patienten. Diese Entwicklung unterstützt den in der internationalen Diskussion beschriebenen Abfall der PSA-Werte in den letzten Jahren.

So beschreiben Chun et al., an 5831 operierten Patienten, ein Absinken des PSA-Mittelwertes von 11,1 ng/ml (1992-1998) auf 8,0 ng/ml (2004-2005) bzw. des Median von 8,0 ng/ml (1992-1998) auf 6,4 ng/ml (2004-2005). Der Anteil an PSA-Werten über 10 ng/ml fiel dabei deutlich von 37,2% (1992-1998) auf 20,8% (2004-2005). Anzumerken ist, dass in der zitierten Arbeit ein selektioniertes Patientengut mit PSA-Werten bis 50,0 ng/ml operiert wurde [17].

Die Veröffentlichung aus dem Bereich der niederländischen ERSPC-Arbeitsgruppe kommt in der ersten Screening-Runde zu einem medianen PSA-Wert aller Patienten (n=1014) von 5,7 ng/ml und bei den operierten Patienten (n=400) auf einen Median von 5,3 ng/ml. In Runde 2, nach einem Intervall von vier Jahren, fällt der Median für alle Patienten (n=550) auf 3,9 ng/ml, der für die operativ behandelten (n=179) auf 4,1 ng/ml ab. Somit fiel der PSA-Median in beiden Gruppen, allerdings der aller Patienten stärker, als der von den radikal prostatektomierten Männern [64].

In der Studie von Cooperberg et al., basierend auf der CaPSURE-Datenbank (Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor), steigt der Anteil aller Patienten (n=6260) mit PSA-Werten von 10 ng/ml und niedriger von 43,6% (1989-1990) auf 77,7% (2001-2002) an [19].

Einhergehend mit der Abnahme des PSA-Wertes wird auch eine Verminderung der Tumorausdehnung postuliert.

Bei einem mittleren Anteil der lokal auf das Organ begrenzten Tumore (\leq pT2) von 65,2% zeigt sich, im Vergleich der ersten zur vierten Operationsjahregruppe, eine Tendenz zur Zunahme dieser Patienten von 57,7% auf 72,4%. Der Anteil der pT3 Tumore fällt von 38,9% auf 26,2%, der mit lokal bereits weit fortgeschrittenen Tumoren (pT4) tendenziell bei niedrigem Niveau von 3,4% auf 1,4% ab. Für Deutschland ist, zumindest im Bereich der mit kurativem Ansatz operierten

Patienten, trotz fehlen eines allgemeinen PSA-Screenings, ein Trend zur Abnahme der lokal fortgeschrittenen Tumore zu postulieren.

Die Ergebnisse unterstützen damit die Resultate der CaPSURE-Studie bzgl. der geringer werdenden klinischen Tumorausdehnung in den 90er Jahren bei Patienten aus den USA. In dieser Studie wurde, bei einem Gesamtkollektiv von 6260 Patienten, eine Zunahme der Männer mit klinisch lokal auf das Organ begrenzten Tumoren (\leq cT2) beschrieben. Lag sie in den Jahren 1989-1992 noch bei 88,2%, nahm sie in der darauffolgenden Dekade stetig zu und betrug in den Jahren 2000-2002 96,5% [19].

In bisherigen Veröffentlichungen von Teilnehmern der ERSPC-Studie wird ebenso ein Trend zu niedrigeren T-Stadien deutlich [39, 50, 64]. So vergleichen Postma et al. an 386 (screening round 1) bzw. an 164 (screening round 2) Patienten mit radikaler Prostatektomie die Trends bei der Tumorausdehnung für die niederländischen Studienteilnehmer. Sie beschreiben eine Zunahme der Patienten mit Tumorstadien $pT \leq 2$ von 76,2% (Screening-Runde 1) auf 82,3% (Screening-Runde 2) innerhalb von 4 Jahren. Berücksichtigt werden muss dabei allerdings eine Verfeinerung der Diagnoseparameter bzgl. eines als auffällig geltenden PSA-Wertes von ≥ 4 ng/ml auf ≥ 3 ng/ml gegen Ende des Zeitraumes der Screening-Runde 1 [64].

Gestärkt werden diese Ergebnisse auch durch Aussagen anderer, ähnlicher Arbeiten bzgl. der Auswirkungen eines PSA-Screenings. So fällt in denen, die Patientenkollektive mit PSA-Screening Vergleichskollektiven gegenüberstellen, die Anzahl an organbegrenzten Tumore in den Screeninggruppen deutlich höher aus. Bei der Studie von Sandblom et al. haben in der Screeninggruppe (insgesamt 85 Patienten mit PC) 71,8% ($n=63$) der Betroffenen einen Tumor im Stadium $T \leq 2$, in der Kontrollgruppe (insgesamt 292 Patienten mit PC) nur 53,4% ($n=156$) [69].

Dem gegenüber veröffentlichte kürzlich eine Gruppe Hamburger Urologen Daten ihrer Tumorpatienten und kamen zu dem Schluss, ein Tumorstadienshift sei zu relativieren. In der Studie werden insgesamt 414 Männer mit PC beschrieben, von denen bei Diagnose 15,5% an einem T3 oder T4 Tumor litten. 178 Patienten (42,9%) wurden radikal prostatektomiert, wobei sich bei 58 (32,5%) ein $pT3$ oder $pT4$ Tumor herausstellte [65].

Vergleicht man speziell die Situation bzgl. des pT3 Stadiums in vorliegender Studie, liegt der Gesamtdurchschnitt des Anteils der Tumore, die im Stadium pT3 die Samenblasen infiltrieren, bei 41,0%. Nach einem Abfall von 44,8% in der Gruppe 1997-1999 auf 40,0% in den Jahren 2000-2001 bleibt seitdem der Anteil relativ stabil. Eine genauere Betrachtung der einzelnen Jahre offenbart eine geringe Tendenz zu weniger Infiltration, jedoch innerhalb eines relativ großen Schwankungsbereichs zwischen den einzelnen Jahren von 51,5% (1997) bis zu 36,1% (2004).

Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass zwar insgesamt bei erhöhter Inzidenz vermehrt lokal noch begrenzte Karzinome entdeckt und operiert werden, innerhalb der Fälle mit fortgeschrittenen Tumorstadien aber nur ein geringer Stadienshift stattfindet.

Dem widersprechen die Ergebnisse der 2007 veröffentlichten Studie von Chun et al.. Es wird nicht nur ein Abfall des prozentualen Anteils der Patienten mit Samenblaseninfiltration von 18,2% (1992-1998) auf 8,2% (2004-2005), sondern ebenfalls eine Verminderung der absoluten Fallzahl von 215 (1992-1998) auf 126 beschrieben. Das Gesamtkollektiv bestand aus 5921 Patienten und wurde beschränkt auf Patienten mit PSA-Werten von ≤ 50 ng/ml. Somit lassen sich die Daten der Studien für die fortgeschrittenen Fälle nur eingeschränkt vergleichen [17].

Als einen weiteren Parameter der bereits fortgeschrittenen Tumorausdehnung zum Zeitpunkt der Operation wurde die Anzahl der Patienten mit Infiltration der Lymphknoten (pN1) bestimmt. Auf Grund des oben beschriebenen Trends im Bereich der lokalen Tumorausbreitung wäre auch hier eine deutliche Reduktion der Fälle mit positivem Lymphknotenstatus zu erwarten. Es zeigt sich, dass bei einem Mittel von 7,8%, tendenziell die Anzahl der Männer mit Lymphknotenbeteiligung leicht sinkt, von 9,6% für die Jahre 1997-1999 auf 6,3% für die Gruppe 2004-2005. Nach einem relativ kontinuierlichen Abfall von 1998 (11,5%) bis 2004 (5,5%) stellt sich jedoch ein Wiederanstieg im Jahr 2005 (7,3%) dar. Bei vorliegender Studie handelt es sich um eine multizentrische Arbeit. Es ist daher nicht bekannt, wie viele Lymphknoten im Einzelnen bei den Patienten entnommen wurden. Eine durchschnittliche Zunahme der Anzahl entfernter Lymphknoten könnte den so nicht erwarteten, nur geringen Abfall bzw. erneuten

Anstieg des Patientenanteils mit positiven Lymphknotenergebnissen erklären [10, 11].

Bestätigt werden die Ergebnisse durch Chun et al. in der bereits oben mehrfach zitierten Studie. Hier zeigt sich ebenfalls ein über die Gesamtzeit relativ stabiler Patientenanteil mit positiver Lymphknotenbeteiligung von im Mittel 4,9%. Ebenso sieht man anfangs einen Abfall der Patienten mit Lymphknotenbeteiligung von der Untergruppe 1992-1998 (7,5%) bis zur Untergruppe 2002-2003 (3,6%) und ein darauf stattfindenden Wiederanstieg in der Gruppe 2004-2005 (5,6%) [17].

Obwohl in beiden Studien der Anteil der organbegrenzten Tumore augenscheinlich zunimmt, zeigt sich auch in beiden Arbeiten der nur unspezifische und geringe Rückgang der Lymphknotenbeteiligung. Da es sich beim PC um ein langsam fortschreitendes Tumorgeschehen handelt, erscheint eine operationstechnische Veränderung mit Zunahme der Anzahl intraoperativ entnommener Lymphknoten als Ursache möglich.

Zur Untersuchung der Tumorausbreitung wurde abschließend die Anzahl der insgesamt noch auf das Organ begrenzten und somit als kurativ behandelbar geltenden Neoplasien eruiert. Es zeigt sich bei einem mittleren Anteil an organbegrenzten Karzinomen von 63,6% eine deutliche Tendenz zur Zunahme der zunächst kurativ behandelten Fälle von 55,7% (1997-1999) auf 70,9% (2004-2005).

In diesem Teilaspekt werden folglich die, nach Einführung von PSA-Wertbestimmungen einen Stadienshift beschreibenden Studien, bestätigt.

So fiel die Rate der Patienten mit einer das Organ überschreitenden Krankheit in der niederländischen ERSPC-Gruppe von der ersten Screening-Runde zur zweiten ab. Sie betrug in der Runde 1 noch 23,6%, in der Runde 2 dann 17,7% [64].

Sandblom et al. (2004) beschreiben in der Kontrollgruppe 26,7% (78 von 291 Betroffenen) und in der Screeninggruppe 56,5% (48 von 85 Betroffenen) der Patienten mit lokalisiertem PC [69].

Chun et al. veröffentlichten bei einem Mittelwert von 67,2% (3976 von 5921 operierten Männern) eine kontinuierliche Zunahme der noch auf das Organ begrenzten Karzinome bei radikal prostatektomierten Patienten von 51,8% (Gruppe 1992-1998) auf 73,7% (Gruppe 2004-2005) [17].

Zu beachten ist, dass bei den Ergebnissen der hier aufgeführten Studien und ebenso bei vorliegender Arbeit, die Anzahl der potenziell überdiagnostizierten Tumore mit einfließt. Der Stadienshift könnte vor allem durch den Anstieg der Inzidenz im Bereich wenig fortgeschrittener und zum Teil überdiagnostizierter Neoplasien und nur bedingt durch einen Rückgang der absoluten Karzinomzahl bei den fortgeschrittenen Stadien hervorgerufen werden.

Neben der Beurteilung der Tumorausdehnung ist als weiterer wichtiger Aspekt die Differenzierung des malignen Gewebes anzusehen.

Beim PC kommt, wie bei den meisten anderen Karzinomarten auch, die Grading-Klassifikation zum Einsatz. Der durchschnittliche Patientenanteil mit gut oder mäßig differenzierten Neoplasien (G I und G II) beträgt in dieser Studie 73,8%. Nach einem leichten Anstieg von 76,0% im Jahr 1997 auf 79,5% im Jahr 2001, fällt seitdem der Wert, zuletzt bis auf 67,7% im Jahr 2005. Hierbei ist im Vergleich der Untergruppen 1997-1999 mit 2004-2005 eine Zunahme der undifferenzierten (G III) gegenüber den gut differenzierten (G I) Tumoren und ein relativ stabiler Anteil an mäßig differenzierten (G II) Tumoren von 66% zu sehen.

