Aus dem Institut der Krebsepidemiologie e.V.
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Schleswig-Holstein von 1999 - 2007

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Patrick Benjamin Parschke
aus Berlin

Lübeck 2012

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Christian Doehn

Tag der mündlichen Prüfung: 22.02.2013

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 22.02.2013

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis ..... **II**

Tabellenverzeichnis ..... **III**

Abkürzungsverzeichnis ..... **IV**

1 Einleitung **1**

2 Das Prostatakarzinom **2**

2.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms 2

2.2 Klinik des Prostatakarzinoms 4

2.2.1 Anatomie der Prostata 5

2.2.2 Ätiologie des Prostatakarzinoms 7

2.2.3 Lokalisation und Histopathologie 8

2.2.4 Vorsorge und Früherkennung 12

2.2.5 Diagnose 14

2.2.6 Therapie und Prognose 15

2.2.7 Nachsorge 19

3 Material und Methoden **21**

3.1 Datenquellen und Betrachtungszeitraum 21

3.2 Verwendete epidemiologische Variablen 24

3.2.1 Einbeziehung von DCO-Fällen 24

3.2.2 Histologische Morphologie 25

3.2.3 Stadium der Erkrankung und Differenzierungsgrad 25

3.2.4 Therapie 26

3.3 Statistische Methoden und Auswertung 26

3.4 Inzidenz und Mortalität 28

4 Ergebnisteil **30**

4.1 Klinische Daten 30

4.1.1 Fallzahlen und Charakterisierung der DCO-Fälle 30

4.1.2 Alter 32

4.1.3 Histologische Morphologie 34

4.1.4 TNM – Klassifikation 35

4.1.5 Grading 38

4.1.6 UICC – Stadien 40

4.1.7 Therapien 41

4.1.8 Sterberisiko und Überleben 46

4.2 Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Schleswig-Holstein 54

4.3 Epidemiologie des Prostatakarzinoms in den Bundesländern und der BRD 60

5 Diskussion **63**

5.1 Diskussion der Ergebnisse im Kontext aktueller Literatur 64

5.1.1 DCO - Meldungen 64

5.1.2 Alter/mittleres Erkrankungsalter 67

5.1.3 Histologie und Differenzierung der Karzinome 68

5.1.4 TNM-Klassifikation und UICC-Stadien 70

5.1.5 Therapie 73

5.1.6 Überleben 76

5.2 Vergleich von Inzidenz und Mortalität im nationalen und internationalen Kontext 80

5.3 Möglicher Einfluss der PSA-Wert-Bestimmung auf die epidemiologischen Daten 84

6 Zusammenfassung **86**

7 Literaturverzeichnis 88
8 Anhang 96
9 Danksagung 105
10 Lebenslauf 106

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Weltweite Neuerkrankungsraten (ASR, Weltstandard), aus: Globocan 2008 (52) 3
Abbildung 2: Prostata in situ, aus: Prometheus - Lernatlas der Anatomie (106)..... 5
Abbildung 3: Organisation des Krebsregisters Schleswig-Holstein (65)..... 23
Abbildung 4: Gemeldete Prostatakarzinom-Fälle von 1999 bis 2007 nach Landkreisen (mit DCO) 30
Abbildung 5: Fallzahlen und DCO-Fälle im zeitlichen Verlauf 31
Abbildung 6: Altersmittelwert bei Diagnosestellung im Zeitraum 1999 bis 2007 32
Abbildung 7: Altersverteilung bei Diagnose Prostatakarzinom in Schleswig-Holstein, ohne DCO .. 32
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen nach Diagnosejahr, ohne DCO 33
Abbildung 9: Altersmittelwert bei Diagnose Prostatakrebs, nach Landkreisen geteilt, ohne DCO . 33
Abbildung 10: Relative und absolute Entwicklung der Tumorentitäten..... 34
Abbildung 11: Unbestimmter Anteil X an der Gesamtanzahl der TNM-Klassifikation, ohne DCO .. 36
Abbildung 12: T-Kategorie nach Diagnosejahren, relativ und absolut 37
Abbildung 13: Verteilung der T-Kategorien nach Altersgruppen..... 37
Abbildung 14: Grading des Prostatakarzinoms in Altersgruppen, relativ und absolut..... 39
Abbildung 15: Zusammenhang zwischen Tumorausdehnung und Differenzierungsgrad 40
Abbildung 16: Einteilung in die UICC-Stadien über die betrachteten Diagnosejahre..... 40
Abbildung 17: UICC-Stadien der gemeldeten Fälle nach Altersgruppen, relativ und absolut 41
Abbildung 18: Verteilung der Therapieoptionen nach Altersgruppen, Mehrfachnennung möglich43
Abbildung 19: Durchgeführte Therapie beim Prostatakarzinom, von 1999 bis 2007..... 44
Abbildung 20: Behandlung (prozentual) nach TNM Klassifikation, Mehrfachnennung möglich..... 45
Abbildung 21: Absolutes Überleben aller betrachteten Fälle..... 46
Abbildung 22: Überleben (Kaplan-Meier) nach Altersgruppen 46
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven nach Altersgruppen, links: T-Kategorie (TNM)/ rechts: UICC 48
Abbildung 24: Kaplan-Meier–Kurven des Gradings, nach Altersgruppen geteilt 49
Abbildung 25: Entwicklung von Inzidenz und Mortalität (ASR, Europastandard) über die Jahre.... 55
Abbildung 26: Inzidenz und Mortalität nach Alter, Raten pro 100.000..... 55
Abbildung 27: Verteilung der Prostatakrebsinzidenz Schleswig-Holsteins (ASR) 56
Abbildung 28: Abweichung der Inzidenz vom Landesdurchschnitt (Schleswig-Holstein) 56
Abbildung 29: Inzidenz (links) und Mortalität (rechts) nach Alter und Diagnosejahr (Rohe Rate).. 58
Abbildung 30: Stadienspezifische, altersstandardisierte Inzidenz des Prostatakarzinoms, mit Korrektur ohne DCO 59
Abbildung 31: Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland von 2003 bis 2007 60
Abbildung 32: Mortalität des Prostatakarzinoms in der BRD, 2000 bis 2008 (ASR, Europa)..... 61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation des Prostatakarzinoms nach TNM, Stand: 7. Auflage, 2009 10
Tabelle 2: UICC-Stadien des Prostatakarzinoms, Stand: 6. Auflage der TNM-Klassifikation 11
Tabelle 3: Grading und Gleason-Score 11
Tabelle 4: UICC-Stadien des Prostatakarzinoms, Stand: 7. Auflage der TNM-Klassifikation 26
Tabelle 5: Altersmittelwert der DCO-Fälle gegenüber den anderen gemeldeten Fällen 31
Tabelle 6: Histomorphologie des Prostatakarzinoms 35
Tabelle 7: Histomorphologie nach ICD-O-3 und Altersmittelwerte 35
Tabelle 8: Differenzierungsgrad des Prostatakarzinoms bezogen auf die Diagnosejahre 39
Tabelle 9: Angewandte Therapiekombinationen beim Prostatakarzinom in Schleswig-Holstein ... 42
Tabelle 10: Durchgeführte Therapieoption nach vorliegendem Differenzierungsgrad des Tumors 45
Tabelle 11: Univariate Analyse der Odds Ratios und 95% KI für das Überleben 50
Tabelle 12: Multivariate Analyse der Odds Ratios und 95% KI für das Überleben 53
Tabelle 13: Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms von 1999 bis 2007 54
Tabelle 14: Stadienspezifische Inzidenz (ASR, Europastandard), ohne Korrektur: Tx gesondert aufgeführt, DCO-Fälle ausgeschlossen 58
Tabelle 15: Stadienspezifische Inzidenz (ASR, Europastandard), mit Korrektur: Tx verteilt, DCO-Fälle ausgeschlossen 59
Tabelle 16: Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland (ASR, Europastandard) (36) 61
Tabelle 17: Mortalität des Prostatakarzinoms in Deutschland (ASR, Europastandard)(36) 62

Abkürzungsverzeichnis

5-JÜR	5-Jahresüberlebensrate
APC	annual percent change
AS	Active Surveillance
ASR	altersstandardisierte Rate
CT	Computertomographie
CTX	Chemotherapie
DCO	death certificate only
DRU	digitale rektale Untersuchung
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD – 10	International Classification of Disease, 10. Auflage
ICD – 0-3	International Classification of Diseases for Oncology, 3. Auflage
IGeL	individuelle Gesundheitsleistung
KI	Konfidenzintervall
KRSH	Krebsregister Schleswig-Holstein
LKRG	Landeskrebsregistergesetz
MRT	Magnetresonanztomographie
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial
PSA	Prostata spezifisches Antigen
QoL	Quality of Life, engl. Lebensqualität
RP	radikale Prostatektomie
RR	rohe Rate
RT	Radiotherapie/Bestrahlung
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results (des US National Cancer Institute)
SIR	normierte Inzidenzrate (engl. standardized incidence ratio)
TNM-System	T für Tumor, N für Node/Lymphknoten, M für Metastasen, als Ausprägung eines Klassifikationssystems zur Einstufung von Tumorerkrankungen
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

Das Prostatakarzinom stellt im westlichen Kulturkreis die häufigste maligne Krebsentität des Mannes dar. Im Diagnosejahr 2006 konnten in Deutschland schätzungsweise 60.120 Neuerkrankungen beobachtet werden. Dies entspricht einem Anteil an allen Krebsneuerkrankungen von 26,2% und kommt damit noch deutlich häufiger vor als Lungen- und Darmkrebs (15,8%/14,2%) (99).

Die malignen Veränderungen der Prostata entstehen überwiegend im hohen Lebensalter und zeigen dabei, im Vergleich zu anderen Tumoren, ein langsam progredientes Wachstum. Der Prostatakrebs unterscheidet sich durch einen solch verzögerten Progress grundlegend von anderen bösartigen Tumorerkrankungen.

Der Großteil der erkrankten Männer ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits älter als 65 Jahre, bei unter 50-Jährigen werden dementsprechend kaum Prostatakarzinome beobachtet. Das Risiko eines 40-Jährigen Mannes, in den folgenden zehn Jahren daran zu erkranken, liegt bei nur 0,1%. Das Risiko eines 70-Jährigen Mannes in den folgenden 10 Jahren zu erkranken, ist demgegenüber 60-mal größer und liegt bei 6% (38).

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten in Deutschland bei Diagnose Prostatakrebs liegen zwischen 83% und 94%. Dies soll jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass es auch die seltenen aggressiven und metastasierenden Verlaufsformen gibt. Diese seltenen Formen können auch jüngere Männer betreffen und gehen mit einer deutlich schlechteren Prognose einher.

Auch die Sterblichkeitsraten bestätigen die Beobachtung, dass das Prostatakarzinom überwiegend eine Erkrankung des älteren Mannes ist: 96% der Verstorbenen sind älter als 60 Jahre. Der Anteil an Krebstodesfällen des Prostatakarzinoms, bezogen auf die gesamte Krebsmortalität, betrug im Jahr 2006 10,3% und ist damit die dritthäufigste durch Krebs bedingte Todesursache (38, 99).

Für Schleswig-Holstein gilt, genau wie für das gesamte Bundesgebiet, dass bevölkerungsbezogene Analysen zum Prostatakarzinom weitgehend fehlen.

Seit Einführung des Krebsregisters 1998 werden in Schleswig-Holstein flächendeckend Daten zum Prostatakarzinom erfasst. Dadurch ist es nun möglich, diese wichtige Krebserkrankung in diesem Bundesland über einen längeren Zeitraum zu analysieren und den Verlauf in einen nationalen Kontext einzuordnen.

In dieser Arbeit soll erstmals die epidemiologische Verteilung des Prostatakarzinoms in Schleswig-Holstein nach Alter, Histologie, Morphologie, angewendeten Therapiemaßnahmen und den einzelnen Landkreisen im zeitlichen Verlauf beschrieben werden.

Außerdem ist der Verlauf von Inzidenz und Mortalität dieser Erkrankung zu analysieren, in den Kontext vorhandener Daten aus Deutschland und der Welt zu setzen und diese Ergebnisse auch unter dem Blickwinkel der Prostatakrebsfrüherkennung zu diskutieren.

Zusammenfassend lassen sich folgende Fragestellungen formulieren:

1. Wie ist die epidemiologische Verteilung des Prostatakarzinoms in Schleswig-Holstein im Zeitraum von 1999 bis 2007?
2. Wie ordnen sich Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms in Schleswig-Holstein in den nationalen Kontext (Bundesländer bzw. Deutschland) ein?
3. Ist das Prostatakarzinom in den letzten Jahren häufiger/seltener geworden?
4. Korreliert der Inzidenzverlauf in Schleswig-Holstein mit dem Einsatz der PSA-Diagnostik?
5. Lässt sich das mögliche Ausmaß von Überdiagnose eines Prostatakarzinoms bei symptomfreien Betroffenen, also Erkrankungen ohne krankheitswert, abschätzen?
6. Zeigen Screening-Maßnahmen im Ausland bezüglich des krankheitsspezifischen Überlebens Erfolg und lassen sich ggf. vergleichbare Effekte in Schleswig-Holstein erkennen?

2 Das Prostatakarzinom

2.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Die Anzahl neu aufgetretener Krebserkrankungen der Prostata pro Jahr in Deutschland ist auf Basis von Schätzungen des Robert-Koch-Instituts seit 1980 stark angestiegen (Inzidenz um 200%, die altersstandardisierte Rate (ASR) um 110%) (38). Dieser Anstieg kann hauptsächlich auf den medizinischen Fortschritt und den damit verbundenen Einsatz neuer diagnostischer Methoden zurückgeführt werden. Dabei scheint vor allem die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum des Patienten von Bedeutung zu sein. Diese Labordiagnostik ermöglicht eine frühere Erkennung der Erkrankung, sowohl bezogen auf das jeweilige Erkrankungsalter als auch auf das zum Diagnosezeitpunkt vorliegende Tumorstadium.

Allerdings führt die PSA-Wert-Bestimmung zu deutlich höheren Erkrankungsraten in der Altersgruppe der 50 bis 69 Jährigen bei gleichzeitig abnehmenden Erkrankungsraten der über 75-Jährigen. Das mittlere Erkrankungsalter der Betroffenen nahm von 73 Jahren im Jahre 1980 auf etwa 69 Jahre in 2006 ab (38). Die häufig stumm verlaufende Erkrankung wird also früher erkannt. Welchen Krankheitswert diese frühere Diagnose aufgrund der langsamen Progredienz des Malignoms dann tatsächlich darstellt, kann allerdings nicht klar dargestellt werden.

In Folge der demografischen Entwicklung in Deutschland, d.h. durch die Zunahme der Zahl älterer Menschen in der Bevölkerung, hat die absolute Anzahl der Sterbefälle seit 1980 um 30% zugenommen. Die altersstandardisierte Mortalitätsrate ist jedoch um 20% gefallen (38).

Im internationalen Vergleich (52) sortiert sich Deutschland mit einer für das Jahr 2008 ermittelten altersstandardisierten Erkrankungsrate von 82,7 hinter der Spitzengruppe ein. Diese wird vor allem aus Norwegen, Schweden und Frankreich (alle mit einer ASR um 115) gebildet, wobei die höchste Inzidenz-Rate in Irland zu finden ist (ASR 126). Beim Blick auf die Daten der USA fällt auf, dass die altersstandardisierte Rate im Jahre 2002 noch über 120 betrug, bis 2008 allerdings auf etwa 84 pro 100.000 Einwohner gefallen ist. Abbildung 1 stellt die weltweite Situation in 2008 dar. Im Allgemeinen fällt auf, dass die Inzidenz in den weniger entwickelten Ländern Afrikas und Süd-Ost-Asiens deutlich geringer ist als in Westeuropa, Nordamerika und Australien. Bis auf wenige Ausnahmen (u.a. Uruguay) wurden 75% aller gemeldeten Prostatakarzinomfälle aus diesen Regionen gemeldet (52). Eine Erklärung hierfür bietet am ehesten die bessere medizinische Versorgung in den westlichen Industrienationen mit Bestimmung des PSA-Werts und der Durchführung von Prostatastanzbiopsien zur Erkennung von Prostatakrebs. Allerdings sollte auch die höhere Lebenserwartung in den Industriestaaten gegenüber den weniger entwickelten Ländern bedacht werden. Da die Lebenserwartung beispielsweise in Afrika deutlich verringert ist, ist anzunehmen, dass viele Männer bereits versterben, bevor sie an einem möglichen Prostatakarzinom erkranken können.

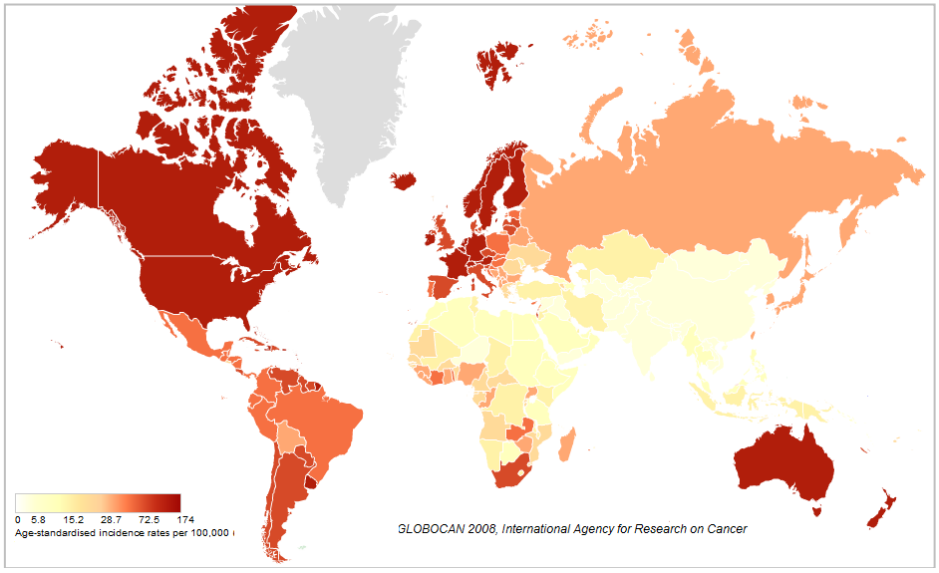

Abbildung 1: Weltweite Neuerkrankungsraten (ASR, Weltstandard), aus: Globocan 2008 (52)

Die Krebsfrüherkennung spielt bei der Behandlung von Prostatakrebs eine entscheidende Rolle. Je nach Tumorstadium stehen dem Betroffenen verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung, die nach derzeitiger Studienlage mit etwa vergleichbaren Überlebenswahrscheinlichkeiten einhergehen, allerdings unterschiedlichste Nebenwirkungsprofile aufweisen.
Der langsame Progress dieser Tumorerkrankung erlaubt zunächst eine abwartende Haltung mit regelmäßigen Verlaufskontrollen. Hier liegen zwei unterschiedliche Strategien vor: das Konzept des Active Surveillance (AS) und das Watchful Waiting (WW).
Nach Definition hat Active Surveillance bei einem gesunden, für eine radikale Therapie geeigneten Patienten mit nicht oder wenig aggressiven Tumoren das Ziel, unter ständiger und regelmäßiger Überwachung (einschließlich Kontrollbiopsie) die rechtzeitige kurative Behandlung bis zu einem Zeitpunkt aufzuschieben, an dem sich möglicherweise die Tumoreigenschaften oder der Wunsch des Patienten bezüglich einer Therapie ändern.
Demgegenüber werden Watchful Waiting -Patienten, die eine Lebenserwartung kleiner als 10- bis 15 Jahre und beliebige Tumorcharakteristika haben, erst bei symptomatischer Progression palliativ therapiert (90). Therapeutisch stehen dann sowohl chirurgische Optionen, wie die radikale Prostatektomie, zur Verfügung, als auch Strahlen- bzw. Brachytherapieverfahren. Auch eine Hormontherapie zeigt unter den richtigen Voraussetzungen seine Wirkung. Umso wichtiger ist im Falle einer Erkrankung die ärztliche Beratung.

Diese Ausführungen zeigen, welch prominente Rolle das Prostatakarzinom in der heutigen Medizin spielt. Daher ist es besonders wichtig, den Verlauf dieser Krebsart zu beobachten, um Trends in der Anzahl der Krebsneuerkrankungen und der Sterbefälle sowie Krebshäufungen in einzelnen Regionen und Bevölkerungsgruppen zu bestimmen.
Dadurch lässt sich die Effektivität von Präventionsmaßnahmen, Früherkennung, Diagnose und der Therapie des Karzinoms überprüfen und eventuelle Auswirkungen auf die Versorgung betroffener Männer ableiten.

2.2 **Klinik des Prostatakarzinoms**

Für das weitere Verständnis der epidemiologischen Auswertungen ist auch das Wissen um die klinische Situation des Prostatakarzinoms wichtig. Daher werden im Folgenden die Hintergründe der Erkrankung Prostatakarzinom näher besprochen.

2.2.1 **Anatomie der Prostata**

Die Prostata, auch bekannt als Vorsteherdrüse, gehört zu den akzessorischen männlichen Genitaldrüsen. Sie stellt eine wichtige Kreuzung der Samen- und ableitenden Harnwege dar.

Die Drüse liegt ohne Kontakt zum Peritoneum direkt unterhalb der Blase im Spatium extraperitoneale pelvis. Nach dorsal grenzt die Drüse an die Vorderwand des Rektums, nach kaudal ruht sie auf dem Diaphragma urogenitale (Abb.2). Die von einer Kapsel umgebene Drüse hat einen Durchmesser von etwa 3cm und umschließt die Harnröhre komplett. Des Weiteren wird die Prostata von zwei Ducti ejaculatorii, den beiden Samenleiter, durchbohrt.

Man kann an der Drüse anatomisch zwei Seitenlappen (Lobus dexter und Lobus sinister) unterscheiden, die dorsal durch den Lobus medius und ventral durch den Isthmus prostatae miteinander verbunden sind. Histologisch besteht die Prostata aus bis zu 50 einzelnen exokrinen Drüsen, die über etwa 20 Ausführungsgänge in der Urethra münden.

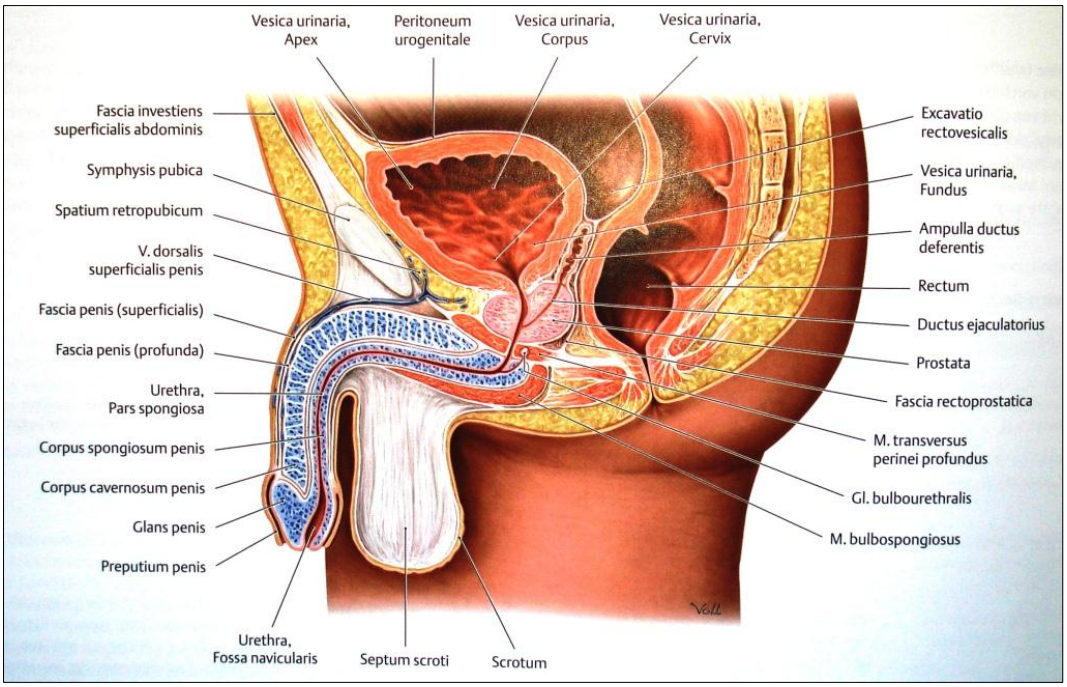

Abbildung 2: Prostata in situ, aus: Prometheus - Lernatlas der Anatomie (106)

Um eine genaue Lokalisation bei klinischen Beschreibungen der Prostata zu ermöglichen, teilt man sie in verschiedene Zonen ein: die periurethrale Mantelzone, die zentrale Zone und die ca. 70% der Masse ausmachende Außenzone. Die arterielle Blutversorgung der Prostata erfolgt über die zuführenden Aa. vesicalis inferior, pudendae internae und rectalis mediae, die aus beiden Aa. iliacae internae entspringen. Der venöse Abfluss der Prostata erfolgt über einen lateral und kranial des Organs liegenden Plexus prostaticus, der vor allem in die Vv. iliacae internae mündet.

Das lymphatische System der Prostata drainiert überwiegend in die Nodi lymphatici iliaci interni und die sakralen Lymphknoten. Die Innervation der Prostata erfolgt aus Fasern des sympathischen Plexus hypogastricus inferior und parasympathischen Nervi splanchnici pelvici (70, 106).

Das von der Drüse gebildete Prostatasekret macht ca. 30% des Ejakulatvolumens aus. Die Drüsenflüssigkeit der Prostata dient beim Samenerguss als Transport-, Ernährungs- und Aktivierungsmittel für die Samenfäden. Während der Ejakulation werden die Samenfäden zusammen mit der Drüsenflüssigkeit über die Harnröhre ausgestoßen.

Ein in diesem Sekret enthaltenes Protein ist das prostataspezifisches Antigen (PSA). Dieses Enzym ist eine Serinprotease und wird ausschließlich in den Epithelzellen der Prostata gebildet. Das Enzym dient vor allem dazu, nach dem Samenerguss den Samen zu verflüssigen. Es handelt sich dabei um einen physiologischen Prozess, das PSA ist also ein Produkt des gesunden Mannes. Dieses Enzym lässt sich diagnostisch im Serum nachweisen, wobei mindestens 70% in gebundener Form vorliegen. Nach den Leitlinien der Deutschen Urologen (22) gilt ein altersunabhängiger Schwellenwert von 4,0 ng/ml als normal. Findet sich beim Patienten ein höherer Wert wird eine Abklärung empfohlen. Eine Erhöhung des PSA-Wertes kann dabei durch mehrere Erkrankungen verursacht werden. Zu den benignen Veränderungen zählen vor allem die Prostatitis und die benigne Prostatahyperplasie. Demgegenüber können auch maligne Prozesse, wie das Prostatakarzinom, zu einem PSA-Anstieg führen. Aber auch passagere Erhöhungen kommen vor. So kann eine Harnretention oder eine mechanische Reizung der Prostata (z.B. durch Fahrradfahren, nach Stanzbiopsie, u.a.) den gemessenen Wert erhöhen. Auch die rektale Untersuchung kann zu einem Anstieg des Enzyms führen, weshalb eine eventuell angestrebte Blutabnahme stets vor dieser Untersuchung oder 48 Stunden nach der letzten Palpation durchzuführen ist.

Bei der Betrachtung des PSA-Wertes sind vor allem Verlaufskontrollen aussagekräftig. So erfolgt der Anstieg der Werte beim Prostatakarzinom schneller als bei benigner Prostatahyperplasie. Eine PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von mehr als 0,75 ng/ml pro Jahr gilt als suspekt (14). Dazu kann der Quotient freies PSA/Gesamt-PSA bei der Abgrenzung eines Karzinoms gegenüber einem benignen Prozess hilfreich sein: erhöhte Werte sprechen für Hyperplasie.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass erhöhte PSA-Werte nicht in jedem Fall Prostatakrebs bedeuten, so wie niedrige PSA-Werte im Umkehrschluss ein Prostatakarzinom auch nicht ausschließen können. Darüber hinaus gibt es bisher keine eindeutige Evidenz zur der Fragestellung, ob die Durchführung des viel diskutierten PSA-gestützten Screenings und den damit verbundenen Risiken möglicher diagnostischer und therapeutischer Konsequenzen durch eine Verlängerung des Überlebens bzw. einer Senkung der Mortalität aufgewogen werden kann (22, 44).

2.2.2 **Ätiologie des Prostatakarzinoms**

Bis heute konnte noch nicht belegt werden, wie das Prostatakarzinom entsteht. Allerdings wurden Risikofaktoren ausgemacht, welche die Entstehung des Malignoms begünstigen.

Der wichtigste Risikofaktor des Mannes in Bezug auf das Karzinom der Prostata ist das jeweilige Alter. Dies ergibt sich aus den Daten der deutschen Krebsregister, bei denen man eine stark altersabhängige Erkrankungsrate wiederfinden kann. Die Inzidenz dieses Tumors liegt in der Altersgruppe der 30- bis 34-Jährigen unter 1/100.000, während der Gipfel der Inzidenz in der Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen mit über 720/100.000 erreicht wird (38).

Außerdem spielen genetische Faktoren eine Rolle: Männer, deren Brüder oder Väter an einem Prostatakarzinom erkrankt sind bzw. waren, haben ein zweifach erhöhtes Risiko, ein Prostatakarzinom im Laufe ihres Lebens zu entwickeln. Eine positive Familienanamnese geht also mit dem Risiko einher, ein Prostatakarzinom zu entwickeln. Zusätzliche genetische Faktoren, die das individuelle Prostatakrebsrisiko erhöhen, sind jüngeres Alter betroffener Familienmitglieder, nähere Verwandtschaft zum betroffenen Familienmitglied und die steigende Anzahl individuell betroffener Familienmitglieder (54, 126).

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms zeigt global betrachtet ein signifikantes West-Ost-Gefälle mit niedrigen Raten im asiatischen Raum. Innerhalb Europas findet sich zusätzlich ein Nord-Süd-Gefälle mit hohen Neuerkrankungsraten in Skandinavien und niedrigen Raten in den südeuropäischen Ländern wie z.B. Griechenland (52).

Epidemiologische Arbeiten zeigen, dass bei Asiaten, die in zweiter Generation in den USA leben die gleiche Häufigkeit einer Prostatakrebserkrankung nachgewiesen wurde, wie bei weißen amerikanischen Männern. Vor dem Hintergrund, dass in Asien normalerweise eine geringere Inzidenz vorliegt als in Nordamerika und man keine genetischen oder hormonellen Unterschiede beschreiben konnte, wird dieses Phänomen derzeit am ehesten den unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten zugeordnet. Vor allem tierische Proteine und Fette könnten einen fördernden Einfluss auf die Entstehung des Karzinoms haben (43, 120).

Studien aus den USA haben außerdem bewiesen, dass das Prostatakarzinom in der schwarzen US-Bevölkerung häufiger vorkommt als bei Männern mit weißer Hautfarbe (81). Allerdings konnte auch dies noch nicht schlüssig erklärt werden. Neben den hier aufgeführten Faktoren, vermutet man einen molekulargenetischen Einfluss, der erst noch aufgezeigt werden muss.

Bezüglich der Ernährung liegen Metaanalysen von verschiedenen Kohorten- und Fall-Kontrollstudien zu einer möglichen protektiven Wirkung von Phytoöstrogenen (insbesondere Soja) (43, 87) und einer lycopinreichen Kost (Bestandteil von Tomaten) vor (26, 33, 119).

Zur Rolle von lokal-entzündlichen Prozessen innerhalb der Prostata bei der Entstehung des Prostatakarzinoms existieren zum jetzigen Zeitpunkt nur Theorien. In der zurzeit gängigen Theorie der Pathogenese des Prostatakarzinoms wird eine nicht androgen-sensitive von einer androgen-sensitiven Phase bei der Entstehung unterschieden. O_2-Radikale und Karzinogene sowie bestimmte genetische Mutationen sollen demnach in der nichtandrogen-sensitiven Phase zu einer proliferativen inflammatorischen Atrophie der Prostata führen. Zusätzliche Inaktivierungen von spezifischen Genen führen dann zu einer prostatischen intraepithelialen Neoplasie (PIN). Ab diesem Schritt wird die Entwicklung des Prostatakarzinoms als androgen-sensitiv bezeichnet (82). Der Testosteronspiegel spielt ab hier eine wichtige Rolle, scheint also beim Wachstum einer bestehenden prostatischen Neoplasie von Bedeutung zu sein.

Auch sexuell übertragbare Erkrankungen und das Krankheitsbild einer Prostatitis scheinen mit dem erhöhten Risiko der Prostatakarzinomentstehung verknüpft zu sein. Es wurde aufgezeigt, dass diese Krankheitsbilder ein höheres Risiko aufweisen, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, als dies bei Gesunden anzunehmen sei. Vor allem bei Vorliegen einer Prostatitis ist das Risiko deutlich erhöht (20, 21, 112).

Diabetes mellitus scheint hingegen keinen Einfluss auf die Entstehung eines Prostatakarzinoms zu haben. Metaanalysen ergeben bei Diabetikern eher ein verringertes Risiko (9, 56, 110).

2.2.3 **Lokalisation und Histopathologie**

Das Prostatakarzinom ist überwiegend ein Adenokarzinom und entwickelt sich zu 75% aus den Drüsenepithelien der peripheren Prostatazone. Seltener entsteht es in der Übergangszone (20%) oder in der zentralen Zone (5%). Eine Rarität stellen Plattenepithel- oder Übergangszellkarzinome dar, die meist als Tumoren der Blasenschleimhaut die Prostata infiltrieren und dann nicht als Prostatakarzinom gelten.

Als Präkanzerosen des prostatischen Adenokarzinoms werden die prostatische intraepitheliale Neoplasie (PIN) in der peripheren Zone und die atypische glanduläre Hyperplasie in der Übergangszone angesehen. Sarkome finden sich sehr selten. Sie entstehen aus Zellen des Zwischengewebes der Prostata (z.B. Muskelzellen, Bindegewebe).

Histologisch kann das Adenokarzinom nach ICD-0-3 in folgende Untergruppen eingeteilt werden: mikroglandulär/kleindrüsig, großazinär, trabekulär, kribriform, muzinös/schleimbildend, duktal, neuroendokrin-differenziert und undifferenziert (122).

Das auch bei anderen Krebsarten gebräuchliche TNM-System beschreibt die Ausdehnung und Ausbreitung des vorliegenden Prostatakarzinoms (121).

Das T im TNM-System beschreibt die Ausbreitung bzw. Größe des Primärtumors. Ein klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist, wird dabei mit T1 klassifiziert. Dabei unterscheidet man den sogenannten inzidentellen Tumor (T1a und T1b), der zufällig nach einer Prostataoperation (transurethrale Resektion) im Gewebe bei benigner Prostatahyperplasie gefunden wird, von solchen, die gezielt durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert wird (T1c). Ein auf die Prostata begrenzter, klinisch erfasster Tumor wird als T2 eingestuft. Durchbricht ein Tumor die Tumorkapsel, so spricht man von einem T3 Tumor. Tumore, die darüber hinaus benachbarte Strukturen infiltrieren oder an der Beckenwand fixiert sind, gehören der Gruppe T4 an.

Das N des TNM-Systems gibt den Lymphknotenstatus an, wobei üblicherweise N1 den Befall regionärer Lymphknoten beschreibt. Bei N0 liegt ein solcher Befall nicht vor.

TNM M gibt Aufschluss über eine Ausbreitung oder das Vorliegen von Fernmetastasen des Tumors. In M1 liegen Fernmetastasen vor, in M0 nicht. Tabelle 1 gibt einen exakten Überblick über die Bedeutung der einzelnen TNM-Kategorien.

Tabelle 1: Klassifikation des Prostatakarzinoms nach TNM, Stand: 7. Auflage, 2009

T – Kategorie	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar oder positive Zytologie
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Klinisch nicht nachweisbarer Tumor (neg. DRU, neg. Bildgebung)
T1a	Tumor als zufälliger histologischer Befund in ≤ 5% des resezierten Gewebes
T1b	Tumor als zufälliger histologischer Befund in ≥ 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhter PSA)
T2	Tumor begrenzt auf Prostata
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor in beiden Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig)
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z.B. Blasenhals, Sphincter externus, Rektum, und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert
N - Kategorie	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M - Kategorie	
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nichtregionäre(r) Lymphknoten befallen
M1b	Knochen
M1c	Andere Lokalisation(en)

Die „Union for International Cancer Control" (UICC) teilt das Karzinom auf Grundlage der vorliegenden TNM-Klassifikation erneut ein (Tab. 2). Besonders zu erwähnen ist, dass jeder Befall eines Lymphknotens oder eine vorliegende Metastase des Karzinoms in einem anderen Organ direkt im Stadium UICC IV eingeordnet wird (124).

Tabelle 2: UICC-Stadien des Prostatakarzinoms, Stand: 6. Auflage der TNM-Klassifikation

UICC Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie	Grading
Stadium I	T1a	N0	M0	G1
Stadium II	T1a	N0	M0	G2-4
	T1b, T1c	N0	M0	Jedes G
	T1, T2	N0	M0	Jedes G
Stadium III	T3	N0	M0	Jedes G
Stadium IV	T4	N0	M0	Jedes G
	Jedes T	N1	M0	Jedes G
	Jedes T	Jedes N	M1	Jedes G

Die Beschreibung des Differenzierungsgrades (Grading) beruht auf der mikroskopischen Untersuchung des Biopsie- oder Operationspräparates durch einen Pathologen. Bei hohem Differenzierungsgrad ähnelt das Tumorgewebe noch sehr den gesunden Prostatazellen, während bei schlecht differenzierten (anaplastischen) Tumoren das Ursprungsgewebe mikroskopisch kaum zu erkennen ist. Beim Prostatakarzinom ergibt sich nun das Problem, dass oftmals verschiedene Differenzierungsgrade im gleichen Präparat nachweisbar sind. Aus diesem Grund wird heute die nach Donald F. Gleason in den 1970er Jahren eingeführte Klassifikation verwendet, die den beiden jeweils meist vertretenen Wachstumsmustern (den sog. „Gleason Pattern“) einen Punktewert zuweist (40). Der Gleason-Score unterscheidet darin fünf verschiedene Wachstumsmuster des Adenokarzinoms nach steigender Abweichung vom normalen Gewebe, denen jeweils Punktwerte von 1 (geringe Abweichung) bis 5 (stark) zugeordnet werden. Die Vergabe der Punktzahl (engl. score) erfolgt getrennt für das primäre (vorherrschende) und das sekundäre (weitere) Gewebemuster. Im Gleason-Score wird dann die Summe angegeben.

Nur wenige Tumoren lassen sich aufgrund atypischer Zellformationen nicht nach diesem System beurteilen. Tabelle 3 stellt dem Gleason-Score das entsprechende histopathologische Grading gegenüber.

Tabelle 3: Grading und Gleason-Score

Histologisches Grading		Gleason - Score
G1	gut differenziert, leichte Anaplasie	**Gleason 2-4**
G2	mäßig differenziert, mäßige Anaplasie	**Gleason 5-6**
G3-4	gering differenziert / undifferenziert, ausgeprägte Anaplasie	**Gleason 7-10**

2.2.4 **Vorsorge und Früherkennung**

Eine kurative Behandlung des Prostatakarzinoms ist nur im organbegrenzten Stadium des Tumors möglich. Eine Früherkennungsuntersuchung hat demnach das Ziel, solche Karzinome zu entdecken, die zum Zeitpunkt der Diagnose dieses Kriterium erfüllen.

Die Erkennung des Prostatakarzinoms stellt sich allerdings schwierig dar, da der Verlauf der Erkrankung mehrheitlich schleichend ist. Die bei einer Erkrankung eintretende Symptomatik ist zunächst sehr unspezifisch (u.U. Schmerzen beim Wasserlassen) und tritt überhaupt erst sehr spät auf. So sind viele Tumore für lange Zeit klinisch stumm. Erst bei fortgeschrittenen Tumoren tritt eine deutlichere Symptomatik ein. So können Gewichtsverlust, Anämie, Schmerzen und Harnstau auftreten und sollten abgeklärt werden.

Studien zeigen allerdings, dass betroffene Männer auch trotz auftretender Beschwerden oftmals keinen Arzt aufsuchen. Darüber hinaus nehmen weniger als 25% aller Männer die bestehenden Vorsorgemaßnahmen bezüglich Krebserkrankungen (unabhängig vom Prostatakarzinom) wahr, wodurch die Entdeckung von malignen Prozessen deutlich erschwert wird (12).

Die digitale rektale Untersuchung (DRU) steht in Deutschland jedem Versicherten in der Gesetzlichen Krankenversicherung ab dem 45. Lebensjahr einmal pro Jahr kostenlos zur Verfügung. Diese Untersuchung ist Bestandteil der allgemeinen Untersuchung der Prostata. Hinzu kommen die jeweilige Anamnese und die körperliche Untersuchung des Patienten. Auch eine Sonographie ist bei der Untersuchung der Prostata obligat, denn sie ermöglicht die Untersuchung der Nieren und damit gelingt möglicherweise der Ausschluss wichtiger Differentialdiagosen der Beschwerden, wie Nierensteine, Harnstau oder ein Tumor anderen Ursprungs. Diese Untersuchungen können zu einem Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms führen.

Die Effektivität dieser Maßnahmen sollte allerdings kritisch betrachtet werden. So weist die DRU neben einer hohen Spezifität (91- 96%) und einem hohen negativen prädiktiven Wert (98- 99%) auch eine geringe Sensitivität (51- 67%) auf (45).

Es muss auch erwähnt werden, dass nicht klar definiert ist, welcher Befund als positiver Tastbefund zählt. Und natürlich ist eine DRU stark vom untersuchenden Arzt und seiner Erfahrung abhängig. Zahlen belegen, dass durch die jährliche Tastuntersuchung nur 2–5% der Prostatakarzinome erkannt werden. Dadurch kann das Ziel, Tumore möglichst früh zu erkennen, nicht erreicht werden, denn solche Tumoren, die durch die Tastuntersuchung gefunden werden, sind in bis zu 50% der Fälle bereits nicht mehr heilbar (53, 94).

