

Abteilung Urologie und Kinderurologie der Universität Ulm
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. R. E. Hautmann

**Diagnose des Prostatakarzinoms durch
Screening aufgrund einer positiven
Familienanamnese, Vorsorgeuntersuchung
und Zufallsbefund: Vergleich der klinischen
Daten und des progressfreien Überlebens**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Alexander Gottwik, geboren in Stuttgart

2005

Amtierender Dekan: Prof. Dr. med. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Gottfried

2. Berichterstatter: PD Dr. Kron

Tag der Promotion: 29.06.2006

Für Shora

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1	Einleitung	7
2	Material und Methodik	14
2.1	Projekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“	14
2.2	Ersterhebungsbogen	14
2.3	Einteilung der „Indexpatienten“	15
2.4	Einteilung nach Detektionsart	15
2.5	Klinische Daten	16
2.5.1	Diagnoseparameter	16
2.5.2	Prostata-spezifisches Antigen (PSA)	16
2.5.3	TNM-Klassifikation	17
2.5.4	Grading	19
2.5.5	Gleason-Score	19
2.5.6	Nachsorge (Follow-up)	19
2.6	Untersuchte Parameter	20
2.7	Datenerfassung	20
2.8	Statistik	20
2.9	Datenschutzerklärung	21
3	Ergebnisse	22
3.1	Kollektiv mit Prostatakarzinom	22
3.2	Klinische Parameter	22
3.2.1	Alter bei Diagnose	23
3.2.2	Vorsorgeuntersuchungen	25
3.2.3	PSA-Wert	26

3.3	Tumorausbreitung	28
3.3.1	Organbegrenzung	28
3.3.2	Lymphknotenstatus	29
3.3.3	Samenblaseninfiltration	30
3.4	Tumordifferenzierung	31
3.4.1	Grading	31
3.4.2	Gleason-Score	32
3.5	Follow-up	33
4	Diskussion	36
5	Zusammenfassung	45
6	Literaturverzeichnis	47
7	Anhang	53
8	Danksagung	55
9	Lebenslauf	56

Abkürzungsverzeichnis

BPH	Benigne Prostatahyperplasie
DRU	Digitorektale Untersuchung
G	Grading
Gl.	Gleason-Score
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
NED	No evidence of disease
NSU	Nachsorgeuntersuchung
PCA	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RPX	Radikale Prostatovesikulektomie
TNM	Tumorklassifizierung
TRUS	Transrektale Ultraschalluntersuchung
UICC	Union International Contre Cancer
VSU	Vorsorgeuntersuchung

1 Einleitung

Das Prostatakarzinom (PCA) ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes und liegt mittlerweile vor dem Bronchialkarzinom. Auch durch die demographische Bevölkerungsentwicklung der letzten Jahrzehnte und der sich daraus ergebenden Anhebung des Altersdurchschnitts kam es zu einer Steigerung der Inzidenz des Prostatakarzinoms. Nach Angaben des Robert Koch Instituts [7] wurden in Deutschland im Jahr 2004 etwa 40.600 bösartige Neuerkrankungen der Prostata diagnostiziert. In der Rangfolge der zum Tode führenden Krebserkrankungen findet sich das Prostatakarzinom mit 10% im oberen Bereich an dritter Stelle. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 71 Jahre und ist damit fünf Jahre höher als das mittlere Erkrankungsalter aller anderen Krebsarten. Vor dem 50. Lebensjahr wird das PCA selten diagnostiziert.

Im EU-Vergleich der Neuerkrankungen liegt Deutschland in der oberen Hälfte. Die höchsten Raten finden sich in den skandinavischen Ländern Finnland und Schweden, dem Benelux-Staat Belgien und Österreich. Südeuropäische Länder wie Griechenland, Spanien und Italien zeigen die niedrigsten Neuerkrankungsraten in Europa [7].

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist noch nicht vollständig geklärt. Man weiß, dass Risikofaktoren wie das Alter [7], eine fett- und kalorienreiche Ernährung [9, 26, 41], die ethnische Herkunft [46] und eine genetische Disposition [5, 12, 20, 31, 32, 50, 51, 52] die Erkrankungswahrscheinlichkeit steigern.

Das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken nimmt mit zunehmendem Alter des Mannes zu. Die altersspezifische Inzidenz steigt mit den Altersgruppen, so haben die über 85jährigen die höchste Neuerkrankungsrate mit mehr als 0,9% in Deutschland [7].

Nach Studien von Bravo (1991) [9], Heshmat (1985) [26] und Morton (1996) [41] führt auch eine fett- und kalorienreiche Ernährung zu einem erhöhten Risiko. So haben Asiaten das geringste Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken, was man auf die weniger fettreiche Ernährung zurückführt. 1995 zeigten Whittemore et al. [54], dass Jugendliche asiatischer Herkunft, die mindestens 25 Jahre in den Vereinigten Staaten von Amerika lebten, ein fast ebenso hohes Risiko wie die übrige US-Bevölkerung aufweisen. Dieses Ergebnis stützte die Vermutung eines

Zusammenhangs zwischen fettreicher Ernährung und dem Prostatakarzinomrisiko.

Andererseits haben Afro-Amerikaner, die unter den gleichen Lebensbedingungen wie die übrigen weißen US-Bürger leben, ein erhöhtes Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken [46]. Diese Tatsache lässt sich nicht mit Umweltbedingungen, wie zum Beispiel der Ernährung, erklären, sondern gibt vielmehr Hinweise auf einen ethnischen bzw. genetischen Faktor als mögliche Ursache.