Sandblom et al. hingegen veröffentlichten in ihrer Arbeit ein Tumorgradingshift für Patienten mit PSA-Screening gegenüber der Normalbevölkerung. Von den 85 betroffenen Männern mit PSA-Screening hatten danach 50,6% einen G I Tumor, 36,5% ein G II Tumor und 12,9% ein G III Tumor, hingegen bei den 292 Patienten der Kontrollgruppe nur 32,2% ein G I Tumor, 51,0% ein G II Tumor und 14,7% ein G III Tumor. Während der Anteil an Patienten mit undifferenzierten Tumoren relativ stabil bleibt, nimmt die Anzahl derjenigen mit gut differenzierten Tumoren signifikant zu [69]. Zu beachten ist, dass es sich bei den Ergebnissen nicht um Einschätzungen anhand von Operationspräparaten nach erfolgter radikaler Prostatektomie, sondern um Bestimmungen auf Grund von Nadelbiopsien bei der Diagnose handelt.

Im Bereich der Gleason-Klassifikation ist bekannt, dass es zu unterschiedlichen Ergebnissen zwischen dem Diagnosewert und der postoperativen Tumorbeurteilungen anhand des Prostatektomiepräparates kommen kann [25]. Dabei ist auffällig, dass bei endgültiger Beurteilung des Karzinoms, im Vergleich zur Diagnose, häufiger ein weniger gut differenziertes Gewebe auftritt. So berichteten Steinberg et al. 1997 für die Patienten des Johns Hopkins Hospitals in Baltimore, dass nur bei 63,9% der Männer mit einem Gleason-Score < 7 bei der

Diagnose, auch ein Wert < 7 im Operationspräparat bestätigt wurde. Gleiche Ergebnisse für Neoplasien mit Gleason-Scores ≥ 7 wurde hingegen bei 87,5% festgestellt [77]. Ähnliche Ergebnisse sind auch bei der Beurteilung nach der Grading-Klassifikation zu unterstellen.

Vorliegende Studie kann somit, trotz der beschriebenen Zunahme von lokal begrenzten Tumoren, für radikal prostatektomierte Patienten im Bereich der Tumordifferenzierung keinen Stadienshift bestätigen.

Das PC wird auch anhand einer weiteren Graduierungsklassifikation, dem Gleason-Score, beurteilt. Er ist international die bedeutendere Methode der Tumorklassifizierung bzgl. der Differenzierung eines Prostatakarzinomes. Der Anteil der Patienten mit Werten < 7 fiel von 58,1% (1997-1999) auf 48,2% (2004-2005), der mit Gleason-Score = 7 stieg dabei von 27,5% (1997-1999) auf 35,3% an. Die Anzahl der Männer mit Werten > 7 blieb relativ konstant und betrug in der ersten Gruppe (1997-1999) 14,4%, in der letzten Gruppe (2004-2005) 11,5%.

Die Ergebnisse bestätigen die Veröffentlichung von Cooperberg et al. über Patienten aus den Vereinigten Staaten von Amerika in den 90er Jahren. Untersucht wurde die Entwicklung der Tumorparameter bei Diagnose anhand 6260 Patienten der CaPSURE-Datenbank. Die Inzidenz für ein Tumor mit Gleason-Score < 7 betrug in der Gruppe 1989-1990 77,1% und in der Gruppe 2001-2002 66,4%. Wie in vorliegender Arbeit erhöhte sich die Anzahl der Patienten mit Gleason-Score = 7 signifikant von 12,9% auf 24,8%. Ebenso schwankte die Anzahl der Patienten mit Werten ≥ 7 ohne signifikanten Trend oder Richtung zwischen 7,2% und 13,8% [19]. Begründet wurde der Unterschied der Tumorentwicklung bei der Differenzierung gegenüber der Tumorausdehnung, mit Veränderungen in der pathologischen Interpretation der Gewebeproben. Smith et al. berichteten 2002 über zwei Serien systematischer Reevaluierungen von Prostatakarzinomen. Es kam in der Gruppe der Neoplasien aus den Jahren 1989-1991 zu einer erhöhten Graduierung bei 35% und einer verminderten Graduierung bei 9% der Fälle [75].

Chun et al. hingegen konnten einen abwärtsgerichteten Stadienshift auch bzgl. der Tumordifferenzierung bei Diagnose aufzeigen. So stieg der Anteil von Patienten mit einem Gleason-Score von 2-6 von 55,2% (1992-1998) auf 68,0% (2004-2005), der Anteil der Patienten mit einem Gleason-Score von 7 fiel hingegen signifikant von 34,4% auf 21,6%, der mit Ergebnissen von 8-10 blieb stabil. Zu beachten ist,

dass das Kollektiv ausschließlich aus Männern mit einem PSA-Wert von ≤ 50 ng/ml bestand [17].

Analysiert man die Veröffentlichung des niederländischen Teiles der ERSPC-Gruppe, sieht man für die Gesamtheit des Kollektives bei Diagnose ebenfalls eine Zunahme des Anteils der Patienten mit Gleason-Score < 7 von 63,8% in Runde 1 auf 79,3% in Runde 2 eine Reduktion bei den Patienten mit Gleason-Score = 7 von 27,4% auf 17,4% und ebenso eine Abnahme der Männer mit einem Wert > 7 von 8,1% auf 3,3%. Betrachtet man jedoch die Gruppe der radikal prostatektomierten Patienten für sich allein, bleiben die Werte in beiden Runden stabil. Für die niedrigen Werte liegen sie bei 72,8% bzw. bei 72,6%, für einen Wert von 7 bei 21,8% bzw. bei 23,5% und für höhere Ergebnisse bei 4,5% bzw. 3,9%. Vergleicht man die Werte der Patienten postoperativ anhand der Tumorpräparate mit denen von der Diagnose, wird in beiden Runden eine Abnahme der Betroffenen mit Gleason-Score unter 7 von 72,8% auf 62,4% (Runde 1) bzw. von 72,6% auf 62,8% (Runde 2) deutlich. Die Anzahl der Patienten mit einem Wert von 7 steigt hingegen von 21,8% auf 33,7% (Runde 1) bzw. von 23,5% auf 29,9%. In der Gruppe der Männer mit Gleason-Scores von 8-10 kommt es postoperativ in Runde 1 zu einer Abnahme der Fälle von 4,5% auf 3,4% und in Runde 2 zu einer Zunahme von 3,9% auf 7,3% [64]. Die Arbeit bestätigt in dieser Hinsicht Steinberg et al., die 1997 die Differenzen zwischen Gleason-Scores bei Diagnose und im späteren Operationspräparat beschrieben [77].