So entsteht heute die Situation, dass nicht selten zuerst der PSA-Wert bestimmt wird, woraus sich wiederum der Verdacht auf ein Prostatakarzinom ergeben kann. Hierbei handelt es sich um eine

individuelle Gesundheitsleistung, die durch die GKV nicht erstattet wird. Der Patient muss diesen Teil der Untersuchung also selbst tragen. Eine solche PSA-Bestimmung sollte leitliniengerecht nur Männern mit Wunsch nach Früherkennung empfohlen werden, weil die eindeutige Evidenz für ein solches Screening, mit dem Ziel einer Verlängerung des krankheitsspezifischen Überlebens, bis heute fehlt (13, 44, 48, 115).
Die vorläufigen Ergebnisse zweier großer randomisierten Studien (ERSPC und PLCO) aus dem Jahre 2009 zeigten für Männer, die am PSA-Screening teilgenommen haben, nur eine sehr geringe bzw. keine Senkung des individuellen Risikos am Prostatakarzinom zu versterben (3, 105).

Allerdings wird die PSA-Bestimmung bei bestehendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom zusätzlich zur DRU empfohlen, weil die Sensitivität der PSA-Bestimmung höher ist als die Sensitivität anderer Verfahren. Die Kombination aus PSA-Wert und DRU erhöht die Spezifität der Karzinom-Erkennung (16, 42, 57, 75, 78). Es gibt dabei keinen PSA-Grenzwert, über dem die Häufigkeit von Prostatakarzinomen sprunghaft ansteigt. Eine Konzentration von PSA im Serum größer als 4 ng/ml stellt die Grenze dar, ab der eine weitere Abklärung der Prostata empfohlen wird (22, 42).

Neben der starren Grenze von 4 ng/ml existieren auch Empfehlungen altersabhängige Grenzwerte zu verwenden. Gerade in den letzten Jahren hat die Anzahl der entdeckten Karzinome mit einem PSA kleiner 4 ng/ml zugenommen. So werden nach Oesterling et al. (86) folgende altersabhängige Grenzen definiert: jünger als 50 Jahre < 2,5 ng/ml, von 50 – 59 Jahren < 3,5 ng/ml, bei 60 bis 69 Jährigen < 4,5 ng/ml und von 70 – 79 Jahre < 6,5 ng/ml. Diese Einteilung solle der benignen Prostatahyperplasie bei älteren Menschen Rechnung tragen (PSA steigt mit der Größe der Prostata an) und könne bei jüngeren Männern aggressive Tumoren mitunter früher detektieren. Gegner dieser Einteilung argumentieren mit einer drohenden Überdiagnostizierung des Prostatakarzinoms, so dass diese Grenzwerte zwar verbreitet sind, allerdings noch keinen Einzug in die Leitlinien der deutschen Urologen erhalten haben. Gleiches gilt für die Überlegung die ethnische Herkunft und die damit verbundenen Risiken in den Grenzwerten zu verankern (80).
Wie kompliziert die Situation mit der Messung des PSA-Werts ist, zeigt auch die Arbeit von Thompson et al. (114). Auch bei niedrigeren Werten kann stets ein Prostatakarzinom vorliegen.
So liegt das Risiko für ein Prostatakarzinom über alle Altersgruppen bei einem PSA < 0,5 ng/ml bei 7%. Bei Werten von 0,6 bis 1,0 ng/ml bei 10% und von 1,1 bis 2,0 ng/ml bei 17%. PSA-Werte von 2,1 bis 3,0 ng/ml haben ein Prostatakarzinomrisiko von 24% und der Bereich 3,1 bis 4,0 ng/ml von 27%(114). Ab 10 ng/ml gilt das Prostatakarzinom unstrittig als wahrscheinlich, denn es existiert ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des PSA-Wertes und dem Tumornachweis.

Wie schon erwähnt, spielt die Ermittlung des PSA im Serum für die Verlaufsbeobachtung eines Prostatakarzinoms eine entscheidende Rolle. Nach der Bestimmung eines Ausgangswertes gilt eine PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity) größer 0,75 ng/ml/Jahr als verdächtig (14).
Neu eingeführte PSA-Teststreifen eignen sich nach aktuellem Kenntnisstand nicht zur Früherkennungsuntersuchung und sollen daher nicht eingesetzt werden.

Der Einsatz von transrektalem Ultraschall (TRUS) und insbesondere der Magnetresonanztomographie (MRT) kann ebenso wenig zur Früherkennung beitragen, da Sensitivität (MRT 76 - bis 87%, TRUS 60%) und Spezifität (MRT 60- bis 98%, TRUS 56%) zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausreichend sind, um klare Aussagen zu einem möglichen Befund zu ermöglichen (22, 42, 69, 78). Die zuverlässige Unterscheidung zwischen gut- und bösartigen Veränderungen der Prostata ist bei beiden Verfahren nicht gegeben.
Eine MRT-Untersuchung ist allerdings exzellent geeignet um tumorverdächtige Areale zu lokalisieren und liefert dazu nützliche Informationen zum Prostatavolumen.

Zusammenfassend ergibt sich die Situation, dass die alleinige digitale-rektale Untersuchung der Prostata als Früherkennungsuntersuchung nicht ausreichend ist. Aber auch die alleinige Ermittlung des PSA-Werts kann dies nach derzeitiger Studienlage nicht erfüllen, ebenso wenig die Bildgebung.

2.2.5 **Diagnose**

Die eindeutige Diagnose eines Prostatakarzinoms kann einzig durch einen Pathologen gestellt werden. Der Nachweis maligner Zellen ist also nur durch eine Gewebeprobe möglich.

Besteht nach DRU und der PSA-Bestimmung ein klinischer Verdacht muss eine transrektale, ultraschallgesteuerte Biopsie der Prostata durchgeführt werden, wobei stets Proben aus mehreren Bereichen der Prostata entnommen werden (Prostata-Stanzbiopsie).
Bei der Stanzbiopsie sollen in der Regel 10- bis 12 Gewebezylinder entnommen werden (25, 57). Die gewonnenen Prostatastanzzylinder sollten daher nach einem festen Schema aus den Regionen „Apex“, „Mitte“ und „Basis“ entnommen werden. Ist aufgrund eines sehr kleinen Prostatavolumens die erforderliche Zahl von Proben nicht zu gewinnen, sollten mindestens sechs Biopsien angestrebt werden.
Um möglichen Komplikationen vorzubeugen, sollten diese Eingriffe immer unter Antibiotikaschutz (10) geschehen. Als wesentliche Komplikationen der Probeentnahme werden therapiebedürftige

Infektionen in 1,7% sowie kurzfristige schmerzlose Blutbeimengungen im Urin und Ejakulat in bis zu 40% der Fälle beobachtet (17, 100).

Bei positivem Befund des Gewebes muss auch die Beurteilung der regionären Lymphknoten erfolgen. Nur bei organbegrenzten, gut differenzierten Tumoren kann im Einzelfall auf diesen Schritt verzichtet werden.

Um die lokale Tumorausdehnung zu bestimmen, sind die Ergebnisse der bereits durchgeführten Primärdiagnostik zu berücksichtigen (Biopsiebefunde, DRU und eventuell TRUS oder MRT).
Computertomographie und Kernspintomographie unterscheiden zwar nicht zuverlässig zwischen gut- und bösartigen Veränderungen der Prostata, können aber im Rahmen des präoperativen Stagings zur Auffindung von Fernmetastasen eingesetzt werden.

Für den Nachweis von Knochenmetastasen ist die Knochenszintigraphie eine wichtige Untersuchungsform. Dieses Verfahren sollte aber stets risikoadaptiert durchgeführt werden.
Hierzu zählen ein PSA-Wert > 20 ng/ml (Prävalenz von Knochenmetastasen ca. 16%), ein lokal fortgeschrittener Tumor (T3/4 mit einer Prävalenz von 47%), ein Gleason-Score von > 7 (Prävalenz 28%) und Knochenschmerzen oder ein unklarer Anstieg bzw. Erhöhung der alkalischen Phosphatase. Bei Vorliegen eines dieser Risikofaktoren wird eine Skelettszintigraphie im Rahmen des Primärstagings empfohlen (1).

2.2.6 **Therapie und Prognose**

Nicht alle Träger eines Prostatakarzinoms müssen mit einer tumorbedingten Einschränkung ihrer Lebenserwartung oder Lebensqualität rechnen. Autopsie-Studien haben gezeigt, dass die Zahl der symptomfreien „Karzinomträger“ vielfach höher ist als die Zahl derer, die an einem Prostatakarzinom erkranken oder versterben (103). Darüber hinaus hat ein gut differenzierter Tumor (Gleason < 5) eine gute Prognose, wobei es gleichgültig scheint, ob dieser behandelt wird oder nicht (74).

Für die prognostische Einschätzung des Prostatakarzinoms werden vor allem folgende drei Parameter berücksichtigt: Gleason-Score, TNM-Kategorie und die chirurgischen Resektionsränder (32, 73, 76, 92, 101). Das lokal begrenzte Prostatakarzinom (UICC Stadien 1 & 2) kann bezüglich seiner Tumorprogression und der Entwicklung eines Rezidivs in Risikogruppen eingeteilt werden (19):

- Niedriges Risiko: PSA ≤ 10 ng/ml und Gleason-Score ≤ 6 und cT-Kategorie 1c oder 2a.
- Mittleres Risiko: PSA > 10ng/ml bis 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b.
- Hohes Risiko: PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score ≥ 8 oder cT-Kategorie 2c

Je nachdem, welche Charakteristika das Malignom erfüllt, ergeben sich unterschiedliche Therapieoptionen. Dabei muss bei der Wahl der Behandlung auch das Patientenalter, die Beschwerden des Patienten und bei dem zunehmenden Älterwerden in der Bevölkerung die begleitenden internistischen Erkrankungen berücksichtigt werden.

Für die Therapie des Prostatakarzinoms kommen verschiedene Behandlungsformen in Frage, wobei randomisierte Studien mit dem Endpunkt krankheitsspezifisches Überleben oder Gesamtüberleben zum Vergleich der einzelnen Primärtherapien nicht vorliegen. Vergleiche der verschiedenen Therapieoptionen ergeben oftmals ähnlich progressionsfreie Überlebenszeiten und auch das Gesamtüberleben scheint vergleichbar (2, 22).
Da der mögliche Progress der Erkrankung in der Regel langsam verläuft, muss nicht sofort gehandelt werden und die einzelnen Optionen können in Ruhe abgewogen werden. So kann der behandelnde Urologe stets eine individuelle Behandlungsstrategie mit dem Wunsch des Patienten festlegen. Statistische Modelle, sog. Nomogramme, erlauben dabei eine Abschätzung des Therapieerfolgs noch vor der Behandlung (18, 76, 92).
Handelt es sich um ein organbegrenztes Karzinom, kann eine Therapie in kurativer Absicht eingeleitet werden, während bei organüberschreitenden und metastasierenden Tumoren eine palliative Versorgung angestrebt wird. Die eingesetzten Behandlungsverfahren sind die radikale Prostatektomie, die Strahlentherapie und die Brachytherapie (Low-Dose, High-Dose), aber auch über Active-Surveillance (AS) sollte stets mit dem betroffenen Patienten gesprochen werden.
Letzteres beschreibt ein Konzept des verzögerten Vorgehens, welches bei ansonsten gesunden Patienten mit einem niedrigen Risiko für eine Tumorprogression (PSA-Wert ≤ 10 ng/ml; T1c und T2a; Gleason-Score ≤ 6; Tumor in ≤ 2 Stanzen; ≤ 50% Tumor in einer Stanze) angewendet werden kann (58). Da es sich beim Prostatakarzinom um eine im Allgemeinen langsam progrediente Erkrankung mit langen Überlebenszeiten auch ohne eine therapeutische Intervention handelt, sind die durch eine Therapie gewonnenen Lebensjahre stets gegen einen Verlust an Lebensqualität durch Therapiefolgen abzuwägen. Das Konzept der AS sieht daher vor, den Betroffenen statt sofortiger Therapie in den ersten beiden Jahren durch PSA-Bestimmung und DRU in einem Intervall von 3 Monaten zu überwachen. Bleibt der PSA-Wert dabei konstant, wird noch alle 6 Monate untersucht. Eine Prostatastanzbiopsie ist in diesem Konzept alle 12 bis 18 Monate vorgesehen. Diese Strategie muss verlassen werden, wenn sich die PSA-Velocity auf

weniger als 3 Jahre verkürzt oder sich der Malignitätsgrad des Karzinoms auf einen Gleason-Score > 6 verschlechtert. Auch der Patientenwunsch ist zu berücksichtigen. Erst dann wird die nötige Therapie mit kurativem Ziel eingeleitet. Klotz et. al. (59) beschreiben, dass bei einer fachgerechten Durchführung der AS, die Überlebensraten der AS-Gruppe mit jenen der sofort Therapierten übereinstimmen, wobei bei vielen der lediglich überwachten Betroffenen auch nach vielen Jahren keine Progression zu erkennen sei.

„Watchful Waiting“ stellt die zweite Option dar, eine Behandlung bei bekanntem Tumorbefall abzuwarten. Diese Strategie wird bei Männern angewendet, die über 70 Jahre alt sind oder deren Lebenserwartung unter zehn Jahren liegt. Bei diesem Konzept spielen die Tumorcharakteristika keine Rolle, denn statt wie zuvor kurative Behandlungsziele anzustreben, werden diese Männer sobald ihre Erkrankung Symptome zeigt, palliativ behandelt (88-90).
Für Patienten jünger als 65 Jahre ist dies hingegen keine Option. Studien belegen für diese Gruppe deutliche Nachteile (vermehrte Häufigkeit einer lokalen Tumorprogression und von Fernmetastasen sowie eine erhöhte erkrankungsspezifische Mortalität) gegenüber der radikalen Prostatektomie (6).

In der Primärversorgung des Karzinoms zeichnet sich ab, dass diese Konzepte in der Lage sind, eine befürchtete Übertherapie des Prostatakarzinoms dauerhaft zu vermeiden oder aufzuschieben. Wenn die abwartenden Konzepte allerdings nicht mehr zum Tragen kommen, werden kurative Therapien eingeleitet: Die Therapie der ersten Wahl ist eine Operation (22). Gerade bei organbegrenzten Prostatakarzinomen führt die Entfernung des Organs in vielen Fällen zu einer dauerhaften Heilung. Demgegenüber drohen bei fortgeschrittenen Tumoren positive Resektionsränder, so dass in diesen Fällen andere Optionen hinzugezogen werden sollten. In erster Linie kommt die sogenannte radikale retropubische Prostatovesikulektomie als die derzeit in Deutschland am häufigsten durchgeführte Operationsmethode beim Prostatakarzinom in Betracht. Mittels Zugang per Unterbauchlaparotomie werden die Beckenlymphknoten und die Prostata nebst Samenblasen dabei radikal entfernt. Beim Eingriff erfolgt die komplette Exstirpation der Prostata mit tumorfreiem Resektionsrand (R0). Mittlerweile ist auch ein laparoskopischer Zugang möglich, man spricht hier von einer endoskopisch extraperitonealen radikalen Prostatovesikuloktomie. Der vollständigkeitshalber sei erwähnt, dass es auch noch einen weiteren Operationszugang gibt. So wird in einigen Fällen ein perinealer Zugang gewählt, wobei hier oftmals zweizeitig operiert werden muss um die Lymphknotenexstirpation zu vervollständigen.

Bei allen Operationsverfahren muss der Chirurg besondere Sorgfalt auf den Erhalt der Harnkontinenz und bei tumorchirurgisch geeigneten Patienten auch der Erektionsfunktion walten lassen (34). Die Komplikationsraten schwanken beträchtlich, so kann eine postoperative Belastungsinkontinenz bei 4 bis 50% beobachtet werden, die erektile Dysfunktion sogar bei 29 bis 100% (44, 85). Bei nerverhaltenden Operationen darf allerdings keine Gefahr für einen positiven Resektionsrand bestehen, daher muss stets abgewogen werden ob eine ausreichende Radikalität der Operation gewählt wurde.

Zu den eingesetzten strahlentherapeutischen Verfahren zählen die perkutane Radiotherapie und die Brachytherapie. Für beide Optionen gilt, dass im Gegensatz zur Operation die Wirkung erst nach Wochen eintritt.

Bei der perkutanen Radiotherapie wird das Bestrahlungsfeld von außen bestrahlt. Vorteil der perkutanen Bestrahlung ist die schmerzlose ambulant durchführbare Therapie und die posttherapeutische Strahlungsfreiheit. Zu den Komplikationen zählen gastrointestinale und urogenitale Nebenwirkungen, vor allem Entzündungen und Blutungen, da diese Organe der Prostata unmittelbar anliegen und direkt im Strahlenfeld liegen (104). Die Schwere dieser Nebenwirkungen hängt vor allem von der eingesetzten Strahlendosis sowie der Lage des Tumors ab. Auch die Entstehung eines Zweittumors durch die Bestrahlung selbst muss stets berücksichtigt werden.

Die Brachytherapie erlaubt, die Strahlenquelle ultraschallgesteuert direkt vor Ort einzubringen. So kann eine vergleichsweise höhere Strahlendosis eingesetzt werden, ohne dabei benachbartes Gewebe wesentlich zu schädigen. Bei der Behandlung des Prostatakarzinoms spielen sowohl die Low-Dose-Rate (LDR)-Brachytherapie als auch die High-Dose-Rate (HDR) Variante eine Rolle.

Bei der LDR-Brachytherapie wird dem Patienten die Strahlenquelle (in Deutschland: Jod-125) permanent als sog. Seed transperineal eingebracht. Dabei handelt es sich um einen einmaligen Eingriff mit kurzer Behandlungszeit. Hier entsprechen die PSA-rezidiv freien Überlebenszeiten denen der bereits vorgestellten Optionen (84, 111, 127).

Die HDR-Brachytherapie wird als effektive Methode zur Dosiseskalation verwendet. Dabei werden lokale Strahlenträger im Sinne einer Afterloadingtechnik (temporär) in die Prostata eingebracht. Hier erfolgt die Behandlung in mehreren Sitzungen. Gerade bei fortgeschrittenen Tumoren hat sich diese Dosiseskalation bewährt und ermöglichte eine höhere Rate an Rezidivfreiheit (66, 93).

Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die sich für eine Strahlentherapie entscheiden, erhalten diese in Kombination mit einer Hormontherapie (adjuvant über 2 Jahre oder neoadjuvant für 2-3 Monate Therapie (8, 67, 125)). Auch eine adjuvante Strahlentherapie ist teilweise sinnvoll, so wird beispielsweise bei Patienten mit fortgeschrittenen pT3pN0-Tumoren

nach einer OP mit positivem Schnittrand eine solche Therapie dringend empfohlen um die restlichen Tumorzellen möglichst zu beseitigen.

Die Hormontherapie, bei organüberschreitenden Tumoren auch primär eingesetzt, unterdrückt die Bildung männlicher Sexualhormone oder blockiert deren Wirkung. Damit soll die Progression des Karzinoms möglichst lange unterdrückt werden. Grundlage einer solchen Hormonentzugstherapie ist die schon erwähnte Tatsache, dass das Prostatakarzinom ein testosteronabhängig wachsender Tumor ist. Eine primäre Hormontherapie hat demnach einen rein palliativen Charakter, wobei eine sofortige Anwendung vorwiegend bei Patienten mit einem Basis-PSA-Wert von über 50 ng/ml zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens führen kann (117). Eine solche Androgendeprivation (mittels Orchiektomie oder LHRH-Agonisten/-Antagonisten) wird auch bei bereits metastasiertem symptomatischem Karzinom empfohlen (72) und eignet sich darüber hinaus zum Downstaging großer Tumoren. Bei lokal begrenztem Karzinom konnte für die Hormontherapie bisher noch kein Nutzen ermittelt werden. Zwar kann sie auch hier als palliative Maßnahme erwogen werden, allerdings sollten zunächst die kurativen Optionen ausgeschöpft werden (22).

Liegen bereits Knochenmetastasen vor, so sollten diese bestrahlt werden. Bei weit fortgeschrittener Ausbreitung des Tumors mit lymphogenen oder hämatogenen Metastasen werden Chemotherapeutika eingesetzt. Die Indikation stellt sich hier in einer Erkrankungsphase, in der das Prostatakarzinom nicht mehr auf einen Hormonentzug anspricht (hormonrefraktär).

Der „Hochintensive Fokussierte Ultraschall" (HIFU) ist eine minimal-invasive Methode zur lokalen Behandlung des Prostatakarzinoms. Dabei werden hochenergetische Schallwellen über eine im Rektum platzierte Ultraschallsonde auf die Prostata fokussiert. Allerdings liegen noch keine Studiendaten über die Wirksamkeit dieser Methode vor. Daher wird von einer routinemäßigen Anwendung abgeraten. Auch die Kryotherapie ist keine adäquate Behandlungsalternative in der Primärtherapie des Prostatakarzinoms. Auch hier liegen keine ausreichenden Daten vor.

2.2.7 **Nachsorge**

Ziel der Nachsorge ist neben der Führung des Patienten nach der belastenden Therapie natürlich auch das Auffinden eines möglichen Rezidivs in behandelbaren Stadien. Die Bestimmung des PSA-Werts spielt in dieser Untersuchung die entscheidende Rolle, da die Ermittlung eines PSA-Anstiegs die früheste und zuverlässigste Methode darstellt, ein Rezidiv aufzudecken. Der PSA-Wert wird dabei im Sinne eines Therapiemonitorings eingesetzt, in dem man von einem PSA-Basiswert

ausgehend, den Serumspiegel überprüft. Ein PSA-Anstieg nach radikaler Prostatektomie auf > 0,2 ng/ml oder kurativ eingesetzter Radiotherapie (Anstieg des Basiswert > 2ng/ml) kann dann entweder durch ein Lokalrezidiv oder durch Metastasen bedingt sein und hätte weitere therapeutische Konsequenzen (44, 46, 55, 83, 118).

Nach einer Therapie mit kurativer Zielsetzung werden die betroffenen Patienten innerhalb von 12 Wochen nach Therapieende zur Nachsorgeuntersuchung einbestellt. In der Folgezeit werden die Untersuchungen innerhalb der ersten 2 Jahre vierteljährlich, im 3. und 4. Jahr halbjährlich und vom 5. Jahr an in jährlichen Intervallen wiederholt (22).

Bildgebende Verfahren sollten gemäß den Leitlinien nur dann eingesetzt werden, wenn therapeutische Maßnahmen überhaupt möglich sind und/oder Symptome bestehen. Hierbei hat sich die MRT-Untersuchung als bestes Hilfsmittel erwiesen (83).

3 Material und Methoden

3.1 Datenquellen und Betrachtungszeitraum

Diese Arbeit über das Prostatakarzinom in Schleswig-Holstein basiert auf den gesammelten Daten des epidemiologischen Krebsregisters Schleswig-Holstein (KRSH).

Die Gründung des KRSH erfolgte 1998 im Zuge des sogenannten Bundeskrebsregister-Gesetzes (1995-1999). Dieses Gesetz diente dem Ziel, ein flächendeckendes Netz von Landeskrebsregistern zu schaffen, um ein umfassendes Gesundheitsmonitoring in Deutschland zu gewährleisten.
Die in Schleswig-Holstein erforderliche rechtliche Grundlage der Krebsregistrierung bildet das im Jahr 1999 in Kraft getretene Landeskrebsregistergesetz (LKRG), welches den Aufbau und die Organisation des Krebsregisters Schleswig-Holstein regelt. Darin werden sowohl Art und Umfang der Aufgaben des Registers festgelegt, als auch die nötigen Voraussetzungen zur Sicherstellung des Datenschutzes geregelt. Der Arbeitsbereich des Krebsregisters umfasst dabei vor allem die Erhebung, Speicherung, Verarbeitung, Analyse und Interpretation von Daten zum Auftreten von Krebserkrankungen in dem zum Register gehörigen Erfassungsgebiet.

Das KRSH erfasst das erstmalige Auftreten bösartiger Tumorerkrankungen und ihrer dazugehörigen Frühformen (sogenannte obligate Präkanzerosen) für all jene Personen, die in Schleswig-Holstein gemeldet sind. Aufgetretene Metastasen, etwaige Rezidive der Erkrankung und fakultative Präkanzerosen werden bei der Datenerhebung nicht berücksichtigt.

Schleswig-Holstein teilt sich in die Landkreise Dithmarschen, Nordfriesland, Plön, Ostholstein, Pinneberg, Rendsburg-Eckernförde, Schleswig-Flensburg, Segeberg, Steinburg, Stormarn und dem Herzogtum Lauenburg. Außerdem werden Daten der kreisfreien Städte Flensburg, Kiel, Neumünster und Lübeck erfasst. Laut statistischem Bundesamt umfasst die Bevölkerung von Schleswig-Holstein 2.834.260 Einwohner (Stand: 31.12.2008). Davon sind 1.446.462 Frauen und 1.387.798 Männer (108).

Das Krebsregister Schleswig-Holstein besteht aus der Vertrauensstelle und der Registerstelle. Beide arbeiten räumlich, organisatorisch und personell voneinander getrennt und sind somit selbstständig. Die Ärztekammer Schleswig-Holstein, ansässig in Bad Segeberg, nimmt die Aufgaben der Vertrauensstelle wahr. Demgegenüber bildet das Institut für Krebsepidemiologie e.V. der Universität zu Lübeck die entsprechende Registerstelle. Die Abbildung 3 stellt die Organisation des Krebsregisters dar.

Die Registrierung von Krebserkrankungen erfolgt folgendermaßen: Ärzte und Zahnärzte sind als Meldende durch das LKRG gesetzlich verpflichtet maligne Neubildungen an die Vertrauensstelle zu übermitteln. Gleiches gilt für den involvierten Pathologen. Arbeiten mehrere Meldende in einer Praxis zusammen, so wird diese als Meldestelle erfasst. In den Kliniken gelten dabei die einzelnen Abteilungen als Meldestellen. Insgesamt sind derzeit etwa 3300 Einrichtungen als Meldestelle erfasst, davon ca. 3000 Praxen, 230 Krankenhäuser und 16 Pathologieeinrichtungen. Zusätzlich erfolgt ein Datenaustausch mit dem Krebsregister Hamburg.
Die Meldenden müssen den betroffenen Patienten über diese Meldepflicht und den Inhalt der Meldung aufklären. Des Weiteren sollen die Patienten um ihre schriftliche Zustimmung gebeten werden, an Forschungsvorhaben im Rahmen der Krebsforschung (z.B. schriftliche oder mündliche Befragungen) mitzuwirken. Im Falle einer Zustimmung werden die Identitätsdaten in der Vertrauensstelle dauerhaft gespeichert. Bei Ablehnung werden nach Abschluss der Bearbeitung der Meldung die personenbezogenen Daten (z.B. Name, Vorname, Straßenangaben, usw.) anonymisiert gespeichert.
Auf diesem Wege erhält die Vertrauensstelle des Krebsregisters als Kontakt der Meldestellen die Daten. Hier werden diese zunächst auf Schlüssigkeit und Vollständigkeit überprüft und gegebenenfalls korrigiert. Die Erfassung der Daten erfolgt in Datenbanken. Darüber hinaus wird nun geprüft, ob die Einwilligung zum Forschungsvorhaben vorliegt. Dieser Schritt entscheidet, ob die namentlich übermittelten Meldungen auch als solche gespeichert werden oder ob personenbezogene Daten gelöscht werden müssen. Unabhängig davon erfolgt die Trennung der personenbezogenen und epidemiologischen Daten. Von hier werden die Daten dann an die Registerstelle des Krebsregisters weitergeleitet. Sie beinhalten neben den epidemiologischen Daten ein Personen-Pseudonym. In der Vertrauensstelle werden nach der Weiterleitung an die Registerstelle alle epidemiologischen Angaben gelöscht. Somit verbleiben lediglich die personenbezogenen Angaben in der Vertrauensstelle, die Registerstelle arbeitet hingegen ausschließlich mit den pseudoanonymisierten epidemiologischen Daten. Diese Trennung in Personendaten und Krankheitsdaten ermöglicht einen größtmöglichen Datenschutz und schließt so einen Missbrauch der Daten aus (64).

Die Registerstelle des Krebsregisters erhält dabei oftmals mehrere Meldungen zu einem Patienten aus verschiedenen Quellen (z.B. Klinik, Pathologie). Daher muss geklärt werden, ob es sich bei solchen Mehrfachmeldungen jeweils um denselben oder einen neu aufgetretenen Tumor handelt. Nach diesem Zuordnungsprozess werden alle vorliegenden Meldungen einer Tumorerkrankung nach standardisierten Regeln, gemäß nationalen und internationalen Vereinbarungen, zu einem

sogenannten Best-of-Datensatz zusammengefasst. Dieser stellt die Grundlage für die Auswertungen der Registerstelle dar.

Neben diesen Daten erfasst das KRSH auch Angaben aus den Todesbescheinigungen der Gesundheitsämter. Alle Todesfälle werden dabei mit dem bestehenden Register abgeglichen. Falls der betroffene Patient bereits gemeldet wurde, werden das Todesdatum und die Sterbeursache gespeichert. Ist der Verstorbene hingegen für das Krebsregister noch unbekannt, so geht dieser Fall als sogenannter DCO-Fall (siehe 3.2.1) in das Register ein.

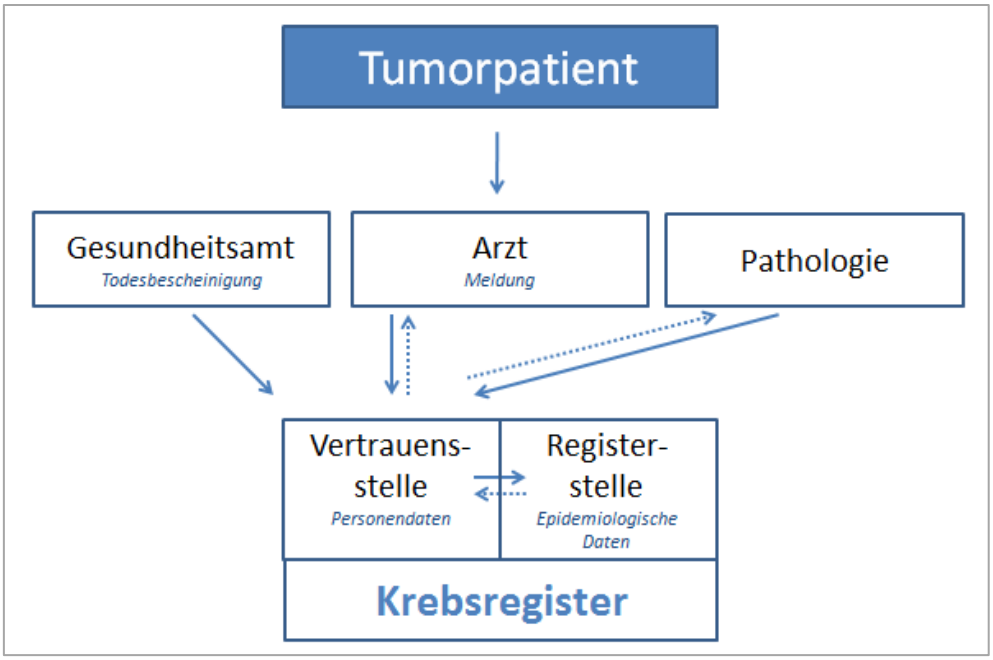

Abbildung 3: Organisation des Krebsregisters Schleswig-Holstein (65)

Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten der Patienten mit der Diagnose Prostatakarzinom ausgewählt. Dabei wird ein Zeitraum von 1999 bis 2007 betrachtet. Für die Auswertung wurden ausschließlich Daten des Krebsregisters verwendet. Somit beruhen alle Auswertungen auf den pseudoanonymisierten epidemiologischen Daten der Registerstelle.

Krebserkrankungen werden im Krebsregister nach den Kriterien der ICD-10 (International Classification of Diseases, 10. Auflage) und der ICD-O-3 (International Classification of Diseases for Oncology, 3. Auflage) klassifiziert. Die Diagnose Prostatakarzinom wird darin jeweils durch die Kategorie C61 kodiert (121, 122).

3.2 **Verwendete epidemiologische Variablen**

Folgende epidemiologischen Variablen des Krebsregisters wurden zur Auswertung dieser Arbeit herangezogen:

- Geburtsdatum
- DCO-Fall (ja/nein)
- Wohnort (Kreis)
- Diagnose (nach ICD-10)
- Histologische Morphologie
- Differenzierungsgrad des Tumors (Grading)
- Stadium der Erkrankung (nach TNM-Klassifikation und UICC-Stadien)
- Monat und Jahr der erstmaligen Tumordiagnose
- Art der Therapie (Operation, Bestrahlung, Hormontherapie, jeweils ja/nein)
- Sterbemonat und -jahr

3.2.1 **Einbeziehung von DCO-Fällen**

Das Krebsregister gleicht seine Daten mit den Todesbescheinigungen der Gesundheitsämter ab. Liegt zu einer Todesmeldung keine klinische Meldung vor, so wird dies ein sogenannter DCO-Fall. DCO steht für „death certificate only“ und bezeichnet somit jene Fälle, die allein aufgrund einer Todesbescheinigung der Gesundheitsämter im Krebsregister erfasst worden sind.
Bei vollzähliger Erfassung aller neuaufgetretenen Erkrankungsfälle zu Lebzeiten der Patienten sollten alle vorliegenden Todesbescheinigungen einer bereits an das Krebsregister gemeldeten Person zugeordnet werden können. Eine solche optimale Erfassung ist allerdings unrealistisch.
Für DCO-Fälle ist das Sterbe- aber nicht das Diagnosedatum bekannt, was für die Ermittlung der Inzidenz problematisch ist. Internationale Vorgaben regeln, dass bei solchen Fällen das erfasste Todesdatum auch als Inzidenzdatum gewählt wird, so dass diese im Sterbejahr als inzidente Fälle angesehen werden müssen. Grundlage dessen ist die Annahme, dass der Anteil, der nicht durch das Krebsregister erfassten Fälle etwa diesem DCO-Anteil entspricht. Daher ist es möglich, bei konstanten DCO-Verläufen, unterhalb des durch die IARC festgelegten Sollwerts von 5% (50), solche Fälle in der Auswertung zu berücksichtigen.
Die DCO-Fälle bei Prostatakrebs repräsentieren also die nicht zu Lebzeiten registrierten Krankheitsfälle. Sie wurden in dieser Arbeit für die Auswertung der Inzidenz berücksichtigt. Für die deskriptive Auswertung jener Variablen und Informationen, die in den Todesbescheinigungen nicht enthalten sind (u.a. Lokalisation, Histologie, Stadienverteilung, Therapie), wurden Personen

mit dem Meldestatus „DCO“ ausgeschlossen um eine Verzerrung durch die fehlenden Werte zu vermeiden.

3.2.2 **Histologische Morphologie**

Die Betrachtung der Morphologie des Prostatakarzinoms erfolgt auf Grundlage der ICD-O-3 (122). Dabei wurden die Tumoren hauptsächlich in die große Gruppe der Adenokarzinome (mikroglandulär/kleindrüsig, großazinär, trabekulär, kribriform, muzinös, duktal, neuroendokrin-differenziert und undifferenziert) und in eine Gruppe sonstiger Tumorentitäten (kleinzelliges Karzinom, Plattenepithelkarzinom, Leiomyosarkom) eingeteilt.

3.2.3 **Stadium der Erkrankung und Differenzierungsgrad**

Die Analyse des vorliegenden Tumorstadiums bei den Betroffenen erfolgte auf Grundlage der TNM-Klassifikation (121) sowie der daraus gebildeten UICC-Stadien der 6. Auflage (124). Die Tabellen 2 und 3 stellen diese Einteilungen dar.

In der folgenden Analyse wird dabei oftmals die Bezeichnung X für unbestimmte Angaben verwendet. Hiermit wird beschrieben, dass sich die jeweilige Angabe (z.B. für die TNM-Klassifikation T(X), N(X) und M(X) nicht näher bestimmen lässt. Dazu werden zur Vereinfachung auch all jene Fälle gezählt, zu denen dem Krebsregister keine Angaben vorliegen.
Es ist darauf zu achten, dass bezüglich des teilweise hohen Anteils an fehlenden Angaben, die sich vor allem aus N(X) und M(X) ergeben, eine Analyse nicht sinnvoll wäre. Daher werden bei Fällen mit bekannter T-Kategorie alle nicht übermittelten Angaben zu N und M so behandelt, als ob der jeweilige Befund negativ für den Lymphknotenstatus oder die Fernmetastasierung sei. Auf diese Weise erhält man zwar ein eher optimistisches Bild der Realität, was für die vergleichenden Analysen wiederum als unkritisch anzusehen ist.

Mittlerweile existiert für die UICC-Stadien eine aktualisierte Auflage (123), die einen wesentlichen Einfluss auf die Stadienzugehörigkeit einzelner Fälle hat. Da für die Diskussion der aktuellen Literatur diese 7. Auflage von Bedeutung ist, wird sie in Tabelle 4 dargestellt.

Die Daten zum histologischen Differenzierungsgrad des Tumors (Grading) stammen aus den Angaben der begutachtenden Pathologen.

Tabelle 4: UICC-Stadien des Prostatakarzinoms, Stand: 7. Auflage der TNM-Klassifikation

UICC-Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
Stadium I	T1a - T1c	N0	M0
	T2a	N0	M0
Stadium II	T2b, T2c	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
Stadium IV	T4	N0	M1
	Jedes T	N1	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

3.2.4 **Therapie**

Die Fallmeldung an das Krebsregister sieht auch eine grobe Erfassung der angewendeten Therapieform vor. Dabei sind die Angaben Operation, Bestrahlung, Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie und Knochenmarktransplantation, jeweils unter der Angabe von „Ja, Nein, Unbekannt“ möglich. Durch verschiedene Therapieregime sind somit auch mehrere Therapieoptionen bei einem Betroffenen möglich. Es ist zu beachten, dass es sich hierbei um solche Therapien handelt, die bis zum Zeitpunkt der Meldung durchgeführt worden sind. Etwaige Therapiemaßnahmen, die nach der Meldung erfolgten, werden somit nicht erfasst.

In dieser Arbeit wurde darauf verzichtet, auf die üblicherweise nicht angewendeten Immuntherapien und Knochenmarktransplantationen näher einzugehen.

3.3 **Statistische Methoden und Auswertung**

Die Analyse der Daten erfolgte zunächst mit dem Statistikprogramm SPSS in den Versionen 16 und 17. Hiermit erfolgte die ausführliche deskriptive Analyse der vorliegenden Daten. So wurden u.a. die Häufigkeiten der betrachteten Variablen erfasst und in entsprechenden Tabellen dargestellt. Für stetige Variablen wurden Lage- und Streuungsmaße berechnet (z.B. Mittelwert und Standardabweichung, Median). Um zwei Variablen miteinander in Verbindung zu bringen, wurden zusätzlich Kreuztabellen erstellt (z.B. Verteilung der Tumorstadien nach Diagnosejahr) bzw. Mittelwerte verglichen. Die Ergebnisse werden dabei nur deskriptiv diskutiert und bewertet, da auf statistische Tests zwischen den betrachteten Subgruppen bewusst verzichtet wurde. Die hohen Fallzahlen würden bereits bei kleinsten Unterschieden zu statistisch signifikanten Ergebnissen führen.

Die Überlebenszeiten (Endpunkt Versterben) bei Diagnose Prostatakarzinom wurden zunächst mit der Kaplan-Meier Methode insgesamt, stratifiziert nach Altersgruppe und nach weiteren Einflussvariablen untersucht. Patienten, die nicht verstorben waren, wurden mit Datum 31.12.2007 zensiert. Dies ist das Datum des letzten Abgleichs der entsprechenden Todesbescheinigungen aus den Gesundheitsämtern mit dem Krebsregister.
Die absoluten 5-Jahresüberlebensraten wurden aus den entsprechenden Kaplan-Meier-Auswertungen abgelesen, wobei die Todesursache bei der Analyse nicht berücksichtigt wird.

Mittels Cox'scher Regression wurden für die betrachteten Einflussvariablen Odds Ratios und 95% Konfidenzintervalle ermittelt. Dabei zeigt ein Odds Ratio größer 1 an, dass bei dem Vorliegen dieser Variable das Risiko am PCA zu versterben um den entsprechenden Faktor erhöht ist. Ein Odds Ratio kleiner 1 verringert dementsprechend das Risiko. Univariate Unterschiede wurden mit dem Log-rank Test abgesichert. Anschließend wurde zur Identifikation unabhängiger Einflussfaktoren auch multivariat mit einer Cox'schen Regressionsanalyse ausgewertet. Für alle statistischen Analysen wurde das Signifikanzniveau auf 5% gesetzt.

Inzidenz und Mortalität, wie unten definiert, wurden mit dem registereigenen Programm Caress (Offis, Oldenburg) analysiert.
Zur Erfassung von möglichen Trendverläufen und zur Ermittlung der jährlichen Veränderungen (APC - annual percent change) bestimmter Daten wurde eine Joinpoint-Analyse mit dem „Joinpoint Regression" Programm durchgeführt (Joinpoint Regression Program, Version 3.4.2. October 2009; Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute).
Das Programm wendet dabei ein logarithmisch-lineares Modell für die verfügbaren Daten an, wobei es nach Punkten sucht, die eine Trendumkehr anzeigen (Joinpoints). Der Benutzer definiert dabei die minimale und maximale Zahl solcher Joinpoints, die das Modell verwenden darf. So bedeuten null Joinpoints, dass das Programm lediglich eine Linie zöge, bei der keine Trendumkehr existiert. Analog dazu würde das Programm bei einem Wert von 3 versuchen, auch drei solcher Joinpoints zu berücksichtigen. Das Programm sucht das zu den Daten passende Modell und prüft auftretende Trendänderungen auf Signifikanz. Schließlich gibt die Software die APC sowie das zugehörige Konfidenzintervall aus.

Die sich ergebenden Ergebnisse wurden in Microsoft Office Excel 2007 überführt und graphisch dargestellt.

3.4 **Inzidenz und Mortalität**

Die Inzidenz einer Erkrankung beschreibt die Anzahl der daran neu erkrankten Personen in einer definierten Region über einen definierten Zeitraum. Die Mortalität bezeichnet die Anzahl der an dieser Erkrankung verstorbenen Personen in einer definierten Region innerhalb eines definierten Zeitraums.