Schon sehr früh entdeckten Morganti et al. (1956) [40] eine familiäre Häufung beim Prostatakarzinom. Die familiäre Disposition ist einer der größten Risikofaktoren für die Entwicklung eines PCA. Dies zeigte sich in vielen Fall-Kontroll-Studien, die zu diesem Thema veröffentlicht wurden. So steigt mit der Anzahl an erkrankten Verwandten auch das eigene Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Das Relative Risiko für einen gesunden Angehörigen liegt zwischen 2,2 (95% CI 1,4 – 3,5) bei einem erkrankten Verwandten und 10,9 (95% CI 2,7 – 43,1) bei drei erkrankten Verwandten in der Familie [52]. Des Weiteren fand man heraus, dass nicht nur die Anzahl der betroffenen Angehörigen, sondern auch der Verwandtschaftsgrad eine Rolle spielt. Bei erkrankten Verwandten ersten Grades (Vater oder Bruder) besteht ein größeres Risiko als bei erkrankten Verwandten zweiten Grades (Großvater oder Onkel) [52]. Das Relative Risiko liegt hier zwischen 2,2 (95% CI 1,2 – 3,3) und 1,7 (95% CI 1,0 – 2,9). Sind sowohl erstgradige als auch zweitgradige Verwandte betroffen, steigt das Relative Risiko an einem PCA zu erkranken auf 8,8 (95% CI 2,8 – 28,1) an [52].

Einige Arbeiten beschreiben einen Zusammenhang zwischen einem frühen Erkrankungsalter und einer genetischen Disposition [5, 12, 20, 31, 32, 50, 51, 52]. Carter et al. (1993) [12] zeigten einen Zusammenhang zwischen der Erkrankungswahrscheinlichkeit eines Mannes und dem Alter des erstgradig betroffenen Angehörigen bei Diagnosestellung. So ist das Erkrankungsrisiko eines Mannes mit einem erstgradigen Verwandten, der bei Diagnose seines Prostatakarzinoms 50 Jahre alt war, um das 1,9-fache, im Gegensatz zu einem 70 Jahre alten erstgradig betroffenen Verwandten, erhöht. Hat dieser Mann noch einen zweiten Verwandten ersten Grades, der im Alter von 50 Jahren an einem Prostatakarzinom erkrankt ist, so steigt sein Risiko auf das 7,1-fache an [11].

Um die höchst mögliche Chance einer Heilung der Erkrankung zu erreichen, sollte der Tumor in einem kurativen Stadium diagnostiziert werden. Dieses kurative Stadium ist durch das Fehlen jeglicher klinischer Symptome charakterisiert. Ein Tumor im kurativen Stadium kann am besten mittels des prostataspezifischen Antigens (PSA) ermittelt werden, da dieses den höchsten positiv prädiktiven Wert hat [13]. In der Nachsorge dient der PSA-Wert als ein hervorragender Parameter für den Nachweis eines Tumorrezidivs. Erfolgt ein PSA-Anstieg nach Therapie (radikale Prostatovesikulektomie, Strahlentherapie, Hormonentzug), so ist dieser als eindeutiges Zeichen eines rezidivierenden Tumors zu sehen.

Anfang der 90er Jahre stieg mit der Einführung des PSA-Wertes die Inzidenz des Prostatakarzinoms. Dies wurde mit der häufigeren Diagnose von subklinischen Tumoren der Prostata mittels der PSA-Bestimmung in Verbindung gebracht [7, 30, 49]. Durch die vermehrte Entdeckung subklinischer Stadien stieg auch die Anzahl organbegrenzter Tumore [15, 39].

Der Effekt der Inzidenzzunahme wird mit der hohen Sensitivität der PSA-Messung begründet. Zum Zeitpunkt einer lediglich geringen PSA-Erhöhung fallen die weniger sensitiven Untersuchungsmethoden (digitorektale Untersuchung und die bildgebende Darstellung der Prostata mittels Ultraschall) meist noch negativ aus.

Seit Einführung des PSA-Tests ist eine vermehrte Diagnose latenter Prostatakarzinome zu verzeichnen. Ciatto et al. [17] zeigten, dass etwa 30% der über 70jährigen und mehr als 50% der über 90jährigen ein latentes Prostatakarzinom haben. Latente Karzinome verursachen mit großer Wahrscheinlichkeit während der restlichen Lebenszeit eines Patienten keine klinischen Symptome mehr. Ohne die PSA-Bestimmung wären sie unentdeckt geblieben [19].

In mehreren Studien wurde das PSA als primärer Diagnoseparameter in der Vorsorge festgelegt. Erst bei einem erhöhten PSA-Wert folgte die digitorektale Untersuchung. Damit erzielte man Detektionsraten von 1,2% bis 2,6%. Die Kollektive waren nicht selektioniert („sporadische“ und „familiäre“ PCA-Fälle) und die Screening-Untersuchungen wurden ab einem Alter von 45 Jahren [28], 50 Jahren [10, 16] und 55 Jahren [1] durchgeführt.

Andere Studien benützten den PSA-Wert zusammen mit der digitorektalen Untersuchung (DRU) als primäre Diagnoseparameter. Waren PSA und/oder DRU verdächtig, wurde zur weiteren Untersuchung eine Prostatabiopsie vorgenommen. Auf diese Weise erzielte man Detektionsraten von 2,3% bis 4,1% [35, 42].