Vorliegende Arbeit kann einen Tumorstadienshift bzgl. des Gleason-Scores für radikal prostatektomierte Patienten, anhand der Operationspräparate, nicht bestätigen. Da es sich jedoch auch bzgl. der Pathologen um eine multizentrische Arbeit handelt, könnte die Problematik der Reproduzierbarkeit von Gleason-Scores einen wichtigen Einfluss haben. So beschrieben Allsbrook et al. 2001 bei einem Test über Reproduzierbarkeit von Gleason-Scores für Pathologen eine zu niedrige Graduierung in 47% bei Gleason-Score 5-6, in 47% bei Gleason-Score 7 und in 25% bei Gleason-Score 8-10 [3].

Im Vergleich zu den Jahren 1989-1991 beschrieben Smith et al., in einem Versuch über die Reproduzierbarkeit von Gleason-Scores, für die Jahre 1998-2000 geringere Differenzen zwischen den ursprünglichen Biopsiebewertungen und den Prüfergebnissen, doch auch in dem zweiten Kollektiv hatten noch 31% eine signifikante Veränderung. So wurden 9% (3 von 32 Gewebeproben) bei der Überprüfung höher und 22% (7 von 32 Gewebeproben) niedriger eingestuft. Bei

der Einstufung von Operationspräparaten radikal prostatektomierter Männer fiel die Differenz bedeutend niedriger aus. So wurden nur 2 von 15 Operationspräparaten bei der Kontrolle höher als ursprünglich eingestuft [75].

Zusammenfassend kann man auf Grund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit für radikal prostatektomierte Patienten in Deutschland einen Stadienshift nur eingeschränkt postulieren.

Für die Höhe des PSA-Wertes bei Diagnose, den Prozentsatz an lokal bereits fortgeschrittenen Tumoren und den Prozentsatz an das Organ überschreitenden Neoplasien ist innerhalb des Untersuchungszeitraumes jeweils ein Trend zur Reduktion zu sehen. Fraglich bleibt, wie groß der Einfluss sogenannter überdiagnostizierter Tumore auf diese Zahlen ist.

Für alle weiteren untersuchten Parameter (Alter bei Diagnose, Anteil der Patienten mit Samenblaseninfiltration in der Gruppe der pT3 Tumore, Anteil der Patienten mit Lymphknoteninfiltration, Tumordifferenzierung nach Grading und nach Gleason-Score) kann kein eindeutiger Stadienshift bestätigt werden.

Die Stärken dieser Arbeit sind ihre Größe mit insgesamt 6920 Patienten und eine multizentrische Datenerhebung. Beides führt dazu ein weitestgehend realistisches Bild bzgl. der Diagnosen in Deutschland darzustellen. Außerdem wurden nur Patienten mit radikaler Prostatektomie in das Kollektiv aufgenommen, um die Schärfe der Daten bzgl. Tumorausdehnung und Tumordifferenzierung erheblich zu verbessern.

Der multizentrische Charakter ist neben dem retrospektiven Ansatz auch die größte Schwäche. So sind die Daten zwar besonders realistisch bzgl. der in Deutschland erhobenen Diagnosen, ein einzelnes spezialisiertes Zentrum würde jedoch sowohl bei der Auswahl des Therapieverfahrens als auch bei der Beurteilung der Gewebedifferenzierung auf Grund der größeren Erfahrung vielleicht andere Ergebnisse erlangen. Dies könnte zu einem veränderten Kollektiv beitragen. Auch ist die Studie auf Grund der selektiven Betrachtung radikal prostatektomierter Männer nicht geeignet, das Gesamtkollektiv aller Patienten mit PC zu beschreiben.

Für die Kontrolle eines objektiv stattfindenden Tumorstadienshifts aller Patienten mit PC wären weitere Studien über die Kollektive mit nicht operativen Therapiestrategien erstrebenswert. Die Ergebnisse bzgl. der Tumordifferenzierung

sollten zukünftig mit denen von spezialisierten Pathologen verglichen und / oder reevaluiert werden. Auch weitere Arbeiten, die speziell die fortgeschrittenen Tumorstadien betrachten, wären wünschenswert. Sie könnten weitere Hinweise für oder gegen Veränderungen bei den bereits fortgeschrittenen Tumorstadien liefern. Hierbei wäre von Vorteil, dass die Daten nicht durch sogenannte überdiagnostizierte Tumore beeinflusst werden. Abschließend ist, zur Durchführung weiterer epidemiologischer Studien, auch für Deutschland ein nationales Tumorregister zu fordern.

5 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom stellt mittlerweile mit 25,4% aller Fälle den am weitest verbreiteten bösartigen Tumor des Mannes dar. Betrug die geschätzte Zahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland 1997 noch 39.033 Personen, so nahm sie bis 2008 um fast 49% zu und betrug etwa 58.000 Personen. Gründe hierfür sind die höhere Bereitschaft der Bevölkerung Vorsorgeuntersuchungen durchzuführen und die dabei zunehmende Kontrolle des PSA-Wertes.

In Ländern mit einer weiten Verbreitung der PSA-Wertbestimmung oder mit PSA-Screeningprogrammen wird neben der explosionsartigen Erhöhung der allgemeinen Inzidenz auch ein sogenannter Tumorstadienshift beobachtet. Dies bedeutet, dass im zeitlichen Verlauf ein größerer Anteil der diagnostizierten Neoplasien noch auf das Organ begrenzt und somit kurabel ist. Patienten mit einem früh diagnostizierten Karzinom und einer Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren wird in Deutschland im Allgemeinen zu einer radikalen Prostatovesikulektomie oder einer Radiatio als Therapiekonzept geraten. In der Bundesrepublik gibt es bis heute kein PSA-Screeningprogramm. Es ist nicht endgültig geklärt, ob die Mortalität hierdurch gesenkt werden würde.