Beide Maße können als rohe Rate angegeben werden, das bedeutet, sie beziehen sich auf die Bevölkerung dieser Region in einem bestimmten Zeitraum. Diese Raten werden häufig pro 100.000 Einwohner und für ein Kalenderjahr angegeben. Bei bevölkerungsbezogenen Auswertungen wird als Bevölkerung in der Regel näherungsweise die Gesamtbevölkerung verwendet, wobei im Falle von Prostatakrebs nur der männliche Teil der Bevölkerung betrachtet wird. Dabei muss beachtet werden, dass rohe Raten von verschiedenen Regionen oder Zeiträumen nicht ohne weiteres miteinander verglichen werden können, da eine mögliche unterschiedliche Altersverteilung in den betrachteten Regionen und Zeiträumen nicht berücksichtigt wird und das Erkrankungsrisiko in der Regel altersabhängig ist. Um solche Vergleiche dennoch zu ermöglichen, benötigt man altersspezifische Inzidenz- oder Mortalitätsraten. Dabei wird die Inzidenz- bzw. Mortalitätsrate für eine bestimmte Altersgruppe dargestellt. In der Krebsepidemiologie werden üblicherweise 18 Altersgruppen gebildet, die je fünf Lebensjahre umfassen. Nur die höchste Gruppe bildet eine Ausnahme, da hier alle Personen älter als 84 Jahre eingruppiert werden.

Da eine Analyse solcher altersspezifischen Raten jeder Altersgruppe für Vergleichsstudien jedoch sehr aufwendig und zu unübersichtlich ist, betrachtet man die altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten (ASR). Hierbei werden die altersspezifischen Raten aller betrachteten Regionen bzw. Zeiträume auf eine standardisierte Referenzbevölkerung mit fest vorgegebener Altersstruktur übertragen und erneut pro 100.000 Einwohner in einem bestimmten Zeitraum dargestellt. Welche Standardbevölkerung dabei gewählt wird ist prinzipiell gleichgültig, solange für beide Vergleichspartner dieselbe Referenz gewählt wird. So lassen sich die auf den gleichen Standard bezogenen Raten von verschieden Regionen oder Zeiträumen direkt miteinander vergleichen.

Analog zur Berechnung der ASR wurden auch altersstandardisierte Inzidenzraten für die einzelnen Ausprägungen der T-Kategorie ermittelt. Die Standardisierung erfolgte mit der europäischen Standardbevölkerung. Dies ermöglicht die Darstellung der Inzidenz des Prostatakarzinoms aufgeteilt nach Tumorausdehnung (TNM-System). Hierfür werden die DCO-Fälle ausgeschlossen, da sie die nötigen Angaben zur Einteilung nicht liefern können.

Es ist darauf zu achten, dass die fehlenden Angaben T(X) diese Analyse entscheidend verändern könnten, da nicht bekannt ist, welche Ausprägungen sich tatsächlich dahinter verbergen. T(X) nimmt in diesem Datensatz einen Anteil von ca. 15% ein. Um dennoch eine Auswertung zu ermöglichen, wurden diese Fälle auf die restlichen T-Kategorien verteilt. Dies geschah proportional anhand der Verteilung der bekannten Tumorausprägungen um eine möglichst realitätsnahe Einschätzung zu ermöglichen. In der Analyse wird dieser Schritt als Korrektur bezeichnet.

Die für die Vergleiche benötigten Daten der einzelnen Bundesländer Deutschlands wurden dem Gekid-Atlas entnommen. Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Gekid) stellt die in den jeweiligen Landesregistern erhobene Inzidenz bzw. die Mortalität aus der amtlichen Statistik auf Ebene der Bundesländer in einem interaktiven Atlas im Internet zusammen (zu finden unter www.gekid.de) (36, 37).
Es ist dabei aber darauf zu achten, dass die präsentierten Inzidenzdaten für die Bundesrepublik auf einer Schätzung (basierend auf den registrierten Krebsregisterdaten ausgewählter Landeskrebsregister seit 2003) beruhen, die Daten der einzelnen Bundesländer selbst aber den registrierten Fällen der einzelnen Landeskrebsregister entsprechen. Für Nordrhein-Westfalen stammen die Daten allein aus dem Regierungsbezirk Münster. Daten für Hessen und Baden-Württemberg liegen zur Inzidenz nicht vor.

Die regionalen Daten zur Inzidenz in den Landkreisen Schleswig-Holsteins werden in dieser Arbeit auch kartographisch dargestellt. Dabei wird zunächst die Verteilung der Prostatakrebs-Inzidenz in Schleswig-Holstein (auf Ebene der elf Landkreise und vier kreisfreien Städte) als altersstandardisierte Rate (Europastandard) dargestellt. Außerdem wird die Abweichung der Inzidenz der einzelnen Kreise vom Landesdurchschnitt (standardisierte Inzidenzrate (SIR) mit Schleswig-Holstein als Referenz) in einer Karte dargestellt. Die SIR drückt das Verhältnis von beobachteten zu erwarteten Erkrankungsfällen aus. Für die erwartete Fallzahl wird die Erkrankungshäufigkeit (ASR) einer Referenzbevölkerung (in dieser Arbeit Schleswig-Holstein insgesamt) auf die Altersstruktur des Untersuchungsgebietes übertragen. Ein SIR-Wert von 1 bedeutet, dass die Anzahl beobachteter Erkrankungen der Anzahl zu erwartender Fälle entspricht. Werte unter 1 weisen auf eine niedrigere Erkrankungsrate im Vergleich zur Erwartung hin. Dementsprechend bedeuten SIR-Werte größer als 1, dass mehr Fälle auftreten als zu erwarten wären. Die auftretenden Abweichungen vom Landesdurchschnitt können dabei sowohl durch räumliche Unterschiede des Meldeverhaltens, als auch durch tatsächlich existierende räumliche Unterschiede der Inzidenz bedingt sein (64).

4 Ergebnisteil

4.1 Klinische Daten

4.1.1 Fallzahlen und Charakterisierung der DCO-Fälle

Im Krebsregister Schleswig-Holstein sind im Zeitraum von 1999 bis 2007 insgesamt 21243 Männer mit der Diagnose Prostatakarzinom gemeldet. Der jüngste erfasste Patient ist 20 Jahre, der Älteste 102 Jahre alt. Die Anzahl an Erkrankungsfällen verhielt sich über den betrachteten Zeitraum nicht konstant. 1999 wurden in Schleswig-Holstein 1823 Fälle gemeldet, 2003 waren es 2812 und im letzten Jahr der Betrachtung, 2007, wurden dem Krebsregister 2460 Fälle gemeldet. Dies sind durchschnittlich 2360 Fälle pro Jahr, wobei seit 1999 pro Jahr etwa 70 Fälle hinzukommen. Die genauen Angaben zu den Fallzahlen finden sich in Anlage A1.

Innerhalb der Landkreise Schleswig-Holsteins verteilen sich die übermittelten Fallzahlen unterschiedlich. So meldete die kreisfreie Stadt Neumünster (mit der geringsten Bevölkerung) 566 Fälle, die Hansestadt Lübeck demgegenüber 1825 Fälle. Für den Landkreis Rendsburg-Eckernförde sind die meisten Meldungen (2335 Fälle) des ganzen Bundeslandes eingegangen (siehe Abb. 4).

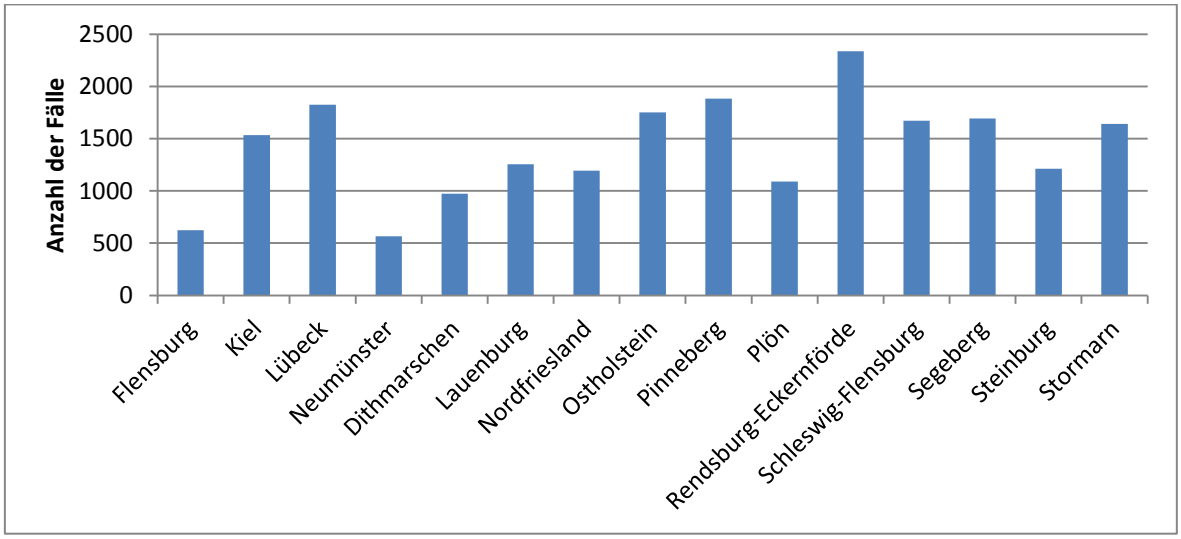

Abbildung 4: Gemeldete Prostatakarzinom-Fälle von 1999 bis 2007 nach Landkreisen (mit DCO)

Allen Landkreisen gemeinsam ist, dass Fallzahlen von 1999 bis 2007 insgesamt zunehmen. Einzige Ausnahme bildet dabei die Region Steinburg, deren Fallzahlen rückläufig sind. Der größte Zuwachs an gemeldeten Fällen konnte in den Regionen Pinneberg, Nordfriesland und Rendsburg-Eckernförde verzeichnet werden, demgegenüber beobachtet man in Kiel und Flensburg nur geringe Veränderungen. Alle weiteren Daten bezüglich der Fallzahlen der einzelnen Landkreise befinden sich in der Anlage A2.

Die aufgeführten DCO-Fälle können zu möglichen Verzerrungen in der Patientengruppe führen, da es sich hierbei um die nicht zu Lebzeiten gemeldeten Fälle handelt. Um einen solchen Einfluss zu erkennen und später diskutieren zu können, werden diese Fälle im Folgenden charakterisiert.
Von allen betrachteten Fällen wurden 18039 Fälle zu Lebzeiten gemeldet, das entspricht 84,9%. 3204 Fälle und damit 15,1% aller Patienten sind dem Register nur aufgrund einer Todesbescheinigung bekannt. Die Anzahl an DCO-Fällen im Verlauf der Diagnosejahre sinkt jedoch im Gegensatz zu den in diesem Zeitraum steigenden Zahlen der zu Lebzeiten gemeldeten Fälle (Abb.5). 1999 beträgt der DCO-Anteil 25,3% an allen Fällen, 2007 sind es nur 7,7%.

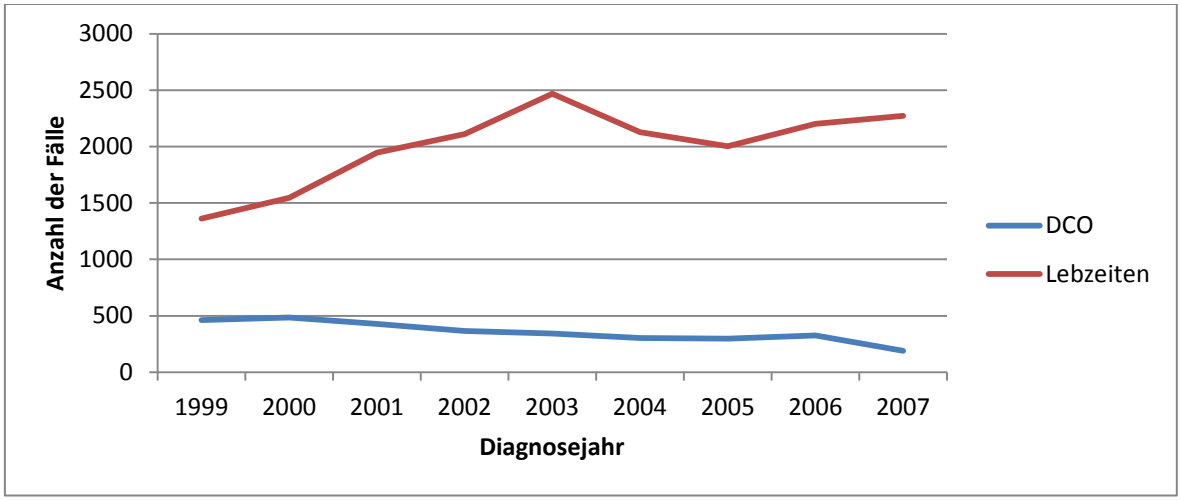

Abbildung 5: Fallzahlen und DCO-Fälle im zeitlichen Verlauf

Die Altersspannweite der DCO-Fälle reicht von 42 bis 102 Jahren. Bei der Ermittlung des durchschnittlichen Erkrankungsalters zeigen die Patienten der DCO-Gruppe einen deutlich höheren Altersmittelwert als die zu Lebzeiten erfassten Fälle. Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt mit 82 Jahren mehr als 10 Jahre über dem der zu Lebzeiten diagnostizierten Fälle. Die Tabelle 5 fasst dies zusammen.

Tabelle 5: Altersmittelwert der DCO-Fälle gegenüber den anderen gemeldeten Fällen

	Altersmittelwert (Median)	**Anzahl der Fälle**
Todesbescheinigung	82	3204
Zu Lebzeiten erfasst	69	18039
Insgesamt	70	21243

Betrachtet man diese Mittelwerte (Median) aufgeteilt nach den einzelnen Diagnosejahren, so fällt auf, dass das durchschnittliche Diagnosealter aller betrachteten Fälle (auch inklusive DCO) deutlich abfällt. So war der Betroffene 1999 noch 2 Jahre älter als ein Erkrankter im Jahre 2007.

Demgegenüber steigt der Altersmittelwert der DCO-Fälle jährlich an, das Alter der betrachteten Nicht-DCO-Fälle bleibt im Mittel etwa konstant (Abb.6).

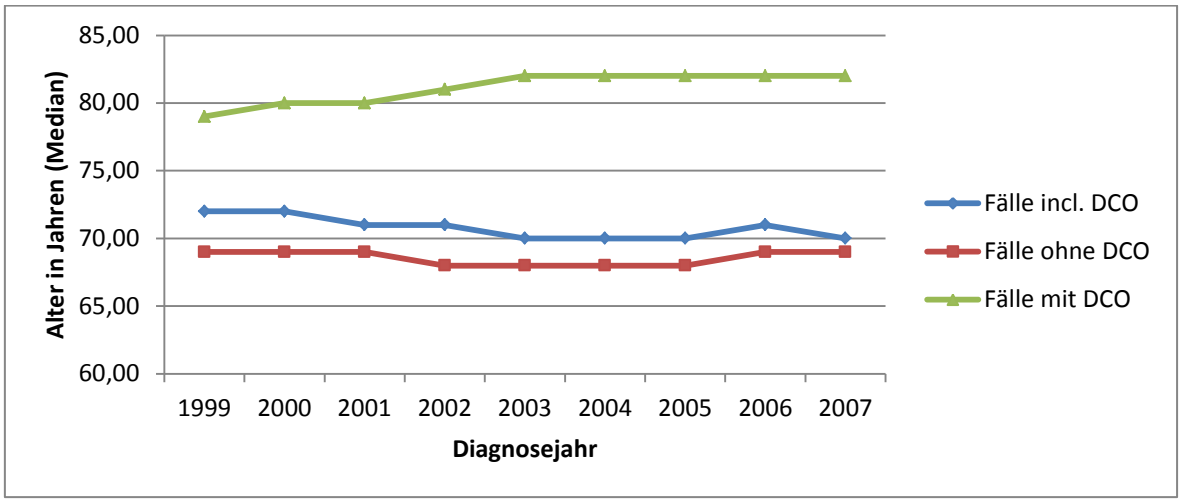

Abbildung 6: Altersmittelwert bei Diagnosestellung im Zeitraum 1999 bis 2007

4.1.2 **Alter**

Die betroffenen Männer sind zwischen 20 und 99 Jahre alt, wobei nur 24 Fälle aller gemeldeten Fälle jünger als 45 Jahre alt sind. 89,1% aller erfassten Fälle sind älter als 60 Jahre, 24,5% sogar älter als 70 Jahre. Die maximale Anzahl Betroffener findet sich in der Altersgruppe von 65 bis 69 Jahren. Abbildung 7 stellt diese Altersverteilung im Kollektiv dar.

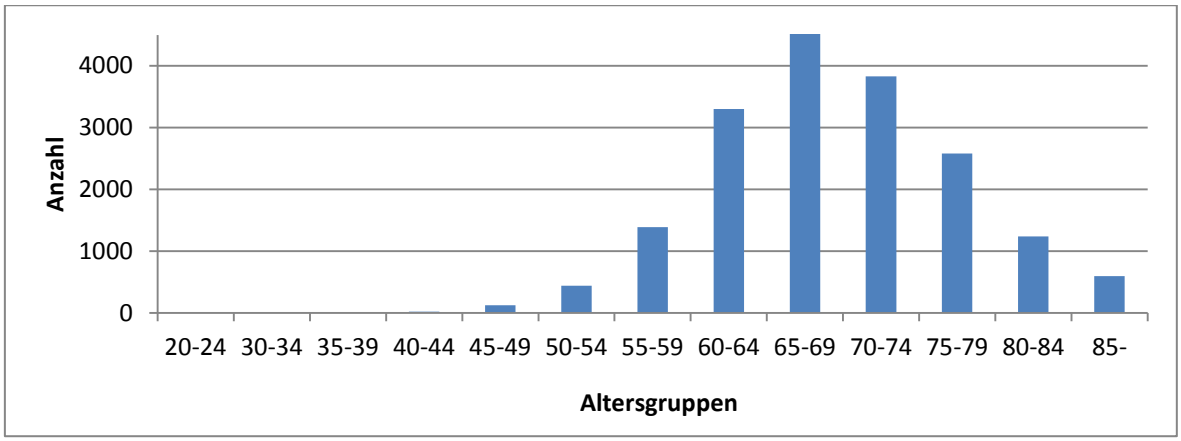

Abbildung 7: Altersverteilung bei Diagnose Prostatakarzinom in Schleswig-Holstein, ohne DCO

Der Altersmittelwert (Median) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist, wie zuvor beschrieben, 69 Jahre und bleibt im betrachteten Zeitintervall konstant (Abb. 6).

Weiterhin fällt auf, dass es in dem beobachteten Zeitraum besonders in der Altersgruppe von 65 bis 74 Jahre zu einem starken Anstieg der Fallzahlen kommt. So waren es 1999 noch 558 Fälle, bis 2007 erfasste man in dieser Gruppe bereits 1215 Betroffene. Dies entspricht einem Zuwachs von 118%. Wie Abbildung 8 darstellt, durchlaufen die Fallzahlen der weiteren Altersgruppen einen

anderen Prozess. Nach einem Maximum im Jahr 2003 sind diese wieder rückläufig und nähern sich dem Niveau vor diesem Jahr. Eine genaue Aufschlüsselung der Altersgruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist der Anlage beigefügt (A3).

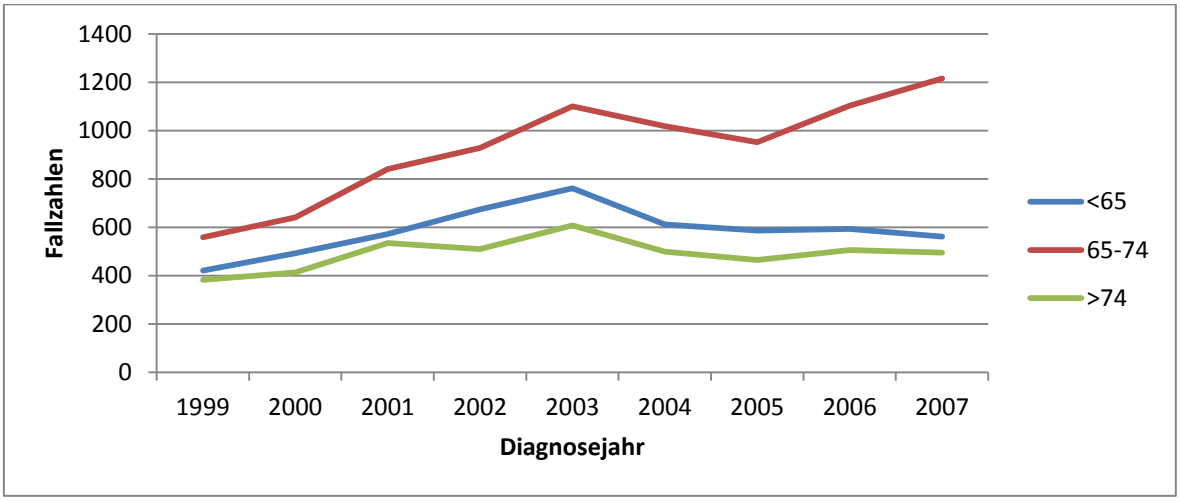

Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen nach Diagnosejahr, ohne DCO

Eine Betrachtung der kreisfreien Städte und der Landkreise Schleswig-Holsteins ergibt ein unterschiedliches Profil der mittleren Erkrankungsalter (Median) der einzelnen Regionen. So erkranken die Männer im Kreis Segeberg (67 Jahre) durchschnittlich 4 Jahre vor Betroffenen in Neumünster (71 Jahre). Abbildung 9 zeigt die Gesamtsituation in Schleswig-Holstein.

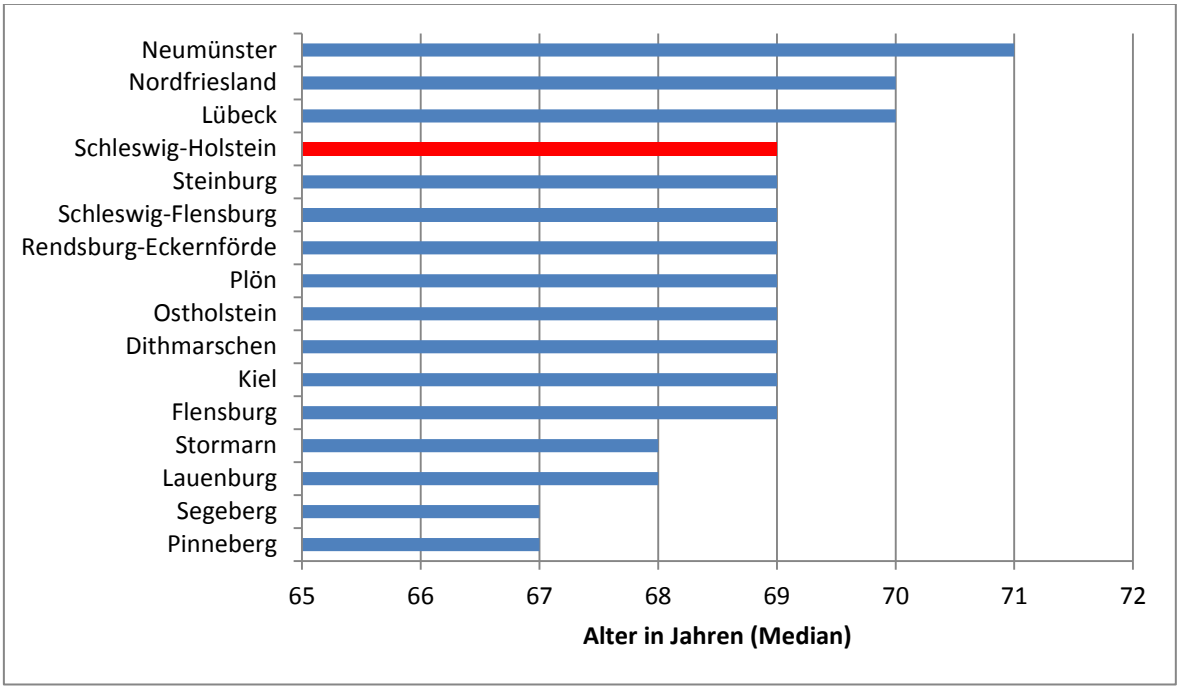

Abbildung 9: Altersmittelwert bei Diagnose Prostatakrebs, nach Landkreisen geteilt, ohne DCO

4.1.3 **Histologische Morphologie**

Morphologisch werden 96,2% der Prostatakarzinome in Schleswig-Holstein dem Adenokarzinom zugeordnet. Dabei erfolgt die Einteilung bei 86,5% der Fälle als Adenokarzinom ohne nähere Angabe, 3,4% werden als tubuläres Adenokarzinom beschrieben, weitere 2,1% als azinäre Adenokarzinome. Alle anderen Adenokarzinome stellen 4,2% an der Gesamtheit aller Tumorentitäten der Prostata. Der hohe Anteil an Adenokarzinomen ohne weitere Angaben lässt eine Analyse der einzelnen Adenokarzinomsubtypen wenig sinnvoll erscheinen. Daher erfolgt die Analyse zur histologischen Morphologie nur in einer großen Gruppe der Adenokarzinome gegen die Gruppe der restlichen malignen Entitäten. Lediglich ein Anteil von 3,8% liegt in einer solchen anderen Erscheinungsform vor, wobei hier nur wenige Tumoren histologisch näher beschrieben wurden. So finden sich im gesamten Kollektiv überhaupt nur 2 Leiomyosarkome sowie 1 Plattenepithelkarzinom, die große Mehrheit der Nicht-Adenokarzinome wurde nicht näher klassifiziert.

Betrachtet man die einzelnen Diagnosejahre, so fällt auf, dass 1999 7,1% der histologischen Begutachtungen den sonstigen Erscheinungsformen des Prostatakarzinoms zugeordnet wurden und bereits 92,9% dem Adenokarzinom. Bis 2007 hat sich dies über die Jahre noch deutlicher zu Gunsten des Adenokarzinoms verschoben, denn in diesem letzten erfassten Jahr wurden 97% der Karzinome als solche eingestuft, die Gruppe der restlichen Entitäten schrumpfte auf lediglich 3%.

Wie Abbildung 10 zeigt, hat es auch erhebliche Veränderungen der Fallzahlen selbst gegeben. So steigerte das Adenokarzinom nicht nur seinen relativen Anteil, wie oben erwähnt, sondern auch die absolute Anzahl an Fällen. 1999 waren es 1265 gemeldete Fälle, 2007 hingegen 2204 Fälle. Demgegenüber reduzieren sich die vom Pathologen erkannten sonstigen Entitäten im betrachteten Zeitraum von knapp 100 auf 67 Fälle.

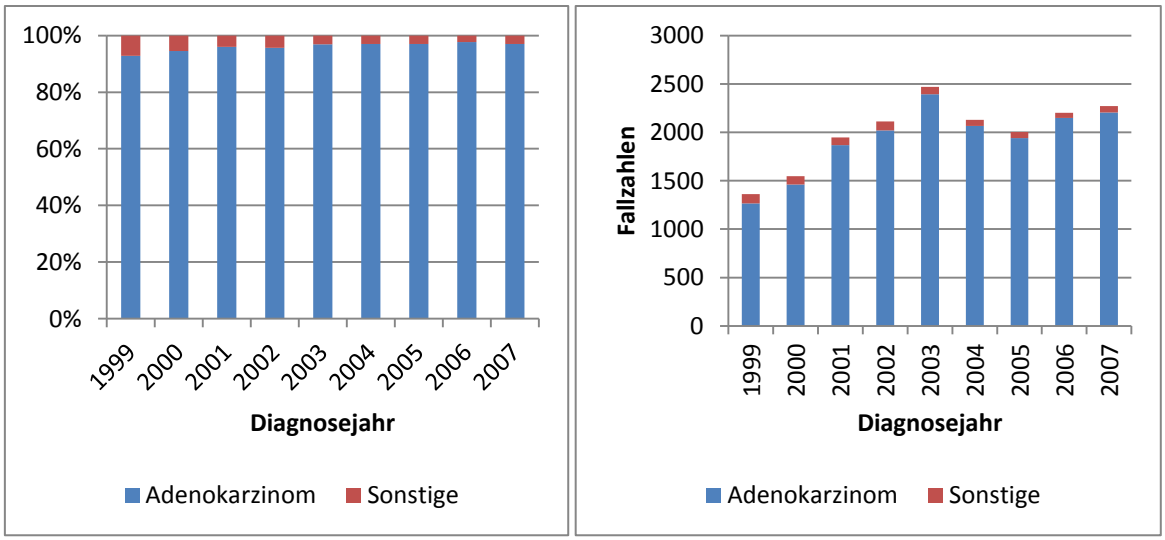

Abbildung 10: Relative und absolute Entwicklung der Tumorentitäten

Die Untersuchung, ob in einzelnen Altersgruppen vermehrt seltene Erscheinungsformen des Prostatakarzinoms auftreten, ergab, dass mit steigendem Alter die sonstigen histologischen Erscheinungsformen häufiger vorkommen als bei den Jüngeren (Tab. 6).

Tabelle 6: Histomorphologie des Prostatakarzinoms

Histomorphologie ICD-0-3	<65 Jahre	>65 Jahre	Gesamt
Adenokarzinom	5137	12232	17369
	97,4%	95,8%	96,3%
Sonstige	135	535	670
	2,6%	4,2%	3,7%
Gesamt	5272	12767	18039
	100,0%	100,0%	100,0%

Betrachtet man die Altersmittelwerte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Median) der einzelnen Tumorentitäten, so fällt auf, dass sich die Mittelwerte in einem Bereich von maximal 3 Jahren über oder unter dem bereits beschriebenen Altersmittelwert aller Prostatakarzinome (69 Jahre) befinden. Interessanterweise haben die seltenen histologischen Morphologien mit 72 Jahren den höchsten Mittelwert, treten also durchschnittlich erst später auf. Tabelle 7 veranschaulicht dies.

Tabelle 7: Histomorphologie nach ICD-O-3 und Altersmittelwerte

Histomorphologie nach ICD-0-3	Altersmittelwert
Adenokarzinom	69 Jahre
Sonstige Entitäten	72 Jahre
Gesamt	69 Jahre

4.1.4 **TNM – Klassifikation**

Bei der Analyse der TNM-Klassifikation zeigt sich ein relativ großer unbestimmter Anteil X. Auf diese registrierten Fälle ohne nähere Angabe zur TNM-Klassifikation muss zunächst eingegangen werden. Der jeweilige Anteil an der Gesamtheit des Kollektivs beträgt für TNM T 21,7% (n=3922), für TNM N 51,0% (n=9194) und für TNM M 52,8% (n=9532). Über den Zeitraum von 1999 bis 2007 wandeln sich diese Angaben teilweise (Abb.11). TNM T(x) steigert seine Fallzahlen von 345 auf 490, der Anteil an der T-Kategorie bleibt aber in etwa gleich. TNM N(x) legt um 4 Prozentpunkte zu, die Fallzahlen verdoppeln sich etwa. Die größte Veränderung kann allerdings bei TNM M(x) beobachtet werden, nämlich ein relativer Zuwachs von 11,3 Prozentpunkten an der Gesamtkategorie. Die unbestimmten Angaben verdoppeln sich auch hier absolut.

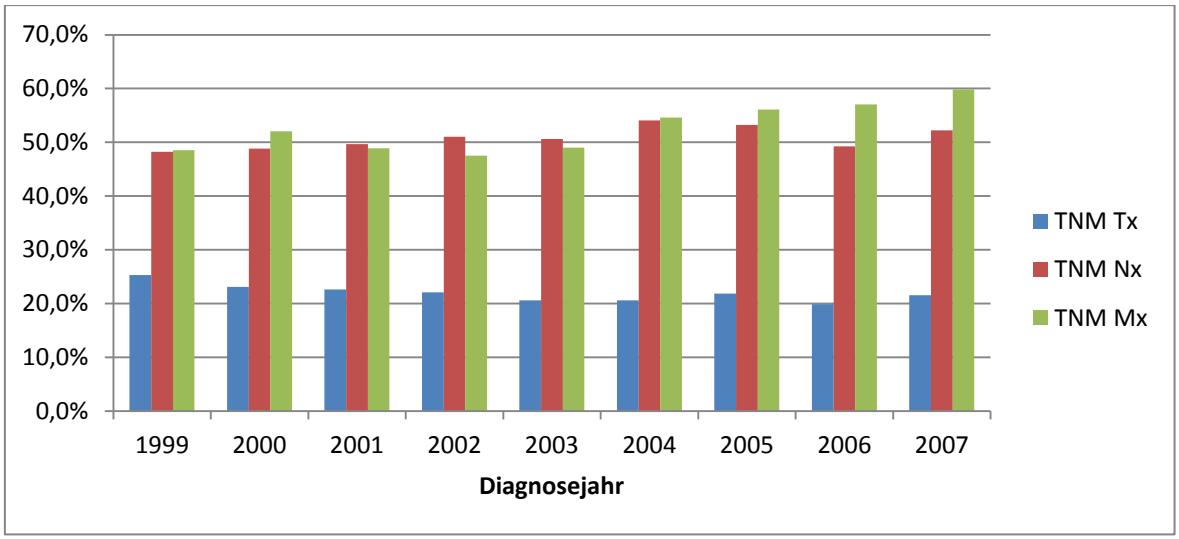

Abbildung 11: Unbestimmter Anteil X an der Gesamtanzahl der TNM-Klassifikation, ohne DCO

Für die weitere Auswertung wurden diese unbestimmten Fälle ausgeschlossen, da ansonsten die Anteile der anderen Kategorien deutlich unterschätzt werden würden. Somit verbleiben für TNM T 14117 Fälle, für TNM N 8845 Fälle und für TNM M 8507 Fälle.

In der T-Kategorie liegen die häufigsten Meldungen in Kategorie T2 vor (49,7%), T1 und T3 treten deutlich seltener auf (21,3% bzw. 26,0%). Weit fortgeschrittene Tumoren der Kategorie T4 nehmen lediglich 3,1% der gemeldeten Fälle ein.

Während T2 über die Jahre anteilig unverändert auftrat, verringerte sich der Anteil der fortgeschrittenen Tumoren der Kategorien T3 und T4 deutlich. Dies scheint sich auch in einer Zunahme des Anteils der günstigen Tumoren T1 von 16,2% auf 24,8% widerzuspiegeln. Dabei darf man auch die absoluten Zahlen nicht außer Acht lassen. Denn mit der wachsenden Zahl an Fällen im betrachteten Zeitraum, wuchs auch die Größe einer jeden Kategorie. So wurden 1999 nur 165 Betroffene mit einem Tumor der Kategorie T1 eingestuft, 2007 waren es derer 442. Das entspricht einem Zuwachs von 167%. In Kategorie T2 wuchs die Gruppe im selben Zeitraum um etwa 77%, die Gruppe T3 legte bis 2003 zunächst um 81 Prozentpunkte zu, verlor dann an Größe, um 2007 noch 37% Zuwachs in Bezug auf 1999 verbuchen zu können. Einzig die Fälle der Kategorie T4 nehmen über die Jahre um 19% ab. Abbildung 12 stellt die Veränderungen im erfassten Zeitraum dar.

Der Anteil der zum Zeitpunkt der Diagnose noch auf die Prostata begrenzten Tumoren (T1/T2) hat damit in den letzten Jahren zugenommen hat, die Rate organüberschreitender Karzinome (T3 und T4) war demgegenüber trotz steigender Fallzahlen rückläufig.

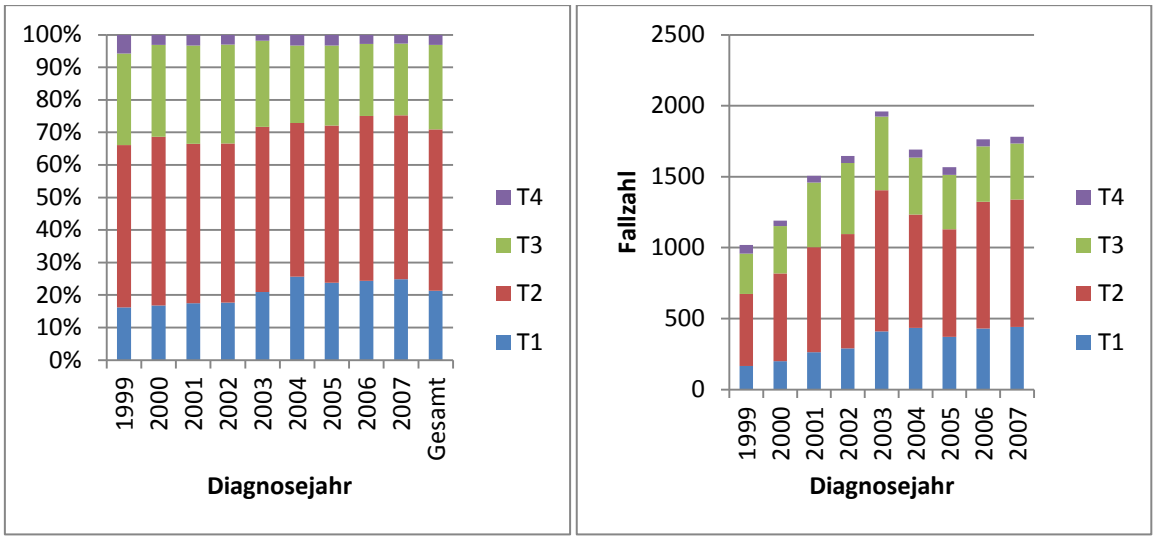

Abbildung 12: T-Kategorie nach Diagnosejahren, relativ und absolut

Betrachtet man darüber hinaus verschiedene Altersgruppen (Abb. 13), fällt auf, dass die Kategorie T2 bei Männern jünger als 74 Jahre mehr als die Hälfte aller Meldungen einnimmt. Bei Männern älter als 74 Jahre ändert sich dies, denn mit jeweils knapp 38% sind hier T1- und T2- eingestufte Tumoren gleich häufig. T3 nimmt mit steigendem Alter prozentual ab. So sind 30,3% der unter 65-Jährigen hier eingestuft, allerdings nur noch 19% der über 74-Jährigen. Kategorie T4 nimmt mit zunehmenden Lebensalter einen größeren Anteil ein (2,4% bei unter 65-Jährigen auf 5% bei über 74-Jährigen). Bei Patienten in höherem Alter ist also die Tendenz einer etwas günstigeren Verteilung der T-Kategorien zu beobachten.

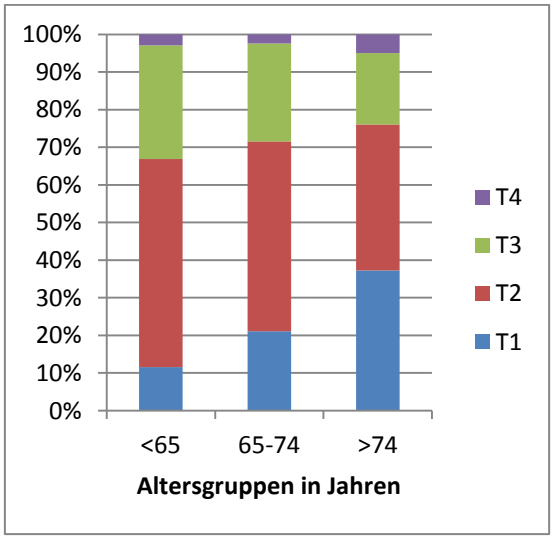

Abbildung 13: Verteilung der T-Kategorien nach Altersgruppen

Bei 6,5% der Betroffenen wurde ein Lymphknotenbefall (N-Kategorie) angegeben. Diese Angaben verhielten sich über die Jahre konstant und lassen auch keinen Trend hinsichtlich verschiedener Altersgruppen erkennen. Die Betrachtung der Fälle mit Fernmetastasierung (M-Kategorie) zeigt, dass 7,9% der Betroffenen solche Fernmetastasen aufweisen. Allerdings lässt sich im betrachteten Zeitraum zunächst ein deutlicher Trend zur Reduzierung dieses Anteils erkennen. Von 1999 bis 2003 fiel der Anteil der gemeldeten Fernmetastasen von 11,3% auf 5,3%, wobei er sich in den folgenden Jahren um die 8,0% einpendelte. Darüber hinaus fällt auf, dass vor allem bei älteren Betroffenen solche Metastasen gemeldet worden sind, so haben beispielsweise 6,6% der unter 74-Jährigen Fernmetastasen, bei den über 74-Jährigen sind dies schon 15,8%.
Die Anlagen A4 bis A12 liefern die zu diesem Kapitel zugehörigen Daten.

4.1.5 **Grading**

Wie oben beschrieben, wird die histologische Differenzierung des Prostatakarzinoms üblicherweise mit dem Gleason-Score beschrieben, da man im histologischen Schnitt des Tumors oftmals kein einheitliches Bild des Gewebes vorfindet. Der vorliegende Datensatz erlaubt jedoch nur eine Analyse des herkömmlichen Gradings, da nur diese Angaben durch das KRSH erfasst werden. In 88% der infrage kommenden Fälle (15889 Fälle, ohne DCO) wurde dem Krebsregister ein solcher Differenzierungsgrad des Karzinoms übermittelt. Der Anteil X (unbekanntes Grading) umfasst 2150 Fälle (12%) und wird nicht berücksichtigt.

Der größte Anteil der untersuchten Tumorzellen ist der Gruppe G2 zuzuordnen (61%). Die schlecht differenzierten malignen Tumorzellen (Differenzierungsgrad G3), haben einen Anteil von 29,6%. In nur 1,2% aller Fälle konnte undifferenziertes Gewebe gefunden (G4) werden (Tab. 7).

Betrachtet man nun die vorliegenden Angaben zum Grading bezogen auf das Alter der Betroffenen, so fällt auf, dass die jeweiligen Differenzierungsgrade zwischen den 60 bis 64 Jährigen und den 65 bis 69 Jährigen etwa gleich verteilt sind. Gleiches gilt für die beiden Altersgruppen innerhalb der 70 bis 79 Jährigen (Abb. 14). Bei Betroffenen jünger als 60 Jahre findet man zu 67,6% den Differenzierungsgrad G2, einen Wert, den alle älteren erfassten Altersgruppen nicht erreichen. Der Differenzierungsgrad G1 steigt in seiner Häufigkeit innerhalb der älter werdenden Altersgruppen, genau wie die Gradingstufen 3 und 4. Einzig die Stufe G2 verliert bei älter werdenden Betroffenen seinen Anteil an der Gesamtheit, hauptsächlich zugunsten von G3 (Abb. 14). Die der Abbildung zugrunde liegenden Daten sind dem Anhang beigefügt (A13).