Des Weiteren wurde das PSA bei Diagnosestellung als Vorhersagewert (Prädiktor) für den biochemischen Progress nach erfolgter Therapie beschrieben [14, 18, 24].

1996 ermittelten Kupelian et al. [33] das PSA bei Diagnosestellung als den wichtigsten Prognoseparameter für ein PSA-Rezidiv nach einer radikalen Prostatovesikulektomie (RPX). Weitere Prädiktoren sind u. a. das klinische Tumorstadium mit Grading und Gleason-Score, die präoperativ durch Gewebestanden ermittelt werden [14, 29].

1997 benutzten Partin et al. [45] die Höhe des PSA-Wertes, das klinische Tumorstadium und den Gleason-Score der Prostatastanz zur Vorhersage des histopathologischen Tumorstadiums. Diese drei präoperativen Parameter erwiesen sich als signifikant bezüglich der Vorhersage des pathologischen Tumorstadiums.

Die Daten der histologischen Aufarbeitung des radikalen Prostatovesikulektomiepräparates sind in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Tumorrezidivs am aussagekräftigsten. Dazu gehört das Stadium des Primärtumors, Lymphknotenstatus, Grading, Gleason-Score und der Zustand der Resektatränder (Residualtumor) [14, 18, 29, 33].

Durch vermehrte Prostatakarzinom-Screeningstudien, in denen der PSA-Wert als einziger bzw. wichtigster Parameter zur Diagnose meist organbegrenzter Tumoren und der Diagnose sogenannter latenter Karzinome diene, stellt sich die Frage, ob ein Screening an einem unselektionierten Kollektiv sinnvoll ist. So wurden von einzelnen Arbeitsgruppen PCA-Screeningstudien an Risikokollektiven durchgeführt. Diese Risikokollektive sind entweder Angehörige von Familien, in denen das Prostatakarzinom bekannt ist (positive Familienanamnese), oder Angehörige ethnischer Gruppen mit schwarzer Hautfarbe.

In einer Arbeit untersuchten Hemminki et al. (2002) [25] Familien, die mit Prostatakarzinomfällen belastet waren. Es wurden 180.000 Väter und 3.710 Söhne mit der Diagnose Prostatakarzinom in die Studie aufgenommen.

Die Schlussfolgerung der Untersuchungen ergab für Männer mit einem erkrankten Bruder, der jünger als 55 Jahre bei der Diagnose seines Prostatakarzinoms war und/oder mit einem erkrankten Vater und Bruder egal welchen Alters bei Diagnose, ein erhöhtes Risiko an einem PCA zu erkranken. Aus diesem Grund wurde den betroffenen Männern eine regelmäßige Vorsorgeuntersuchung empfohlen.

Grönberg et al. (1999) [23] untersuchten in einer retrospektiven Studie Männer mit mindestens zwei Prostatakarzinomfällen in der nahen Verwandtschaft. Dabei ergab sich für die anamnestisch gesunden Angehörigen ein erhöhtes Risiko vor ihrem 70. Lebensjahr an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Auch in diesen Fällen wurde die PCA-Vorsorge als logische Schlussfolgerung empfohlen.

Die beiden zuletzt genannten Studien zu familiärer Belastung zeigten, dass jung erkrankte Verwandte oder mindestens zwei erkrankte Verwandte egal welchen Alters bei Diagnosestellung, zu einem erhöhten Prostatakarzinomrisiko gesunder Angehöriger führen.

Eine prospektive Studie zum Prostatakarzinom-Screening, wie zum Beispiel von Matikainen et al. (1999) [37], ergab eine Detektionsrate von 3,3% bei erstgradigen Angehörigen von PCA-Patienten, welche mittels altersspezifischem PSA-Screening untersucht wurden. Schon 1992 untersuchten McWorther et al. [38] gezielt Angehörige von betroffenen Brüderpaaren mittels PSA-Bestimmung, digitorektaler Untersuchung, transrektalen Ultraschall und Gewebestanzungen der Prostata. Hierbei ergab sich eine Detektionsrate von 24%. Allerdings beinhaltete die Studie eine sehr kleine Fallzahl von nur 24 Teilnehmern. Valerie et al. [53] führten 2002 ein PCA-Screening bei erstgradigen Angehörigen sporadischer und familiärer PCA-Patienten mit einer Detektionsrate von 4,5% durch. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen sporadischen und familiären Fällen. Allerdings zeigte sich auch hier eine erhöhte Detektionsrate von 11% bei bisher gesunden Angehörigen ersten Grades, in deren Familie ein Prostatakarzinomfall vor dem 65. Lebensjahr diagnostiziert wurde.

Neben der Aufdeckung von Risikofaktoren und deren Gewichtung ist auch die Sterblichkeitsrate des Prostatakarzinoms und deren mögliche Beeinflussung seitens Prävention und medizinischer Maßnahmen ständig Gegenstand von Studien.

Unter anderem läuft seit 1993 die prospektive Screening-Studie der Arbeitsgruppe Horninger et al. [27], in der allen Männern (mit oder ohne familiärem Risiko) des österreichischen Bundesstaates Tirol eine jährliche PSA-Testung ermöglicht wird. Bei einem erhöhten PSA-Wert erhalten die Teilnehmer weitere Untersuchungen mittels DRU, transrektalem Ultraschall (TRUS) und Biopsie. Ergebnisse der Daten aus den Jahren zwischen 1993 und 2000 zeigten eine signifikante Abnahme der Sterblichkeit in Tirol im Gegensatz zum restlichen Österreich. Die Senkung der PCA-Mortalitätsrate wurde mit dem PSA-Screening und den verbesserten Therapiemöglichkeiten bei einem Prostatakarzinom in Verbindung gebracht. Beweise hinsichtlich dieser Ergebnisse konnten aber nicht erbracht werden. In welchem Ausmaß das PSA-Screening bzw. die verbesserte Therapie die PCA-Mortalitätsrate beeinflussen ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht bekannt.