Ziel der vorliegenden Studie war es zu analysieren, ob es auch in Deutschland in den vergangenen Jahren zu einem Tumorstadienshift bei den radikal prostatektomierten Patienten kam und diesen gegebenenfalls zu spezifizieren. Hierfür wurden wichtige Diagnoseparameter und die postoperativ gesicherten Tumorstadien von Patienten aus einer nationalen Datenbank für die Jahre 1997 bis 2005 ergänzt und verglichen.

Die untersuchten klinischen Daten waren das Lebensalter der Patienten bei Diagnose, die Höhe des PSA-Wertes bei Diagnose, die Ausbreitung des Tumors nach der TNM-Klassifikation, im Speziellen das T-Stadium, die Infiltration der Samenbläschen (pT3a / pT3b) und der Lymphknoten (pN0 / pN1), die Differenzierung des Karzinoms nach dem Grading und dem Gleason-Score, sowie

die Beurteilung ob der Tumor noch auf das Organ begrenzt ist. Das untersuchte Gesamtkollektiv bestand aus 6920 radikal prostatektomierten Patienten.

In der Auswertung konnte ein Stadienshift für die in Deutschland mit kurativem Ansatz operierten Männer nur eingeschränkt bestätigt werden.

Die Höhe des PSA-Wertes (Median) bei Diagnose fiel im Beobachtungszeitraum von 9,7 ng/ml (1997) auf 6,8 ng/ml (2005). Der Prozentsatz der lokal bereits fortgeschrittenen Tumore ($> pT2$) nahm von 42,8% (1997) auf 29,5% ab und auch der Prozentsatz der das Organ überschreitenden Fälle ($\geq pT3$ und/oder $pN1$ und/oder $M1$) fiel im Beobachtungszeitraum von 44,3% (1997) auf 31,5% (2005).

Die Ergebnisse der übrigen Parameter, im Speziellen des Alters bei der Diagnose, des Anteils der Patienten mit Samenblaseninfiltration in der Gruppe der $pT3$ Tumore, des Anteils der Patienten mit Lymphknoteninfiltration, der Tumordifferenzierungen nach Grading und nach dem Gleason-Score, erlauben jedoch keine Bestätigung eines Stadienshifts.

Wie groß der Anteil der in der internationalen Literatur diskutierten überdiagnostizierten Tumore auf diese Zahlen ist, bleibt offen. Ebenso kann die Studie keinen Beitrag bzgl. der Fragen nach der Mortalitätsreduktion durch PSA-Screeningprogramme oder der Verminderung der Morbidität des PC leisten. Hierfür wären weitere epidemiologische Studien an Hand eines nationalen Tumorregisters wünschenswert.

6 Literaturverzeichnis

1. Adami, H.O., Bergstrom, R., Engholm, G., Nyren, O., Wolk, A., Ekblom, A., Englund, A., Baron, J.: A prospective study of smoking and risk of prostate cancer. *Int J Cancer*. 67 (1996) 764-8.
2. Ahonen, M.H., Tenkanen, L., Teppo, L., Hakama, M., Tuohimaa, P.: Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control*. 11 (2000) 847-52.
3. Allsbrook, W.C., Jr., Mangold, K.A., Johnson, M.H., Lane, R.B., Lane, C.G., Epstein, J.I.: Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: general pathologist. *Hum Pathol*. 32 (2001) 81-8.
4. Andersson, S.O., Wolk, A., Bergstrom, R., Adami, H.O., Engholm, G., Englund, A., Nyren, O.: Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst*. 89 (1997) 385-9.
5. Ash, D., Flynn, A., Battermann, J., de Reijke, T., Lavagnini, P., Blank, L.: ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 57 (2000) 315-21.
6. Augustin, H., Hammerer, P., Graefen, M., Palisaar, J., Noldus, J., Fernandez, S., Hulan, H.: Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. *Eur Urol*. 43 (2003) 113-8.
7. Aus, G., Hugosson, J., Norlen, L.: Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol*. 154 (1995) 460-5.
8. Batzler, W., Bertz, J., Giersiepen, K., Haberland, J., Hentschel, S., Husmann, G., Kaatsch, P., Katalinic, A., Kieschke, J., Kraywinkel, K., Meyer, M., Stabenow, R., Stegmaier, C., Wolf, U., Prostata in "Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends". 6. überarbeitete Auflage 2008, Berlin: Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). 70 - 73.
9. Benson, M.C., Whang, I.S., Pantuck, A., Ring, K., Kaplan, S.A., Olsson, C.A., Cooner, W.H.: Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*. 147 (1992) 815-6.
10. Briganti, A., Chun, F.K., Salonia, A., Gallina, A., Farina, E., Da Pozzo, L.F., Rigatti, P., Montorsi, F., Karakiewicz, P.I.: Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int*. 98 (2006) 788-93.
11. Briganti, A., Chun, F.K., Salonia, A., Zanni, G., Gallina, A., Deho, F., Suardi, N., Da Pozzo, L.F., Valiquette, L., Rigatti, P., Montorsi, F., Karakiewicz, P.I.: A nomogram for staging of exclusive nonobturator lymph node metastases in men with localized prostate cancer. *Eur Urol*. 51 (2007) 112-9; discussion 119-20.
12. Carter, H.B., Pearson, J.D., Metter, E.J., Brant, L.J., Chan, D.W., Andres, R., Fozard, J.L., Walsh, P.C.: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama*. 267 (1992) 2215-20.