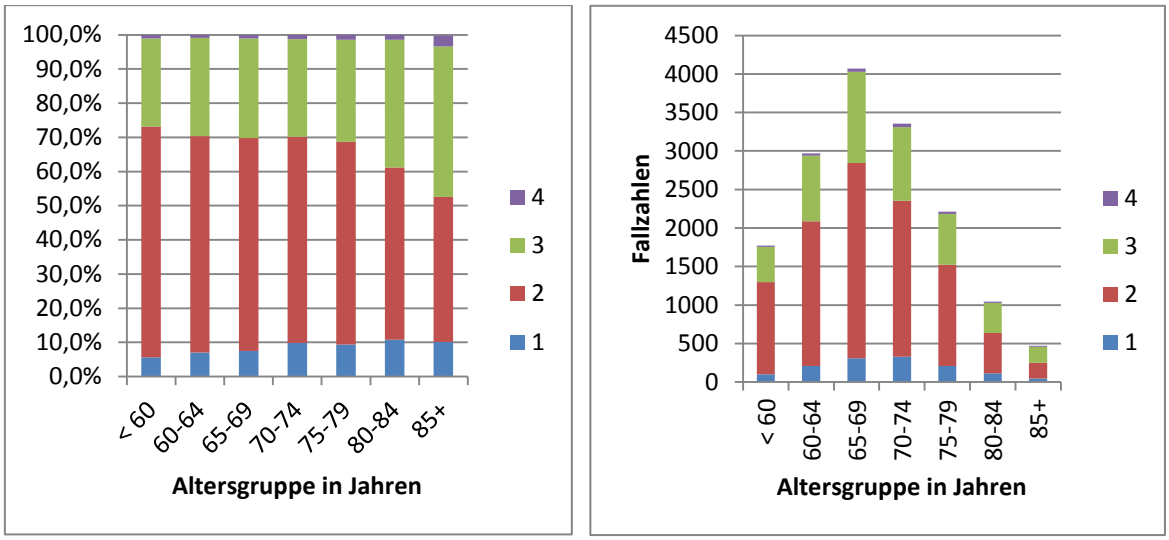

Abbildung 14: Grading des Prostatakarzinoms in Altersgruppen, relativ und absolut

Auffällig ist ebenfalls, dass in Bezug auf die Diagnosejahre ein Wandel innerhalb der Einstufung im Grading stattgefunden hat (Tab. 8). So wurden 1999 noch 16,5% der Betroffenen dieses Jahres mit G1 eingestuft, 2007 waren es nur noch 3,8%. Auch die Einstufung in G2 fiel von anfänglich 61,4% auf 53,8%. Großen Zuwachs verbuchte im genannten Zeitraum vor allem der Grad G3. So steigerte sich dieser Anteil bis ins Jahr 2007 auf 40,6%.

Tabelle 8: Differenzierungsgrad des Prostatakarzinoms bezogen auf die Diagnosejahre

Grading	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Gesamt
1	157	176	187	203	208	132	89	84	75	1311
	16,5%	13,3%	10,7%	10,6%	9,2%	6,9%	4,9%	4,3%	3,8%	8,2%
2	583	815	1119	1217	1456	1219	1115	1079	1071	9674
	61,4%	61,6%	63,9%	63,4%	64,2%	63,9%	61,2%	55,1%	53,8%	60,9%
3	205	322	430	493	596	544	578	735	808	4711
	21,6%	24,4%	24,5%	25,7%	26,3%	28,5%	31,7%	37,5%	40,6%	29,6%
4	5	9	16	7	6	12	39	61	38	193
	0,5%	0,7%	0,9%	0,4%	0,3%	0,6%	2,1%	3,1%	1,9%	1,2%
Gesamt	950	1322	1752	1921	2267	1907	1821	1959	1992	15889
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

In der folgenden Abbildung ist der Zusammenhang von Tumorausdehnung und Tumordifferenzierung dargestellt. Es zeigt sich, dass in der Größe zunehmende Prostatakarzinome (steigendes TNM T) in der Regel mit einem abnehmenden Differenzierungsgrad (steigendes Grading) einhergehen. Die Einteilung für G4 muss wegen der geringen Fallzahl (N=87) mit Vorsicht betrachtet werden.

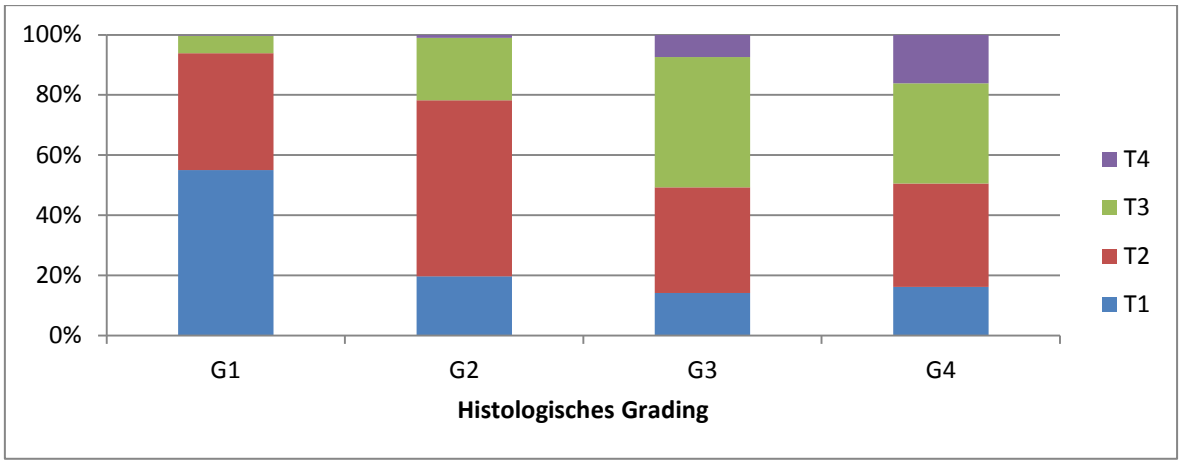

Abbildung 15: Zusammenhang zwischen Tumorausdehnung und Differenzierungsgrad

4.1.6 **UICC – Stadien**

Aus den zuvor beschriebenen Angaben zur TNM-Klassifikation wird nun die bei Tumorerkrankungen gebräuchliche Tumorstadiengruppierung der UICC (6. Auflage) angegeben. Dabei wird mit den fehlenden Angaben N(x) und M(x) wie oben beschrieben verfahren. Nach Ausschluss der Fälle bei denen TNM komplett fehlt, verbleiben hier 14305 Fälle.

Die Fälle verteilen sich dabei wie folgt: Lediglich 2% der Fälle lagen zum Diagnosezeitpunkt in UICC Stadium I vor, 66% in UICC Stadium II. Knapp ¼ der Fälle befand sich zum Diagnosezeitpunkt in Stadium III und 10% bereits im Stadium IV.

Während sich die Fallzahlen des UICC-Stadiums II von 1999 bis 2007 mehr als verdoppelt haben, blieben die der anderen Stadien beinahe unberührt (Abb. 16). Dies zeigt sich auch bei den jeweiligen Anteilen der Stadien in den einzelnen betrachteten Diagnosejahren. So steigt der Anteil des UICC-Stadiums II über die Jahre von 60% auf über 70%. Weitere Angaben zum UICC-Stadium finden sich in der Anlage A14 und A15.

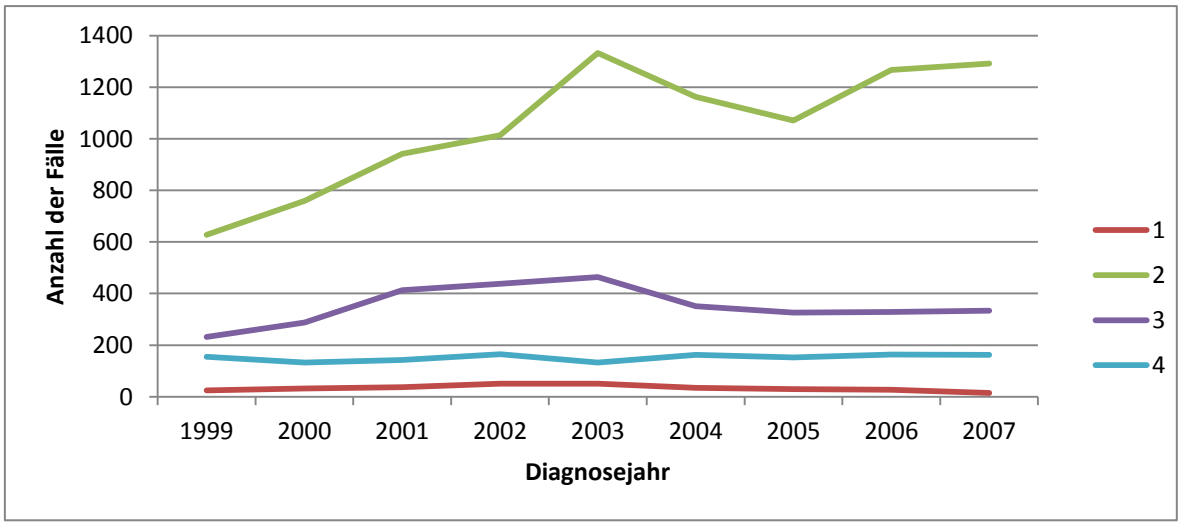

Abbildung 16: Einteilung in die UICC-Stadien über die betrachteten Diagnosejahre

Bei der Betrachtung der Altersgruppen fällt auf, dass das Stadium I in keiner Gruppe mehr als 5% einnimmt. Demgegenüber nimmt das UICC-Stadium II in jeder betrachteten Gruppe mehr als 60% aller Diagnosen ein, in der Altersgruppe von 75 bis 79 Jahren mehr als 70%. Das UICC Stadium IV hat zwei Altersgipfel. So werden 60- bis 74-Jährige zu weniger als 10% hier eingeteilt, allerdings werden Betroffene unter 60 Jahren zu 11,4% dieser Gruppe zugeordnet. Bei Patienten älter als 75 Jahre steigt die Größe dieser Gruppe ebenfalls auf über 10%. In Abbildung 17 ist die UICC-Stadien-Verteilung nach Altersgruppen dargestellt.

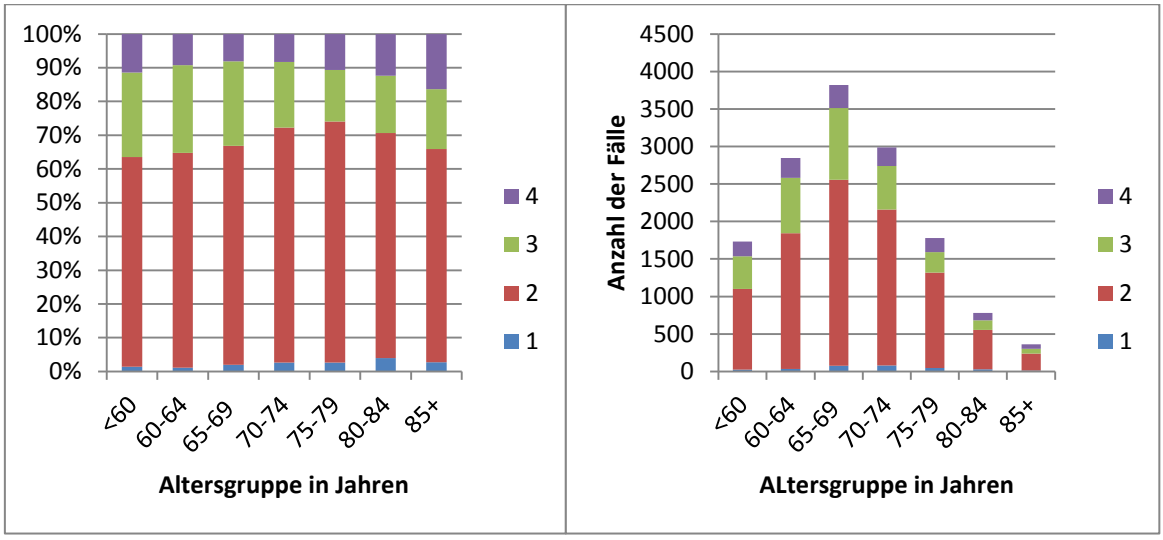

Abbildung 17: UICC-Stadien der gemeldeten Fälle nach Altersgruppen, relativ und absolut

4.1.7 **Therapien**

Für die Betrachtung der angewendeten Therapieformen werden allein die vorliegenden klinischen Angaben berücksichtigt. Fälle, die allein von einem Pathologen gemeldet worden sind, können somit nicht berücksichtigt werden, da diese die jeweiligen Informationen nicht beinhalten. Dies sind 1507 Fälle. DCO-Fälle sind ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen werden solche Fälle mit gänzlich fehlenden Angaben zur angewandten Therapieform.

Demgegenüber werden solche Fälle berücksichtigt, bei denen die Angaben unvollständig sind. Wurde dem KRSH beispielsweise nur eine Operation übermittelt, ohne dass die anderen Therapieoptionen (demnach z.B. Bestrahlung=X) vollständig erfasst wurden, erfolgte die Analyse dieses Falles unter der Annahme, dass keine weitere Therapie außer der Übermittelten durchgeführt wurde.

Die ebenfalls erfassten Optionen Immuntherapie und Knochenmarktransplantation spielen aufgrund von Einzelfällen ebenfalls keine Rolle bei der Analyse. Es verbleiben somit 14384 Fälle.

Die wichtigsten angewandten Therapieformen beim Prostatakarzinom in unserem betrachteten Kollektiv stellen die Operation, die Hormontherapie und die Bestrahlung dar. Aus Tabelle 9 kann

man entnehmen, dass der Chemotherapie, ob allein oder in Kombination angewandt, bei dieser Erkrankung nur eine geringe Bedeutung zukommt.

Die beim Prostatakarzinom in Schleswig-Holstein meist angewandte Therapieform ist die Operation. Insgesamt 7677 Patienten wurden im betrachteten Zeitraum innerhalb ihres Therapieplans operiert. Dies entspricht einem Anteil von 53,4% aller Betroffenen. Demgegenüber wurden 4073 Patienten bestrahlt (28,3%) und in 5279 Fällen wurde der Betroffene mit Hormonen behandelt (39,8%). Mehrfachnennungen sind hierbei möglich (Tab. 9). Bei 916 Patienten (6,4%) wurde keine Therapie dokumentiert.

Tabelle 9: Angewandte Therapiekombinationen beim Prostatakarzinom in Schleswig-Holstein

Therapieform	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
alle Therapieformen	44	0,3	0,3
OP/CTX/RT	38	0,3	0,6
OP/RT/Hormon	468	3,3	3,8
OP/RT	798	5,5	9,4
OP/CTX/Hormon	61	0,4	9,8
OP/CTX	53	0,4	10,2
OP/Hormon	875	6,1	16,2
nur OP	5340	37,1	53,4
RT/CTX/Hormon	60	0,4	53,8
CTX/RT	17	0,1	53,9
RT/Hormon	1232	8,6	62,5
nur RT	1416	9,8	72,3
CTX/Hormon	87	0,6	72,9
nur CTX	77	0,5	73,5
nur Hormon	2902	20,2	93,6
keine Therapie dokumentiert	916	6,4	100,0
Gesamt	14384	100,0	

(OP = Operation, RT = Strahlenbehandlung, CTX = Chemotherapie, Hormon = Hormontherapie)

Betrachtet man die einzelnen Altersgruppen und die bei ihnen angewandten Therapieformen (Abb. 18), so fällt auf, dass die Operation vor allem bei Erkrankten, die jünger als 60 Jahre alt sind, die wichtigste Option darstellt. In 78,4% aller Fälle dieser Altersgruppe wurde eine Operation, egal ob allein oder in Kombination mit anderen Therapieoptionen, durchgeführt. In der Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen werden 65,0% und in der Patientengruppe ab 75 Jahren nur noch knapp über 20% operiert.

Mit der Hormontherapie verhält es sich entgegengesetzt. 22,8% der jünger als 60-Jährigen, 30,4% der 65- bis 69-Jährigen und 65,2% der über 85-Jährigen werden im Rahmen ihres Therapieplans mit Hormonen behandelt. Die Strahlentherapie wurde bei Betroffenen in Schleswig-Holstein weniger eingesetzt als die zuvor beschriebenen Optionen. Nur in der Altersgruppe der 70- bis 74-Jährigen wurde diese in vergleichbaren Anteilen durchgeführt.

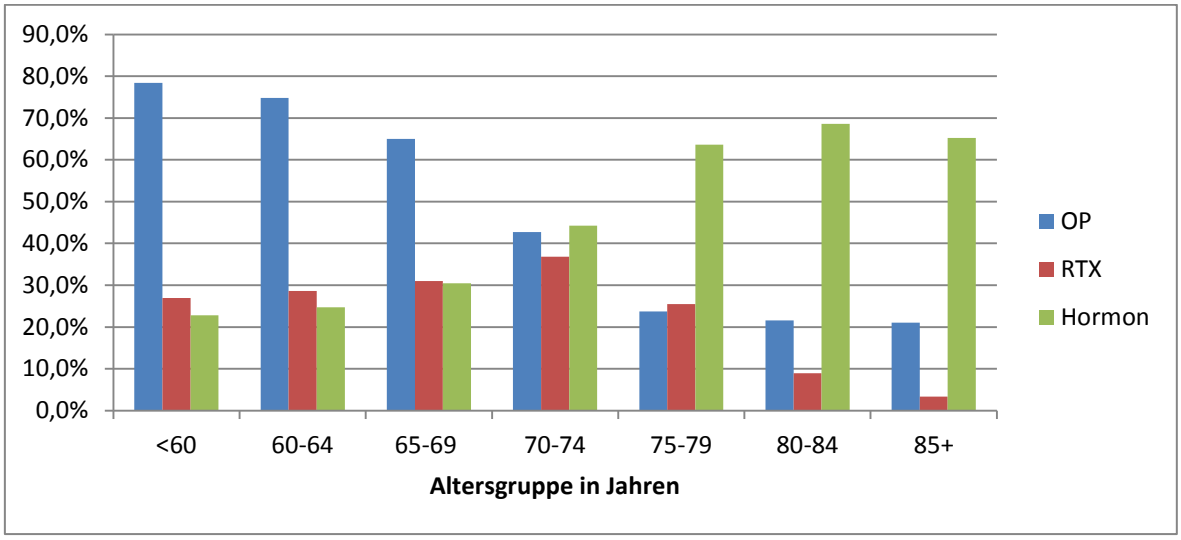

Abbildung 18: Verteilung der Therapieoptionen nach Altersgruppen, Mehrfachnennung möglich

Außerdem ist zu beobachten, dass mit steigendem Alter die Anzahl der Fälle zunimmt, bei denen keine Therapie vermerkt wurde (3,8% der 60- bis 64-Jährigen, 7,1% der 70- bis 74-Jährigen und 17,9% der über 85-Jährigen), wobei bei den Betroffenen jünger als 60 Jahre lediglich 39 Fälle bekannt sind. Eine genaue Aufschlüsselung dieser Zahlen ist der Arbeit als Anlage A16 beigefügt.

Bei Betrachtung der einzelnen Diagnosejahre des gewählten Zeitraums fällt zunächst auf, dass 1999 noch 12,2% der betrachteten Patienten ohne dokumentierte Therapie blieben. Dies hat sich bis 2007 verändert, denn von 2002 bis 2007 wurden bei durchschnittlich weniger als 6% der Betroffenen keine Therapieangaben erfasst. In jedem betrachteten Jahr stellt die Operation die häufigste durchgeführte Therapieoption dar, aber auch dieser Anteil an allen erfassten Therapien ist bis 2007 um 7,1% gefallen (von 44,2% auf 37,1%). Demgegenüber erhöht sich im betrachteten Zeitraum der prozentuale Anteil an durchgeführten Bestrahlungen und der Hormontherapie beständig. Die Daten zeigen bei beiden einen Anstieg von etwa 6%.

Es zeigt sich auch, dass bei den möglichen Therapiekombinationen über die Jahre die Verbindung von Radiotherapie und Hormontherapie an Bedeutung gewann. Waren es 1999 nur 3,4% der Männer, die eine solche Behandlung erhielten, wurden von 2003 bis 2007 durchschnittlich 10% auf diese Art therapiert. Andere Therapieoptionen blieben auf einem Level kleiner 6%. Dies ist in Abb. 19 dargestellt.

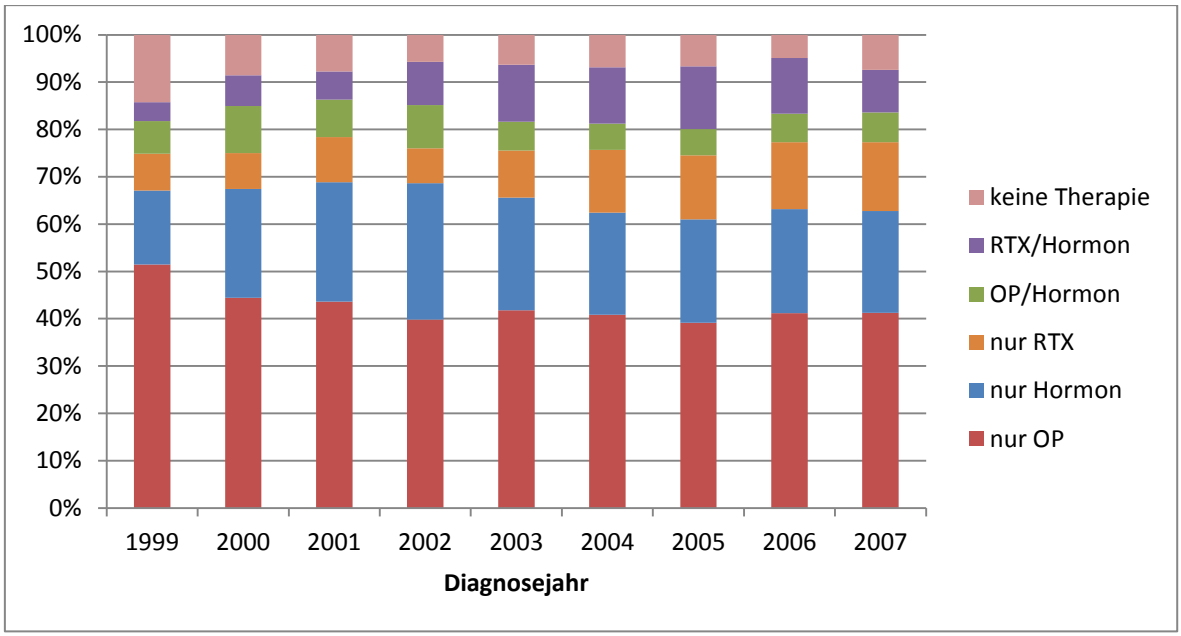

Abbildung 19: Durchgeführte Therapie beim Prostatakarzinom, von 1999 bis 2007

Betrachtet man nun die durchgeführten Behandlungsformen in Bezug auf die Tumoreinstufung (T-Kategorie nach TNM-Klassifikation), so fällt auf, dass die meisten Meldungen bezüglich einer Behandlung in Kategorie T2 vorliegen. Knapp 50% der angegebenen Behandlungen betreffen solche Tumoren. 27,2% der gemeldeten Behandlungen erfolgte in Kategorie T3, 19,8% der Therapien wurden bereits bei günstigen T1-Tumoren begonnen. Für die Kategorie T4 wurde in den wenigsten Fällen eine Behandlung dokumentiert (3,2%).

Innerhalb der Gruppe der Betroffenen mit T1-Tumoren wurde in jeweils 42% eine Operation oder eine Hormontherapie durchgeführt, wobei die alleinige Operation (27,9%) und die alleinige Hormontherapie (22%) am häufigsten angewendet worden. Die Strahlentherapie wird innerhalb dieser Gruppe seltener angewendet. In 11,6% der Fälle ist keine Therapie dokumentiert. Bei Männern mit einem Tumor der T-Kategorie 2 wurde in 63% der Fälle eine Operation durchgeführt. Auch hier ist die alleinige OP Therapie der Wahl. Dementsprechend fällt der Anteil der anderen durchgeführten Optionen kleiner aus. In 3,6% der Fälle wurde keine Therapie vermerkt. Ähnlich sieht es innerhalb der Kategorie T3 aus, hier sind es sogar 66% Operierte. Hier spielen allerdings Kombinationen im Therapieregime, vor allem mit der Strahlentherapie, eine größere Rolle. Der Anteil ohne dokumentierte Therapie nimmt bei Karzinomen dieser Kategorie weiter ab (2,2%). Bei Patienten mit Tumoren der T4-Kategorie wird mehrheitlich die Hormontherapie eingesetzt. In knapp 5% aller gemeldeten Fälle dieser Gruppe erfolgte keine Therapiemeldung.

All diese Angaben berücksichtigen erneut Kombinationen mit anderen Therapieformen. Eine Mehrfachnennung ist demnach möglich. Zur Veranschaulichung dient Abbildung 20. Die dazugehörigen Daten finden sich im Anhang A17.

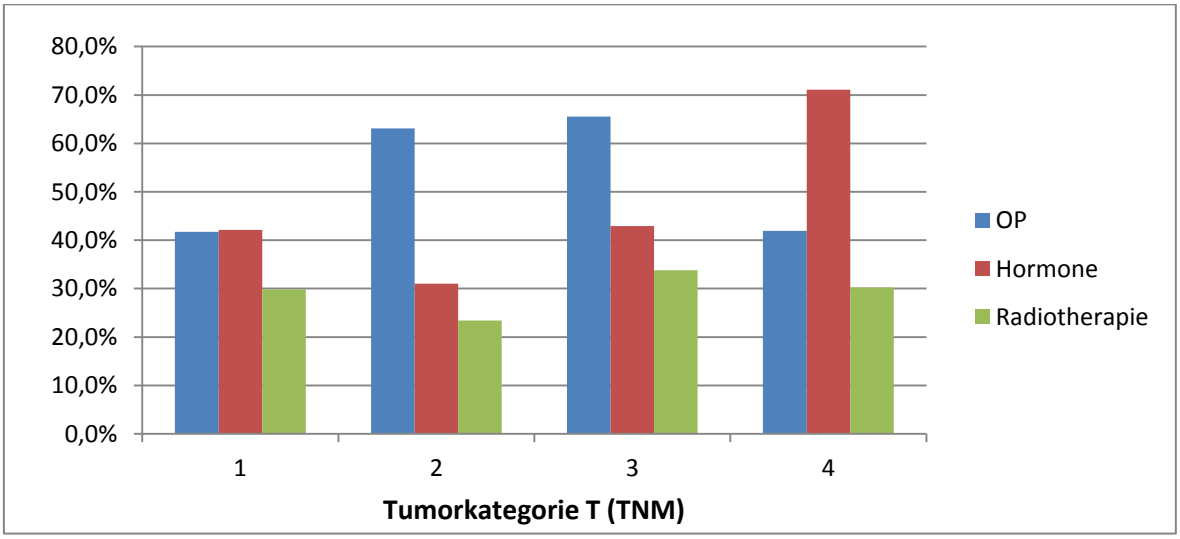

Abbildung 20: Behandlung (prozentual) nach TNM Klassifikation, Mehrfachnennung möglich

Nun folgt die Analyse der durchgeführten Therapieform nach dem entsprechenden Differenzierungsgrad des Tumors. Dabei zeigt sich eine klare Tendenz: Je schlechter die Differenzierung des Tumors ist, desto häufiger wird die Hormontherapie verwendet. Eine Operation wird vor allem bei Tumoren mit gut bis mäßig differenzierten Zellen durchgeführt. Die Strahlentherapie scheint auch hier im zweiten Glied zu stehen. Bei gut differenzierten Tumoren wurde in 16,8% aller Fälle keine Therapie dokumentiert. Tabelle 10 fasst dies zusammen.

Tabelle 10: Durchgeführte Therapieoption nach vorliegendem Differenzierungsgrad des Tumors

Therapie	G1 (in%)	G2 (in%)	G3 (in%)	G4 (in%)
Hormontherapie allein	12,9	17,3	26,8	35,3
Hormon (mit möglichen Kombinationen)	27,4	34,7	53,4	60,2
OP allein	40,8	44,3	27,9	13,4
OP (mit möglichen Kombinationen)	54	58,5	51,2	35,3
RT allein	9,1	10,4	6,2	11,3
RT (mit möglichen Kombinationen)	22,5	26,5	31,7	31,6
keine Therapie	16,8	4,7	3,5	5,3

4.1.8 **Sterberisiko und Überleben**

Die Analyse der Überlebenszeiten aller betrachteten Fälle im Zeitraum von 1999 bis 2007 ergibt nach Kaplan-Meier eine absolute 5-Jahresüberlebensrate von 76%. Nach 8 Jahren (Ende des Betrachtungszeitraums: 2920 Tage) leben noch 63% der Betroffenen des Kollektivs (Abb. 21).

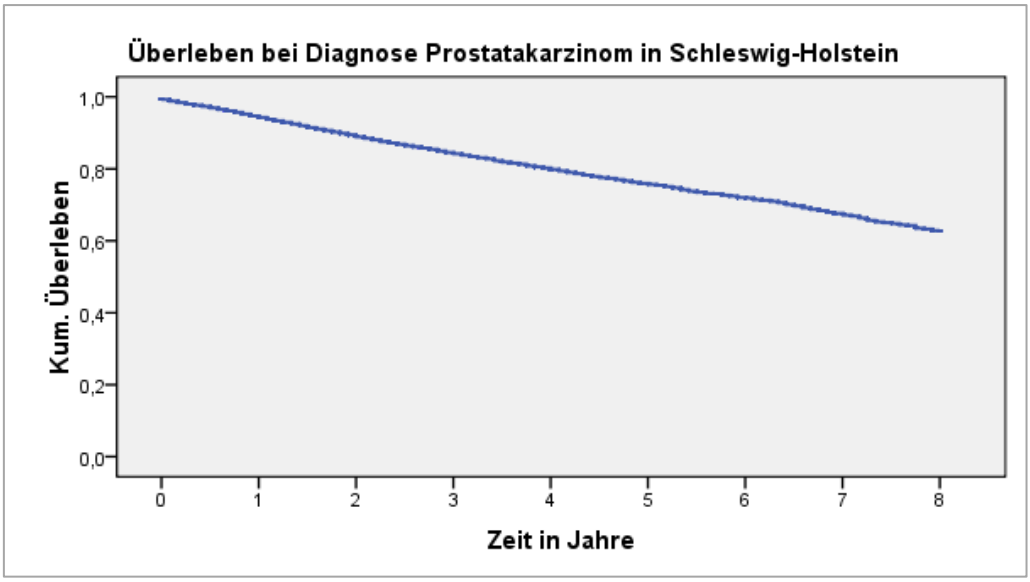

Abbildung 21: Absolutes Überleben aller betrachteten Fälle

Das Überleben der Betroffenen mit Prostatakarzinom kann allerdings entscheidend mit den schon zuvor beschriebenen Faktoren Alter, Tumorstadium (nach TNM bzw. UICC), histologisches Grading und der angewendeten Therapieform zusammenhängen. Das jeweilige Alter bei Diagnosestellung zeigt sich als deutlicher Einflussfaktor auf das Überleben. Je älter ein Patient ist, desto größer ist sein Sterberisiko. Abbildung 22 veranschaulicht dies graphisch.

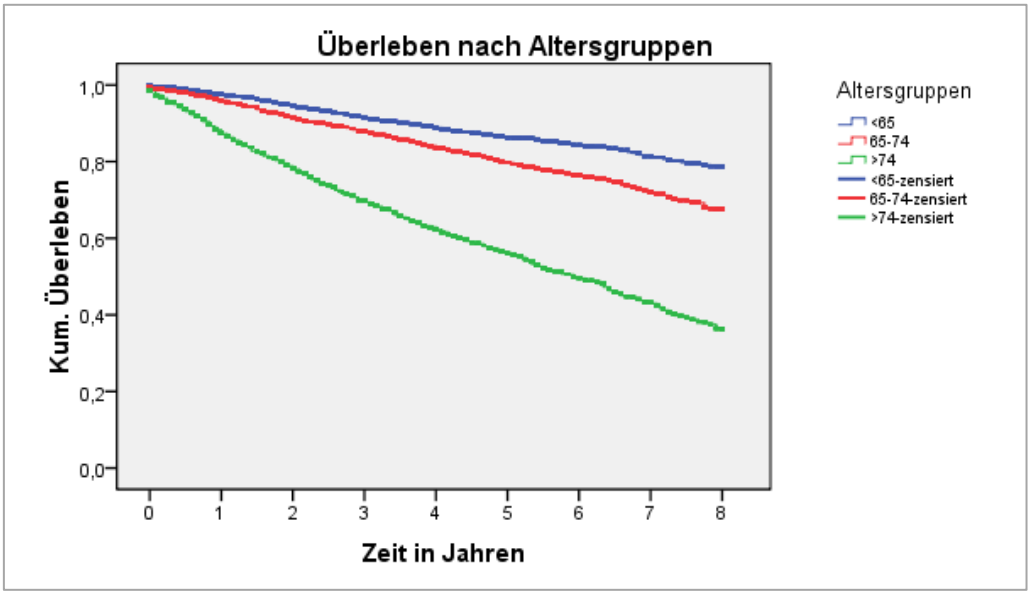

Abbildung 22: Überleben (Kaplan-Meier) nach Altersgruppen

Die weiteren zu analysierenden Faktoren werden separat nach Altersgruppen betrachtet, da so ein möglicher Störeinfluss des Alters minimiert werden kann. Die Abbildungen 23 und 24 stellen die Überlebenszeiten graphisch dar, jeweils ohne unbestimmten Anteil X. Die Anlage A18 fasst diese Daten der stratifizierten Analysen zusammen.

Es fällt auf, dass in allen betrachteten Altersgruppen Tumoren mit der Einstufung T2 eine höhere 5-Jahresüberlebensrate besitzen, als diejenigen Tumoren mit weniger fortgeschrittener Kategorie T1. In der Altersgruppe bis 65 Jahre sind es 93% Überlebende mit T2-Tumoren, zwischen 65 und 74 Jahren 87% und bei Betroffenen über 74 Jahre 68%. Dem gegenüber stehen die 5-Jahresüberlebensraten, der mit T1 eingeordneten Fälle. Hier überleben in der Altersgruppe bis 65 Jahre 80%, die 65- bis 74-Jährigen überleben bis zu 81% und Patienten älter als 74 Jahre leben nach 5 Jahren noch zu 61%. Auch Kategorie T3 ist bis zum Alter von 74 Jahren prognostisch günstiger als Kategorie T1 (unter 65 Jahre 87%, 65-bis 74-Jährige 81%). Die TNM-Kategorie T4 hat durch alle Altersgruppen die schlechteste Prognose: hier überleben die Männer je nach Alter zwischen 23% und 50%. Der unbestimmte Anteil T(X) gruppiert sich zwischen T3 und T4 ein.

Bei der Betrachtung der UICC-Stadien zeigt sich ein ähnliches Bild, wie schon bei der TNM-Klassifikation. Die UICC-Stadien 2 und 3 zeigen ein höheres Überleben als das Stadium 1. UICC (X) verhält sich genau wie T(X).

Die histologische Differenzierung des Tumors beeinflusst das Überleben ebenfalls maßgeblich. Hier gilt jedoch, dass mit einer steigenden Grading-Einordnung das Überleben abnimmt. Allerdings zeigt sich zwischen den gut bis mäßig differenzierten Tumoren (G1/G2) innerhalb der jeweiligen Altersgruppe ein Unterschied von lediglich 1%. Der Differenzierungsgrad scheint der bedeutendste Prognosefaktor zu sein. G(X) kann in allen Altersgruppen zwischen G2 und G3 eingeordnet werden, hat also im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Tumorkategorien eine höhere 5 Jahresüberlebensrate.

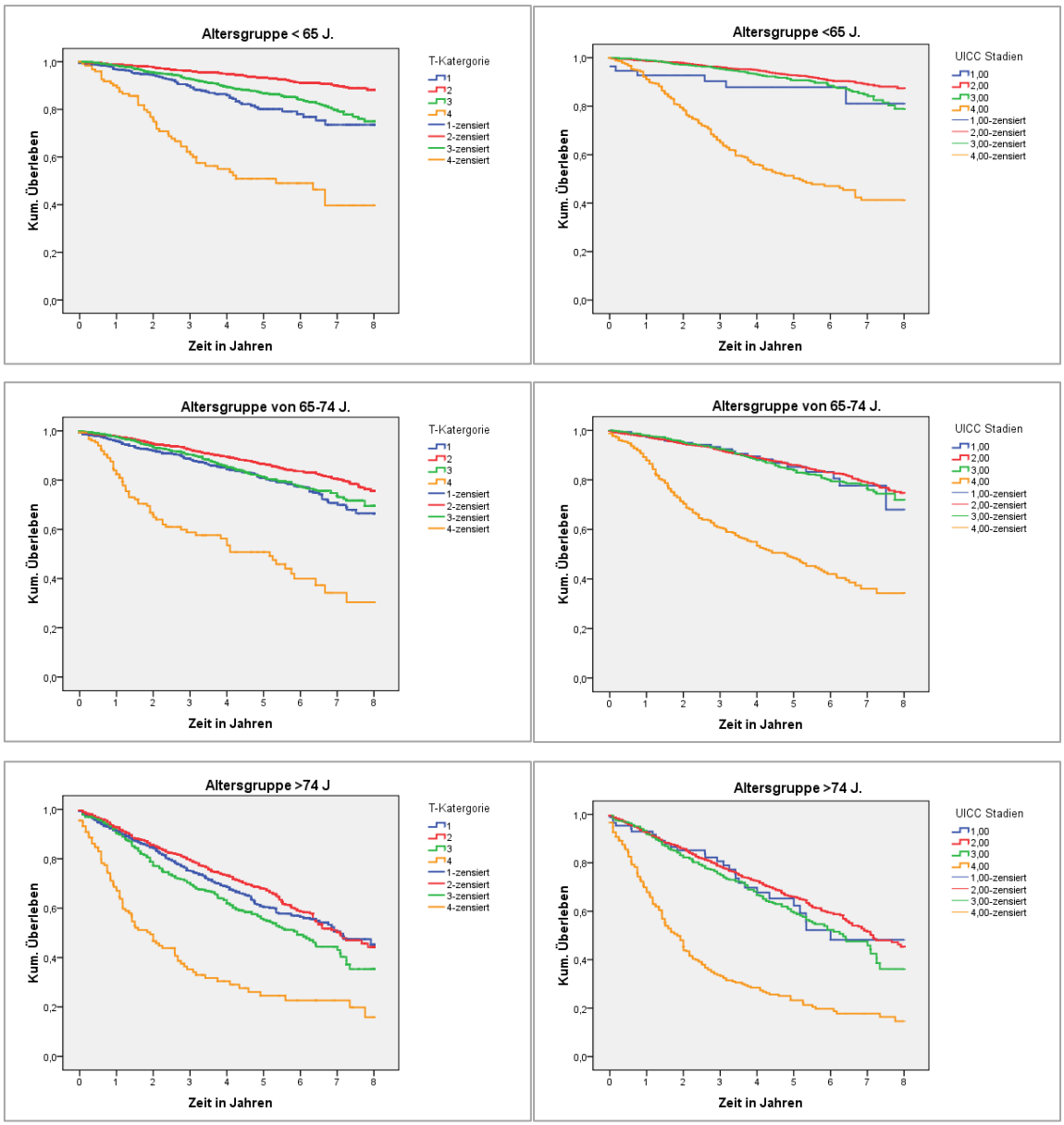

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven nach Altersgruppen, links: T-Kategorie (TNM)/ rechts: UICC

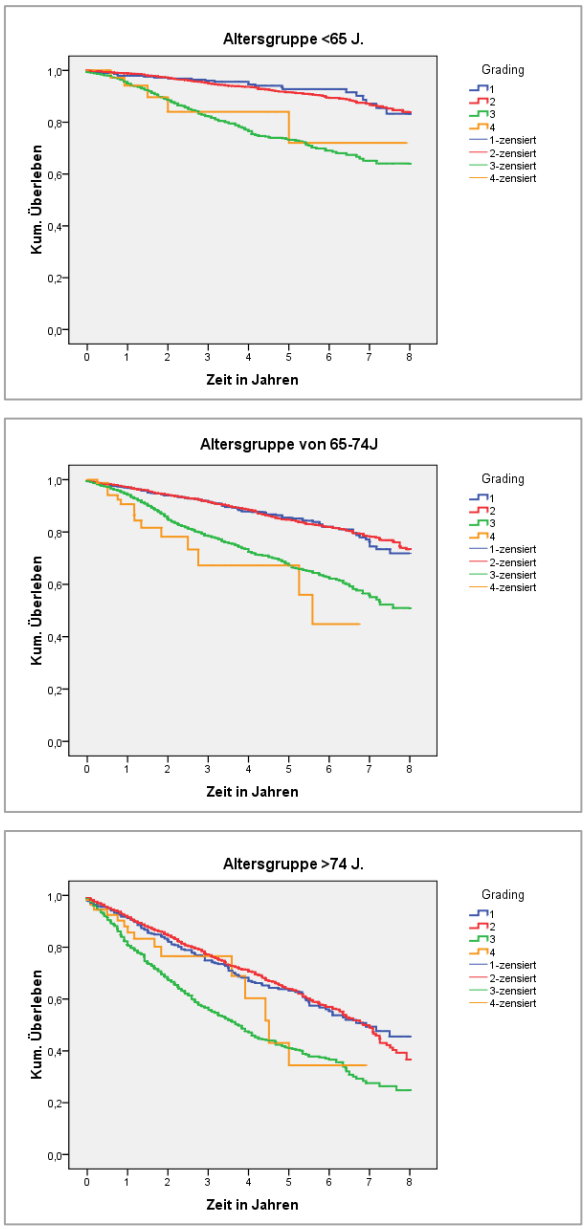

Abbildung 24: Kaplan-Meier–Kurven des Gradings, nach Altersgruppen geteilt

Neben diesen Überlebenskurven nach Kaplan-Meier lässt sich der Einfluss der untersuchten Variablen mit Odds Ratios quantifizieren. So gewinnt man einen Überblick darüber, wie stark sich ein bestimmter Faktor auf das Risiko am Prostatakarzinom zu versterben, auswirkt. Tabelle 11 schlüsselt die entsprechenden Ergebnisse zunächst für die univariate Betrachtung auf. Die unbekannten Angaben wurden hier nicht ausgeschlossen, sondern jeweils als eigene Kategorie mitgeführt. Damit wird die Anzahl der in die Analysen einzuschließenden Fälle zum einen maximiert, zum anderen konstant gehalten.