Insgesamt zeigte sich in vielen Ländern eine Abnahme der PCA-Mortalität, welche mit dem vermehrten PSA-Screening und den verbesserten Therapien organbegrenzter Prostatakarzinome in Verbindung gebracht wird [3, 4, 24].

In der Bundesrepublik Deutschland gibt es bis jetzt kein Prostatakarzinom-Screening. Die gesetzlichen Krankenkassen sehen bei der PCA-Vorsorge ab dem 45. Lebensjahr nur die digitorektale Untersuchung vor. Trotzdem empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Urologie die Prostatakarzinom-Vorsorge mittels PSA-Bestimmung und DRU. Den Männern steht der PSA-Test als sogenannte individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) zur Verfügung und muss von ihnen selbst getragen werden.

Durch Screening-Programme entdeckte man nachweislich vermehrt organbegrenzte und weniger aggressive Tumorstadien. Bisher wurde noch kein PCA-Screening in einem deutschen Kollektiv durchgeführt, und es ist nicht bekannt, welchen Einfluss das Screening auf die klinischen Parameter und das Follow-up hat. In vorliegender Arbeit wurden PCA-Patienten nach der Art der Diagnosestellung eingeteilt. Hierzu wurden die Patienten retrospektiv gefragt, in welchem Rahmen die Diagnose des Prostatakarzinoms gestellt wurde. Als Antwortmöglichkeiten gab es einerseits ein Screening aufgrund einer positiven Familienanamnese und die Durchführung der gesetzlichen Krebsvorsorgeuntersuchung mittels DRU mit oder ohne PSA-Bestimmung, andererseits die Durchführung einer PCA-Vorsorgeuntersuchung mit oder ohne PSA-Bestimmung

beim Urologen im Rahmen einer anderen urologischen Behandlung und die Diagnose im Rahmen der Behandlung in einer anderen Fachdisziplin als Zufallsbefund.

Die klinischen Daten und die progressfreie Überlebenszeit wurden zwischen den 4 Subgruppen, die sich über die Art der Diagnosestellung definieren, verglichen. An klinischen Daten wurden analysiert:

Alter der Patienten bei Diagnosestellung, Anzahl der Vorsorgeuntersuchungen, PSA-Wert bei Diagnosestellung, Stadium des Primärtumors, Lymphknotenstatus, Tumorausbreitung, histopathologischer Gleason-Score und Grading, Dauer des Follow-up in Monaten, Anteil an Patienten mit Progress und progressfreie Überlebensraten.

2 Material und Methodik

2.1 Projekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“

Seit 1994 werden an der urologischen Universitätsklinik Ulm in der Forschungsgruppe „Familiäres Prostatakarzinom“ Patienten mit positiver Familienanamnese rekrutiert. Das Ziel ist der Aufbau einer nationalen Datenbank mit Patienten, die an einem Prostatakarzinom (PCA) erkrankt sind. Vorrangige Zielsetzung ist die Erfassung von Männern mit positiver Familienanamnese, das heißt pro Familie müssen mindestens zwei Männer an einem PCA erkrankt sein. Durch genetische Analysen versucht die Forschungsgruppe Vergleiche und Unterschiede zur Gesamtbevölkerung darzustellen und auszuwerten.

Weitere Daten zur Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen, der Impotenzversorgung nach radikaler Prostatovesikulektomie und dem Wissensstand der Bevölkerung bezüglich des Prostatakarzinoms im Allgemeinen werden durch standardisierte Fragebögen erhoben und ausgewertet.

In dieser Arbeit wurden Patienten mit PCA nach der Art und Weise der Diagnosefindung befragt und deren klinische Parameter ausgewertet.

2.2 Ersterhebungsbogen

Die kooperierenden Urologen, Krankenhäuser und Rehabilitationseinrichtungen verteilen die standardisierten Fragebögen der Forschungsgruppe an Patienten mit PCA. Jeder Bogen erfasst persönliche Daten wie Vorname, Nachname, Geburtsdatum, Adresse, sowie die behandelnde Klinik bzw. den behandelnden Urologen.

Es folgen klinische Daten zum Diagnosezeitpunkt (Monat und Jahr), Therapieverfahren (Prostataentfernung, Strahlentherapie, Hormonentzug, Hobelung, Chemotherapie oder sonstiges), familiären Vorbelastung (Großvater, Vater, Bruder, Onkel mit PCA und Sterbedatum), weitere maligne Tumoren bei den Patienten selbst oder Angehörigen (Art des malignen Tumors, welcher Angehörige und Angabe lebend/verstorben), Geburts- und Sterbedaten von Vater,

Bruder und Schwester (Jahreszahl und lebend/verstorben) und Anzahl väterlicher und mütterlicher Cousins und Onkels.

Zuletzt kann der Patient auswählen, ob eventuelle Rückfragen erwünscht sind oder nicht und unterzeichnet den Fragebogen mit seiner Unterschrift.

Alle Patienten, die mittels Ersterhebungsbogen rekrutiert werden, bezeichnen wir als „Indexpatienten“.