13. Catalona, W.J., Richie, J.P., Ahmann, F.R., Hudson, M.A., Scardino, P.T., Flanigan, R.C., deKernion, J.B., Ratliff, T.L., Kavoussi, L.R., Dalkin, B.L., et al.: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol.* 151 (1994) 1283-90.
14. Catalona, W.J., Smith, D.S., Ratliff, T.L., Dodds, K.M., Coplen, D.E., Yuan, J.J., Petros, J.A., Andriole, G.L.: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 324 (1991) 1156-61.
15. Catalona, W.J., Smith, D.S., Wolfert, R.L., Wang, T.J., Rittenhouse, H.G., Ratliff, T.L., Nadler, R.B.: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *Jama.* 274 (1995) 1214-20.
16. Chodak, G.W., Thisted, R.A., Gerber, G.S., Johansson, J.E., Adolfsson, J., Jones, G.W., Chisholm, G.D., Moskovitz, B., Livne, P.M., Warner, J.: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 330 (1994) 242-8.
17. Chun, F.K., Briganti, A., Gallina, A., Hutterer, G.C., Shariat, S.F., Antebie, E., Walz, J., Roehrborn, C.G., Salonia, A., Rigatti, P., Saad, F., Huland, H., Montorsi, F., Graefen, M., Karakiewicz, P.I.: Prostate-specific antigen improves the ability of clinical stage and biopsy Gleason sum to predict the pathologic stage at radical prostatectomy in the new millennium. *Eur Urol.* 52 (2007) 1067-74.
18. Colli, J.L., Colli, A.: International comparisons of prostate cancer mortality rates with dietary practices and sunlight levels. *Urol Oncol.* 24 (2006) 184-94.
19. Cooperberg, M.R., Lubeck, D.P., Mehta, S.S., Carroll, P.R.: Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol.* 170 (2003) S21-5; discussion S26-7.
20. Corder, E.H., Guess, H.A., Hulka, B.S., Friedman, G.D., Sadler, M., Vollmer, R.T., Lobaugh, B., Drezner, M.K., Vogelmann, J.H., Orentreich, N.: Vitamin D and prostate cancer: a prediagnostic study with stored sera. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2 (1993) 467-72.
21. Corral, D.A., Bahnson, R.R.: Survival of men with clinically localized prostate cancer detected in the eighth decade of life. *J Urol.* 151 (1994) 1326-9.
22. Darlington, G.A., Kreiger, N., Lightfoot, N., Purdham, J., Sass-Kortsak, A.: Prostate cancer risk and diet, recreational physical activity and cigarette smoking. *Chronic Dis Can.* 27 (2007) 145-53.
23. Davidson, P.J., van den Ouden, D., Schroeder, F.H.: Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity. *Eur Urol.* 29 (1996) 168-73.
24. de Vries, E., Soerjomataram, I., Houterman, S., Louwman, M.W., Coebergh, J.W.: Decreased risk of prostate cancer after skin cancer diagnosis: a protective role of ultraviolet radiation? *Am J Epidemiol.* 165 (2007) 966-72.
25. Engers, R.: Reproducibility and reliability of tumor grading in urological neoplasms. *World J Urol* (2007).
26. Frazier, H.A., Robertson, J.E., Paulson, D.F.: Radical prostatectomy: the pros and cons of the perineal versus retropubic approach. *J Urol.* 147 (1992) 888-90.

27. Gerber, G.S., Chodak, G.W.: Routine screening for cancer of the prostate. *J Natl Cancer Inst.* 83 (1991) 329-35.
28. Ghadirian, P., Cadotte, M., Lacroix, A., Perret, C.: Family aggregation of cancer of the prostate in Quebec: the tip of the iceberg. *Prostate.* 19 (1991) 43-52.
29. Giovannucci, E., Ascherio, A., Rimm, E.B., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Willett, W.C.: Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 87 (1995) 1767-76.
30. Giovannucci, E., Liu, Y., Platz, E.A., Stampfer, M.J., Willett, W.C.: Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer.* 121 (2007) 1571-8.
31. Giovannucci, E., Rimm, E.B., Wolk, A., Ascherio, A., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Willett, W.C.: Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res.* 58 (1998) 442-7.
32. Grant, W.B.: A multicountry ecologic study of risk and risk reduction factors for prostate cancer mortality. *Eur Urol.* 45 (2004) 271-9.
33. Hayes, R.B., Ziegler, R.G., Gridley, G., Swanson, C., Greenberg, R.S., Swanson, G.M., Schoenberg, J.B., Silverman, D.T., Brown, L.M., Pottern, L.M., Liff, J., Schwartz, A.G., Fraumeni, J.F., Jr., Hoover, R.N.: Dietary factors and risks for prostate cancer among blacks and whites in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 8 (1999) 25-34.
34. Herkommer, K., Burkhardt, S., Baur, K., Hautmann, R., Gschwend, J., Kron, M.: Einflussfaktoren auf die postoperative Kontinenz nach radikaler Prostatektomie. *Der Urologe.* 46 Supplement 1 (2007) 37.
35. Hiatt, R.A., Armstrong, M.A., Klatsky, A.L., Sidney, S.: Alcohol consumption, smoking, and other risk factors and prostate cancer in a large health plan cohort in California (United States). *Cancer Causes Control.* 5 (1994) 66-72.
36. Hickey, K., Do, K.A., Green, A.: Smoking and prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 23 (2001) 115-25.
37. Hodge, K.K., McNeal, J.E., Terris, M.K., Stamey, T.A.: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* 142 (1989) 71-4; discussion 74-5.
38. Horninger, W., Reissigl, A., Rogatsch, H., Volgger, H., Studen, M., Klocker, H., Bartsch, G.: Prostate cancer screening in the Tyrol, Austria: experience and results. *Eur J Cancer.* 36 (2000) 1322-35.
39. Hugosson, J., Aus, G., Lilja, H., Lodding, P., Pihl, C.G.: Results of a randomized, population-based study of biennial screening using serum prostate-specific antigen measurement to detect prostate carcinoma. *Cancer.* 100 (2004) 1397-405.
40. Jack, R.H., Davies, E.A., Moller, H.: Testis and prostate cancer incidence in ethnic groups in South East England. *Int J Androl.* 30 (2007) 215-20; discussion 220-1.
41. Jemal, A., Thomas, A., Murray, T., Thun, M.: Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 52 (2002) 23-47.
42. Kavanaugh, C.J., Trumbo, P.R., Ellwood, K.C.: The U.S. Food and Drug Administration's evidence-based review for qualified health claims: tomatoes, lycopene, and cancer. *J Natl Cancer Inst.* 99 (2007) 1074-85.
43. Keetch, D.W., Humphrey, P.A., Smith, D.S., Stahl, D., Catalona, W.J.: Clinical and pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol.* 155 (1996) 1841-3.