Tabelle 11: Univariate Analyse der Odds Ratios und 95% KI für das Überleben

Prognosefaktor	Anzahl der Fälle	OR	Konfidenzintervall (95%)		Signifikanz p
			unteres	oberes	
Alter nach Altersgruppen					
< 65 Jahre (Referenz)	5033	1,00			<0,01
65 bis 74 Jahre	7848	1,57	1,41	1,73	
> 74 Jahre	4218	4,19	3,80	4,63	
Tumorausdehnung nach TNM					
T1 (Referenz)	2821	1,00			<0,01
T2	6625	0,53	0,47	0,59	
T3	3493	0,75	0,66	0,84	
T4	417	3,15	2,68	3,70	
T (X)	3743	1,72	1,55	1,91	
Lymphknotenstatus nach TNM					
N0 (Referenz)	7811	1,00			<0,01
N1	541	3,90	3,30	4,61	
N (X)	8747	3,37	3,11	3,66	
Status der Fernmetastasen nach TNM					
M0 (Referenz)	7430	1,00			<0,01
M1	660	10,36	9,19	11,68	
M (X)	9009	2,60	2,39	2,82	
Grading					
G1 (Referenz)	1283	1,00			<0,01
G2	9230	0,86	0,75	0,99	
G3	4358	2,14	1,86	2,45	
G4	184	2,27	1,59	3,23	
G (X)	2044	1,56	1,34	1,81	
UICC-Stadium					
UICC 1 (Referenz)	297	1,00			<0,01
UICC 2	8912	0,75	0,58	0,99	
UICC 3	3022	0,77	0,58	1,02	
UICC 4	1309	3,62	2,75	4,77	
UICC (X)	3559	1,99	1,52	2,61	
Operation erhalten?					
Ja (Referenz)	7379	1,00			<0,01
Nein	3798	2,46	2,24	2,70	
X	5922	2,41	2,22	2,62	
Bestrahlung erhalten?					
Ja (Referenz)	3832	1,00			<0,01
Nein	5908	1,21	1,10	1,34	
X	7359	1,47	1,33	1,62	
Hormontherapie erhalten?					
Ja (Referenz)	5444	1,00			<0,01
Nein	4799	0,40	0,36	0,44	
X	6856	0,66	0,61	0,71	

Die Ergebnisse zeigen, dass mit steigendem Alter der Betroffenen das Risiko zunimmt, an dem vorliegenden Prostatakarzinom zu versterben. So ist das Risiko eines erkrankten Mannes mit 75 Jahren im Vergleich zu Männern im Alter jünger als 60 Jahre vierfach erhöht (Tab.11).
Die Analyse der TNM T-Kategorien und UICC-Stadien ist erwartungsgemäß vergleichbar, da sich das UICC-Stadium aus der TNM-Klassifikation ergibt. Die jeweiligen Stadien/Kategorien 2 und 3 sind dabei mit einem geringeren Risiko behaftet zu versterben als das jeweilige Stadium/Kategorie 1. Hier muss auch der unbekannte Anteil T(X) bzw. UICC (X) mit einbezogen werden. Für diesen ist der entsprechende Status nicht bekannt. Dennoch kann diese Gruppe analysiert werden. Für den unbestimmten Anteil T(X) zeigt sich ein erhöhtes Sterberisiko bezogen auf T1, T2 und T3, jedoch geringer als T4. Auch hier gilt die gleiche Aussage für den unbestimmten Anteil des UICC-Stadiums.
Allerdings ist zu erkennen, dass die Daten für das UICC-Stadium 3 nicht mehr als signifikant unterschiedlich angesehen werden dürfen ($p = 0,07$). Für alle anderen Angaben gilt dies nicht. Sie sind statistisch signifikant und geben uns einen klaren Hinweis für das entsprechende Risiko.
Die Kategorien TNM N bzw. TNM M zeigen bei positivem Status deutlich erhöhte Risiken an einem derart fortgeschrittenen Prostatakarzinom zu versterben. So zeigt ein positiver Lymphknotenstatus (N1) eine höheres Sterberisiko um den Faktor 4, das Vorliegen einer Fernmetastase (M1) sogar ein 10-fach erhöhtes Risiko.
Die sehr großen unbestimmten Anteile N(X) und M(X) zeigen ebenso erhöhte Sterberisiken, wobei die Gruppe N(X) in etwa der N1 Kategorie gleicht. Der nicht näher beschriebene Anteil M(X) geht mit einem 2-fach erhöhten Sterberisiko im Vergleich zu fehlenden Metastasen einher.

Auch die Betrachtung des histologischen Gradings zeigt, dass Betroffene mit einem G2-Tumor ein geringeres Sterberisiko haben, als jene mit besser differenziertem Tumor (OR 0,86).
Hier zeigt der unbestimmte Anteil G(X) auch ein erhöhtes Risiko zu versterben als die Einstufungen G1 und G2. Die Risiken bei G3/G4 Tumoren gleichen sich.

Neben diesen Einflussgrößen kann auch ermittelt werden, wie sich eine mögliche Therapieentscheidung auf das Sterberisiko der Betroffenen auswirkt. Allerdings ist die unbekannte Gruppe jeweils sehr groß (Tab.11).
Die Analyse ergibt, dass bei Patienten, die im Laufe ihrer Therapie operiert worden sind, das Risiko zum Versterben niedriger ist als die Nichtoperierten (OR 2,46). Gleiches gilt für die bestrahlten Patienten, wenn auch in geringerem Ausmaß (OR 1,21).

Für die Hormontherapie kann eine solche Aussage nicht getroffen werden. Männer, die eine Hormontherapie erhalten, haben ein höheres Risiko zu versterben als jene Betroffene, die diese Therapie nicht erhalten.

Gerade die zuletzt angeführte Analyse der durchgeführten Therapien verdeutlicht, dass man diese Faktoren nicht isoliert betrachten sollte. So kann die jeweilige Therapieentscheidung, wie schon beschrieben, stark von der Tumorbiologie und dem Alter des Betroffenen abhängen.
Die univariate Auswertung zum Sterberisiko kann daher nicht alleinig betrachtet werden und muss durch eine multivariate Analyse ergänzt werden. So können etwaige Beeinflussungen und Zusammenhänge der Einflussvariablen untereinander erkannt oder ausgeschlossen werden.
Daher werden im Folgenden dieselben Faktoren wie zuvor mittels Cox-Regression-Modell multivariat analysiert, um den Einfluss jedes einzelnen Faktors bzw. Interaktionen zwischen den Faktoren auf das Überleben darzustellen. Dabei wird auf eine erneute Analyse der UICC-Stadien verzichtet, da sich die Ergebnisse in den Daten zum TNM-System wiederfinden.

Alle ermittelten Odds Ratios verändern die zuvor beschriebenen Sterberisiken. Allerdings wird oftmals nur der Einfluss verringert, die getroffene Aussage bleibt meist bestehen. In Tabelle 12 sind alle Odds Ratios mit den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen dargestellt.
Das Alter bleibt daher auch bei dieser Betrachtung ein wichtiger Prognosefaktor. So können zwar niedrigere OR-Werte beobachtet werden als in der univariaten Analyse, allerdings steigt mit dem Alter weiterhin das Risiko zu versterben (OR 1,40, OR 2,75).
Auch für die TNM-Klassifikation gilt das zuvor beschriebene Risiko zu Versterben, allerdings nimmt der jeweilige Einfluss der einzelnen Kategorien auf das Risiko ab. Die Ergebnisse bleiben dabei deutlich. So ist das Risiko zu Versterben bei Männern mit Tumoren der Kategorie T2 (OR 0,76) und T3 (OR 0,85) weiterhin besser als bei T1-Tumoren. T4 zeigt ein erhöhtes Risiko.
Bei Tumoren mit Einstufung N1 oder M1 sind deutlich niedrigere Werte des zuvor massiv erhöhten Sterberisikos zu beobachten, wobei ein positiver Lymphknotenstatus und vor allem eine nachgewiesene Metastasierung weiterhin die Prognose verschlechtern. So zeigt sich für N1 eine OR von 1,36, für M1 findet sich eine OR von 4,42.
Bei der Betrachtung des Gradings zeigt sich ein anderes Sterberisiko als zuvor. So nehmen die OR nun mit steigender Kategorie bzw. mit abnehmender Differenzierung höhere Werte an. Mit G1 als Referenz zeigen die Odds Ratios für G2 (1,08) und G3 (2,03) erhöhte Sterberisiken an. Das Risiko für G4 nimmt dann wieder ab (OR 1,57).

Für die einzelnen Therapieoptionen (Operation, Bestrahlung, Hormontherapie) gelten die zuvor gemachten Aussagen bei reduziertem Einfluss der Optionen. So verbessert eine Operation bzw. eine Bestrahlung die Prognose, eine Hormontherapie zeigt ein höheres Sterberisiko.

Tabelle 12: Multivariate Analyse der Odds Ratios und 95% KI für das Überleben

Prognosefaktor	Anzahl der Fälle	OR	Konfidenzintervall (95%)		Signifikanz p
			Unteres	oberes	
Alter nach Altersgruppen					
< 65 Jahre (Referenz)	5033	1,00			<0,01
65 bis 74 Jahre	7848	1,40	1,26	1,55	
> 74 jahre	4218	2,75	2,47	3,06	
Tumorausdehnung nach TNM					
T1 (Referenz)	2821	1,00			<0,01
T2	6625	0,76	0,68	0,85	
T3	3493	0,85	0,75	0,96	
T4	417	1,69	1,42	2,01	
T (X)	3743	1,22	1,09	1,36	
Lymphknotenstatus nach TNM					
N0 (Referenz)	7811	1,00			<0,01
N1	541	1,36	1,12	1,64	
N (X)	8747	1,46	1,30	1,65	
Status der Fernmetastasen nach TNM					
M0 (Referenz)	7430	1,00			<0,01
M1	660	4,42	3,83	5,10	
M (X)	9009	1,29	1,15	1,44	
Grading					
G1 (Referenz)	1283	1,00			<0,01
G2	9230	1,08	0,94	1,24	
G3	4358	2,03	1,75	2,34	
G4	184	1,57	1,10	2,25	
G (X)	2044	1,18	1,01	1,38	
Operation erhalten?					
Ja (Referenz)	7379	1,00			<0,01
Nein	3798	1,23	1,10	1,37	
X	5922	1,19	1,06	1,32	
Bestrahlung erhalten?					
Ja (Referenz)	3832	1,00			<0,01
Nein	5908	1,19	1,07	1,33	
X	7359	1,12	0,98	1,27	
Hormontherapie erhalten?					
Ja (Referenz)	5444	1,00			<0,05
nein	4799	0,87	0,78	0,98	
X	6856	0,93	0,85	1,02	

4.2 **Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Schleswig-Holstein**

Im betrachteten Zeitraum von 1999 bis 2007 wurden 21397 Prostatakarzinomneuerkrankungen (DCO-Fälle wieder eingeschlossen) in Schleswig-Holstein erfasst. Im selben Zeitraum sind 3605 Betroffene an den Folgen dieser Erkrankung verstorben.

Die folgende Tabelle (Tab. 13) erfasst die Inzidenz und die Mortalität jeweils mit den dazugehörigen Fallzahlen, als rohe Rate (Fallzahl bezogen auf die männliche Bevölkerung Schleswig-Holsteins) und als altersstandardisierte Rate (ASR, Fallzahl bezogen auf die Standardbevölkerung Europas). Die für die Berechnung nötigen Angaben zur Bevölkerungszahl Schleswig-Holsteins im betrachteten Zeitraum sind der Anlage (A19) beigefügt.

Tabelle 13: Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms von 1999 bis 2007

	Inzidenz				Mortalität		
	Fallzahlen Gesamt	Fallzahlen ohne DCO	Rohe Rate	ASR	Fallzahlen Gesamt	Rohe Rate	ASR
1999	1823	1362	134,5	113,8	404	29,8	25,7
2000	2034	1547	149,5	123,0	423	31,1	26,2
2001	2379	1950	174,0	139,1	377	27,6	22,7
2002	2484	2117	180,9	141,2	395	28,8	23,0
2003	2813	2469	204,1	154,9	400	29,0	22,8
2004	2432	2128	176,1	129,4	405	29,3	22,4
2005	2303	2003	166,4	120,1	366	26,5	19,6
2006	2546	2217	183,7	128,6	426	30,7	21,3
2007	2583	2323	186,1	126,9	409	29,5	19,8
Gesamt	21397	18116	173,0	130,5	3605	29,1	22,4

Im betrachteten Zeitraum zeigen sich Veränderungen im Verlauf von Inzidenz und Mortalität. So kann bei der Betrachtung der Inzidenz des Prostatakarzinoms (ASR, Europastandard) von 1999 bis 2007 zunächst ein Anstieg der Neuerkrankungen beobachtet werden (bis 2003). In den darauffolgenden Jahren stabilisiert sich dies auf 120 bis 130 Fälle pro 100.000 Einwohner. Die durchgeführte Joinpoint-Analyse zur Erfassung möglicher Trends ergab zunächst einen Zuwachs von 8,5% pro Jahr (95% KI: -5,9; 25,0), von 2003 bis 2007 allerdings einen Abfall von 3,54% pro Jahr (95% KI: -9,5; 2,8).

Die Daten zur Mortalität (ASR, Europastandard) zeigen auf, dass im betrachteten Zeitraum die Zahl der an Prostatakarzinom Verstorbenen um etwa 6 Fälle pro 100.000 zurückgeht, dies entspricht einer Verminderung von 3,24% pro Jahr. Abbildung 25 fasst dies graphisch zusammen.

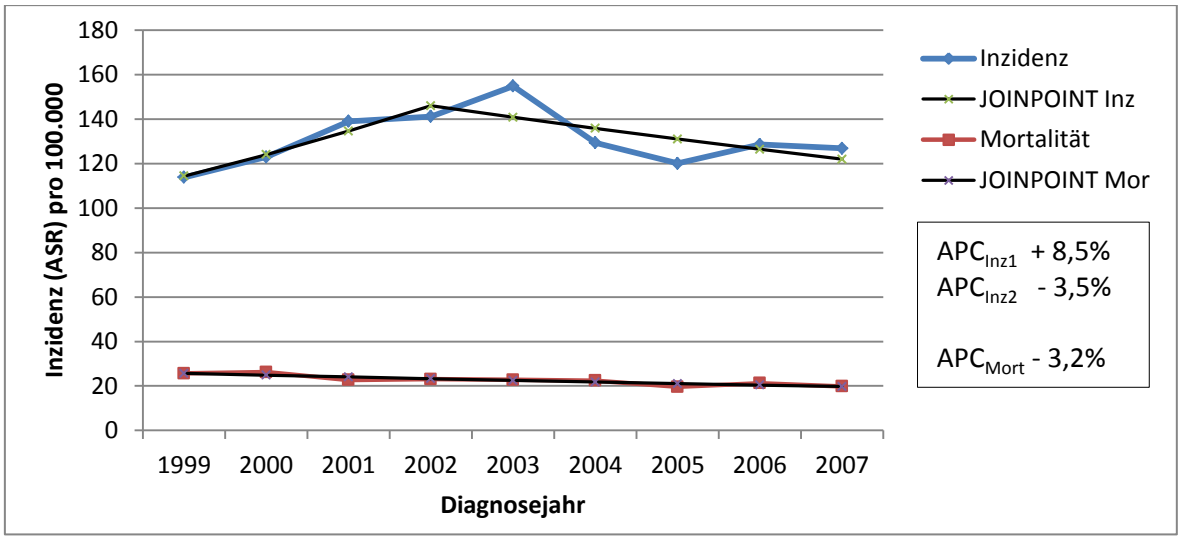

Abbildung 25: Entwicklung von Inzidenz und Mortalität (ASR, Europastandard) über die Jahre

Betrachtet man die altersspezifischen Raten für die 5-Jahres-Altersgruppen (Zahl der Neuerkrankungen pro 100.000 der Bevölkerung in der jeweiligen Altersgruppe), so fällt auf, dass mit steigendem Alter auch die Inzidenz zunimmt. Gleiches gilt für die Mortalität (Abb. 26).

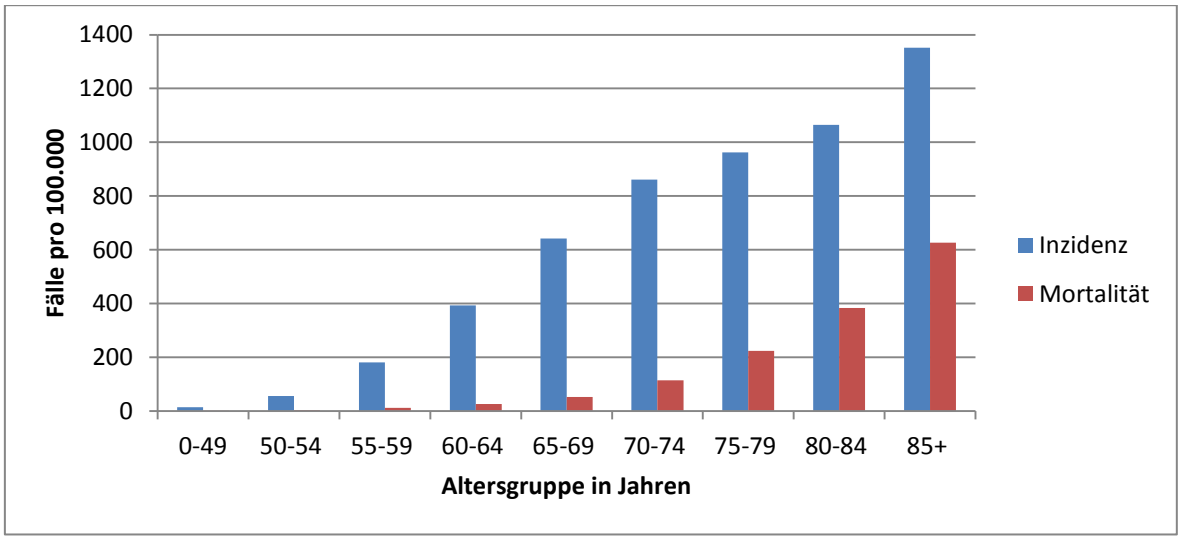

Abbildung 26: Inzidenz und Mortalität nach Alter, Raten pro 100.000

Die regionale Analyse der Inzidenz des Prostatakarzinoms (ASR, Europastandard) zeigt in den kreisfreien Städten (Flensburg, Kiel, Lübeck und Neumünster) und den Landkreisen Schleswig-Holsteins deutliche Unterschiede. Die höchste Neuerkrankungsrate findet sich in Steinburg (158,11). Darauf folgen Rendsburg-Eckernförde (149,41), Schleswig-Flensburg (146,07) und die Hansestadt Lübeck (140,55). Die restlichen Gebiete weisen eine Inzidenz zwischen 120 und 140 auf und liegen somit im Landesdurchschnitt. Aus dieser Gruppe fallen lediglich Pinneberg und Dithmarschen heraus, da diese Kreise mit 111,35 bzw. 113,86 die niedrigsten Inzidenzraten

aufweisen. Damit liegt der Kreis mit der höchsten Inzidenz um 46,76 Fällen pro 100.000 (entsprechend 42%) höher als der Kreis mit der niedrigsten Inzidenz.

Die Abbildungen 27 und 28 stellen diese Ergebnisse zusammenfassend dar.

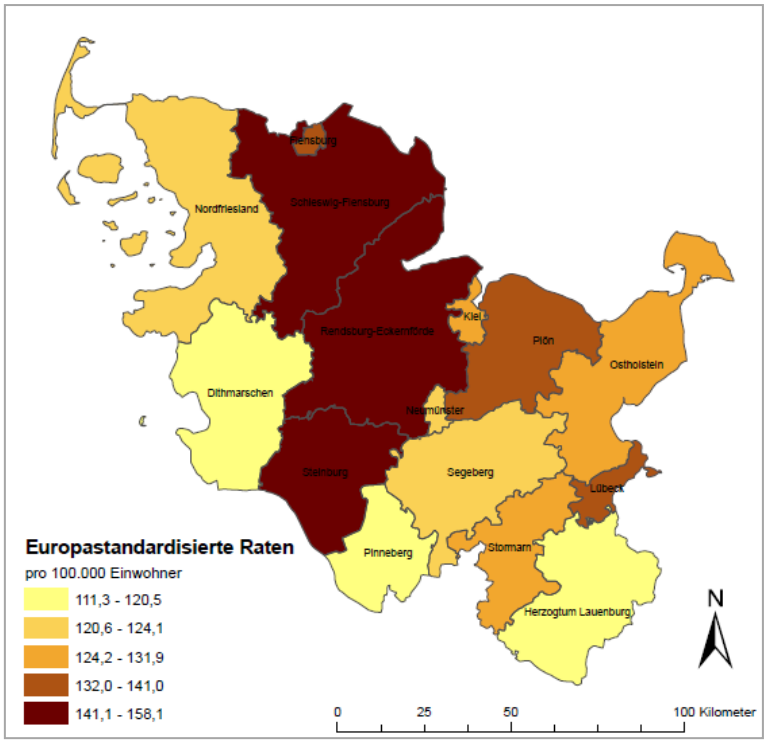

Abbildung 27: Verteilung der Prostatakrebsinzidenz Schleswig-Holsteins (ASR)

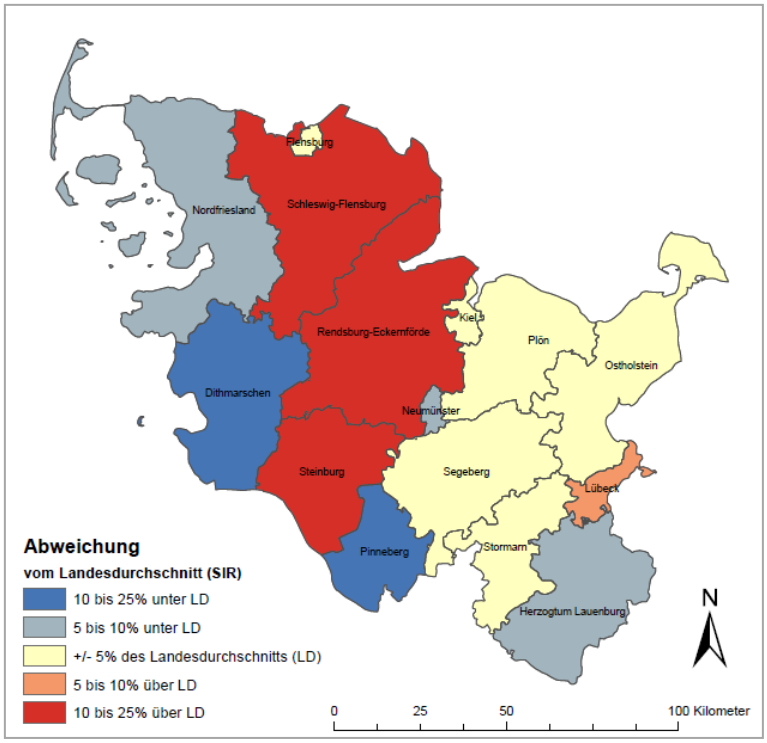

Abbildung 28: Abweichung der Inzidenz vom Landesdurchschnitt (Schleswig-Holstein)

Bezüglich der Mortalität (ASR, Europastandard) zeigen sich die höchsten Werte ebenfalls in Steinburg (26,48), gefolgt von Neumünster (25,66) und dem Herzogtum Lauenburg (24,62). In allen anderen Kreisen Schleswig-Holsteins liegt die Mortalität zwischen 20 und 24 Fällen pro 100.000. Die niedrigste Mortalität findet sich in Dithmarschen (19,87) und in Nordfriesland (19,45). Die Anlage A20 zeigt eine Gesamtübersicht zu Inzidenz und Mortalität in den Landkreisen.

Ein Vergleich zwischen den kreisfreien Städten und den Landkreisen Schleswig-Holsteins ergibt, dass sowohl Inzidenz als auch Mortalität (ASR, Europastandard) der Städte (I.: 130,9, M.: 23,3) mit den dementsprechenden Werten der Landkreise (I.: 130,7, M.: 22,4) vergleichbar sind. Die Inzidenz des Prostatakarzinoms in den Städten entspricht mehr oder weniger den Werten aus den Landkreisen, die Mortalität ist in den Städten 4% höher.

Im folgenden Abschnitt werden nun die Inzidenz und die Mortalität im zeitlichen Verlauf, aufgeteilt nach 5-Jahresaltersgruppen, betrachtet. Abbildung 29 zeigt, dass im gesamten betrachteten Zeitraum mit steigendem Alter auch die Erkrankungsrate zunimmt. Allerdings ist deutlich zu erkennen, dass im Alter von 75 Jahren und älter die Zahl der Neuerkrankungen pro 100.000 rückläufig sind, wobei in der Gruppe um die Betroffenen älter als 85 Jahre ein Abfall größer 35% (ca. 550 pro 100.000 Fälle) zu erkennen ist. In den jüngeren Altersgruppen ist demgegenüber ein Anstieg der Inzidenz zu erkennen. Am deutlichsten zeigt sich dies in der Gruppe der 55- bis 59-Jährigen. Hier steigt die Rohe Rate von 114,48 im Jahre 1999 auf 204,67 in 2007, also ist ein Zuwachs von 78,8%. Absolut betrachtet wächst die Gruppe von 65 bis 69 Jahren am Größten. Hier steigt die Inzidenz in den betrachteten Jahren um 200 pro 100.000 Fälle. Die zugrunde liegenden Zahlen sind der Anlage beigefügt (A21, A22).

Für die Mortalität gilt im betrachteten Zeitraum für beinahe alle Altersgruppen, dass die Zahlen rückläufig sind (Abb. 29). Allein ein Ausreißer im Jahre 2007 in der Gruppe der 60- bis 64-Jährigen scheint aus der Reihe zu fallen. Für die anderen Gruppen gilt dies nicht.

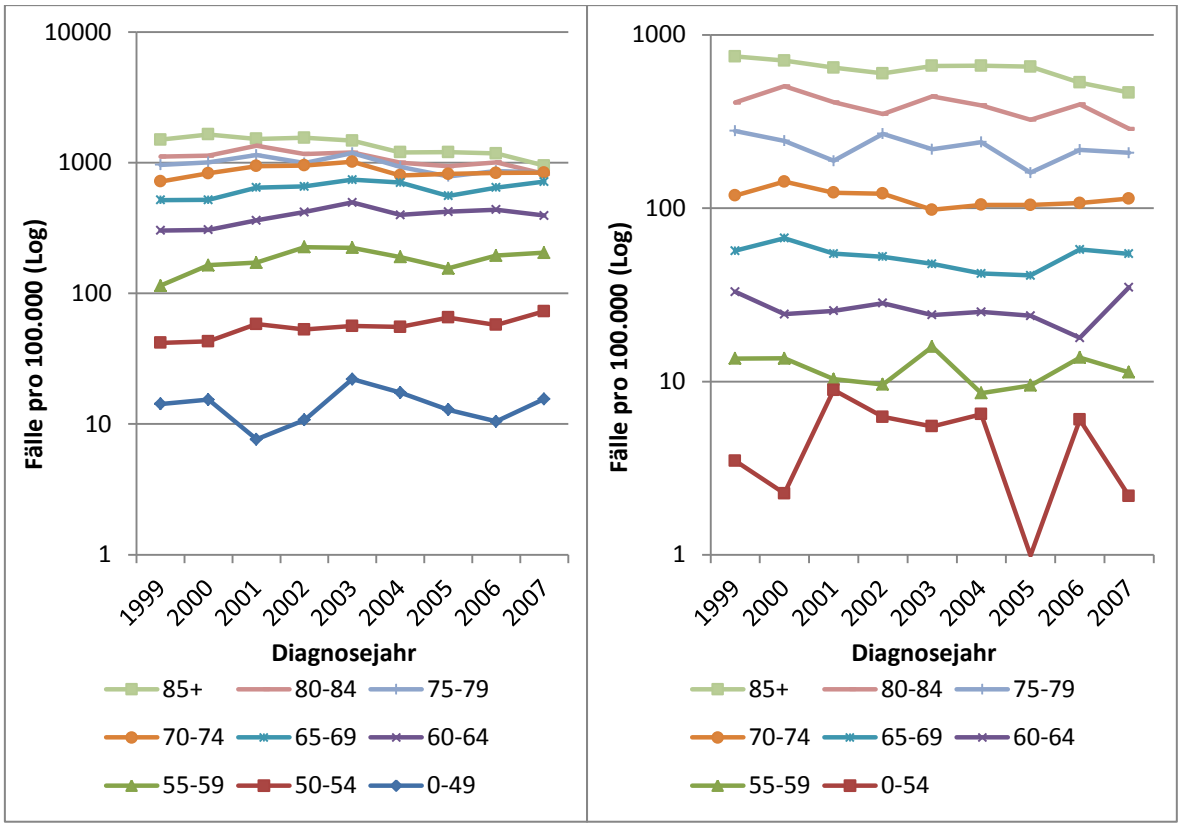

Abbildung 29: Inzidenz (links) und Mortalität (rechts) nach Alter und Diagnosejahr (Rohe Rate)

Die vorliegenden Daten erlauben auch eine stadienspezifische Analyse der Neuerkrankungsrate innerhalb des betrachteten Kollektivs aus Schleswig-Holstein. Die zugrundeliegende Klassifikation ist das TNM-System. 14.384 Fälle enthalten die dafür nötigen Informationen (DCO-Fälle erneut ausgeschlossen, da die Angaben zur Kategorie fehlen). Die folgenden Tabellen (Tab. 14 und 15) fassen die Ergebnisse zusammen:

Tabelle 14: Stadienspezifische Inzidenz (ASR, Europastandard), ohne Korrektur: Tx gesondert aufgeführt, DCO-Fälle ausgeschlossen

ASR[E] ohne Korrektur	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	1999-2007
T1	8,7	9,0	12,6	13,4	17,8	16,5	15,4	16,8	17,1	14,1
T2	27,0	31,4	38,3	39,8	48,5	36,0	32,7	37,6	38,6	36,7
T3	16,0	17,6	24,3	26,0	25,6	19,2	18,0	17,1	16,4	20,0
T4	3,1	2,2	2,5	2,5	1,7	2,6	2,4	2,3	2,2	2,4
Tx	10,9	10,6	12,4	13,3	16,1	16,0	14,7	12,7	14,0	13,4
Summe	65,7	70,7	90,1	95,0	109,8	90,3	83,2	86,4	88,4	86,6

Tabelle 15: Stadienspezifische Inzidenz (ASR, Europastandard), mit Korrektur: Tx verteilt, DCO-Fälle ausgeschlossen

ASR[E] mit Korrektur	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	1999-2007
T1	10,5	10,6	14,6	15,6	20,9	20,1	18,7	19,6	20,4	16,8
T2	32,4	36,9	44,4	46,3	56,9	43,7	39,8	44,0	45,8	43,4
T3	19,2	20,7	28,2	30,3	30,0	23,4	21,9	20,0	19,5	23,7
T4	3,7	2,5	2,9	2,9	2,0	3,1	3,0	2,7	2,7	2,8
Summe	65,7	70,7	90,1	95,0	109,8	90,3	83,2	86,4	88,4	86,6

Man kann beobachten, dass über den gesamten Zeitraum, aber auch in den einzeln erfassten Jahren, die Inzidenz der Tumorkategorie T2 am höchsten ist. Durchschnittlich erkranken jährlich 43,4 Männer auf 100.000 Einwohner mit dieser Einstufung. Die Kategorie T3 hat eine durchschnittliche Inzidenz von 23,7. Im Verlauf zeigt sich für T2 insgesamt ein Anstieg der Inzidenz, wobei dieser nicht kontinuierlich verläuft (Maximum im Jahr 2003). Auch Kategorie T1 nimmt über die Jahre zu. T3 hat nach einem Anstieg bis 2003 zum Ende des betrachteten Zeitraums seinen Ausgangswert wieder erreicht. T4 bleibt über den Zeitraum nahezu konstant. Abbildung 30 veranschaulicht dies.

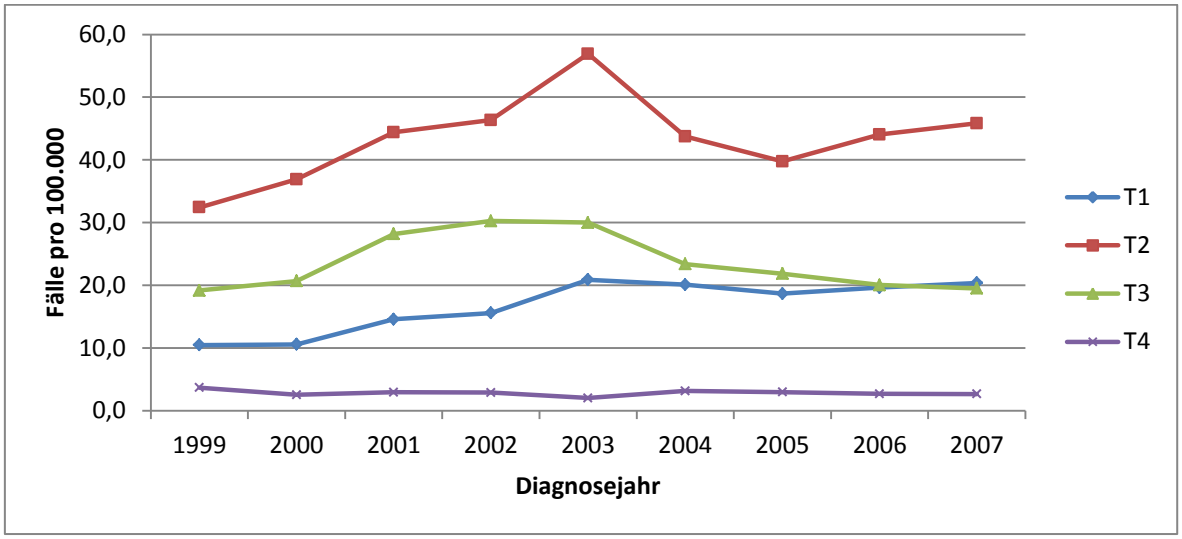

Abbildung 30: Stadienspezifische, altersstandardisierte Inzidenz des Prostatakarzinoms, mit Korrektur ohne DCO

4.3 Epidemiologie des Prostatakarzinoms in den Bundesländern und der BRD

Die vorliegenden Daten für Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms in Deutschland stammen aus dem Atlas der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (36).

Das Prostatakarzinom hat in Deutschland von 2003 bis 2007 eine durchschnittliche Neuerkrankungsrate von 115,9 (37). Diese bleibt im betrachteten Zeitintervall etwa konstant. Auch bei den Fallzahlen kann nur ein geringer Anstieg beobachtet werden.

Betrachtet man darüber hinaus die Inzidenz (ASR, Europastandard) der einzelnen Bundesländer, so fallen große Unterschiede auf. Man findet dabei in Schleswig-Holstein, Niedersachsen, Bayern und Brandenburg Werte, die deutlich über dem Bundesdurchschnitt liegen. Demgegenüber zeigen Sachsen-Anhalt, Thüringen und vor allem Berlin niedrigere Neuerkrankungsraten (Abb.31).

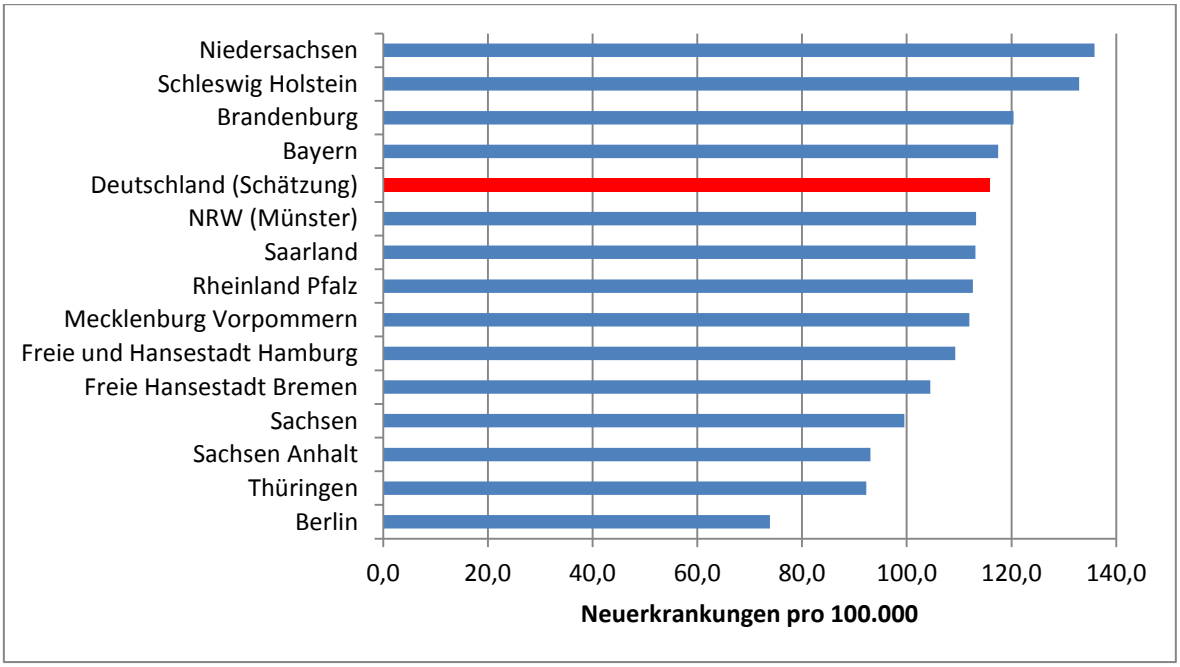

Abbildung 31: Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland von 2003 bis 2007

Die Inzidenz verzeichnet über die betrachteten Jahre bei der Mehrheit der Bundesländer einen allgemeinen Zuwachs von 2000 bis 2007 (Tab. 16). Nur in Niedersachsen fällt die Rate, allerdings auf sehr hohem Niveau. Dem Jahr 2003 muss bei der Betrachtung der Zahlen eine besondere Aufmerksamkeit zukommen. Hier lässt sich in den meisten Bundesländern eine ungewöhnlich hohe Inzidenz finden, die sprunghaft angestiegen ist und nicht zu den übrigen Werten passt, so z.B. in Bremen, Hamburg oder Schleswig-Holstein. In den Folgejahren wird dieser Wert mehrheitlich nicht mehr erreicht. Auch in der Gesamtbetrachtung der Inzidenz innerhalb der Bundesrepublik zeigt sich in diesem Jahr die höchste Neuerkrankungsrate im betrachteten Zeitraum.

Tabelle 16: Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland (ASR, Europastandard) (36)

Bundesland	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Bayern	-	-	110,5	121,3	118,4	116,2	114,6	116,9
Berlin	59,4	56,0	62,8	70,2	74,0	76,5	79,4	69,4
Brandenburg	90,3	90,8	99,8	120,4	116,3	111,9	123,3	130,3
Freie Hansestadt Bremen	82,4	102,2	123,0	131,2	99,8	93,6	94,9	103,0
Freie und Hansestadt Hamburg	91,7	93,1	107,0	133,4	104,1	97,3	108,0	103,6
Mecklenburg Vorpommern	87,8	87,0	98,1	102,5	109,9	112,5	127,5	107,6
Niedersachsen	-	-	-	154,5	143,7	133,5	121,3	126,4
NRW (Münster)	74,7	80,0	107,1	115,1	105,9	101,5	122,2	121,7
Rheinland Pfalz	100,4	103,0	107,2	112,6	111,5	111,8	113,7	113,7
Saarland	96,7	102,8	121,1	131,0	114,7	107,5	99,4	113,0
Sachsen	81,4	78,5	84,7	100,2	97,3	97,2	101,6	101,5
Sachsen Anhalt	68,9	74,5	79,7	95,7	85,3	93,0	94,8	96,4
Schleswig Holstein	123,7	139,0	142,0	155,7	131,0	119,7	129,5	128,8
Thüringen	72,4	70,3	82,3	102,4	90,4	85,5	89,5	93,5
Deutschland				121,3	114,4	111,3	115,2	117,4

Die Daten zur Mortalität des Prostatakarzinoms liegen in dem Atlas von 2000 bis 2008 (Abb. 32, Tab. 17). Die Sterblichkeit im Bundesgebiet betrug in diesem Zeitraum durchschnittlich 22,6 Fälle pro 100.000 Einwohner (ASR). Außer in Brandenburg (27,8) finden sich in jedem Bundesland zwischen 20 und 25 Fälle pro 100.000 Einwohner. Es fällt auf, dass, trotz bundesweit steigender Anzahl an Prostatakrebs verstorbener Männer, die Mortalität über die Jahre abnimmt. Dies gilt für jedes Bundesland außer Thüringen. Hier schwanken die Daten zur Mortalität deutlich.