2.3 Einteilung der „Indexpatienten“

Die „Indexpatienten“ werden in zwei große Gruppen, die sporadischen und die familiären Prostatakarzinompatienten, aufgeteilt. Sporadisch bedeutet, dass der „Indexpatient“ als einziger an einem PCA innerhalb seiner Familie erkrankt ist. Im Gegensatz dazu bedeutet familiär, dass mindestens ein zweiter oder auch mehrere Familienangehörige neben dem „Indexpatienten“ an einem PCA erkrankt sind.

2.4 Einteilung nach Detektionsart

In dieser Arbeit wurde das Kollektiv in vier Subgruppen nach der Art der Diagnosefindung aufgeteilt.

- Subgruppe 1:** Patienten, die aufgrund familiärer Belastung zur fachärztlich urologischen Vorsorgeuntersuchung gingen.
- Subgruppe 2:** Patienten, die an gesetzlich empfohlenen Krebsvorsorgeuntersuchungen beim Hausarzt/Urologen teilnahmen.
- Subgruppe 3:** Patienten, die beim Urologen als zufälligen Nebenbefund ein PCA diagnostiziert bekamen.
- Subgruppe 4:** Patienten mit PCA, welches zufällig in anderen Fachdisziplinen nebenbefundlich entdeckt wurde.

2.5 Klinische Daten

Die Befunde der Vorsorgeuntersuchungen, der Diagnosestellung, ggf. bei operativer Therapie, und der Nachsorgeuntersuchungen wurden bei niedergelassenen Urologen und den behandelnden Kliniken erfragt bzw. die vorhandenen Daten komplettiert.

2.5.1 Diagnoseparameter

Als Parameter bei Diagnosestellung wurden folgende Daten in die Datenbank aufgenommen:

- Anzahl unauffälliger Vorsorgeuntersuchungen (VSU)
- Zeitpunkt der Diagnose (Monat und Jahr); daraus wurde das Alter bei Diagnose in Jahren berechnet
- Prostataspezifisches Antigen (PSA) in ng/ml
- DRU (digitorektale Untersuchung)
- TRUS (transrektale Ultraschalluntersuchung)

2.5.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Das PSA ist ein Glykoprotein mit einer molekularen Größe von 30 000 Dalton. Es wird ausschließlich in der Prostata gebildet. Seine Aufgabe besteht in der Verflüssigung des Samens bei der Ejakulation. Der Nachweis erfolgt aus Blutserum mittels Radio- oder Enzymimmunoassay. Eine Erhöhung des PSA im Serum kann durch mechanische Irritationen, wie Prostatamassage, Ejakulation, rektale Untersuchung, Reiten oder Radfahren hervorgerufen werden. Erkrankungen wie die benigne Prostatahyperplasie (BPH) oder das Prostatakarzinom (PCA) verursachen ebenso eine vermehrte Produktion des PSA. Vor allem bei der Vor- und Nachsorge des Prostatakarzinoms spielt das PSA eine wichtige Rolle. In dieser Studie werden die PSA-Werte bei Diagnose in folgende Bereiche eingeteilt:

- ≤ 4 ng/ml (Normbereich laut Laborangabe)
- $> 4 - \leq 10$ ng/ml (Graubereich)
- > 10 ng/ml (suspekter Bereich)

2.5.3 TNM-Klassifikation

Das TNM-System (Tumorklassifizierung) beschreibt die Ausdehnung eines Tumors. Neben der wissenschaftlichen Forschung dient es der Stadieneinteilung und Prognoseabschätzung um dem einzelnen Patienten individuell die bestmögliche Therapie zu ermöglichen.

Grundsätzlich beschreiben die Buchstaben „T“ die Ausbreitung des Primärtumors, „N“ den Lymphknotenbefall und „M“ die Fernmetastasierung.

Nach der UICC 2002 (Union International Contre Cancer), der aktuellen TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms, sieht die histologische Einteilung folgendermaßen aus:

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor

T1 Inzidentelles PCA

- T1a Zufälliger histologischer Befund in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
- T1b Zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des resezierten Gewebes
- T1c Zufälliger histologischer Befund durch Nadelbiopsie oder Hobelung bei nicht suspektem Tastbefund (z. B. wegen erhöhtem PSA-Wert)

T2 Organbegrenzttes Prostatakarzinom

- T2a Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
- T2b Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
- T2c Tumor befällt beide Lappen

T3/T4 Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom

- T3a Extrakapsuläre Ausbreitung (uni- oder bilateral)
- T3b Tumor infiltrierte die Samenblase
- T4 Tumor infiltrierte andere benachbarte Strukturen, wie Blasen Hals, Sphincter externus, Rektum, Levator-muskel oder Beckenwand

N Regionärer Lymphknotenbefall

(Lymphknoten des kleinen Beckens unterhalb der Bifurkation der Arteriae iliacae communes)

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastasen in regionären Lymphknoten nachweisbar

M Fernmetastasen

- MX Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1a Metastasen in nicht regionären Lymphknoten
- M1b Knochenmetastasen
- M1c Andere Lokalisationen (z. B. Lunge und Leber)

Eine organüberschreitende Ausbreitung eines Prostatakarzinoms wurde in dieser Studie durch den Nachweis eines Tumorstadiums \geq pT3 oder Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen dokumentiert. Klassifiziert wurde ein organbegrenzttes Prostatakarzinom durch ein Tumorstadium \leq pT2 und einem fehlenden Nachweis von Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen.