44. Kirsh, V.A., Mayne, S.T., Peters, U., Chatterjee, N., Leitzmann, M.F., Dixon, L.B., Urban, D.A., Crawford, E.D., Hayes, R.B.: A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 15 (2006) 92-8.
45. Konety, B.R., Getzenberg, R.H.: Vitamin D and prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 29 (2002) 95-106, ix.
46. Lepor, H., Nieder, A.M., Ferrandino, M.N.: Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. *J Urol.* 166 (2001) 1729-33.
47. Lightfoot, N., Conlon, M., Kreiger, N., Sass-Kortsak, A., Purdham, J., Darlington, G.: Medical history, sexual, and maturational factors and prostate cancer risk. *Ann Epidemiol.* 14 (2004) 655-62.
48. Littman, A.J., White, E., Kristal, A.R.: Anthropometrics and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol.* 165 (2007) 1271-9.
49. Maffezzini, M., Seveso, M., Taverna, G., Giusti, G., Benetti, A., Graziotti, P.: Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology.* 61 (2003) 982-6.
50. Makinen, T., Tammela, T.L., Stenman, U.H., Maattanen, L., Aro, J., Juusela, H., Martikainen, P., Hakama, M., Auvinen, A.: Second round results of the Finnish population-based prostate cancer screening trial. *Clin Cancer Res.* 10 (2004) 2231-6.
51. Mettlin, C., Murphy, G.P., Lee, F., Littrup, P.J., Chesley, A., Babaian, R., Badalament, R., Kane, R.A., Mostofi, F.K.: Characteristics of prostate cancers detected in a multimodality early detection program. The Investigators of the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer.* 72 (1993) 1701-8.
52. Michaud, D.S., Augustsson, K., Rimm, E.B., Stampfer, M.J., Willet, W.C., Giovannucci, E.: A prospective study on intake of animal products and risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control.* 12 (2001) 557-67.
53. Moon, S.J., Fryer, A.A., Strange, R.C.: Ultraviolet radiation, vitamin D and risk of prostate cancer and other diseases. *Photochem Photobiol.* 81 (2005) 1252-60.
54. Morganti, G., Gianferrari, L., Cresseri, A., Arrigoni, G., Lovati, G.: [Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate.]. *Acta Genet Stat Med.* 6 (1956) 304-5.
55. Murphy, G.P., Mettlin, C., Menck, H., Winchester, D.P., Davidson, A.M.: National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *J Urol.* 152 (1994) 1817-9.
56. Oesterling, J.E., Jacobsen, S.J., Chute, C.G., Guess, H.A., Girman, C.J., Panser, L.A., Lieber, M.M.: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama.* 270 (1993) 860-4.
57. Okihara, K., Cheli, C.D., Partin, A.W., Fritche, H.A., Chan, D.W., Sokoll, L.J., Brawer, M.K., Schwartz, M.K., Vessella, R.L., Loughlin, K.R., Johnston, D.A., Babaian, R.J.: Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. *J Urol.* 167 (2002) 2017-23; discussion 2023-4.
58. Park, S.Y., Murphy, S.P., Wilkens, L.R., Henderson, B.E., Kolonel, L.N.: Fat and meat intake and prostate cancer risk: the multiethnic cohort study. *Int J Cancer.* 121 (2007) 1339-45.

59. Peters, U., Leitzmann, M.F., Chatterjee, N., Wang, Y., Albanes, D., Gelmann, E.P., Friesen, M.D., Riboli, E., Hayes, R.B.: Serum lycopene, other carotenoids, and prostate cancer risk: a nested case-control study in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 16 (2007) 962-8.
60. Pienta, K.J., Esper, P.S.: Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med.* 118 (1993) 793-803.
61. Platz, E.A., Leitzmann, M.F., Michaud, D.S., Willett, W.C., Giovannucci, E.: Interrelation of energy intake, body size, and physical activity with prostate cancer in a large prospective cohort study. *Cancer Res.* 63 (2003) 8542-8.
62. Platz, E.A., Leitzmann, M.F., Rimm, E.B., Willett, W.C., Giovannucci, E.: Alcohol intake, drinking patterns, and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 159 (2004) 444-53.
63. Platz, E.A., Rimm, E.B., Willett, W.C., Kantoff, P.W., Giovannucci, E.: Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst.* 92 (2000) 2009-17.
64. Postma, R., Schroder, F.H., van Leenders, G.J., Hoedemaeker, R.F., Vis, A.N., Roobol, M.J., van der Kwast, T.H.: Cancer detection and cancer characteristics in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)--Section Rotterdam. A comparison of two rounds of screening. *Eur Urol.* 52 (2007) 89-97.
65. Reek, C.M., Bloch, M., Frese, R., Jörger, W., Klingenberg, H.-J., Schölermann, K.: Urologische Versorgungsforschung Prostatakarzinom - Erstdiagnose und Therapie - Stadienshift an Daten ausgewählter Hamburger urologischer Arztpraxen nicht nachvollziehbar. *Der Urologe.* 46 Supplement 1 (2007) 141-42.
66. Rodriguez, C., Freedland, S.J., Deka, A., Jacobs, E.J., McCullough, M.L., Patel, A.V., Thun, M.J., Calle, E.E.: Body mass index, weight change, and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 16 (2007) 63-9.
67. Rohrmann, S., Genkinger, J.M., Burke, A., Helzlsouer, K.J., Comstock, G.W., Alberg, A.J., Platz, E.A.: Smoking and risk of fatal prostate cancer in a prospective U.S. study. *Urology.* 69 (2007) 721-5.
68. Rohrmann, S., Platz, E.A., Kavanaugh, C.J., Thuita, L., Hoffman, S.C., Helzlsouer, K.J.: Meat and dairy consumption and subsequent risk of prostate cancer in a US cohort study. *Cancer Causes Control.* 18 (2007) 41-50.
69. Sandblom, G., Varenhorst, E., Lofman, O., Rosell, J., Carlsson, P.: Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. *Eur Urol.* 46 (2004) 717-23; discussion 724.
70. Sarma, A.V., McLaughlin, J.C., Wallner, L.P., Dunn, R.L., Cooney, K.A., Schottenfeld, D., Montie, J.E., Wei, J.T.: Sexual behavior, sexually transmitted diseases and prostatitis: the risk of prostate cancer in black men. *J Urol.* 176 (2006) 1108-13.
71. Schroder, F.H., Hugosson, J., Roobol, M.J., Tammela, T.L., Ciatto, S., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Lilja, H., Zappa, M., Denis, L.J., Recker, F., Berenguer, A., Maattanen, L., Bangma, C.H., Aus, G., Villers, A., Rebillard, X., van der Kwast, T., Blijenberg, B.G., Moss, S.M., de Koning, H.J., Auvinen, A.: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 360 (2009) 1320-8.