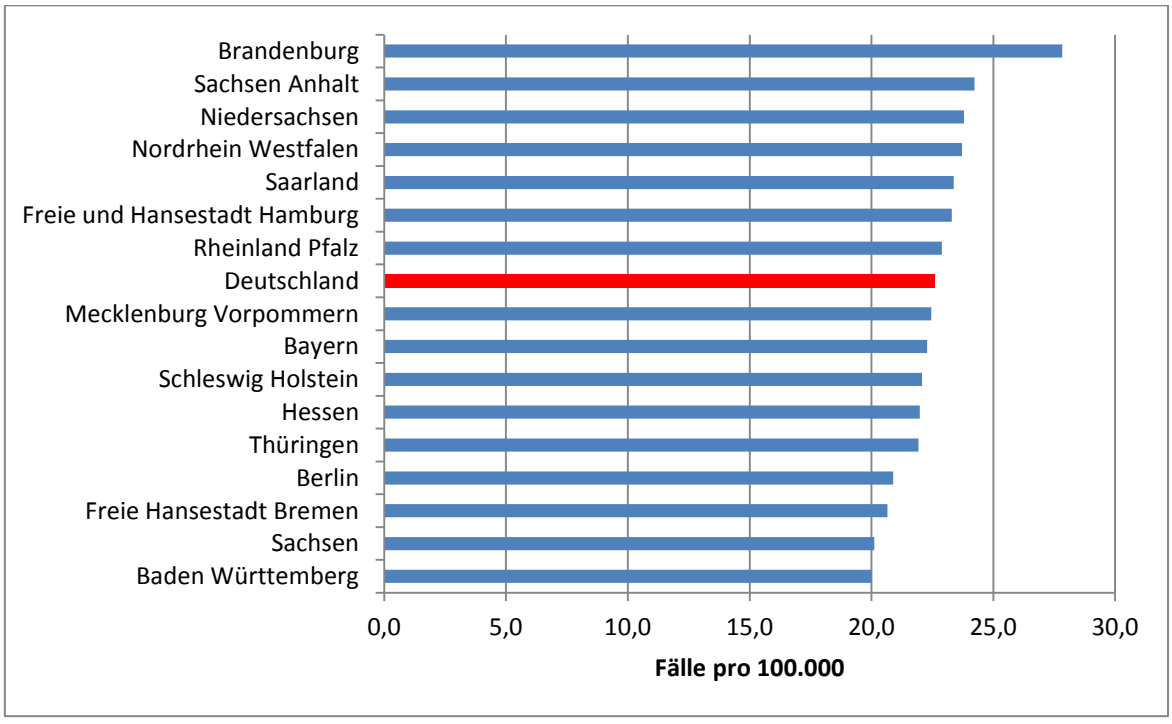

Abbildung 32: Mortalität des Prostatakarzinoms in der BRD, 2000 bis 2008 (ASR, Europa)

Tabelle 17: Mortalität des Prostatakarzinoms in Deutschland (ASR, Europastandard)(36)

Bundesländer	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Baden Württemberg	23,4	22,3	23,1	21,9	21,3	20,0	19,4	18,8	18,4
Bayern	24,9	24,3	24,5	23,7	20,9	21,5	20,3	20,9	19,6
Berlin	23,8	25,0	24,1	22,1	19,2	19,7	18,0	16,9	19,4
Brandenburg	30,7	29,5	33,2	33,9	30,7	24,9	27,7	20,2	19,7
Freie Hansestadt Bremen	23,9	22,5	20,1	20,0	19,5	18,9	20,0	19,0	22,1
Freie und Hansestadt Hamburg	24,3	23,5	25,3	26,8	22,8	21,4	21,1	22,8	21,7
Hessen	22,8	23,5	23,0	22,9	21,8	21,0	21,7	21,2	20,0
Mecklenburg Vorpommern	25,5	25,5	23,5	23,1	22,8	21,0	19,7	20,0	21,0
Niedersachsen	26,0	27,1	26,5	25,3	23,4	23,3	22,1	19,7	20,8
Nordrhein Westfalen	28,0	24,9	25,2	24,8	23,2	22,6	21,9	20,6	22,3
Rheinland Pfalz	23,5	23,8	24,1	24,3	22,0	22,5	23,7	20,2	21,9
Saarland	25,9	25,2	20,6	25,1	22,2	26,3	23,9	20,5	20,6
Sachsen	21,4	21,5	20,1	21,7	20,9	18,4	19,5	18,3	19,4
Sachsen Anhalt	23,6	25,3	25,1	25,3	23,7	23,5	24,9	24,0	22,4
Schleswig Holstein	26,2	22,7	23,0	22,8	22,4	19,6	21,3	19,8	20,9
Thüringen	20,3	26,1	23,3	23,0	20,1	20,9	20,4	20,5	22,8
Deutschland	25,0	24,4	24,4	24,0	22,2	21,6	21,3	20,2	20,6

5 Diskussion

Diese Arbeit stellt die Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Schleswig-Holstein von 1999 bis 2007 dar und untersucht die vorliegenden Daten ausführlich nach Alter, DCO-Anteil, histologischer Morphologie, Tumorstadium, angewandter Therapieform und Überleben.
Darüber hinaus wurden Inzidenz- und Mortalitätsraten mit den in der Epidemiologie üblichen Kenngrößen ermittelt und im zeitlichen Verlauf dargestellt. Schließlich konnten diese Daten auch in Zusammenhang mit geographischen Gesichtspunkten präsentiert werden.

Bevor die gesammelten Ergebnisse nun in Bezug auf die nationalen Krebsregisterdaten bzw. im Kontext nationaler und internationaler Literatur diskutiert werden, muss zuvor auf die Stärken und Schwächen dieser Arbeit eingegangen werden.

Die große Stärke der Studie ist die hohe Anzahl verfügbarer Fälle, auf die sich diese Erhebung bezieht, wodurch eine repräsentative Diskussion der Erkrankung erst ermöglicht wird. Die flächendeckende und umfassende Erhebung durch das Krebsregister liefert im Zeitraum von 1999 bis 2007 21.397 Fälle mit der Diagnose Prostatakarzinom. Dies stellt eine große Datenbasis dar, die durch die hohe Vollzähligkeit der Erfassung von mehr als 90% echte populationsbezogene Aussagen erlaubt. Zusätzlich ermöglicht dies nach Altersstandardisierung belastbare Vergleiche mit nationalen bzw. internationalen Bevölkerungen.
Auf methodische Einschränkungen der Daten durch den DCO-Anteil ist bei der Auswertung stets zu achten. So sind all jene Angaben, bei denen die DCO-Fälle berücksichtigt werden, z.B. die Analysen zur Inzidenz der Erkrankung, unter diesem Aspekt zu diskutieren um auf mögliche Verzerrungen eingehen zu können. Im Folgenden soll dies noch ausführlich diskutiert werden.

Mögliche Schwächen der Studie liegen in der Anzahl fehlender Angaben für einige Variablen.
So ergeben sich besonders für die TNM-Klassifikation/UICC-Stadien sowie für die Angaben zu den Therapien Einschränkungen, die den Ausschluss dieser unbestimmten Anteile sowie eine gesonderte Analyse nötig machen. Diese Ausgrenzung soll Verzerrungen durch unbestimmte Angaben auf die bekannten Variablen verringern. Ob dies gelungen ist, wird noch ausführlich diskutiert.

Die Übermittlung der Therapieform liefert ein weiteres Problemfeld. So wird die immer wichtiger werdende Active Surveillance nicht gesondert im Krebsregister erfasst, wäre aber für die Betrachtung der Daten ein interessanter Aspekt gewesen.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die fehlende Angabe zum beim Prostatakarzinom üblicherweise verwendeten Gleason-Score. Da in dem vorliegenden Datensatz allein Angaben zum histologischen Grading angegeben sind, wird die oftmals unterschiedliche Differenzierung innerhalb desselben Prostatakarzinoms nicht berücksichtigt. Zusätzlich fällt es schwer, die Angaben zum Grading in einen vergleichbaren Kontext zu stellen, da international der Gleason-Score in Publikationen verwendet wird. Zwar ist es möglich, dem Grading einen entsprechenden Gleason-Score zuzuordnen, allerdings ist dies ungenau und trägt der Vielgestaltigkeit des Prostatakarzinoms keine Rechnung.

So ist es beispielsweise nicht möglich, ohne Gleason-Score die durchgeführten Therapieformen mit der Risikogruppe des jeweiligen Tumors in Verbindung zu bringen. Für die künftige Datenerhebung wäre es daher wünschenswert, diese Angaben einzufordern, da sie auch klinisch von großer Bedeutung sind.

Damit sind die Krebsregisterdaten zwar im klinischen Kontext in einigen Bereichen nur eingeschränkt interpretierbar, für die epidemiologische Forschung sind die Daten zu Prostatakarzinom als durchaus hochwertig anzusehen.

5.1 **Diskussion der Ergebnisse im Kontext aktueller Literatur**

5.1.1 **DCO - Meldungen**

Mit 15,1% (gesamter Zeitraum: 1999 - 2007) liegt der Anteil der Prostatakarzinome, der dem Krebsregister nur aufgrund einer Todesbescheinigung bekannt ist, in unserem Kollektiv deutlich über dem von der IARC empfohlenen Sollwert von 5%. Im Vergleich zu den anderen deutschen Bundesländern liegt der DCO-Anteil in Schleswig-Holstein dabei ebenfalls recht hoch. So werden im Saarland in einem vergleichbaren Zeitraum durchschnittlich 2,3% aller Fälle mittels Todesbescheinigung in das Register aufgenommen (31). Auch Hamburg und Nordrhein-Westfalen weisen einen ähnlich niedrigen DCO-Anteil auf. Vergleichbare Angaben für die Jahre 2005 und 2006 zeigen, dass Schleswig-Holstein (DCO-Anteil bei 10,3%) mit den Bundesländern Berlin und Sachsen-Anhalt die Spitzengruppe bildet. Aber auch Niedersachsen und Thüringen liegen über der beschriebenen 5%-Marke der IARC (27, 35, 38).

Diese landesweiten Variationen lassen sich auf die verschiedenen Bestehenszeiträume der einzelnen Krebsregister zurückführen. So ist es neu gegründeten Registern zunächst nur möglich, allein die Daten der Todesbescheinigungen vollständig zu erheben. Erst mit längerer Bestehensdauer kann die Erfassung der Neuerkrankungen zuverlässig erfolgen, wodurch die jeweilige Erkrankung dann zum Zeitpunkt des eigentlichen Krankheitsbeginns erfasst wird.

Im Umkehrschluss haben lange bestehende Krebsregister, wie das Krebsregister Saarland, diese Entwicklung bereits hinter sich, sodass der Anteil der DCO-Fälle hier kleiner ist, da vermehrt Todesbescheinigung einem bereits gemeldeten Fall zugeordnet werden können.
Im optimalen Fall fehlen den jeweiligen Krebsregistern nur solche Meldungen, die sich über mangelhafte Übermittlung der Neuerkrankungen erklären lassen, demnach allein ein sogenanntes Meldedefizit vorliegt.
Einen solchen Prozess hat auch das erst 1998 gegründete Krebsregister Schleswig-Holstein erfahren. Dies lässt sich daran festmachen, dass der DCO-Anteil sowie die absoluten DCO-Fallzahlen über die Jahre, ausgehend von sehr hohen Werten, nun stetig zurückgehen.

Da bei steigenden Fallzahlen die DCO-Fallzahlen rückläufig sind, deutet dies darauf hin, dass der Großteil der Meldungen nun zu Lebzeiten erfolgt. Da es sich beim Prostatakarzinom jedoch um eine langsam progrediente Tumorerkrankung handelt, bei der, wie oben aufgezeigt, lange Überlebenszeiten gelten, sollte bedacht werden, dass im Zeitraum unserer Betrachtung (1999-2007) noch immer Betroffene existieren, deren Diagnose vor Gründung des Krebsregisters (1998) erfolgte. Das jeweilige Diagnosedatum liegt bei diesen Männern weit entfernt vom eintretenden Sterbedatum. Es ist anzunehmen, dass in den nächsten Jahren noch immer Fälle existieren, die erst mit der Todesbescheinigung erstmals auffallen und den fortschreitenden Prozess mit dem Ziel der möglichst vollständigen Erfassung zu Lebzeiten verlangsamt. Bei länger bestehenden Registern sind diese Defizite geringer. Fehlende Angaben können hier vor allem auf das Vorliegen eines Meldedefizits zurückgeführt werden.

Es fällt auf, dass die DCO-Gruppe bei der Erfassung einen um 10 Jahre höheren Altersdurchschnitt aufweist als die zu Lebzeiten Erfassten. Es werden also vor allem ältere Menschen erst mit dem Todesschein gemeldet. Der Altersmittelwert der DCO-Fälle steigt dabei jährlich an. Die klinische Meldung eines älteren Prostatakarzinom-Patienten erscheint also nicht mit der gleichen Sicherheit zu erfolgen, als dies bei jüngeren Patienten geschieht. Zumal die Diagnose Prostatakarzinom als bekannt betrachtet werden muss, wenn sie schließlich den Weg in die Todesbescheinigung findet. Als Ursache könnte der Gesundheitszustand bzw. vorliegende Komorbiditäten eines Patienten betrachtet werden. Je älter ein Patient ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass neben der Diagnose Prostatakrebs auch andere Erkrankungen vorliegen, die in den Vordergrund rücken. So ist es vorstellbar, dass akut lebensbedrohliche Zustände ein Prostatakarzinom zunächst in Vergessenheit geraten lassen und eine Übermittlung, auch aufgrund fehlender Konsequenzen, behindern. Des Weiteren wäre es möglich, dass ein Prostatakarzinom

bei Älteren fälschlicherweise als bekannt und gemeldet vorausgesetzt wird, wodurch letztlich die Meldung zu Lebzeiten ausbleiben könnte.
Weitere Aspekte können durch die Beobachtung durch Kolb (62) aufgezeigt werden, wonach ältere Menschen deutlich weniger Motivation zeigen, sich in ärztliche Behandlung zu begeben als Jüngere. Dazu scheint die Versorgung älterer an Krebs erkrankter Personen häufig weniger intensiv zu sein. Auch die gängige Studienlage zu Therapieoptionen und Medikation für ältere Menschen sei zu beachten, da fortgeschrittenes Alter für viele Studien als Ausschlussfaktor gilt, wodurch die behandelnden Ärzte verunsichert werden könnten.

Dass der Altersmittelwert der Gruppe der Prostatakarzinom-Patienten inklusive DCO-Fälle im betrachteten Zeitraum rückläufig ist, darf dabei aber nicht fehlgedeutet werden. Es ist kein Anzeichen dafür, dass die Betroffenen im Durchschnitt jünger erkranken, sondern vielmehr ein Ausdruck der Annäherung an den tatsächlichen Zeitpunkt des durchschnittlichen Erkrankungsalters (Fälle ohne DCO). Auch dies lässt sich durch die zurückgehenden Fallzahlen der (deutlich älteren) DCO-Fälle zurückführen, da diese nur noch einen kleineren Anteil an der Gesamtheit einnehmen und so der Einfluss auf die Daten minimiert wird.

Da sich die Zahl der DCO-Fälle über die Jahre nicht konstant verhält, ist nicht anzunehmen, dass es sich dabei allein um nicht gemeldete Fälle handelt, sondern eher mit dem beschriebenen Etablierungsprozess des Registers zu erklären ist.
Dieser Anteil musste für die deskriptive Analyse teils ausgeschlossen werden, um durch die Fülle der fehlenden Angaben in dieser Gruppe kein verzerrtes Bild zu erhalten (unbestimmter Anteil X wäre groß, die übrigen Prozentsätze fallen). Die zuvor beschriebenen Altersmittelwerte eignen sich hierfür als Beispiel. Würde man die DCO-Fälle in der Analyse berücksichtigen, obwohl das eigentliche Alter zum Zeitpunkt des Diagnosedatums unbekannt ist, würde man ein unrealistisches Ergebnis erhalten, da ein DCO-Fall als Diagnosedatum das jeweilige Sterbedatum erhält. Somit ist es unmöglich auf das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose rückzuschließen.

Für die Ermittlung von Inzidenz und Mortalität ist diese Gruppe wiederum eingeschlossen.

5.1.2 **Alter/mittleres Erkrankungsalter**

Das mittlere Erkrankungsalter der in Schleswig-Holstein gemeldeten Prostatakarzinomfälle entspricht mit 69 Jahren dem vom Robert-Koch-Institut erfassten Bundesdurchschnitt (38).
Dabei entspricht auch die Verteilung der einzelnen Altersgruppen dem typischen Auftreten des Prostatakarzinoms. In ca. 90% aller gemeldeten Fälle sind die Patienten älter als 60 Jahre. Damit ist das Prostatakarzinom in Schleswig-Holstein wie erwartet eine Krebserkrankung des älteren Menschen. Die meisten Fälle wurden dabei in der Gruppe der 65-bis 69-Jährigen gemeldet, 25% sind sogar älter als 70 Jahre. Demgegenüber sind weniger als 1% der Männer Schleswig-Holsteins vor dem 50. Lebensjahr erkrankt. Vergleichbare Daten liefert ein Blick in die Datenbank des Krebsregisters Saarlands, wobei hier die Männer mit Prostatakarzinomen älter als 70 Jahre einen deutlich größeren Anteil einnehmen (ca. 50%). Die übrigen Aussagen gelten auch hier (30).

Wie zuvor erwähnt, steigen die Fallzahlen über die Jahre an. Dies gilt für alle betrachteten Altersgruppen, wobei besonders ein Gipfel im Jahre 2003 auffällt. Dieser Wert stellt für die Betroffenen der Altersgruppe jünger als 65 Jahre bzw. älter als 74 Jahre ein Maximum dar, dass trotz insgesamt gestiegener Fallzahlen (bis zu 50%) in den Folgejahren nicht mehr erreicht wurde. Für die Altersgruppe der 65 bis 74-Jährigen gilt diese Beschränkung nicht. So zeigt die Analyse, dass in dieser Altersgruppe der größte Zuwachs der Fallzahlen verzeichnet werden kann, der im zeitlichen Verlauf auch über die Höchstwerte des Jahres 2003 hinausgeht. Aufgrund der unterschiedlichen Verläufe der Fallzahlen, scheint diese Gruppe eine besondere Entwicklung erfahren zu haben.
Die gefundenen Angaben decken sich mit denen aus dem Saarland. Während sich die Gruppen jünger als 65 oder älter als 74 Jahre kaum verändern, steigen die Fallzahlen der 65- bis 74-Jährigen bis 2003 deutlich, fallen dann leicht ab um 2007 wieder fast das Niveau von 2003 zu erreichen (30). Der Blick in die Datenbank des Regierungsbezirks Münster/NRW lässt ähnliche Aussagen zu (29): In der großen Gruppe der 65- bis 74-Jährigen nehmen die Fallzahlen deutlich zu, wobei hier die Werte für 2006 und 2007 jene aus 2003 noch übertreffen. Auch die jüngeren Betroffenen verdoppeln ihre Anzahl in dieser Region.
Zusammenfassend ergibt sich über alle Altersgruppen also ein Peak der Fallzahlen in 2003, wobei die Gruppe der 65- bis 74-Jährigen besonders zulegt und darüber hinaus weiter steigt.
Auch der durchschnittliche Diagnosezeitpunkt hat sich im Laufe der letzten Jahrzehnte deutlich verändert. So waren die erkrankten Männer vor 30 Jahren mit knapp 73 Jahren noch 4 Jahre älter als heute (38). Gleiches gilt für internationale Daten. Auch im Ausland wird die Diagnose heute durchschnittlich früher gestellt. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtungen ist ohne Zweifel

der Einsatz der PSA-Diagnostik. Wie die Daten der SEER-Datenbank zeigen, kam es in den USA nach Einführung der Testung zu einem sprunghaften Anstieg der entdeckten Tumoren und einem Abfall des durchschnittlichen Diagnosezeitpunkts. Allein von 1990 bis 1994 ist eine Senkung von 72 Jahre auf 69,4 Jahre abzulesen (116).

Diese Entwicklung zeigt sich in der durchgeführten Analyse jedoch nicht und steht sogar im Widerspruch zu der zuvor gemachten Aussage, wonach im betrachteten Kollektiv allein der abnehmende Anteil an DCO-Fällen zu einem niedrigeren Diagnosealter führt. Die beschriebene Entwicklung in Deutschland mit einer Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts kann demnach an den vorliegenden Zahlen Schleswig-Holsteins nicht nachvollzogen werden. Dabei ist zu beachten, dass der deutschlandweiten Betrachtung ein deutlich längerer Zeitraum und ein nicht näher charakterisiertes Kollektiv zugrunde liegen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass in Schleswig-Holstein eine Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts schon vor 1999 erfolgte. Wie in der Analyse gezeigt, ist das tatsächlich zu erwartende Alter (Fälle ohne DCO) zum Zeitpunkt der Diagnose in Schleswig-Holstein seit 1999 allerdings konstant bei etwa 69 Jahren. Aussagen über den vorherigen Verlauf können nicht getroffen werden.

Es ergibt sich somit das Bild, dass mit der Ermittlung des PSA-Werts vermehrt Prostatakarzinome detektiert werden. Die Gesamtzahl der gefundenen Tumoren erhöht sich dadurch deutlich. Gerade bei jüngeren Patienten scheint dies von Bedeutung zu sein. Bei Männern zwischen 65 und 74 Jahren, aber auch bei noch Jüngeren, wird vermehrt ein Prostatakarzinom diagnostiziert.

5.1.3 **Histologie und Differenzierung der Karzinome**

Die vorliegenden Angaben zur Histologie decken sich mit den Angaben aus der Literatur. Das Prostatakarzinom ist, wie in der Einleitung beschrieben, in mehr als 9 von 10 Fällen ein Adenokarzinom. Zwar verzeichnen die restlichen Entitäten im Alter einen dezenten Zuwachs (1,6%), allerdings liegen hier keine differenzierten Angaben vor, um welchen Tumortyp es sich dabei im Einzelnen handelt. Über die Jahre nehmen diese gesamt betrachtet vielmehr in ihrem Anteil ab, wobei auch die Fallzahlen stets niedrig zwischen 50 und 100 Fälle pro Jahr verbleiben. Hierbei wird es sich um Entartungen handeln, die im Alter aufgrund von schlechten Zellreparaturmechanismen auftreten und von verschiedensten Zellen ausgehen.

Im Verlauf hat sich hingegen die Anzahl der Einstufungen als Adenokarzinom noch weiter vergrößert, mit einem Anteil bis 97% an allen gemeldeten Tumoren. Die steigenden Fallzahlen scheinen also mehrheitlich auf Adenokarzinome zurückzuführen zu sein.

Da die Diagnostik dazu geführt hat (siehe Abschnitt PSA), vermehrt Karzinome zu entdecken, wird dabei beinahe ausnahmslos das häufig vorkommende Adenokarzinom entdeckt. Hier scheint die

Dunkelziffer zuvor besonders hoch gewesen zu sein, wobei nicht geklärt ist, ob diese Tumoren klinisch auffällig gewesen sind. Die Entdeckung sonstiger Entitäten spielt nur eine untergeordnete Rolle.

Die vorliegenden Daten zum histologischen Grading sind zunächst nur schwer vergleichbar mit den meisten Publikationen, da bei diesen oftmals nur der Gleason-Score angegeben wird. Um dennoch vergleichbare Daten zu erhalten, werden dem histologischen Grading die nahestehenden Gleason-Scores zugeordnet. Wie in der Einleitung beschrieben (Tab. 3), entspricht G1 dem Gleason-Score 2-4, G2 ist vergleichbar mit Gleason 5-6 und G 3-4 ähnelt schließlich Gleason 7-10, also den schlecht differenzierten Tumoren. Ein solches Vorgehen ist durchaus zulässig, denn so entspricht die Einteilung den ebenfalls in der Literatur vorkommenden histologischen WHO-Graden I-III. Daraus ergibt sich für das histologische Grading im betrachteten Kollektiv über den gesamten Zeitraum dann folgende Verteilung: WHO I 8,2%, WHO II 61% und WHO III 30,8%. Im Vergleich zu den Angaben aus dem Krebsregister Nordrhein-Westfalen zeigen sich deutliche Differenzen: So wurden dort von 2002 bis 2004 15,8% als WHO I klassifiziert, in WHO II 59,5% und 24,7% der Tumoren in WHO-Grad III (63). Die Daten für Schleswig-Holstein, an diesen kürzeren Zeitraum angepasst, entsprechen den zuvor genannten und fallen weniger günstig aus. Demnach existieren deutliche Unterschiede vor allem in den Gruppen der hoch und niedrig differenzierten Tumoren (WHO I und III). Der unbestimmte Anteil beider Gruppen ist dabei vergleichbar und hat keinen Einfluss.

Es gilt zu bedenken, dass die Einschätzung des Differenzierungsgrads subjektiv und damit Schwankungen unterworfen ist. Ob eine Probe einen Gleason-Score 6 oder 7 aufweist, liegt in einem Ermessensbereich, bei dem man sich auch falsch entscheiden kann. Insbesondere Feinnadelbiopsien scheinen dies noch weiter zu fördern. So zeigt sich eine deutliche Diskrepanz zwischen dem ermittelten Gleason-Score nach Nadelbiopsie und jenem nach radikaler Prostatektomie (79, 109). Gerade die alleinig durchgeführte Nadelbiopsie kann zu einer Fehleinschätzung führen, da man nur bestimmte Bereiche der Prostata untersucht. Im Gegensatz zur radikalen Prostatektomie, bei der man das gesamte Präparat gewinnt, kann einem Untersucher so das befallene Gewebe entgehen. Um die Nadelbiopsie dennoch reproduzierbar zu machen, ist die Anzahl der zu entnehmenden Proben sowie der Ort durch die Leitlinien festgelegt und einzuhalten (22).

Der vorliegende Unterschied zwischen den NRW und SH erscheint zu groß für eine zufällige Schwankung, sodass ein systematischer Fehler nicht auszuschließen ist. Weshalb es zu der Diskrepanz kommt und welche anderen Ursachen es noch geben kann, ist derzeit unbekannt und lässt nur Vermutungen zu. So können die Diskrepanzen auch durch unterschiedliche Datenverarbeitung und Kodiervorgänge in den Krebsregistern entstehen. Beispielsweise kann im

Krebsregister Schleswig-Holstein bei der Best-of-Generierung eines Falls nicht immer klar unterschieden werden, ob es beim dazugehörigen histologischen Befund um eine Biopsie oder einem Prostataresektat handelt. Liegen zu einem Fall sowohl ein Befund zu einer Biopsie und einem Resektat vor, wird das Ergebnis von Letzterem erfasst. Es kommt jedoch auch häufig vor, dass nur eine Biopsiemeldung vorliegt (entweder weil keine OP durchgeführt wurde oder weil das Ergebnis des OP-Befunds nicht mehr weitergeleitet wird). Demgegenüber wird im Krebsregister Nordrhein-Westfalen bei der Best-of-Generierung für Pathologiemeldungen der gesamte Befundtext der Pathologen verarbeitet. Eventuell kann somit besser unterschieden werden, welches histologische Grading in diesem Fall vorliegt.
Ein weiteres Kodierproblem liefert der Umgang mit dem Gleason-Score. Wenn in einer Meldung histopathologisches Grading und Gleason-Score angegeben sind, dokumentiert das KRSH allein das histopathologische Grading (unabhängig von möglichen Diskrepanzen). Nur wenn kein Grading, jedoch ein Gleason-Score angegeben wurde, wird das dem Gleason-Score entsprechende Grading dokumentiert.
In Nordrhein-Westfalen werden demgegenüber beide Klassifikationssysteme erfasst und gespeichert. Inwieweit dies die Datenerfassung bzw. die Best-of-Generierung beeinflusst, kann nicht abgeschätzt werden, sollte aber bei der Betrachtung der Daten bedacht werden.

Der Blick auf die Entwicklung der einzelnen Differenzierungsgrade über die Jahre hat gezeigt, dass es im Gegensatz zum T-Kategorie (siehe unten) nicht zu einer Verschiebung zu gut differenzierten Tumoren kam. Vielmehr gewannen die mäßig differenzierten Tumoren an Bedeutung, wohingegen G1-Tumoren kaum diagnostiziert wurden. Lopez-Beltran et. al. (73) berichten, dass Tumoren mit Gleason 2-4 überhaupt selten gefunden werden, hingegen Gleason 5-6 wesentlich häufiger. Dies deckt sich mit den zuvor genannten Daten. Wenn man bedenkt, dass mit schlechter werdender Differenzierung eines Prostatakarzinoms die Menge an gebildetem Prostata-spezifischen Antigen steigt (95, 96), zeigt sich auch für diese Veränderung die Erklärung in der vermehrt eingesetzten PSA-Diagnostik.

5.1.4 **TNM-Klassifikation und UICC-Stadien**

Auch die Angaben zur Tumorkategorie haben einen großen Wandel erfahren. Besonders die prognostisch günstigeren Kategorien T1 und T2 vergrößern bei steigenden Fallzahlen ihren Anteil an der Gesamtheit.
Die übermittelten Daten zur T-Kategorie haben gezeigt, dass die Hälfte aller in Schleswig-Holstein diagnostizierten Prostatakarzinome als Tumoren der Kategorie T2 detektiert wurden, wobei der Anteil an der Gesamtheit der Tumoren trotz steigender Fallzahlen etwa konstant blieb. Darüber

hinaus zeigte die Analyse, dass die Rate organüberschreitender Karzinome rückläufig war und vermehrt lokal begrenzte Tumore, vorwiegend T1, erkannt worden sind. Über die Jahre kam es also zu einer Herabstufung (Downstaging) der Tumorkategorien. Auch der Zusammenhang zwischen Alter und der Diagnose Prostatakarzinom spielt erneut eine Rolle. So wurde gezeigt, dass mit steigendem Alter die Verteilung der Tumorkategorien zu prognostisch günstigeren Konstellationen führt.

Die Daten des Krebsregister Münsters decken sich weitgehend mit denen aus Schleswig-Holstein. Die Verteilung der T-Kategorie entspricht den beschriebenen Daten (70% T1/2, 26% T3 und 4% T4). In den letzten 10 Jahren wurde dort ebenso ein Anstieg der KategorienT1/T2 erkannt, von 49% auf 69% erkannt (28, 63).

Als Ursache der Entdeckung von vermehrt organbegrenzten Tumoren muss erneut die PSA-Diagnostik angesehen werden. Hierzu hat Catalona bereits 1993 in einer Studie berichtet, dass in der gescreenten US-Population fortgeschrittene Tumoren deutlich seltener vorkommen als in der Bezugsgruppe ohne PSA-Screening (15). Darüber hinaus zeigen die Daten, dass 70% aller mit Screening entdeckten Karzinome organbegrenzt waren, demgegenüber waren dies in der Kontrollgruppe nur 51% der Tumoren. Zwar gibt es in Deutschland kein offizielles Screening für Prostatakarzinome, wobei die intensive Nutzung des PSA-Tests als individuelle Gesundheitsleistung einem solchen aber schon sehr nahe kommen dürfte. Der Zusammenhang ist auch in Deutschland unverkennbar.

In der Gruppe der fehlenden Angaben (unbestimmter Anteil X) dieser Kategorie zeigen sich ebenfalls Veränderungen. So steigen N(x) und M(x) über die Jahre sowohl in ihren Fallzahlen, als auch in ihrem relativen Anteil, an. Besonders die Angaben zur Fernmetastasierung (+11,3%) wurden vermehrt nicht übermittelt. T(x) bleibt hingegen, wie gezeigt, über die Jahre konstant. Ein Meldedefizit, das alle TNM-Angaben betrifft, kann die fehlenden Angaben also nicht erklären.

Die Vermutung liegt nahe, dass bei steigender Entdeckung von prognostisch günstigen Tumoren (wie zuvor beschrieben) möglicherweise keine Abklärung auf Lymphknotenbefall oder Fernmetastasierung erfolgt. Dies könnte die fehlenden Angaben erklären.

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologen (22) bestätigen dies. Darin ist die Empfehlung formuliert, dass bei nachgewiesenem Prostatakarzinom zunächst die T-Kategorie bestimmt wird (siehe Einleitung). Die Bestimmung der N-Kategorie mittels MRT solle ab einem Gleason-Score von ≥8 oder einer klinischen T-Kategorie cT3/cT4 erfolgen. Die Suche nach Fernmetastasen (M-Kategorie) wird ab einem PSA-Wert von >10 ng/ml oder einem Gleason-Score ≥8 oder einer T-lokal fortgeschrittenen Karzinom (cT3/cT4) empfohlen. Auch Knochenschmerzen müssen ernst genommen werden und sollen mittels Skelettszintigraphie weiter abgeklärt werden.

Für das lokal begrenzte Karzinom scheint nach dieser Empfehlung demnach kein vollständiges Staging nötig zu sein. Die Analyse von Abuzallouf et al. (1) aus dem Jahr 2004 bildet die entscheidende Grundlage für diese Entscheidung. Hier wurde zusammengefasst, dass die Prävalenz einer histologisch bestätigten positiven N-Kategorie bei einem Gleason-Score >7 auf 22,8% und bei einer Tumorgröße der Kategorie T3/4 auf 25,7% ansteigt. Ein PSA-Wert >20 ng/ml, (Prävalenz 16%), ein lokal fortgeschrittener Tumor (Prävalenz 47%), ein Gleason-Score von ≥7 (Prävalenz ca. 28%), Knochenschmerzen, und ein unklarer Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum sind nach Angaben der Autoren als entscheidende Risikofaktoren für eine Knochenmetastasierung anzusehen. Im Vergleich dazu liegt die Prävalenz von Knochenmetastasen bei einem PSA-Wert <10 ng/ml nur bei ca. 2,3%. Demnach ist es unwahrscheinlich, dass Patienten der Niedrig-Risiko-Gruppe eine Metastasierung aufweisen. Somit kann leitliniengerecht oftmals auf ein vollständiges Staging verzichtet werden.
Dies liefert die Erklärung, weshalb die Anzahl fehlender Angaben zur N-/M-Kategorie zunimmt. Dennoch sollte in diesen Fällen zumindest ein klinisches TNM an das Krebsregister übermittelt werden.

Allerdings hat jenes Vorgehen deutliche Auswirkungen auf die vorliegenden Daten. So kann ohne ausreichende Angaben zum Lymphknotenstatus und der möglichen Fernmetastasierung keine Aussage zum jeweiligen UICC-Stadium getroffen werden. Die in dieser Arbeit durchgeführte Auswertung konnte daher nur unter der Annahme erfolgen, dass all jene nicht übermittelten Angaben zu TNM N oder M negativ wären, um ein ausreichend großes Kollektiv zu betrachten.
So erhält man zwar eine große Anzahl an Fällen, muss dabei aber beachten, dass es sich möglicherweise um eine zu optimistische Einschätzung der realen Situation handelt. Zwar metastasiert das Prostatakarzinom erst spät, jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies nicht auch in frühen Krankheitsstadien erfolgt. Ob dieses Vorgehen sinnvoll ist und der Realität entspricht, zeigen u.a. Vergleiche mit Ergebnissen von aktuellen Studien. Hierbei muss jedoch auf die Problematik verschiedener Auflagen der UICC-Stadien geachtet werden, da zwischen der 6. und 7. Version der TNM-Klassifikation erhebliche Unterschiede existieren. So entfällt in der neueren Version dabei nicht nur die Betrachtung des Gradings, auch dem Stadium UICC I werden deutlich mehr Fälle zugeordnet. Die Tabellen 2 und 4 stellen dies dar.
Um Ergebnisse trotzdem vergleichbar zu machen, bietet es sich an, die UICC-Stadien I und II gemeinsam zu betrachten. So erfasst man denselben Personenkreis (jedes T1/2, N0, M0).
Schaut man in die Arbeit von Mathers et. al. (77), bei der das Überleben von gemeldeten Prostatakarzinomfällen in Regensburg analysiert wird, fällt auf, dass der jeweilige Anteil der zusammengefassten UICC I und II – Gruppe an allen Meldungen (50,6%) von unseren Daten

abweicht. Auch die Ergebnisse aus dem Krebsregister Münster zeigen eine andere UICC-Stadienverteilung (UICC I/II 51%, UICC III 23,1%, UICC IV 26%) (63). Beide Studien verzichten aber hierbei auf die Auswertung unvollständiger TNM-Angaben und betrachten deutlich kleinere Kollektive. Ob diese Vorgehensweise nun die richtige ist, muss diskutiert werden. Gerade unter Berücksichtigung der zuvor genannten Vorgehensweise zur Bestimmung des N-/M-Status bei Niedrig-Risiko-Patienten, spricht besonders für diese Gruppe nichts gegen die Annahme, trotz fehlender Angaben von keiner vorliegenden Metastasierung auszugehen (Anmerkung: ab TNM 7 wird so vorgegangen). So lässt sich erklären, dass besonders UICC I und II im betrachteten Kollektiv einen größeren Anteil einnehmen als in den angeführten Publikationen, da genau diese beiden oftmals dem niedrigen Risiko entsprechen. Im Gegensatz hierzu führt eine solche Vorgehensweise zu der vorliegenden kleinen Gruppe UICC IV, da man alle unbekannten Angaben als negativ ansieht. Zwar scheint dies zunächst eine sehr optimistische Analyse der Daten zu sein, aber dem stehen die angeführten Vergleiche gegenüber, nach denen 25% aller Prostatakarzinomfälle weit fortgeschritten sein sollen. Auch dies erscheint wenig realistisch, geht man doch von einem langsam progredienten Tumor aus.
Amerikanische Daten, die im Rahmen der PLCO-Studie erhoben wurden, bestätigen, dass die Annahme N(x) und M(x) als negativ anzusehen, durchaus sinnvoll erscheint, besonders für die Gruppen T1-3, da diese Betroffenen, wie in Deutschland, oftmals kein vollständiges Staging erhalten (4). Hier nimmt UICC IV sogar nur einen Anteil von 4% ein, wobei es sich um eine Screeningstudie handelt, dementsprechend werden viele Karzinome in lokal begrenzten Stadien gefunden.

Die in dieser Arbeit durchgeführte Analyse des UICC-Stadiums trägt den Vorgaben der deutschen Leitlinien Rechnung. Es scheint daher gerechtfertigt, auch die unbestimmten Angaben als negative Ausprägung miteinzubeziehen.

5.1.5 **Therapie**

Wie zuvor beschrieben, liegen dem Krebsregister allein solche Angaben zur Therapie vor, die bis zum Zeitpunkt der letzten Meldung durchgeführt worden sind. Eventuelle Therapiemaßnahmen, die nach dieser Meldung erfolgten, werden dem Register nicht übermittelt. Somit ist womöglich keine vollständige Erfassung der durchgeführten Therapieformen eines jeden Patienten zu erwarten, gerade bei solchen Patienten, bei denen die Primärtherapie nicht greift. Allerdings soll in dieser Arbeit dargestellt werden, welcher Tumor einer bestimmten Therapieform zugeführt wird. Etwaige Aussagen über den Erfolg einer Therapie oder Rezidive lassen sich nicht treffen.

Für Schleswig-Holstein ergibt sich bezüglich der durchgeführten Therapieoptionen im betrachteten Kollektiv folgendes Bild: Bei jungen Patienten mit gut differenziertem und lokal begrenzten Tumor ist eine Operation die Therapie der Wahl. Mit steigendem Differenzierungsgrad bzw. Tumorausdehnung wird je nach Alter des Patienten zunächst vermehrt operiert, bei älteren Patienten oder großen Tumoren nimmt die Hormontherapie hingegen den wichtigsten Therapiepfeiler ein, um unter palliativen Aspekten einen weiteren Progress der Erkrankung zu verhindern. Die primäre Strahlentherapie (perkutane Bestrahlung und Brachytherapie) bei einem Prostatakarzinom steht in Schleswig-Holstein hingegen in der zweiten Reihe der angewandten Therapieformen, findet sich allerdings stets als Kombinationsmöglichkeit mit den zuvor genannten Behandlungen wieder, vor allem bei fortschreitenden Erkrankungen.

Die Stellung der Radiotherapie verwundert jedoch. So ist diese, genau wie die radikale Prostatektomie, in den Leitlinien als primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Karzinom empfohlen (22), hat aber klinisch scheinbar keinen gleichwertigen Stellenwert. Es scheinen Vorbehalte vorzuliegen, die sich in den Leitlinien nicht wiederfinden.

Dabei ist zu bedenken, dass zwischen den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen bei Diagnose Prostatakarzinom, es aufgrund der unzureichenden Studienlage bisher nicht möglich ist, aus den einzelnen Optionen, die für den Patienten beste Wahl zu treffen. Relevante Endpunkte konnten noch nicht klar aufgezeigt werden und sind aktuell Gegenstand zahlreicher Studien. Problematisch ist der langsam progrediente Verlauf der Erkrankung, der etwaige Therapieunterschiede im Hinblick auf das Fortschreiten des Tumors und das Überleben des Patienten erst nach einigen Jahren bemerkbar macht. Zwar zeigen vorliegende retrospektive Analysen, dass die PSA-Rezidivfreiheit bei der Prostatektomie, der perkutanen Strahlentherapie und der Brachytherapie vergleichbar sind (u.a. Kupelian et. al. (68)), allerdings wird hier kritisiert, dass dieses Kriterium nicht das geeignete Werkzeug sei, einen Vergleich zwischen den einzelnen Behandlungsmöglichkeiten zu ziehen (49). Ein solches biochemisch rezidivfreies Überleben zwischen den einzelnen Behandlungsformen anhand des PSA-Wert-Verlaufs auszuwerten, sei unzulässig, da diese nach der jeweiligen Therapie unterschiedlich Verläufe aufweisen. Daher erscheine es, nach Meinung der Kritiker, unmöglich solche Vergleiche korrekt zu interpretieren und Schlussfolgerungen bezüglich einer Therapieempfehlung zu ziehen. Dennoch ist dieses Vorgehen weit verbreitet.

Eine der wenigen vorliegenden randomisierten kontrollierten Studien, die zwei Therapieformen vergleicht, stammt von Giberti et al. (39). Hier wird die radikale Prostatektomie der Brachytherapie, bei einem sehr kleinen Kollektiv (n=200), gegenübergestellt. Nach einem Follow-Up von 5 Jahren werden in beiden Studienarmen vergleichbare PSA-rezidivfreie Überlebensraten

berichtet. Der wesentliche Unterschied liege, nach Meinung der Autoren, nicht auf onkologischer Seite, sondern in den aufgetretenen Nebenwirkungen. So liegt postoperativ die Rate der Inkontinenz und der sexuellen Funktionsstörung deutlich höher als bei der Brachytherapie.
Solche Nebenwirkungen müssen demnach bei der Therapieauswahl bedacht werden, denn die Lebensqualität des Patienten (engl. Quality of life, kurz: Qol) wird dadurch maßgeblich beeinflusst. Sie unterscheidet sich scheinbar bei den Therapieformen und sollte als wesentlicher Einflussfaktor auf die Therapieentscheidung angesehen werden. Dabei spielen natürlich die persönlichen Bedürfnisse des Patienten eine große Rolle. So muss die Therapie nach den zu erwartenden Folgen auf jeden Patienten abgestimmt werden. Dem Faktor Lebensqualität kommt so eine besondere Bedeutung zu.
Studien haben ein solches krankheitsspezifisches Outcome in Bezug auf die Qol untersucht. Dabei werden für die Prostatektomie initial signifikant schlechtere Kontinenz- und Potenzraten als für die restlichen Optionen beschrieben, die externe Strahlentherapie weist eine erhöhte Darmtoxizität auf und nach einer Brachytherapie treten vermehrt Irritationen der Blasenfunktion auf (71, 91). Kobuke et. al. (60) beschreiben für die radikale Prostatektomie zunächst eine deutliche Einschränkung der Qol, wobei diese nach einem Monat, ohne Berücksichtigung der sexuellen Funktionsstörung, auf ihren Ausgangswert vor der Operation zurückkehrt. Besonders auffällig ist, dass die Angaben zur subjektiven körperlichen und geistigen Gesundheit, auch nach 12 Monaten, denen der Brachytherapie deutlich überlegen sind.
Gerade Letzteres könnte einen entscheidenden Einfluss auf die jeweilige Therapieentscheidung haben und erklären, wieso die radikale Prostatektomie der Strahlentherapie als Goldstandard vorgezogen wird.
Die weiteren Beobachtungen decken sich überwiegend mit den Vorgaben aus den Leitlinien.