Zusammengefasst:

- organüberschreitendes PCA: \geq pT3 oder pN+ oder M+
- organbegrenzttes PCA: \leq pT2 mit pN0 und M0

2.5.4 Grading

Um die Aggressivität und Wachstumsgeschwindigkeit eines Karzinoms abschätzen zu können, wird in der histopathologischen Untersuchung die Zelldifferenzierung und Kernanaplasie beurteilt.

Dadurch lässt sich die Malignität des Karzinoms in drei Grade unterteilen:

- GI Gut differenziert, leichte Anaplasie
- GII Mäßig differenziert, mäßige Anaplasie
- GIII Schlecht differenziert, starke Anaplasie

2.5.5 Gleason-Score

Zusätzlich zum Grading wird beim PCA der Verlust des normalen Zellaufbaus mittels des Gleason-Scores abgeschätzt. Er besteht aus zwei Summanden. Der erste Summand gibt an, welche Differenzierung in der Gewebeprobe am häufigsten gefunden wird. Der zweite Summand entspricht der zweithäufigsten Differenzierung. Pro Summand können 1-5 Punkte vergeben werden. Somit erhält man einen Gleason-Score von mindestens 2 Punkten und höchstens 10 Punkten. Mit steigender Zahl nimmt die Aggressivität und Wachstumstendenz des PCA zu.

2.5.6 Nachsorge (Follow-up)

Der Befund der Nachsorgeuntersuchung ist unauffällig, wenn der PSA-Wert unterhalb der Nachweisgrenze liegt und die DRU und TRUS unauffällig sind. Folglich spricht man von NED (no evidence of disease). Diese Rezidivfreiheit wird als progressfreies Überleben in Monaten angegeben.

Hat ein Patient zweimal hintereinander einen PSA-Wert $> 0,2$ ng/ml, aber kein Lokalrezidiv und keine Fernmetastase, so bedeutet das einen PSA-Progress.

Wird ein Lokalrezidiv oder eine Fernmetastase im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung (NSU) gefunden, so wird die NSU als ein klinischer

Progress bezeichnet. Die Zeit bis zum Auftreten eines Progress wird als progressfreie Überlebensrate in Monaten angegeben.

2.6 Untersuchte Parameter

Aus allen erfassten Daten wurden folgende qualitative und quantitative Merkmale erhoben:

- Alter bei Diagnose
- Anzahl der Vorsorgeuntersuchungen vor Diagnose
- PSA-Wert bei Diagnosestellung in ng/ml
- Histopathologischer Befund (TNM-Klassifikation 2002, Grading und Gleason-Score) nach radikaler Prostatovesikulektomie
- Dauer der Nachsorge und Progress nach Therapiebeginn
- Progressfreie Überlebenszeit in Monaten

2.7 Datenerfassung

Alle Befunde werden in einer relationalen 4.0 Access-Datenbank erfasst und registriert. Diese wurde für das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ entworfen. Nur vollständig beantwortete Fragebögen werden in die Datenbank übernommen.

2.8 Statistik

In der deskriptiven Statistik wurden qualitative Merkmale mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Für quantitative Merkmale wurden Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum ermittelt. Die Abhängigkeit zwischen zwei kategoriellen Merkmalen wurde mittels des Chi-Quadrat-Tests getestet. Die progressfreie Überlebenswahrscheinlichkeit wurde

nach Kaplan-Meier berechnet. Mit Hilfe des Log Rank-Tests wurden die Subgruppen verglichen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der statistischen Auswertungssoftware SAS Version 8.2 (SAS, Cary, USA).

2.9 Datenschutzerklärung

Alle Studienteilnehmer wurden über die EDV-technische Aufnahme ihrer Daten aufgeklärt und sind in Kenntnis der ärztlichen Schweigepflicht gesetzt worden. Die Vorgabe der Ethikkommission [213/2002] der Universität Ulm wurde in allen Punkten eingehalten.

3 Ergebnisse

3.1 Kollektiv mit PCA

Bei 4003 Patienten konnte die Art der Diagnosefindung evaluiert werden. Die Patienten wurden, wie in Material und Methodik 2.4 beschrieben, in 4 Subgruppe eingeteilt:

- Subgruppe 1:** Patienten (n=197), die aufgrund familiärer Belastung zur fachärztlich urologischen Vorsorgeuntersuchung gingen.
- Subgruppe 2:** Patienten (n=2936), die an gesetzlich empfohlenen Krebsvorsorgeuntersuchungen beim Hausarzt/Urologen teilnahmen.
- Subgruppe 3:** Patienten (n=502), die beim Urologen als zufälligen Nebenbefund ein PCA diagnostiziert bekamen.
- Subgruppe 4:** Patienten (n=368) mit PCA, welches zufällig in anderen Fachdisziplinen nebenbefundlich entdeckt wurde.

3.2 Klinische Parameter

Soweit möglich wurden die klinischen Daten der Patienten komplettiert. Es standen uns bei der Frage nach der Anzahl an Vorsorgeuntersuchungen Daten von 3406 Patienten zur Verfügung, beim PSA-Wert 3654, bei der Organbegrenzung 3735, beim Lymphknotenstatus 3415, bei der Samenblaseninfiltration 3628, beim Grading 3942, beim Gleason-Score 2527 und beim Follow-up 3748.