72. Schuurman, A.G., van den Brandt, P.A., Dorant, E., Goldbohm, R.A.: Animal products, calcium and protein and prostate cancer risk in The Netherlands Cohort Study. *Br J Cancer*. 80 (1999) 1107-13.
73. Sebesta, M., Cespedes, R.D., Luhman, E., Optenberg, S., Thompson, I.M.: Questionnaire-based outcomes of urinary incontinence and satisfaction rates after radical prostatectomy in a national study population. *Urology*. 60 (2002) 1055-8.
74. Sesso, H.D., Paffenbarger, R.S., Jr., Lee, I.M.: Alcohol consumption and risk of prostate cancer: The Harvard Alumni Health Study. *Int J Epidemiol*. 30 (2001) 749-55.
75. Smith, E.B., Frierson, H.F., Jr., Mills, S.E., Boyd, J.C., 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) 2282-7.
76. Smith, J.R., Freijel, D., Carpten, J.D., Gronberg, H., Xu, J., Isaacs, S.D., Brownstein, M.J., Bova, G.S., Guo, H., Bujnovszky, P., Nusskern, D.R., Damber, J.E., Bergh, A., Emanuelsson, M., Kallioniemi, O.P., Walker-Daniels, J., Bailey-Wilson, J.E., Beaty, T.H., Meyers, D.A., Walsh, P.C., Collins, F.S., Trent, J.M., Isaacs, W.B.: Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science*. 274 (1996) 1371-4.
77. Steinberg, D.M., Sauvageot, J., Piantadosi, S., Epstein, J.I.: Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol*. 21 (1997) 566-76.
78. Steinberg, G.D., Carter, B.S., Beaty, T.H., Childs, B., Walsh, P.C.: Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*. 17 (1990) 337-47.
79. Tornaiainen, S., Hedelin, M., Autio, V., Rasinpera, H., Balter, K.A., Klint, A., Bellocco, R., Wiklund, F., Stattin, P., Ikonen, T., Tammela, T.L., Schleutker, J., Gronberg, H., Jarvela, I.: Lactase persistence, dietary intake of milk, and the risk for prostate cancer in Sweden and Finland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 16 (2007) 956-61.
80. Tuohimaa, P., Tenkanen, L., Ahonen, M., Lumme, S., Jellum, E., Hallmans, G., Stattin, P., Harvei, S., Hakulinen, T., Luostarinen, T., Dillner, J., Lehtinen, M., Hakama, M.: Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Int J Cancer*. 108 (2004) 104-8.
81. Velicer, C.M., Kristal, A., White, E.: Alcohol use and the risk of prostate cancer: results from the VITAL cohort study. *Nutr Cancer*. 56 (2006) 50-6.
82. Walsh, P.C., Partin, A.W., Epstein, J.I.: Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol*. 152 (1994) 1831-6.
83. Whittemore, A.S., Kolonel, L.N., Wu, A.H., John, E.M., Gallagher, R.P., Howe, G.R., Burch, J.D., Hankin, J., Dreon, D.M., West, D.W., et al.: Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst*. 87 (1995) 652-61.
84. Wright, M.E., Chang, S.C., Schatzkin, A., Albanes, D., Kipnis, V., Mouw, T., Hurwitz, P., Hollenbeck, A., Leitzmann, M.F.: Prospective study of adiposity and weight change in relation to prostate cancer incidence and mortality. *Cancer*. 109 (2007) 675-84.
85. Xu, J., Zheng, S.L., Komiya, A., Mychaleckyi, J.C., Isaacs, S.D., Hu, J.J., Sterling, D., Lange, E.M., Hawkins, G.A., Turner, A., Ewing, C.M., Faith,

- D.A., Johnson, J.R., Suzuki, H., Bujnovszky, P., Wiley, K.E., DeMarzo, A.M., Bova, G.S., Chang, B., Hall, M.C., McCullough, D.L., Partin, A.W., Kassabian, V.S., Carpten, J.D., Bailey-Wilson, J.E., Trent, J.M., Ohar, J., Bleecker, E.R., Walsh, P.C., Isaacs, W.B., Meyers, D.A.: Germline mutations and sequence variants of the macrophage scavenger receptor 1 gene are associated with prostate cancer risk. *Nat Genet.* 32 (2002) 321-5.
86. Zlotta, A.R., Djavan, B., Marberger, M., Schulman, C.C.: Prostate specific antigen density of the transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction. *J Urol.* 157 (1997) 1315-21.

7 Danksagung

Als erstes gilt mein Dank Herrn Prof. Jürgen Gschwend, dem ärztlichen Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik des Krankenhauses rechts der Isar der Technischen Universität München und meinem Doktorvater für die Überlassung des Themas.

Unbestritten der größte Dank gilt Frau Dr. Kathleen Herkommer. Nur auf Grund ihres außergewöhnlich hohen Engagements und der stets professionellen Betreuung war die zügige und erfolgreiche Fertigstellung der Arbeit auf diese Weise für mich möglich. Vielen Dank.

Für die statistische Betreuung bedanke ich mich herzlich bei Frau Prof. Martina Kron und ebenso gilt mein Dank Frau Hannah Kübler.

Auch bei Herrn Boris Lienau möchte ich mich für Rat und Hilfe, vor allem bzgl. der EDV-technischen Fragen, bedanken.

Ein besonderer Dank gilt den Patienten und Urologen, die mit der Arbeitsgruppe des nationalen Forschungsprojekt Prostatakarzinom zusammenarbeiten und ihre Daten für diese Studie zur Verfügung stellten.