Der zunächst ungewöhnlich erscheinende Einsatz der Hormontherapie bei jüngeren Männern bzw. einigen lokal begrenzten Tumoren lässt sich mit der Beobachtung erklären, dass eine alleinige Strahlentherapie bei Patienten mit hohem Risikoprofil (oben beschrieben) nicht zur Heilung führt. Die Kombination mit der Hormonablation verändert dies und stellt einen vom Alter unabhängigen kurativen Ansatz dar. Gleiches gilt für das Tumorstadium, wenn beispielsweise der Gleason-Score für ein höheres Risiko spricht.

Die Anwendung der Active Surveillance ist den Daten nur schwer zu entnehmen, da sie nicht als einzelne Therapieoption erfasst wurde. So kann nicht geklärt werden, ob die Angabe „keine Therapie erhalten“ stellvertretend für AS stehen soll oder ob ein solcher Tumor durch die Urologen erst bei der definitiven Therapie übermittelt wird.

Geht man in den vorliegenden Daten davon aus, dass diesem Prinzip vermehrt lokal begrenzte Tumoren von jüngeren Patienten zugeführt werden, finden sich für diese Kriterien in Schleswig-Holstein etwa 5% der Betroffenen ohne Therapie.
Der möglichen Gefahr der Überdiagnose und Übertherapie wird demnach keine Rechnung getragen, da noch 95% der Patienten mit vergleichbaren Kriterien einer Therapie zugeführt werden. Unter Vorbehalt lässt sich daraus schließen, dass die AS noch keine große Bedeutung zu haben scheint. Da jedoch weitere Angaben fehlen, lässt dies keine sichere Interpretation zu.

5.1.6 **Überleben**

Das absolute 5-Jahresüberleben im betrachteten Kollektiv liegt bei 76%. Publizierte Daten nach Mathers et. al. liefern eine 5-JÜR (1998-2007) von 78,2% (77) und sind somit gut vergleichbar.
Im internationalen Kontext werden jedoch oftmals relative Überlebensraten angegeben. Diese setzen das Überleben in Vergleich zur altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung. Die benötigten Daten liefert erstmals der Jahresbericht 2008 des Krebsregisters Schleswig-Holstein aus dem Jahr 2011. Basierend auf Daten von 1998 bis 2008 liefert die Berechnung eine relative 5-JÜR von 94% (65). Die günstigere relative Rate erklärt sich dadurch, dass Männer in höheren Altersgruppen erkranken, in denen das allgemeine Sterberisiko auch in der Allgemeinbevölkerung erhöht ist. Zum Vergleich können auch die Daten des Krebsregisters NRW hinzugezogen werden. Hier liegt die relative 5-JÜR (1992-2004) bei 83,5% (63). Etwaige Unterschiede sind am ehesten den verschiedenen Betrachtungszeiträumen zuzuordnen.
Die 5-JÜR sind in den westlichen Industrieländern seit Einführung der PSA-Testung stark gestiegen. So beschreibt das Krebsregister Saarland eine Verbesserung der relativen 5-JÜR von unter 70% (Mitte 1980er) auf über 90% in der heutigen Zeit (31). Gleiches findet sich in allen anderen Ländern, die Zugang zur PSA-Testung haben. Die beobachtete verlängerte Überlebenszeit kann dabei sicherlich in Zusammenhang mit der Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts angesehen werden. Zusätzlich haben sich in diesem Zeitraum die medizinische Versorgung und der Kenntnisstand der Erkrankung verbessert. Allerdings sollte bedacht werden, dass auch die Überdiagnose der Erkrankung zu einem verlängerten Überleben führen kann. Gerade solche Tumoren, die ohne PSA-Testung nie entdeckt worden wären, geschweige denn Symptome verursacht hätten, vergrößern das Kollektiv, ohne jedoch Einfluss auf das Überleben zu haben („Da werden Gesunde zu Krebspatienten gemacht“, Zitat Prof. Katalinic, Süddeutsche Zeitung, *Überleben als Frage der Geographie*, 17.07.2008).
Unter Berücksichtigung der zuvor beschriebenen 5-Jahresüberlebensraten lohnt ein Blick in die USA. Hier wird die männliche Bevölkerung landesweit auf Prostatakrebs gescreent. Die relative Überlebensrate aller betroffenen Männer nach 5 Jahren erreicht dabei knapp 99% (1996-2007)

(47) und liegt deutlich über den genannten Raten aus Deutschland. Trotz Karzinom sind viele dieser Männer symptomfrei und verbessern zweifelsfrei die Überlebensraten. Auch die Beobachtung, dass die Sterberate in den letzten Jahren nur dezent sank (siehe Kap. 5.2), unterstützt die Vermutung der Überdiagnose, da trotz verbessertem Überleben die Rate Verstorbener nicht oder nur geringfügig abnimmt.

Im Folgenden sollen jene Faktoren betrachtet werden, die möglicherweise das Überleben eines an Prostatakrebs erkrankten Mannes beeinflussen. Dabei hängt das Sterberisiko eines Erkrankten zunächst unmittelbar mit dem Alter zusammen. Sowohl die dargestellten Kaplan-Meier-Kurven, als auch die durchgeführte Ermittlung der OR für das Überleben bestätigen dies. Zu dieser Schlussfolgerung kommt auch die Forschung und ist daher gängige Lehrmeinung (22).
Gleiches gilt für fortgeschrittene Erkrankungen mit einem Lymphknotenbefall oder dem Auftreten von Fernmetastasen. Auch hier (siehe UICC IV) ist das Sterberisiko gegenüber weniger weit fortgeschrittenen Erkrankungen signifikant erhöht.

Für weitere potentielle Prognosefaktoren ergibt sich ein anderes Bild. So zeigt die Betrachtung des Überlebens von Tumoren nach TNM (unterteilt nach Altersgruppen) ein unerwartetes Resultat: Günstige Tumoren (T1) zeigten ein schlechteres absolutes Gesamtüberleben als weiter fortgeschrittene Tumoren (T2/3), sowohl für die absoluten 5-JÜR als auch die berechneten Odds Ratios, sowie in der multivariaten Analyse. In dieser bestätigt sich, statistisch signifikant, dass die Tumorkategorie T2 (sowie T3) im betrachteten Kollektiv ein geringeres Sterberisiko aufweist als T1. Weit fortgeschrittene Tumoren der Kategorie T4 zeigen hingegen wie erwartet schlechte Überlebensraten.
Der Blick in die aktuelle Studienlage liefert andere Ergebnisse. Die Daten in der Publikation von Brenner et. al. (11) zeigen zwar über alle Altersgruppen vergleichbare absolute 5-JÜR für T2 und T3, allerdings entsprechen die Resultate für T1 hier den prognostisch günstigen der Kategorie T2 (wobei auch hier ein besseres Überleben für T1 Patienten zu erwarten wäre).
Auch Mathers et. al. veröffentlichten Ergebnisse, basierend auf Daten des Krebsregisters Regensburg, die aufzeigen, dass das Überleben bei Betroffenen mit Tumoren der Klasse UICC 1 und 2 (demnach T1 und T2, N0 M0) hervorragend ist, sogar besser als jenes bei der gesunden Normalbevölkerung (77). Die absoluten Angaben zum Überleben (5-JÜR) liegen für diese Tumorkategorien gemeinsam (ohne Teilung in Altersgruppen) bei 90,2% und sind demnach keines Falls schlechter als prognostisch ungünstigere Tumoren. Auch das Krebsregister NRW berichtet, dass mit steigender T-Kategorie das Überleben abnimmt. Allerdings ist den Daten auch zu entnehmen, dass in den ersten 4 Jahren, das Überleben der als T1 eingestuften Tumoren

schlechter ist als jenes bei T2 und T3. Erst in den Folgejahren sortieren sich diese nach der zu erwartenden Prognose, wobei T1 und T2 eng beieinander liegen (28). Zwar erfolgt diese Analyse mittels relativer Überlebensraten, dennoch kann der beschriebene Trend durchaus zum Vergleich herangezogen werden.

In der TNM-Klassifikation lässt sich möglicherweise eine Erklärung für das unerwartet schlechte Überleben der T1-Gruppe finden. So werden Tumoren als T1c (Neueinführung dieser Kategorie in 1992 (113)) eingestuft, wenn bei begründetem Verdacht mittels Nadelbiopsie ein solch kleines, klinisch unauffälliges Karzinom diagnostiziert wird. T1a und b sind demgegenüber Zufallsbefunde im Rahmen von Operationen anderer Prostataerkrankungen, wie der benignen Prostatahyperplasie, und können nach einem solchem Eingriff als komplett reseziert angesehen werden.

Es verbleiben demnach die T1c-Tumoren, die den größten Anteil an der T1-Gruppe einnehmen. Solche mittels Bildgebung oder DRU nicht zu detektierenden Tumoren werden, wie bereits angeführt, in nur knapp 40% aller Fälle einer Operation und somit der Gewinnung eines kompletten Resektats zugeführt. Für die restlichen Tumoren ist nun anzunehmen, dass die Diagnose allein auf der Stanzbiopsie beruht und ein pathologischer Befund von ausreichend Gewebe fehlt. Unter Berücksichtigung der schon beschriebenen Diskrepanz zwischen Biopsie und der Begutachtung des Resektats nach RP hinsichtlich des Gleason-Scores, können aufgrund der fehlenden Nachklassifikation gefährliche Tumoren (mit schlechter Differenzierung) falsch positiv als T1 klassifiziert werden (61, 97).

Zwar ist die Entnahme von Stanzbiopsien nach einem festen Schema durch die Leitlinien festgelegt (22), allerdings wird die Anzahl der zu entnehmenden Gewebeproben erst in den neueren Leitlinien auf 10 – 12 festgelegt. Zuvor wurden oftmals weniger Proben (meist nur 6) gewonnen. Eichler et. al. zeigen, dass die vermehrte Probenzahl zu einer Steigerung der Prostatakarzinom-Entdeckung um 31% geführt hat (25). Es ist anzunehmen, dass eine solch gründliche Biopsie im betrachteten Zeitraum oftmals nicht vollzogen wurde und daher auch histologisch falsch klassifizierte Tumoren existieren. Aber auch mit der Gewinnung von 12 Proben werden, nach Meinung von nach Bolenz et. al., weiterhin signifikante Karzinome übersehen (7).

Die unterschiedlichen histologischen Einstufungen nach Biopsie und radikaler Prostatektomie können als Ursache für das unerwartet schlechte Überleben der T1-Gruppe angesehen werden.

Das histologische Grading bietet sich demgegenüber als Prognosefaktor an und unterstreicht, wie wichtig eine korrekte Einstufung des Tumors ist. Das Grading bzw. der Gleason-Score stellt den zentralen Faktor für die Gefahr eines möglichen Progress der Erkrankung und der Therapieentscheidung dar. Mit einem Gleason-Score >6 (entspricht G3/4 oder WHO Grad III) verschlechtert sich die Prognose dabei enorm. Auffällig ist, dass im anglo-amerikanischen Raum

der Einstufung als Gleason 7 eine besondere Rolle zukommt und daher als eigene Gruppe aufgeführt wird. Dieses große Kollektiv ist dabei prognostisch besonders bedeutungsvoll, da es sich bezüglich des Überlebens deutlich von den darunterliegenden Scores abhebt. Während ein Score <7 mit einem geringen Fortschreiten der Erkrankung einhergeht und keinen nennenswerten Einfluss auf die jeweilige Lebenserwartung des Betroffenen ausübt, verschlechtert sich die Prognose ab diesem Differenzierungsgrad. Zu den folgenden Scores (Gleason 8-10) erfolgt dann ein weiterer Sprung mit weiter eingeschränkter Prognose (73).

Wie schon erwähnt, liegt dem vorliegenden Datensatz keine Angabe zum Gleason-Score vor. Allerdings lässt sich gemäß der beschriebenen Zuordnung zwischen Grading und Gleason-Score ein Vergleich ziehen. Dabei findet man in den beschriebenen Daten eine Bestätigung der gegenwärtigen Lehrmeinung, wonach der Differenzierungsgrad großen Einfluss auf die Prognose der betroffenen Männer ausübt. Dabei liegen die absoluten 5-JÜR für G1 und G2 mit steigender nach Altersgruppe um 92%, 85% und 63% und zeigen vergleichbare Sterberisiken (OR 1,08). Dies entspricht Tumoren mit einem Gleason-Score ≤6. G3 und G4 (Gleason ≥7) gehen hingegen mit deutlich erhöhtem Sterberisiko und deutlich erniedrigten absoluten 5-JÜR einher. Etwaige Einflüsse anderer Faktoren konnten dabei durch die multivariate Analyse ausgeschlossen werden. Dabei scheint sich die besondere Bedeutung des Gleason 7 zu bestätigen, repräsentiert dieser doch die Grenze zwischen G2 und G3 Tumoren. Darunter ist die Prognose verbessert, darüber deutlich verschlechtert. Eine Analyse des Krebsregisters Nordrhein-Westfalen bestätigt, dass Betroffene mit gut differenzierten Tumoren ohne nennenswerte Einschränkung der jeweiligen Lebenserwartung bezogen auf die Gesamtbevölkerung rechnen müssen. Demgegenüber wird aufgezeigt, dass diese mit steigendem Grading abnimmt (28).

Für das gebildete UICC Stadium ergibt sich ein schwer zu vergleichendes Bild, da hier die optimierten Daten verwendet wurden, bei denen unvollständige Angaben zu N und M als negativ angesehen werden. Interessanterweise liegen die Überlebensraten, bei zusammengefassten Kategorien UICC I und II, auf ähnlichem Niveau zu UICC III. Auch in der schon mehrfach erwähnten Arbeit von Mathers et. al. (77) liegen UICC I-III auf einem vergleichbaren Level. Daraus lässt sich schließen, dass bei ausbleibender Metastasierung die Tumorgröße von zweitrangiger Bedeutung für die Prognose wäre.

Allerdings müssen diese Daten mit Vorsicht betrachtet werden. Die bereits erwähnten erhöhten Sterberisiken für N(x) und M(x) in der durchgeführten uni- und multivariaten Analyse sprechen dafür, dass diese nicht vorliegenden Angaben nicht ohne weiteres als N0 oder M0 anzusehen sind. Zwar zeigen beide Gruppen in der multivariaten Analyse niedrigere Werte als bei der univariaten Betrachtung, dennoch ergibt sich ein signifikanter Unterschied für das Sterberisiko im Hinblick auf

die organbegrenzten Tumoren mit N0 bzw. M0. Unter diesem Aspekt muss kritisch hinterfragt werden, ob die oben erwähnte leitliniengerechte Vorgehensweise bei lokal begrenzten Tumoren bezüglich Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung teils auf Abklärung zu verzichten sinnvoll erscheint, wenn die dadurch entstehende Gruppe der unbestimmten Angaben ein erhöhtes Sterberisiko aufzeigt.

Für die einzelnen Therapieoptionen zeigt sich, dass hier wichtige Einflüsse durch das jeweilige Alter, die Tumorausdehnung oder das Grading auf das Sterberisiko bestehen. Die starken Veränderungen, die sich aus uni- und multivariater Analyse, besonders für die Operation und die Hormontherapie, ergeben, zeigen dies auf. Allgemeine Aussagen zur Therapie sind so unzulässig und daher sollte die Therapieentscheidung stets individuell getroffen werden.

5.2 **Vergleich von Inzidenz und Mortalität im nationalen und internationalen Kontext**

Die Zahl jährlich neu aufgetretener Krebserkrankungen der Prostata ist in Schleswig-Holstein, wie oben beschrieben, steigend. Besonders bis 2003 ist dieser Zuwachs der Inzidenz besonders deutlich, anschließend stabilisieren sich die Raten in einem Bereich um 125,0 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (ASR). Die ermittelte stadienspezifische Inzidenz zeigt, dass der Anstieg vor allem die günstigen Kategorien T1 und T2 betrifft, wobei bis 2003 auch T3 angestiegen war. Die Sterberate fällt hingegen leicht ab. Gleiches gilt für das gesamte Bundesgebiet, wobei die Raten wie beschrieben auf unterschiedlich hohem Niveau liegen.

Der beobachtete Anstieg der Inzidenz bei gering veränderter Mortalität könnte erneut auf die PSA-Diagnostik zurückzuführen sein. Dies wird noch deutlicher, wenn man den Betrachtungszeitraum bis auf 1970 ausweitet. Zieht man hierfür Daten des Krebsregisters Saarland und des ehemaligen nationalen Krebsregisters der DDR (99) hinzu, so fällt auf, dass die Inzidenz von 1970 bis 1990 nur in geringem Ausmaß angestiegen ist. Gegen Ende der 1980er wurde in Deutschland der Test zur Bestimmung des PSA eingeführt, wodurch ab 1990 die Inzidenz anstieg und schließlich in den beschriebenen Daten gipfelt.

Der Zusammenhang zwischen der Ermittlung des PSA-Werts, dem Anstieg der Fallzahlen und der Inzidenz des Prostatakarzinoms scheint daher unstrittig. Der erkennbare Gipfel im Jahr 2003 dürfte auf die hohe Nutzung dieser Diagnostik bei den in dieser Zeit untersuchten Männern zurückzuführen sein. Die darauf folgende Senke spricht für eine Durchuntersuchung jener Gruppe. Hier fehlen nun die eigentlich zu erwartenden Neuerkrankungen, da sie schon früher entdeckt worden sind (102). Allerdings verbleiben die Werte auch nach dem Maximum auf einem höheren Niveau als zuvor.

Im Saarland ließ sich der Einfluss des PSA-Screenings besonders deutlich erkennen. Im Rahmen einer Kampagne wurde dort Männern eine kostenlose Bestimmung des PSA-Werts angeboten. Dies führte bis 2003 zu einem Inzidenzanstieg, wobei die Werte nach dem Ende der Aktion (und somit wahrscheinlich auch abnehmender Anzahl an PSA-Tests) rückläufig waren (31). Zwar zeigt sich deutschlandweit ein ähnlicher Verlauf, jedoch erlaubt die Aktion im Saarland eine klare Verbindung zur PSA-Diagnostik herzustellen, was in Deutschland aufgrund fehlender Angaben zur PSA-Diagnostik sonst nur schwer möglich ist. Die PSA-Diagnostik wird sonst als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) von den Ärzten selbst angeboten. Transparente Daten oder Zahlen über die Häufigkeit der Anwendung von PSA existieren, wenig überraschend, für das deutsche Gesundheitswesen nicht.

Allerdings deckt sich die Beobachtung zum Inzidenzanstieg mit Daten aus den USA, die im Rahmen des SEER-Programms vom National Cancer Institute erhoben worden sind (116). Mit der Zulassung der PSA-Diagnostik im Jahre 1986 stieg die Inzidenz rasant an und erreichte 1992 ihren absoluten Höhepunkt. Daraufhin trat eine Senke ein und die Werte stabilisierten sich in den folgenden Jahren mit geringeren Schwankungen (Betrachtung bis 2007) auf einem Niveau über jenem der Vor-PSA-Ära. Der ähnliche Verlauf in den USA legt den Zusammenhang zur PSA-Diagnostik nahe, gerade mit dem Wissen, dass in den Vereinigten Staaten seit den frühen 1990ern ein PSA-Screening durchgeführt wird.

Dieses Vorgehen wurde weltweit stark hinterfragt und diskutiert, da der Test die Kriterien eines optimalen Screening-Verfahrens nicht erfüllt. So ist die Ermittlung des PSA-Werts zwar leicht durchführbar und minimal invasiv, allerdings fehlen die nötigen Ergebnisse, wie eine signifikante Senkung der Mortalitätsrate in der gescreenten Bevölkerung. Sollte dies nicht erreicht werden, muss folglich der Sinn hinterfragt werden.

Die ersten Daten der PLCO-Studie aus den USA (3) sowie der europäischen ERSPC-Studie (105) aus 2009 zeigen, dass eine solche Senkung der Sterblichkeit nicht überzeugend erreicht wurde. Diese zwei großen randomisiert kontrollierten Studien lieferten bisher vorläufige, intensiv diskutierte Ergebnisse (Follow-Up noch nicht erreicht) und zeigten eine sehr geringe bis keine Senkung des individuellen Risikos für einen Mann am Prostatakarzinom zu versterben, obwohl er an einem PSA-Screening teilgenommen hat (3, 24, 105). In der ERSPC-Studie wurde dabei zwar eine Senkung der Prostatakarzinommortalität um 20% für die PSA-Screening-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen (nach 13 Jahren), allerdings entspricht dies rechnerisch lediglich einer Senkung des individuellen Risikos für einen Mann am Prostatakarzinom zu versterben von etwa 3% (ohne PSA-Screening) auf 2,4% (mit PSA-Screening). Die Ergebnisse der PLCO-Studie zeigten keine Mortalitätssenkung durch das PSA-Screening. Abschließende Ergebnisse stehen allerdings noch aus und müssen abgewartet werden. Bei weiteren Analysen sollte berücksichtigt

werden, dass in den Kontrollgruppen ein relevanter Anteil der Patienten opportunistisch PSA-Test genutzt hat. Gegebenenfalls ist der Mortalitätsunterschied zwischen Screeninggruppe und Kontrollgruppe größer als angenommen.

Die dezente Senkung der Mortalität in den vorliegenden Daten muss daher ebenfalls genauer betrachtet werden. Für Schleswig-Holstein ergibt sich eine Senkung der altersstandardisierten Mortalität von 1999 bis 2007 bei gleichbleibenden Fallzahlen. Die Daten von Gesamtdeutschland zeigen sogar steigende Fallzahlen (bei einem Rückgang der altersstandardisierten Mortalität von 17,6% zwischen 2000 und 2008). Dies ist ohne Zweifel auf den demographischen Wandel der deutschen Bevölkerung zurückzuführen. Die Zunahme der Zahl älterer Männer in der Bevölkerung führt zweifelsfrei auch zu einer Zunahme der Zahl der am Prostatakrebs Verstorbenen. Der Zusammenhang zwischen Alter und Prostatakrebs wurde bereits aufgezeigt. Hingegen ist das Sterberisiko gesunken.
Das Problem ist hierbei nun die Frage, ob die Mortalitätsrate nun wirklich fällt oder ob lediglich solche Karzinome vermehrt entdeckt werden, die keine oder nur eine geringe klinische Relevanz aufweisen. Die zuvor beschriebene vermehrte Entdeckung der prognostisch günstigen Tumoren (15) spricht eher für letzteres. Durch verbesserte Therapieoptionen und den daraus folgenden steigenden Heilungschancen hat dies sicherlich einen positiven Einfluss auf das Risiko an der Erkrankung zu versterben. Zusätzlich muss auf die Bedeutung der abnehmenden Anzahl der metastasierten Fälle eingegangen werden. In Schleswig-Holstein nimmt dieser Anteil über die Jahre ab. Unter der Annahme, dass diese Betroffenen aufgrund fehlender Therapieoptionen früher versterben, würde eine Reduzierung dieses Anteils auch eine Abnahme der Mortalität mit sich bringen. Daten einer Studie aus Österreich gehen mit dieser Einschätzung einher (5). Seit 1993 haben Männer in Tirol die Möglichkeit einer kostenlosen PSA-Wert Bestimmung. Auch hier führte dies zu einer Abnahme der Mortalität gegenüber dem Rest des Landes. Die Autoren führen dies vor allem auf das Downstaging der gefundenen Tumoren (vermehrt organbegrenzte Tumoren, Abnahme der Fälle mit Fernmetastasierung) und die verbesserten Therapieoptionen zurück.

Die unterschiedlich hohen Neuerkrankungsraten in den einzelnen Landkreisen Schleswig-Holsteins lassen sich nur schwer interpretieren. Da die Höhe der Inzidenz sicher mit der PSA-Diagnostik zusammenhängt, könnte eine unterschiedliche Handhabung bzw. Einsatz dieser Diagnostik als Ursache für die Unterschiede herangezogen werden. Allerdings ist es, wie bereits erwähnt, nicht möglich, die benötigten Daten zu erhalten, da die PSA-Diagnostik als IGeL-Leistung nicht transparent erhoben wird.

Die unterschiedlichen Daten für die Inzidenz in den einzelnen Bundesländern lassen sich ähnlich schwer erklären. Da die Ätiologie des Prostatakarzinoms nicht einfach auf einen Faktor reduziert werden kann und größtenteils noch unklar ist, lassen sich Faktoren für die beobachteten Unterschiede innerhalb Deutschlands nur schwer nachweisen. Möglicherweise existieren auch hier starke regionale Unterschiede bei der opportunistischen Anwendung des PSA-Tests.

International ist eine Einordnung der vorliegenden Daten hingegen möglich. So fällt auf, dass Deutschland in Europa nicht mehr zur Spitzengruppe, wie noch in 2002 (51), gehört. Im europäischen Vergleich (52) liegen die höchsten altersstandardisierten Neuerkrankungsraten (Weltstandard) in Irland (126,3), Frankreich (118,3) und Island (112,1), dicht gefolgt von den skandinavischen Ländern. Mit 82,7 Fällen pro 100.000 liegt die Bundesrepublik im vorderen Mittelfeld. Die neueren EU-Mitglieder Rumänien und Bulgarien haben hingegen sehr niedrige Raten. Ganz allgemein lässt sich in Europa ein Nord-Süd, sowie ein West-Ost Gefälle erkennen.
Basierend auf den Daten des IARC im Rahmen des GLOBOCAN-Programms (52) ergibt sich in der weltweiten Betrachtung ein noch deutlicheres Bild. 75% der verzeichneten Prostatakarzinome fallen hier auf die Industriestaaten, wobei die höchsten Inzidenzraten in Australien (inklusive Neuseeland; ASR 104,2 Weltstandard), den europäischen Ländern (ASR wie zuvor beschrieben) sowie Nordamerika (Kanada 101, USA 84) vorliegen. Deutschland selbst ist hier mit einer altersstandardisierten Rate von 82,7 integriert.
Die geringste Inzidenz weltweit findet sich auf dem asiatischen Kontinent. So wird weder in China, Afghanistan, Indien, Vietnam und anderen Ländern dieser Region eine Inzidenz größer 5 pro 100.000 erreicht. Abbildung 1 veranschaulicht dies.
Auch hier wird die Ursache eng mit dem Einsatz der PSA-Diagnostik und der Durchführung einer Prostatabiopsie bei bestehendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom zusammenhängen. Gerade in den westlichen Industrienationen ist dies weit verbreitet. Aber auch in Südafrika und in der Karibik (bes. Puerto Rico) sind die Inzidenzraten ziemlich hoch. Neben der guten medizinischen Versorgung in diesen Ländern, deckt sich dies auch mit der Tatsache, dass es in der schwarzen Bevölkerung häufiger zu der Erkrankung kommt als bei Männern mit weißer Hautfarbe. Dies ist auch eine mögliche Erklärung dafür, dass es in Afrika höhere Inzidenzraten (auf niedrigem Level) gibt als in Asien, trotz oftmals schlechterem Zugang zu medizinischer Versorgung. Wie in der Einleitung erwähnt, könnte auch die Ernährung einen entscheidenden Einflussfaktor darstellen. Bewiesen ist hierfür jedoch noch nichts. Interessanterweise nimmt die Inzidenz, auf niedrigem Niveau, auch im asiatischen Raum zu (98, 107). Ob dies jedoch an einer verbesserten medizinischen Versorgung, der fortschreitenden Globalisierung oder einer veränderten

Ernährungsweise liegt, lässt sich zu diesem Zeitpunkt nicht sagen. Daher sollten weitere Forschungen vorangetrieben werden.

Die Mortalität erfährt in der Welt keine so großen Schwankungen wie die Inzidenz. Der PSA Test hat also einen größeren Einfluss auf die Inzidenz als auf die Mortalität. Der asiatische Raum nimmt auch bezüglich der Sterblichkeit die letzten Plätze ein. Demgegenüber sind die Mortalitätsraten besonders in den Ländern mit vermehrt schwarzer Bevölkerung am höchsten. So liegt die Sterblichkeitsrate in der Karibik, in Zentral- und im südlichen Teil Afrikas deutlich über dem Durchschnitt. Dies bestätigt, dass Männer mit schwarzer Hautfarbe zur Hochrisikogruppe des Prostatakarzinoms gehören.
Allerdings lassen sich auch in den skandinavischen und baltischen Ländern deutlich erhöhte Mortalitätsraten beobachten, wobei hierzu noch keine Studie Erklärungen liefern konnte.

5.3 **Möglicher Einfluss der PSA-Wert-Bestimmung auf die epidemiologischen Daten**

Zusammenfassend muss für die vorliegenden epidemiologischen Daten ein deutlicher Einfluss der PSA-Diagnostik angenommen werden. Zur Übersicht und zur Beantwortung der eingangs gestellten Fragestellungen sollen die wesentlichen Faktoren im Folgenden nochmals aufgeführt werden:

In der derzeitigen PSA-Ära wird das Prostatakarzinom vermehrt entdeckt.
Wie die Daten für die Neuerkrankungsrate und die Angaben zu den Fallzahlen zeigen, tritt das Prostatakarzinom in der heutigen Zeit vermehrt auf. Dies kann man sowohl in Schleswig-Holstein und der gesamten Bundesrepublik erkennen, gilt aber für jedes Land weltweit mit ausreichender medizinischer Versorgung.
Wie gezeigt, liegt die Vermutung nahe, dass in Ländern, in denen der PSA-Wert bestimmt wird, vermehrt Prostatakarzinome detektiert werden.
Draisma et. al. schätzen, dass 50% aller entdeckten Karzinome der schon vorgestellten ERSPC-Studie ohne PSA-Testung nicht entdeckt worden wären. Mit steigendem Alter nimmt dieser Anteil sogar weiter zu (23). Hierbei muss angemerkt werden, dass eine Vielzahl dieser Karzinome klinisch stumm verlaufen wären und dem Betroffenen, vor allem bei bereits fortgeschrittenem Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, keine Probleme gemacht hätten.
Ohne PSA-Test würden diese Erkrankungen also nicht entdeckt werden und hätten klinisch womöglich keine Relevanz. Da die Literatur klinisch insignifikante Tumoren allerdings nicht klar definieren kann, fällt es schwer, Tumore nun auch als solche zu betrachten. Zwar existieren verschiedene Definitionen (u.a. kleines Volumen, niedriger Gleason-Score) mit dem Ziel, eine

Übertherapie des Karzinoms zu verhindern, allerdings sind diese uneinheitlich und schwammig. Eine ausreichende Sicherheit, einem gefundenen Karzinom die von ihm ausgehende Gefahr abzusprechen, liefert bisher keines dieser Instrumente (41).

Das Prostatakarzinom wird durch die Diagnostik frühzeitiger entdeckt.

Dies gilt weltweit sowohl für das Alter der Patienten als auch für den Progress der Krebserkrankung selbst. Die Daten zeigen klar: das mittlere Erkrankungsalter ist im Zeitalter der PSA-Diagnostik gesunken. Gleichzeitig sind die entdeckten Tumoren seit der Einführung der Diagnostik vermehrt den prognostisch günstigen Stadien (Stadienmigration) zugeordnet.

Das jüngere Diagnosealter und der günstige Wandel der Tumorstadien wirken sich natürlich positiv auf die Heilbarkeit aus und haben so einen Einfluss auf die Sterblichkeit der Erkrankung, wobei die mögliche Überdiagnose und Übertherapie bei abnehmender Lebensqualität stets bedacht werden sollte.

Mögliche Einflüsse auf die Mortalität des Prostatakarzinoms durch die Diagnostik sind zweifelhaft.

Trotz bundesweit steigender Zahlen an Prostatakrebs verstorbenen Männern, nimmt die altersstandardisierte Mortalität über die Jahre leicht ab. Passend dazu lieferte die ERSPC-Studie Ergebnisse, die eine Senkung der Prostatakrebsmortalität um 20% für die Screeninggruppe gegenüber der Kontrollgruppe aufzeigen (105). Allerdings entspricht dies lediglich einer individuellen Risikoreduktion von etwa 3% auf 2,4%. 1410 Männer mussten gescreent werden, um einen Todesfall zu verhindern. Die PLCO-Studie lieferte sogar Ergebnisse, die keine Senkung der Mortalität nachweisen konnte. Auch die Tatsache, dass die Abnahme der Mortalität ziemlich klein ausfällt, wenn man bedenkt, wie viele Karzinome in derselben Zeit entdeckt und behandelt worden sind, erlaubt Zweifel am Einfluss der Diagnostik auf die Mortalität.

Die größer werdende Lücke zwischen Inzidenz- und Mortalitätsrate weist auch auf ein weiteres Problem hin: die Überdiagnose der Erkrankung. Die Zahl an Karzinomen, die als harmlos angesehen werden können, hat durch die Diagnostik zugenommen und großen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen.

Eine Senkung der Sterblichkeit durch ein PSA-Screening kann nach derzeitiger Studienlage keineswegs überzeugend nachgewiesen werden. Daher sollten mögliche Einflüsse durch Therapie, Stadienmigration und die abnehmende Zahl der Fernmetastasierung als Ursache für die Senkung der Mortalität bedacht werden. Es ist möglich, dass diese Punkte entscheidend auf die Heilungschancen der Erkrankung einwirken und das Sterberisiko senken.

Endgültige Aussagen sind bei nicht abgeschlossener Studienlage jedoch nicht möglich. Daher Bedarf die Klärung dieser Frage weitere Forschung.

6 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung deutscher Männer. Zwar hat es durch seinen oftmals langsamen Verlauf im Gegensatz zu anderen Entitäten eine vergleichbar gute Prognose, dennoch stellt es die dritthäufigste Todesursache aller Krebssterbefällen dar.

Über das Prostatakarzinom wurde in den letzten Jahren in Wissenschaft und Öffentlichkeit viel diskutiert, da mit der Einführung der PSA-Diagnostik ein durchaus strittiges Instrument zur Verfügung steht, dessen Einsatz weltweit zu unterschiedlichen Standpunkten geführt hat. Besonders die Durchführung eines PSA-gestützten Screenings zur Erkennung der Tumoren, wie in den USA üblich, wurde aufgrund der Entdeckung von vielen klinisch irrelevanten Karzinomen hinterfragt.

Mit der Gründung des epidemiologischen Krebsregisters im Jahr 1998 in Schleswig-Holstein konnte in dieser Arbeit erstmals eine Analyse und Auswertung zur Epidemiologie des Prostatakarzinoms über einen längeren Zeitraum (von 1999 bis 2007) durchgeführt wurde. Die dazu benötigen Daten lieferten das Krebsregister Schleswig-Holstein, die Gesundheitsämter und das statistische Bundesamt. Die Ergebnisse wurden vor dem Hintergrund nationaler und internationaler Literatur diskutiert und mit Daten anderer deutscher Krebsregister (z.B. Nordrhein-Westfalen und Saarland) und dem Krebs-Atlas der GEKID verglichen.

Das Prostatakarzinom wurde in Schleswig-Holstein in den letzten Jahren vermehrt diagnostiziert. Dabei stieg die Inzidenz bis 2003 mit 121,3 Fällen pro 100.000 Einwohner stetig an, um in den folgenden Jahren wieder zu fallen (2007: 117,3 Fälle pro 100.000). Histologisch handelt es sich bei diesen Erkrankungen fast ausschließlich um Adenokarzinome. Die Erstdiagnose erfolgt mehrheitlich im lokal begrenzten Stadium, wobei es hier im zeitlichen Verlauf eine Migration zu prognostisch günstigeren Tumoren gegeben hat. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren. Entscheidende Einflussfaktoren auf die Prognose sind dabei das Alter des Betroffenen und die Differenzierung des Tumors. Neben den oftmals langsam progredienten Tumoren gibt es jedoch auch wenige aggressive Tumoren, die bereits früher auftreten können und stets bedacht werden sollte. Goldstandard in der Therapie ist die radikale Prostataektomie, die neben der Beseitigung des Tumors langfristig auch mit einer besseren Lebensqualität einherzugehen scheint als bei anderen Therapieformen.

Es liegt nahe, dass sich die beobachteten Veränderungen der epidemiologischen Daten auf den Einsatz der PSA-Diagnostik zurückführen lassen, mit dem zuverlässig (bei schlechter Spezifität) Prostatakrebs entdeckt werden kann. Allerdings sollte stets bedacht werden, dass durch diesen Test möglicherweise auch klinisch irrelevante Karzinome entdeckt werden. Aus einer solchen Überdiagnose resultiert folglich auch eine invasive (Über-)Therapie, die zwar den Tumor beseitigen kann, die allerdings mit den verursachten Nebenwirkungen massiv auf die Lebensqualität der betroffenen Männer einwirkt. Die Feststellung, dass ein Screening in dieser Form zur relevanter Überdiagnose und Überbehandlung des Prostatakarzinoms führt, erscheint daher zulässig. Solange kein Instrument vorliegt, welches die wirklich bösartig verlaufenden Tumoren sicher aufspürt, sollte die Sinnhaftigkeit eines bevölkerungsweiten Screenings mit dem PSA-Test hinterfragt werden. Der PSA-Wert hat aber als Tumormarker in der klinischen Situation einen hohen Stellenwert und sollte stets hinzugezogen werden.
Abwartende Konzepte, wie die Active Surveillance, sollten gerade bei einer immer älter werdenden Bevölkerung und somit dem vermehrten Auftreten von Prostatakarzinomen im höheren Alter in Betracht gezogen werden. Ein invasives Eingreifen wird dann erst bei einem Progress der Erkrankung erforderlich, ohne die Prognose insgesamt wesentlich zu verschlechtern.

Die Ergebnisse der Arbeit betonen den großen Stellenwert des Prostatakarzinoms für die Bevölkerungsmedizin und Versorgungsforschung. Sie bilden die Grundlage weitergehender Forschungsprojekte. Insbesondere die längerfristigen Auswirkungen der andauernden opportunistischen Anwendung des PSA-Tests auf die stadienspezifische Inzidenzen, Überdiagnose und Übertherapie aber auch Lebensqualität sollte weiter untersucht werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H: *Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature*. J Urol (171): 2122-2127; 2004

2. Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, Fujimoto H, Maeda O, Usami M, Hirano D, Takimoto Y, Kamoto T, Ogawa O, Sumiyoshi Y, Shimazaki J, Kakizoe T: *A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months*. Jpn J Clin Oncol (36): 789-793; 2006

3. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD: *Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial*. N Engl J Med (360): 1310-1319; 2009

4. Andriole GL, Levin DL, Crawford ED, Gelmann EP, Pinsky PF, Chia D, Kramer BS, Reding D, Church TR, Grubb RL, Izmirlian G, Ragard LR, Clapp JD, Prorok PC, Gohagan JK: *Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screening round of a randomized trial*. J Natl Cancer Inst (97): 433-438; 2005

5. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schonitzer D, Severi G, Robertson C, Boyle P: *Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria*. Urology (58): 417-424; 2001

6. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE: *Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer*. N Engl J Med (352): 1977-1984; 2005

7. Bolenz C, Gierth M, Grobholz R, Kopke T, Semjonow A, Weiss C, Alken P, Michel MS, Trojan L: *Clinical staging error in prostate cancer: localization and relevance of undetected tumour areas*. BJU Int (103): 1184-1189; 2009

8. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, Gez E, Kil P, Akdas A, Soete G, Kariakine O, van der Steen-Banasik EM, Musat E, Pierart M, Mauer ME, Collette L: *Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer*. N Engl J Med (360): 2516-2527; 2009

9. Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A: *Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis*. Diabetologia (47): 1071-1078; 2004

10. Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A: *Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review*. Eur Urol (54): 1270-1286; 2008

11. Brenner H, Arndt V: *Long-term survival rates of patients with prostate cancer in the prostate-specific antigen screening era: population-based estimates for the year 2000 by period analysis*. J Clin Oncol (23): 441-447; 2005

12. Bundesministerium fur Gesundheit und Soziale Sicherung: *Gesetzliche Krankenversicherung: Abrechnungs- und Leistungsfalle ambulanter Behandlung 2007*. 2009 Zu finden unter: http://www.bmg.bund.de/nn_1168278/SharedDocs/Downloads/DE/Statistiken/Gesetzliche-Krankenversicherung/Geschaeftsergebnisse/leistungsfaelle__2006,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/leistungsfaelle_2006.pdf (letzter Zugriff am 05.02.2012)

13. Burford D, Kirby M, Austoker J: *NHS Cancer Screening Programmes.Prostate Cancer Risk Management Programme information for primary care; PSA testing in asymptomatic men*. 2010

14. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC: *Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease*. JAMA (267): 2215-2220; 1992

15. Catalona WJ: *Treatment strategies for prostate cancer*. JAMA (270): 1691; author reply 1693; 1993

16. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, 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): 1283-1290; 1994

17. Chiang IN, Chang SJ, Pu YS, Huang KH, Yu HJ, Huang CY: *Major complications and associated risk factors of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a retrospective study of 1875 cases in taiwan*. J Formos Med Assoc (106): 929-934; 2007

18. Crippa A, Srougi M, Dall'Oglio MF, Antunes AA, Leite KR, Nesrallah LJ, Ortiz V: *A new nomogram to predict pathologic outcome following radical prostatectomy*. Int Braz J Urol (32): 155-164; 2006

19. D'Amico AV, Renshaw AA, Schultz D, Rocha S, Richie JP: *The impact of the biopsy Gleason score on PSA outcome for prostate cancer patients with PSA < or = 10 ng/ml and T1c,2a: implications for patient selection for prostate-only therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys (45): 847-851; 1999

20. Dennis LK, Dawson DV: *Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer*. Epidemiology (13): 72-79; 2002

21. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC: *Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer*. Urology (60): 78-83; 2002

22. Deutsche Gesellschaft für Urologen: *S3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologen: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. 2009 Zu finden unter: http://leitlinien.net/ (letzter Zugriff am 11.09.2010)

23. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruijsen IW, Damhuis RA, Schroder FH, de Koning HJ: *Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*. J Natl Cancer Inst (95): 868-878; 2003

24. Eckersberger E, Finkelstein J, Sadri H, Margreiter M, Taneja SS, Lepor H, Djavan B: *Screening for Prostate Cancer: A Review of the ERSPC and PLCO Trials*. Rev Urol (11): 127-133; 2009

25. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J: *Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review*. J Urol (175): 1605-1612; 2006

26. Ellinger S, Ellinger J, Muller SC, Stehle P: *[Tomatoes and lycopene in prevention and therapy--is there an evidence for prostate diseases?]*. Aktuelle Urol (40): 37-43; 2009

27. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen: *Krebs in Niedersachsen 2005*. 2008

28. Epidemiologisches Krebsregister NRW: *Schwerpunktbericht 1: Prostatakrebs. Ergebnisse aus dem Regierungsbezirk Münster 1992-2003*. 2006

29. Epidemiologisches Krebsregister NRW: Regierungsbezirk Münster: *Interaktive Datenbankabfrage*. Zu finden unter: http://www.krebsregister.nrw.de/index.php?id=114&no_cache=1 (letzter Zugriff am 10.04.2011)

30. Epidemiologisches Krebsregister Saarland: *Interaktive Datenbank*. Zu finden unter: http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html (letzter Zugriff am 10.04.2011)

31. Epidemiologisches Krebsregister Saarland: *Krebs im Saarland. Atlas der Inzidenz und Mortalität von 1997 bis 2006* 133-140; 2008

32. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC: *Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up*. Am J Surg Pathol (20): 286-292; 1996

33. Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F: *The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev (13): 340-345; 2004

34. Fabbri A, Caprio M, Aversa A: *Pathology of erection*. J Endocrinol Invest (26): 87-90; 2003

35. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin B, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen,: *Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005-2006 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters - Jahresbericht* -. 2009 Zu finden unter: http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/jahresberichte/jb2005_2006.pdf?start&ts=1268743082&file=jb2005_2006.pdf (letzter Zugriff am 08.08.2011)

36. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID): *Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität*. Zu finden unter: http://www.gekid.de/ (letzter Zugriff am 05.06.2011)

37. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID): *Der interaktive Krebs-Atlas der GEKID. Methodische Hinweise*. 2010 Zu finden unter: http://www.gekid.de/ (letzter Zugriff am 07.08.2011)

38. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland und das RKI: *Krebs in Deutschland 2005/2006 - Häufigkeiten und Trends.*2010.