3.2.1 Alter bei Diagnose

Tabelle 1: Alter der Patienten bei Diagnosestellung des Prostatakarzinoms in den 4 Subgruppen

Subgruppe	(n)	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Range
1	197	62,1 Jahre	7,1 Jahre	63 Jahre	35 – 77 Jahre
2	2936	62,8 Jahre	6,4 Jahre	63 Jahre	37 – 83 Jahre
3	502	61,8 Jahre	6,7 Jahre	62 Jahre	38 – 80 Jahre
4	368	61,0 Jahre	7,3 Jahre	62 Jahre	42 – 79 Jahre

Subgruppe 1: Patienten, die aufgrund familiärer Belastung zur fachärztlich urologischen Vorsorgeuntersuchung gingen.

Subgruppe 2: Patienten, die an gesetzlich empfohlenen Krebsvorsorgeuntersuchungen beim Hausarzt/Urologen teilnahmen.

Subgruppe 3: Patienten, die beim Urologen als zufälligen Nebenbefund ein PCA diagnostiziert bekamen.

Subgruppe 4: Patienten mit PCA, welches zufällig in anderen Fachdisziplinen nebenbefundlich entdeckt wurde.

Das Durchschnittsalter aller Patienten bei Diagnosestellung beträgt 62,5 Jahre, der Range reicht von 35 Jahre bis 83 Jahre.

Tabelle 2: Alter bei Diagnose in den 4 Subgruppen, aufgeteilt in 3 Altersbereiche

Subgruppe	Alter bei Diagnose			Chi-Quadrat-Test
	<= 55 Jahre	> 55 – <= 65 Jahre	> 65 Jahre	
1	18,3% (36)	48,7% (96)	33,0% (65)	p < 0,001
2	14,1% (413)	50,7% (1489)	35,2% (1034)	
3	17,7% (89)	53,4% (268)	28,9% (145)	
4	26,1% (96)	44,6% (164)	29,4% (108)	

- Subgruppe 1: Patienten, die aufgrund familiärer Belastung zur fachärztlich urologischen Vorsorgeuntersuchung gingen.
- Subgruppe 2: Patienten, die an gesetzlich empfohlenen Krebsvorsorgeuntersuchungen beim Hausarzt/Urologen teilnahmen.
- Subgruppe 3: Patienten, die beim Urologen als zufälligen Nebenbefund ein PCA diagnostiziert bekamen.
- Subgruppe 4: Patienten mit PCA, welches zufällig in anderen Fachdisziplinen nebenbefundlich entdeckt wurde.

Teilt man das Alter der Patienten bei Diagnosestellung in 3 Bereiche, so fällt auf, dass in Subgruppe 4 der Anteil von Patienten im Alter <= 55 Jahre etwas größer als in den anderen Subgruppen ist (26,1%). In den anderen 3 Subgruppen (Subgruppe 1-3) lag der Anteil der Patienten, die vor dem 56. Lebensjahr diagnostiziert wurden zwischen 14,1% und 18,3%.

Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert < 0,001; somit scheint das Alter bei Diagnosestellung von der Subgruppe abhängig zu sein.

3.2.2 Vorsorgeuntersuchungen

Tabelle 3: Anzahl der unauffälligen Vorsorgeuntersuchungen (VSU) vor Diagnosestellung des Prostatakarzinoms in den 4 Subgruppen

Subgruppe	(n)	Durchschnittliche Anzahl an VSU	Standardabweichung	Median	Range
1	161	5,9	5,8	4	0 – 30
2	2479	6,1	6,2	4	0 – 58
3	436	4,0	5,2	2	0 – 25
4	330	3,6	5,3	2	0 – 24

- Subgruppe 1: Patienten, die aufgrund familiärer Belastung zur fachärztlich urologischen Vorsorgeuntersuchung gingen.
- Subgruppe 2: Patienten, die an gesetzlich empfohlenen Krebsvorsorgeuntersuchungen beim Hausarzt/Urologen teilnahmen.
- Subgruppe 3: Patienten, die beim Urologen als zufälligen Nebenbefund ein PCA diagnostiziert bekamen.
- Subgruppe 4: Patienten mit PCA, welches zufällig in anderen Fachdisziplinen nebenbefundlich entdeckt wurde.

Bei der Frage nach der Anzahl an unauffälligen Vorsorgeuntersuchungen vor Diagnosestellung heben sich die Subgruppen 1 und 2 mit durchschnittlich 5,9 und 6,1 Vorsorgeuntersuchungen deutlich von den Subgruppen 3 und 4 mit durchschnittlich nur 4,0 und 3,6 Vorsorgeuntersuchungen ab.

3.2.3 PSA-Wert

Tabelle 4: Wert des prostataspezifischen Antigens (PSA) bei Diagnosestellung des Prostatakarzinoms in den 4 Subgruppen

Sub- gruppe	(n)	PSA-Wert bei Diagnosestellung			
		Durchschnitt (ng/ml)	Standardabweichung (ng/ml)	Median (ng/ml)	Range (ng/ml)
1	188	10,5	9,6	8,1	0,18 – 71
2	2705	14,8	38,2	8,9	0,1 – 1290
3	433	18,4	41,3	8,6	0,58 – 498
4	328	40,7	157,5	10,6	0,3 – 2000

Subgruppe 1: Patienten, die aufgrund familiärer Belastung zur fachärztlich urologischen Vorsorgeuntersuchung gingen.

Subgruppe 2: Patienten, die an gesetzlich empfohlenen Krebsvorsorgeuntersuchungen beim Hausarzt/Urologen teilnahmen.

Subgruppe 3: Patienten, die beim Urologen als zufälligen Nebenbefund ein PCA diagnostiziert bekamen.

Subgruppe 4: Patienten mit PCA, welches zufällig in anderen Fachdisziplinen nebenbefundlich entdeckt wurde.