39. Giberti C, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E: *Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study*. World J Urol (27): 607-612; 2009

40. Gleason DF, Mellinger GT: *Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging*. J Urol (111): 58-64; 1974

41. Harnden P, Naylor B, Shelley MD, Clements H, Coles B, Mason MD: *The clinical management of patients with a small volume of prostatic cancer on biopsy: what are the risks of progression? A systematic review and meta-analysis*. Cancer (112): 971-981; 2008

42. Harris R, Lohr KN: *Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med (137): 917-929; 2002

43. Hebert JR, Hurley TG, Olendzki BC, Teas J, Ma Y, Hampl JS: *Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study*. J Natl Cancer Inst (90): 1637-1647; 1998

44. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F: *EAU guidelines on prostate cancer*. Eur Urol (53): 68-80; 2008

45. Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC: *The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis*. Fam Pract (16): 621-626; 1999

46. Horwich A, Parker C, Kataja V: *Prostate cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol (20 Suppl 4): 76-78; 2009

47. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W: *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute.* Bethesda, MD.2011 Zu finden unter: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/ (Letzter Zugriff am 09.06.2011)

48. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T: *Screening for prostate cancer*. Cochrane Database Syst Rev (3): CD004720; 2006

49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: *Rapid Report: Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom - Update* 2010 Zu finden unter: https://www.iqwig.de/download/N10-01_Rapid_Report_Brachytherapie_beim_Prostatakarzinom.pdf (letzter Zugriff am 11.05.2011)

50. International Agency for Research on Cancer: *Cancer Registration: Principals and Methods.* 95; 1991

51. International Agency for Research on Cancer: *The GLOBOCAN 2002 Database.* 2006 Zu finden unter: http://www-dep.iarc.fr/ (zuletzt zugegriffen am 19.04.2011)

52. International Agency for Research on Cancer: *Globocan 2008 - Cancer Fact Sheet: Prostate Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008 - Summary*. 2010 Zu finden unter: http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/prostate.asp (zuletzt zugegriffen am 19.04.2011)

53. Ito K, Kubota Y, Yamamoto T, Suzuki K, Fukabori Y, Kurokawa K, Yamanaka H: *Long term follow-up of mass screening for prostate carcinoma in men with initial prostate specific antigen levels of 4.0 ng/ml or less*. Cancer (91): 744-751; 2001

54. Johns LE, Houlston RS: *A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk*. BJU Int (91): 789-794; 2003

55. Kaprin AD, Khalil Farzat M, Gafanov RA, Kostin AA: *[Diagnosis and treatment of early prostate cancer]*. Vopr Onkol (55): 382-385; 2009

56. Kasper JS, Giovannucci E: *A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev (15): 2056-2062; 2006

57. Kawachi MH, Bahnson RR, Barry M, Carroll PR, Carter HB, Catalona WJ, Epstein JI, Etzioni RB, Hemstreet GP, 3rd, Howe RJ, Kopin JD, Lange PH, Lilja H, Mohler J, Moul J, Nadler RB, Patterson S, Pollack A, Presti JC, Stroup AM, Urban DA, Wake R, Wei JT: *Prostate cancer early detection. Clinical practice guidelines in oncology*. J Natl Compr Canc Netw (5): 714-736; 2007

58. Klotz L: *Active surveillance for prostate cancer: for whom?* J Clin Oncol (23): 8165-8169; 2005

59. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A: *Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer*. J Clin Oncol (28): 126-131; 2010

60. Kobuke M, Saika T, Nakanishi Y, Ebara S, Manabe D, Uesugi T, Nose H, Arata R, Tsushima T, Nasu Y, Kumon H: *Prospective longitudinal comparative study of health-related quality of life in patients treated with radical prostatectomy or permanent brachytherapy for prostate cancer*. Acta Med Okayama (63): 129-135; 2009

61. Koksal IT, Ozcan F, Kadioglu TC, Esen T, Kilicaslan I, Tunc M: *Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens*. Eur Urol (37): 670-674; 2000

62. Kolb G: *Bösartige Erkrankungen im Alter*. Internist (43): 959,964; 2002

63. Kraywinkel K, Lehnert M, Semjonow A, Hense HW: *[Epidemiology of prostate cancer: recent results from the Epidemiological Cancer Register of the District of Munster (Germany)]*. Urologe A (47): 853-859; 2008

64. Krebsregister Schleswig-Holstein- Institut für Krebsepidemiologie e.V.: *Krebs in Schleswig-Holstein - Band 8 - Inzidenz und Mortalität im Jahr 2007.* Lübeck2010.

65. Krebsregister Schleswig-Holstein- Institut für Krebsepidemiologie e.V.: *Krebs in Schleswig-Holstein - Band 9 - Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008*. 2011

66. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A: *Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys (70): 67-74; 2008

67. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD: *Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer*. Cochrane Database Syst Rev CD006019; 2006

68. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA: *Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys (58): 25-33; 2004

69. Lavoipierre AM, Snow RM, Frydenberg M, Gunter D, Reisner G, Royce PL, Lavoipierre GJ: *Prostatic cancer: role of color Doppler imaging in transrectal sonography*. AJR Am J Roentgenol (171): 205-210; 1998

70. Lippert H: *Lehrbuch Anatomie : 184 Tabellen*. 7., erw. Aufl. Elsevier, München [u.a.], 2006

71. Litwin MS, Gore JL, Kwan L, Brandeis JM, Lee SP, Withers HR, Reiter RE: *Quality of life after surgery, external beam irradiation, or brachytherapy for early-stage prostate cancer*. Cancer (109): 2239-2247; 2007

72. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, Middleton R, Sharp SA, Smith TJ, Talcott J, Taplin M, Vogelzang NJ, Wade JL, 3rd, Bennett CL, Scher HI: *Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline*. J Clin Oncol (25): 1596-1605; 2007

73. Lopez-Beltran A, Mikuz G, Luque RJ, Mazzucchelli R, Montironi R: *Current practice of Gleason grading of prostate carcinoma*. Virchows Arch (448): 111-118; 2006

74. Lu-Yao GL, Yao SL: *Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer*. Lancet (349): 906-910; 1997

75. Maattanen L, Hakama M, Tammela TL, Ruutu M, Ala-Opas M, Juusela H, Martikainen P, Stenman UH, Auvinen A: *Specificity of serum prostate-specific antigen determination in the Finnish prostate cancer screening trial*. Br J Cancer (96): 56-60; 2007

76. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW: *Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005*. Urology (69): 1095-1101; 2007

77. Mathers MJ, Roth S, Klinkhammer-Schalke M, Gerken M, Hofstaedter F, Wilm S, Klotz T: *Patients with localised prostate cancer (t1 - t2) show improved overall long-term survival compared to the normal population*. J Cancer (2): 76-80; 2011

78. Mistry K, Cable G: *Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma*. J Am Board Fam Pract (16): 95-101; 2003

79. Montironi R, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, Fellegara G, Algaba F: *Gleason grading of prostate cancer in needle biopsies or radical prostatectomy specimens: contemporary approach, current clinical significance and sources of pathology discrepancies*. BJU Int (95): 1146-1152; 2005

80. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW: *Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men*. N Engl J Med (335): 304-310; 1996

81. Morton RA, Jr.: *Racial differences in adenocarcinoma of the prostate in North American men*. Urology (44): 637-645; 1994

82. Nelson WG: *Prostate cancer prevention*. Curr Opin Urol (17): 157-167; 2007

83. Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW: *Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature*. Cancer (110): 1417-1428; 2007

84. Niehaus A, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen ZA, Galbreath RW, Adamovich E: *The influence of isotope and prostate volume on urinary morbidity after prostate brachytherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys (64): 136-143; 2006

85. Nuttall M, van der Meulen J, Phillips N, Sharpin C, Gillatt D, McIntosh G, Emberton M: *A systematic review and critique of the literature relating hospital or surgeon volume to health outcomes for 3 urological cancer procedures*. J Urol (172): 2145-2152; 2004

86. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM: *Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges*. JAMA (270): 860-864; 1993

87. Ozasa K, Nakao M, Watanabe Y, Hayashi K, Miki T, Mikami K, Mori M, Sakauchi F, Washio M, Ito Y, Suzuki K, Wakai K, Tamakoshi A: *Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men*. Cancer Sci (95): 65-71; 2004

88. Parker C: *Active surveillance of early prostate cancer: rationale, initial results and future developments*. Prostate Cancer Prostatic Dis (7): 184-187; 2004

89. Parker C: *Active surveillance: an individualized approach to early prostate cancer*. BJU Int (92): 2-3; 2003

90. Parker C: *Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer*. Lancet Oncol (5): 101-106; 2004

91. Parker WR, Montgomery JS, Wood DP, Jr.: *Quality of life outcomes following treatment for localized prostate cancer: is there a clear winner?* Curr Opin Urol (19): 303-308; 2009

92. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD: *Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium*. Urology (58): 843-848; 2001

93. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Bonfrer JM, Incrocci L, Lebesque JV: *Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy*. J Clin Oncol (24): 1990-1996; 2006

94. Philip J, Dutta Roy S, Ballal M, Foster CS, Javle P: *Is a digital rectal examination necessary in the diagnosis and clinical staging of early prostate cancer?* BJU Int (95): 969-971; 2005

95. Pierorazio P, Desai M, McCann T, Benson M, McKiernan J: *The relationship between preoperative prostate-specific antigen and biopsy Gleason sum in men undergoing radical retropubic prostatectomy: a novel assessment of traditional predictors of outcome*. BJU Int (103): 38-42; 2009

96. Pinsky PF, Andriole G, Crawford ED, Chia D, Kramer BS, Grubb R, Greenlee R, Gohagan JK: *Prostate-specific antigen velocity and prostate cancer gleason grade and stage*. Cancer (109): 1689-1695; 2007

97. Pinthus JH, Witkos M, Fleshner NE, Sweet J, Evans A, Jewett MA, Krahn M, Alibhai S, Trachtenberg J: *Prostate cancers scored as Gleason 6 on prostate biopsy are frequently Gleason 7 tumors at radical prostatectomy: implication on outcome*. J Urol (176): 979-984; discussion 984; 2006

98. Pu YS, Chiang HS, Lin CC, Huang CY, Huang KH, Chen J: *Changing trends of prostate cancer in Asia*. Aging Male (7): 120-132; 2004

99. Robert-Koch-Institut: *Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Prostataerkrankungen.* 2007.

100. Rodriguez LV, Terris MK: *Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature*. J Urol (160): 2115-2120; 1998

101. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ: *Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results*. J Urol (172): 910-914; 2004

102. Rohde V, A. Katalinic: *Sind die Urologen besser geworden? Inzidenz- und Mortalitätsrate des Prostatakarzinoms in Deutschland sinken.* MedReport (28): 10; 2008

103. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD: *The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients*. J Urol (150): 379-385; 1993

104. Schmiedt E, Schmeller N, Mayer P: *[Complications following external radiotherapy of prostate cancer. Case reports and overview of the literature]*. Urologe A (23): 149-152; 1984

105. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Maattanen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A: *Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study*. N Engl J Med (360): 1320-1328; 2009

106. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Rude J, Voll M, Wesker K: *Prometheus : LernAtlas der Anatomie*. Thieme, Stuttgart [u.a.], 2005

107. Sim HG, Cheng CW: *Changing demography of prostate cancer in Asia*. Eur J Cancer (41): 834-845; 2005

108. Statistsiches Bundesamt: *Statistisches Jahrbuch 2009, Für die Bundesrepublik Deutschland*. 29; 2009

109. Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, Epstein JI: *Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings*. Am J Surg Pathol (21): 566-576; 1997

110. Strickler HD, Wylie-Rosett J, Rohan T, Hoover DR, Smoller S, Burk RD, Yu H: *The relation of type 2 diabetes and cancer*. Diabetes Technol Ther (3): 263-274; 2001

111. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, Meier R, Malmgren JA: *Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys (57): 944-952; 2003

112. Taylor ML, Mainous AG, 3rd, Wells BJ: *Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis*. Fam Med (37): 506-512; 2005

113. The British Association of Urological Surgeons TNM Subcommittee: *The TNM classification of prostate cancer: a discussion of the 1992 classification.* Br J Urol (76): 279-285; 1995

114. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA, Jr.: *Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter*. N Engl J Med (350): 2239-2246; 2004

115. U.S. Preventive Services Task Force: *Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement*. Ann Intern Med (149): 185-191; 2008

116. US National Cancer Institute: *SEER Prostate Cancer Statistics*. 2007 Zu finden unter: http://www.seer.cancer.gov/faststats/selections.php?#Output (zuletzt zugegriffen am 10.04.2011)

117. Walsh PC: *Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group*. J Urol (158): 1623-1624; 1997

118. Welch HG, Albertsen PC: *Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986-2005*. J Natl Cancer Inst (101): 1325-1329; 2009

119. Wertz K, Siler U, Goralczyk R: *Lycopene: modes of action to promote prostate health*. Arch Biochem Biophys (430): 127-134; 2004

120. Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, Howe GR, West DW, Teh CZ, Stamey T: *Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada*. Am J Epidemiol (141): 732-740; 1995

121. WHO: *International Classification of Diseases (ICD), 10th revision*. 2007

122. WHO: *International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition (ICD-O-3)*. 2000

123. Wittekind C: *TNM: Classification of malignant tumours, 7th edition*. Wiley-Blackwell 2009

124. Wittekind C, International Union against Cancer: *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 6. Aufl., 2. Nachdr. Springer, Berlin [u.a.], 2003

125. Zagars GK, Johnson DE, von Eschenbach AC, Hussey DH: *Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long-term results of a prospective randomized study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys (14): 1085-1091; 1988

126. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H: *Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis*. Cancer (97): 1894-1903; 2003

127. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, Ciezki JP, Zietman AL, Pisansky TM, Elshaikh M, Horwitz EM: *Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys (67): 327-333; 2007

8 **Anhang**

Fallzahlen und Charakterisierung der DCO-Fälle

A1 Fallzahlen Gesamt, zu Lebzeiten gemeldet und DCO-Anteil, im zeitlichen Verlauf

Diagnosejahr	Meldeart		Gesamt
	zu Lebzeiten gemeldet	DCO	
1999	1362	461	1823
	74,7%	25,3%	100,0%
2000	1546	486	2032
	76,1%	23,9%	100,0%
2001	1947	429	2376
	81,9%	18,1%	100,0%
2002	2112	367	2479
	85,2%	14,8%	100,0%
2003	2468	344	2812
	87,8%	12,2%	100,0%
2004	2129	303	2432
	87,5%	12,5%	100,0%
2005	2002	299	2301
	87,0%	13,0%	100,0%
2006	2202	326	2528
	87,1%	12,9%	100,0%
2007	2271	189	2460
	92,3%	7,7%	100,0%
Gesamt	18039	3204	21243
	84,9%	15,1%	100,0%

A2 Verteilung der Fallzahlen in Schleswig-Holstein nach Kreisen, inklusive der DCO-Fälle

Kreise	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Gesamt
Flensburg	62	47	64	70	84	61	76	90	69	623
Kiel	160	161	174	188	195	155	166	171	165	1535
Lübeck	157	195	226	192	242	187	190	218	218	1825
Neumünster	44	61	73	70	76	68	50	58	66	566
Dithmarschen	83	96	92	127	135	98	98	105	138	972
Lauenburg	99	120	121	130	176	169	150	172	118	1255
Nordfriesland	82	112	142	138	139	135	144	144	158	1194
Ostholstein	144	183	194	217	234	210	191	181	196	1750
Pinneberg	168	168	170	232	243	226	196	233	248	1884
Plön	72	96	136	153	150	135	113	116	117	1088
Rendsburg-Eckernförde	193	207	307	264	299	272	242	271	280	2335
Schleswig-Flensburg	144	132	163	172	208	203	217	229	204	1672
Segeberg	157	156	173	183	221	197	180	224	202	1693
Steinburg	124	124	140	167	182	124	114	124	112	1211
Stormarn	134	174	201	176	228	192	174	192	169	1640
Gesamt	1823	2032	2376	2479	2812	2432	2301	2528	2460	21243

Alter

A3 Altersverteilung bei Diagnosestellung, DCO-Fälle ausgeschlossen

Alters-gruppe	Diagnosejahr									
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Gesamt
20-24	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2
	0%	0%	0%	0%	50,0%	0%	0%	0%	50,0%	100,0%
30-34	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100,0%	100,0%
35-39	0	0	1	0	1	0	0	1	0	3
	0%	0%	33,3%	0%	33,3%	0%	0%	33,3%	,0%	100,0%
40-44	1	0	2	2	4	1	2	3	3	18
	5,6%	0%	11,1%	11,1%	22,2%	5,6%	11,1%	16,7%	16,7%	100,0%
45-49	12	14	7	9	21	17	13	11	17	121
	9,9%	11,6%	5,8%	7,4%	17,4%	14,0%	10,7%	9,1%	14,0%	100,0%
50-54	31	37	50	48	50	48	59	51	66	440
	7,0%	8,4%	11,4%	10,9%	11,4%	10,9%	13,4%	11,6%	15,0%	100,0%
55-59	109	150	144	186	177	155	130	167	168	1386
	7,9%	10,8%	10,4%	13,4%	12,8%	11,2%	9,4%	12,0%	12,1%	100,0%
60-64	268	291	368	429	507	391	382	360	305	3301
	8,1%	8,8%	11,1%	13,0%	15,4%	11,8%	11,6%	10,9%	9,2%	100,0%
65-69	281	297	416	478	611	618	521	620	682	4524
	6,2%	6,6%	9,2%	10,6%	13,5%	13,7%	11,5%	13,7%	15,1%	100,0%
70-74	277	344	424	450	489	400	431	483	533	3831
	7,2%	9,0%	11,1%	11,7%	12,8%	10,4%	11,3%	12,6%	13,9%	100,0%
75-79	223	248	309	274	368	300	266	296	296	2580
	8,6%	9,6%	12,0%	10,6%	14,3%	11,6%	10,3%	11,5%	11,5%	100,0%
80-84	94	91	150	160	168	147	142	154	133	1239
	7,6%	7,3%	12,1%	12,9%	13,6%	11,9%	11,5%	12,4%	10,7%	100,0%
85-	66	74	76	76	71	52	56	56	66	593
	11,1%	12,5%	12,8%	12,8%	12,0%	8,8%	9,4%	9,4%	11,1%	100,0%
Gesamt	1362	1546	1947	2112	2468	2129	2002	2202	2271	18039
	7,6%	8,6%	10,8%	11,7%	13,7%	11,8%	11,1%	12,2%	12,6%	100,0%

TNM- Einteilung

A4 TNM T-Kategorie nach Diagnosejahren, ohne DCO

TNM T	Diagnosejahr									Ges.
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
1	165	200	263	290	410	434	372	430	442	3006
	12,1%	12,9%	13,5%	13,7%	16,6%	20,4%	18,6%	19,5%	19,5%	16,7%
2	508	616	739	805	995	799	757	894	898	7011
	37,3%	39,8%	38,0%	38,1%	40,3%	37,5%	37,8%	40,6%	39,5%	38,9%
3	285	336	456	501	519	402	385	390	393	3667
	20,9%	21,7%	23,4%	23,7%	21,0%	18,9%	19,2%	17,7%	17,3%	20,3%
4	59	37	48	49	36	55	51	50	48	433
	4,3%	2,4%	2,5%	2,3%	1,5%	2,6%	2,5%	2,3%	2,1%	2,4%
x	345	357	441	467	508	439	437	438	490	3922
	25,3%	23,1%	22,7%	22,1%	20,6%	20,6%	21,8%	19,9%	21,6%	21,7%
Gesamt	1362	1546	1947	2112	2468	2129	2002	2202	2271	18039
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

A5 TNM N-Kategorie nach Diagnosejahren, ohne DCO

TNM N	Diagnosejahr									Ges.
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
0	652	732	929	964	1160	908	870	1052	1008	8275
	47,9%	47,3%	47,7%	45,6%	47,0%	42,6%	43,5%	47,8%	44,4%	45,9%
1	53	59	51	70	59	70	66	65	77	570
	3,9%	3,8%	2,6%	3,3%	2,4%	3,3%	3,3%	3,0%	3,4%	3,2%
x	657	755	967	1078	1249	1151	1066	1085	1186	9194
	48,2%	48,8%	49,7%	51,0%	50,6%	54,1%	53,2%	49,3%	52,2%	51,0%
Gesamt	1362	1546	1947	2112	2468	2129	2002	2202	2271	18039
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

A6 TNM M-Kategorie nach Diagnosejahren, ohne DCO

TNM M	Diagnosejahr									Ges.
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
0	622	672	917	1021	1191	893	802	866	837	7821
	45,7%	43,5%	47,1%	48,3%	48,3%	41,9%	40,1%	39,3%	36,9%	43,4%
1	79	69	78	88	67	73	77	80	75	686
	5,8%	4,5%	4,0%	4,2%	2,7%	3,4%	3,8%	3,6%	3,3%	3,8%
x	661	805	952	1003	1210	1163	1123	1256	1359	9532
	48,5%	52,1%	48,9%	47,5%	49,0%	54,6%	56,1%	57,0%	59,8%	52,8%
Gesamt	1362	1546	1947	2112	2468	2129	2002	2202	2271	18039
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

A7 TNM T-Kategorie ohne unbestimmten Anteil X, ohne DCO

TNM T	Diagnosejahr									Ges.
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
1	165	200	263	290	410	434	372	430	442	3006
	16,2%	16,8%	17,5%	17,6%	20,9%	25,7%	23,8%	24,4%	24,8%	21,3%
2	508	616	739	805	995	799	757	894	898	7011
	50,0%	51,8%	49,1%	48,9%	50,8%	47,3%	48,4%	50,7%	50,4%	49,7%
3	285	336	456	501	519	402	385	390	393	3667
	28,0%	28,3%	30,3%	30,5%	26,5%	23,8%	24,6%	22,1%	22,1%	26,0%
4	59	37	48	49	36	55	51	50	48	433
	5,8%	3,1%	3,2%	3,0%	1,8%	3,3%	3,3%	2,8%	2,7%	3,1%
Gesamt	1017	1189	1506	1645	1960	1690	1565	1764	1781	14117
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

A8 TNM N-Kategorie ohne unbestimmten Anteil X, ohne DCO

TNM N	Diagnosejahr									Gesamt
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
0	652	732	929	964	1160	908	870	1052	1008	8275
	92,5%	92,5%	94,8%	93,2%	95,2%	92,8%	92,9%	94,2%	92,9%	93,6%
1	53	59	51	70	59	70	65	60	72	559
	7,5%	7,5%	5,2%	6,8%	4,8%	7,2%	6,9%	5,4%	6,6%	6,3%
2	0	0	0	0	0	0	1	5	5	11
	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0,1%	0,4%	0,5%	0,1%
Gesamt	705	791	980	1034	1219	978	936	1117	1085	8845
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

A9 TNM M-Kategorie ohne unbestimmten Anteil X, ohne DCO

TNM M	Diagnosejahr									Ges.
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
0	622	672	917	1021	1191	893	802	866	837	7821
	88,7%	90,7%	92,2%	92,1%	94,7%	92,4%	91,2%	91,5%	91,8%	91,9%
1	79	69	78	88	67	73	77	80	75	686
	11,3%	9,3%	7,8%	7,9%	5,3%	7,6%	8,8%	8,5%	8,2%	8,1%
Gesamt	701	741	995	1109	1258	966	879	946	912	8507
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

A10 TNM T-Kategorie in Altersgruppen ohne unbestimmten Anteil X, ohne DCO

TNM T	Altersgruppe			Gesamt
	<65	65-74	>74	
T1	523	1425	1058	3006
	11,5%	21,1%	37,2%	21,3%
T2	2506	3401	1104	7011
	55,3%	50,4%	38,8%	49,7%
T3	1371	1757	539	3667
	30,3%	26,1%	19,0%	26,0%
T4	131	161	141	433
	2,9%	2,4%	5,0%	3,1%
Gesamt	4531	6744	2842	14117
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

A11 TNM N-Kategorie in Altersgruppen ohne unbestimmten Anteil X, ohne DCO

TNM N	Altersgruppe			Gesamt
	<65	65-74	>74	
0	3163	4264	848	8275
	92,9%	94,2%	93,1%	93,6%
1	240	259	60	559
	7,0%	5,7%	6,6%	6,3%
2	3	5	3	11
	0,1%	0,1%	0,3%	0,1%
Gesamt	3406	4528	911	8845
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

A12 TNM M-Kategorie in Altersgruppen ohne unbestimmten Anteil X, ohne DCO

TNM M	Altersgruppe			Gesamt
	<65	65-74	>74	
1	2722	3983	1116	7821
	93,5%	93,3%	84,2%	91,9%
2	190	287	209	686
	6,5%	6,7%	15,8%	8,1%
Gesamt	2912	4270	1325	8507
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Grading

A13 Differenzierungsgrad des Prostatakarzinoms bezogen auf verschiedene Altersgruppen

	Alter in Jahren							
Differenzierungsgrad	< 60	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	Gesamt
1	99	210	306	329	207	112	48	1311
	5,6%	7,1%	7,5%	9,8%	9,3%	10,7%	10,2%	8,2%
2	1197	1878	2536	2023	1314	526	200	9674
	67,6%	63,3%	62,3%	60,3%	59,3%	50,4%	42,4%	60,9%
3	457	852	1185	958	661	390	208	4711
	25,8%	28,7%	29,1%	28,6%	29,9%	37,4%	44,1%	29,6%
4	19	27	43	43	31	15	15	193
	1,1%	,9%	1,1%	1,3%	1,4%	1,4%	3,2%	1,2%
Gesamt	1772	2967	4070	3353	2213	1043	471	15889
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

UICC-Stadien

A14 UICC-Stadien nach einzelnen Altersgruppen

UICC Stadium	<60	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	Gesamt
1	24	32	77	79	47	31	10	300
	1,4%	1,1%	2,0%	2,6%	2,6%	4,0%	2,8%	2,1%
2	1077	1811	2479	2080	1270	521	228	9466
	62,2%	63,7%	64,9%	69,7%	71,4%	66,7%	63,2%	66,2%
3	433	738	954	579	273	132	64	3173
	25,0%	25,9%	25,0%	19,4%	15,3%	16,9%	17,7%	22,2%
4	198	264	311	248	189	97	59	1366
	11,4%	9,3%	8,1%	8,3%	10,6%	12,4%	16,3%	9,5%
Gesamt	1732	2845	3821	2986	1779	781	361	14305
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

A15 UICC-Stadien nach Diagnosejahren

UICC Stad.	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Ges.
1	24	32	37	50	50	35	30	27	15	300
	2,3%	2,6%	2,4%	3,0%	2,5%	2,0%	1,9%	1,5%	0,8%	2,1%
2	627	759	942	1014	1332	1162	1071	1267	1292	9466
	60,4%	62,7%	61,4%	60,8%	67,3%	68,0%	67,8%	70,9%	71,7%	66,2%
3	232	287	413	438	464	351	326	329	333	3173
	22,4%	23,7%	26,9%	26,3%	23,5%	20,5%	20,6%	18,4%	18,5%	22,2%
4	155	132	143	165	132	162	152	163	162	1366
	14,9%	10,9%	9,3%	9,9%	6,7%	9,5%	9,6%	9,1%	9,0%	9,5%
Gesamt	1038	1210	1535	1667	1978	1710	1579	1786	1802	14305
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Therapie

A16 Angewandte Therapieform in verschiedenen Altersgruppen

Therapie	<60	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	Gesamt
alle Therapieformen	7	16	13	7	0	1	0	44
	0,5%	0,6%	0,4%	0,2%	0,0%	0,1%	0,0%	0,3%
OP/CT/RT	8	11	4	8	4	3	0	38
	0,5%	0,4%	0,1%	0,3%	0,2%	0,3%	0,0%	0,3%
OP/RT/Hormon	63	123	132	109	34	6	1	468
	4,1%	4,7%	3,6%	3,5%	1,7%	0,6%	0,2%	3,3%
OP/RT	139	225	253	134	40	7	0	798
	9,0%	8,6%	6,9%	4,3%	2,0%	0,8%	0,0%	5,5%
OP/CT/Hormon	5	15	18	8	6	5	4	61
	0,3%	0,6%	0,5%	0,3%	0,3%	0,5%	0,9%	0,4%
OP/CT	12	13	12	10	5	0	1	53
	0,8%	0,5%	0,3%	0,3%	0,2%	0,0%	0,2%	0,4%
OP/Hormon	89	155	255	173	119	60	24	875
	5,7%	5,9%	7,0%	5,5%	5,8%	6,4%	5,4%	6,1%
nur OP	892	1407	1695	885	278	119	64	5340
	57,6%	53,6%	46,3%	28,4%	13,6%	12,8%	14,3%	37,1%
RT/CT/Hormon	14	7	10	17	9	2	1	60
	0,9%	0,3%	0,3%	0,5%	0,4%	0,2%	0,2%	0,4%
CT/RT	3	3	0	6	1	4	0	17
	0,2%	0,1%	0,0%	0,2%	0,0%	0,4%	0,0%	0,1%
RT/Hormon	85	156	324	409	218	32	8	1232
	5,5%	5,9%	8,8%	13,1%	10,6%	3,4%	1,8%	8,6%
nur RT	98	211	400	459	215	28	5	1416
	6,3%	8,0%	10,9%	14,7%	10,5%	3,0%	1,1%	9,8%
CT/Hormon	6	8	21	20	16	12	4	87
	0,4%	0,3%	0,6%	0,6%	0,8%	1,3%	0,9%	0,6%
nur CT	5	7	13	17	20	10	5	77
	0,3%	0,3%	0,4%	0,5%	1,0%	1,1%	1,1%	0,5%
nur Hormon	84	169	342	637	900	521	249	2902
	5,4%	6,4%	9,3%	20,4%	44,0%	56,0%	55,8%	20,2%
keine Therapie	39	101	171	222	182	121	80	916
	2,5%	3,8%	4,7%	7,1%	8,9%	13,0%	17,9%	6,4%
Gesamt	1549	2627	3663	3121	2047	931	446	14384
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

A17 Therapieform nach T-Kategorien (TNM-System)

Therapie	T1	T2	T3	T4	Gesamt
alle Therapieformen	4	4	20	5	33
	0,2%	0,1%	0,6%	1,3%	0,3%
OP/CT/RT	5	9	16	3	33
	0,2%	0,1%	0,5%	0,8%	0,3%
OP/RT/Hormon	48	120	229	33	430
	2,0%	2,0%	6,9%	8,6%	3,5%
OP/RT	90	179	423	27	719
	3,7%	3,0%	12,8%	7,0%	5,9%
OP/CT/Hormon	17	14	16	3	50
	0,7%	0,2%	0,5%	0,8%	0,4%
OP/CT	7	24	13	1	45
	0,3%	0,4%	0,4%	0,3%	0,4%
OP/Hormon	160	343	225	41	769
	6,7%	5,7%	6,8%	10,7%	6,3%
nur OP	672	3125	1222	48	5067
	27,9%	51,7%	37,0%	12,5%	41,7%
RT/CT/Hormon	6	14	24	6	50
	0,2%	0,2%	0,7%	1,6%	0,4%
RT/Hormon	238	479	282	33	1032
	9,9%	7,9%	8,5%	8,6%	8,5%
nur RT	325	610	118	7	1060
	13,5%	10,1%	3,6%	1,8%	8,7%
CT/Hormon	13	14	20	15	62
	0,5%	0,2%	0,6%	3,9%	0,5%
nur CT	10	9	19	5	43
	0,4%	0,1%	0,6%	1,3%	0,4%
nur Hormon	528	887	601	137	2153
	22,0%	14,7%	18,2%	35,7%	17,7%
keine Therapie	280	217	71	18	586
	11,6%	3,6%	2,2%	4,7%	4,8%
Gesamt	2405	6050	3302	384	12141
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Überleben

A18 Absolute 5-JÜR nach Tumorkategorien und Grading, aufgeteilt nach Alter

Kategorie		<65	65 - 74	>75
T - Kategorie (TNM)	T1	79,6%	80,7%	60,4%
	T2	93,3%	86,5%	67,8%
	T3	86,7%	81,3%	55,3%
	T4	50,0%	50,0%	23,5%
	TX	73,5%	66,6%	47,9%
Grading	G1	92,2%	85,2%	63,3%
	G2	91,4%	84,7%	63,9%
	G3	73,2%	67,2%	41,0%
	G4	72,0%	57,0%	34,4%
	GX	82,2%	75,9%	52,2%
UICC-Stadium	1	85,0%	84,2%	62,3%
	2	92,8%	86,0%	65,9%
	3	90,6%	84,0%	59,3%
	4	50,2%	48,3%	23,0%
	X	77,6%	69,3%	49,5%

Inzidenz und Mortalität

A19 Einwohnerzahlen Schleswig-Holsteins nach Jahren

Alter	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Mittel
0-4	74.034	73.850	72.920	70.947	68.838	67.025	65.143	63.437	62.261	68.717
5-9	79.094	78.188	77.314	77.263	77.105	76.646	76.239	75.039	72.803	76.632
10-14	75.128	78.154	80.890	82.257	82.346	81.660	80.285	78.950	78.565	79.804
15-19	71.426	71.542	71.813	73.128	75.329	77.824	80.605	82.976	83.787	76.492
20-24	73.332	72.934	73.381	74.047	74.322	74.275	73.948	73.685	74.643	73.841
25-29	94.310	86.371	80.539	76.736	75.116	74.328	73.912	74.124	74.419	78.873
30-34	127.624	124.723	119.621	112.415	103.238	93.948	86.577	80.962	77.072	102.909
35-39	116.747	121.042	124.989	128.216	130.001	129.689	126.856	121.663	114.254	123.717
40-44	97.414	100.699	104.861	109.319	113.816	118.504	122.765	126.480	129.577	113.715
45-49	91.253	91.228	91.700	93.024	95.140	97.772	101.028	104.991	109.251	97.265
50-54	83.570	86.097	89.386	90.631	90.696	90.246	90.187	90.619	91.874	89.256
55-59	103.074	95.486	87.236	83.155	81.911	81.654	84.208	87.374	88.434	88.059
60-64	97.256	102.158	105.695	105.954	103.269	99.155	91.857	83.990	80.134	96.608
65-69	59.920	63.995	69.500	76.249	83.877	90.572	95.304	98.746	99.164	81.925
70-74	47.378	49.274	50.471	51.181	51.152	52.634	56.590	61.728	67.893	54.256
75-79	33.322	33.973	34.150	34.606	36.155	38.253	39.919	41.038	41.725	37.016
80-84	14.504	15.436	17.645	20.012	21.971	23.200	23.806	24.186	24.750	20.612
85+	15.070	15.352	15.018	14.355	13.765	13.734	14.680	16.045	17.247	15.030
Ges.	1.354.456	1.360.502	1.367.129	1.373.495	1.378.047	1.381.119	1.383.909	1.386.033	1.387.853	1.374.727

A20 Inzidenz und Mortalität nach Kreisen in Schleswig-Holstein (ASR, Europa, von 1999 bis 2007)

Kreise	Inzidenz	Mortalität
Flensburg	134,13	23,39
Kiel	128,01	21,87
Lübeck	140,55	22,18
Neumünster	120,78	25,66
Dithmarschen	113,86	19,87
Herzogtum Lauenburg	120,36	24,62
Nordfriesland	122,23	19,45
Ostholstein	131,72	22,89
Pinneberg	111,35	23,89
Plön	134,71	21,86
Rendsburg-Eckernförde	149,41	20,32
Schleswig-Flensburg	146,07	23,06
Segeberg	123,87	22,96
Steinburg	158,11	26,48
Stormarn	125,46	21,46

A21 Inzidenz nach 5-Jahresaltersgruppen (Rohe Rate, bezogen auf Schleswig-Holstein)

Alter (Jahre)	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
0-39	0	0	0,8	0	0,77	0	0	0,82	0
40-44	1,03	0	1,91	1,83	4,39	0,84	1,63	2,37	2,32
45-49	14,25	15,35	7,63	10,75	22,07	17,39	12,87	10,48	15,56
50-54	41,88	42,97	58,17	52,96	56,23	55,4	65,42	57,38	72,93
55-59	114,48	164,42	171,95	226,08	223,41	189,83	155,57	194,57	204,67
60-64	303,32	306,39	362,36	419,99	496,76	398,37	422,4	438,15	394,34
65-69	519,03	520,35	646,04	658,37	741,56	704,41	557,16	645,09	715,99
70-74	719,74	830,05	943,12	953,48	1018,53	799,86	819,93	835,93	839,56
75-79	963,33	1009,63	1147,88	994,05	1186,56	933,26	786,59	865,05	838,83
80-84	1116,93	1133,71	1348,82	1169,3	1197,03	1004,31	940,94	1008,85	820,2
85+	1499,67	1647,99	1524,84	1553,47	1474,75	1201,4	1205,72	1177,94	950,89

A22 Mortalität nach 5-Jahresaltersgruppen (Rohe Rate, bezogen auf Schleswig-Holstein)

Alter (Jahre)	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
0-39	0	0	0	0,78	0	0	0	0,82	0
40-44	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45-49	1,1	1,1	1,09	2,15	0	2,05	0,99	1,9	0
50-54	2,39	1,16	7,83	3,31	5,51	4,43	0	3,31	2,18
55-59	13,58	13,61	10,32	9,62	15,87	8,57	9,5	13,73	11,31
60-64	32,9	24,47	25,55	28,31	24,21	25,21	23,95	17,86	34,94
65-69	56,74	67,19	54,68	52,46	47,69	41,96	40,92	57,72	54,46
70-74	118,2	142,06	122,84	121,14	97,75	104,5	104,26	106,92	113,41
75-79	279,09	244,31	187,41	268,74	218,5	240,5	160,32	216,87	208,51
80-84	406,78	505,31	408,05	349,79	441,49	392,24	323,45	396,92	286,87
85+	749,83	710,01	645,89	599,09	661,1	662,59	653,95	529,76	463,85

9 Danksagung

Ich möchte mich zunächst beim Institut für Krebsepidemiologie e.V. für die Bereitstellung der Daten aus dem Krebsregister und der nötigen Ressourcen bedanken. Die Zusammenarbeit löste so einige knifflige Probleme und machte mir das Arbeiten deutlich leichter.

Ein besonderer Dank gilt der außerordentlich guten Betreuung durch meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Alexander Katalinic. Er hat von Beginn an Zeit gefunden mich bei dieser Arbeit zu unterstützen und fand immer eine Lösung und Ratschläge für die anfallenden Probleme.
Sogar aus Übersee!

Vielen Dank auch an Dipl. Geogr. Dr. rer. nat. Ron Pritzkuleit für die kritische Auseinandersetzung mit dieser Arbeit und der damit verbundenen Steigerung der Qualität.

Für die tolle Unterstützung bei der mühsamen Korrektur dieser Arbeit möchte ich mich auch herzlich bei meinem Bruder Philip und meinem Freund Marc bedanken.
Schön, dass ihr durchgehalten habt!

Und natürlich möchte ich mich bei meinem Vater Hans-Joachim, meiner Mutter Manuela und dem Rest der Familie bedanken. Sie haben mir mit ihrer Erziehung und ständigen Unterstützung erst ermöglicht, genau das zu tun, was ich möchte.

Zu guter Letzt richte ich meinen Dank an meine Freundin Michaela, die mir stets mit Motivation und Rückhalt zur Seite steht und so an der Verwirklichung dieser Arbeit maßgeblich beteiligt ist.

10 **Lebenslauf**

Persönliche Daten

Name	Patrick Benjamin Parschke
Geburtsdatum	13. Juli 1985
Geburtsort	Berlin

Hochschulstudium

2006 – 2012	Medizin-Studium an der Universität zu Lübeck
September 2008	1.Staatsexamen an der Universität zu Lübeck
November 2012	2.Staatsexamen an der Universität zu Lübeck
2009 - 2012	Dissertationsvorhaben: „Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Schleswig - Holstein“, Prof. Dr. A. Katalinic (Institut für Krebsepidemiologie)
Seit Januar 2013	Assistenzarzt am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Medizinische Klinik III

Schulischer Werdegang

1998 – 2005	Friedrich – Engels – Gymnasium in Berlin Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife
1992 – 1998	Hausotter – Grundschule in Berlin