Der mediane PSA-Wert bei Diagnosestellung lag in Subgruppe 4 bei 10,6 ng/ml. In den Subgruppen 1, 2 und 3 lag er etwas niedriger zwischen 8,1 ng/ml und 8,9 ng/ml.

Tabelle 5: Einteilung der PSA*-Werte in Normbereich, Graubereich und suspekten Bereich (siehe Material und Methodik 2.5.2) bei Diagnosestellung des Prostatakarzinoms (PCA) innerhalb der 4 Subgruppen

Subgruppe	PSA*-Wert bei Diagnose			Chi-Quadrat-Test
	≤ 4 ng/ml	> 4 - ≤ 10 ng/ml	> 10 ng/ml	
1	11,2% (21)	55,3% (104)	33,5% (63)	p < 0,001
2	7,6% (206)	49,9% (1351)	42,4% (1148)	
3	15,2% (66)	40,9% (177)	43,9% (190)	
4	9,2% (30)	35,7% (117)	55,2% (181)	

*Prostata-spezifisches Antigen

Subgruppe 1: Patienten, die aufgrund familiärer Belastung zur fachärztlich urologischen Vorsorgeuntersuchung gingen.

Subgruppe 2: Patienten, die an gesetzlich empfohlenen Krebsvorsorgeuntersuchungen beim Hausarzt/Urologen teilnahmen.

Subgruppe 3: Patienten, die beim Urologen als zufälligen Nebenbefund ein PCA diagnostiziert bekamen.

Subgruppe 4: Patienten mit PCA, welches zufällig in anderen Fachdisziplinen nebenbefundlich entdeckt wurde.

Der Anteil an PSA*-Werten > 10 ng/ml steigt von den „Screening-Patienten“ (Subgruppe 1) zu den „Zufallsbefundpatienten“ (Subgruppe 4) von 33,5% auf 55,2% an. Hingegen zeigt sich in den Subgruppen 2 und 3 ein fast gleichgroßer Anteil mit 42,4% und 43,9%.

Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert < 0,001; somit scheint der PSA*-Wert bei Diagnosestellung von der Subgruppe abhängig zu sein.

3.3 Tumorausbreitung

3.3.1 Organbegrenzung

Tabelle 6: Anteil an organbegrenzten Prostatakarzinomen (siehe Material und Methodik 2.5.3) bei den Patienten mit radikaler Prostatovesikulektomie (RPX) innerhalb der 4 Subgruppen

Subgruppe	Organbegrenzung bei RPX		Chi-Quadrat-Test
	Ja	Nein	
1	64,7% (108)	35,3% (59)	p < 0,001
2	59,7% (1657)	40,3% (1117)	
3	59,0% (266)	41,0% (185)	
4	46,9% (161)	53,1% (182)	

Subgruppe 1: Patienten, die aufgrund familiärer Belastung zur fachärztlich urologischen Vorsorgeuntersuchung gingen.

Subgruppe 2: Patienten, die an gesetzlich empfohlenen Krebsvorsorgeuntersuchungen beim Hausarzt/Urologen teilnahmen.

Subgruppe 3: Patienten, die beim Urologen als zufälligen Nebenbefund ein PCA diagnostiziert bekamen.

Subgruppe 4: Patienten mit PCA, welches zufällig in anderen Fachdisziplinen nebenbefundlich entdeckt wurde.

Von den „Screeningpatienten“ (Subgruppe 1) zu den „Zufallsbefundpatienten“ (Subgruppe 4) erkennt man eine deutliche Abnahme der organbegrenzten Tumoren von 64,7% auf 49,9%. In den Subgruppen 2 und 3 zeigen sich wiederum keine nennenswerten Unterschiede (59,7% und 59,0%).

Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert < 0,001; so dass die Organbegrenzung bei radikaler Prostatovesikulektomie von der Subgruppe abhängig zu sein scheint.

3.3.2 Lymphknotenstatus

Tabelle 7: Lymphknotenstatus (siehe Material und Methodik 2.5.3) bei den Patienten mit Lymphadenektomie in den 4 Subgruppen

Subgruppe	Lymphknotenbefall		Chi-Quadrat-Test
	Ja	Nein	
1	5,4% (8)	94,6% (141)	p = 0,0023
2	10,1% (257)	89,9% (2285)	
3	9,0% (37)	91,0% (374)	
4	15,7% (49)	84,4% (264)	

Subgruppe 1: Patienten, die aufgrund familiärer Belastung zur fachärztlich urologischen Vorsorgeuntersuchung gingen.

Subgruppe 2: Patienten, die an gesetzlich empfohlenen Krebsvorsorgeuntersuchungen beim Hausarzt/Urologen teilnahmen.

Subgruppe 3: Patienten, die beim Urologen als zufälligen Nebenbefund ein PCA diagnostiziert bekamen.

Subgruppe 4: Patienten mit PCA, welches zufällig in anderen Fachdisziplinen nebenbefundlich entdeckt wurde.

Auffallend ist der geringe Anteil an positiven Lymphknoten in der Subgruppe 1 mit 5,4% im Gegensatz zur Subgruppe 4 mit 15,7%. Die Subgruppen 2 und 3 zeigen mit 10,1% und 9,0% wieder keinen nennenswerten Unterschied.

Der Chi-Quadrat-Test deutet mit seinem p-Wert von 0,0023 auf einen Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus bei Patienten mit Lymphadenektomie und Subgruppe hin.

3.3.3 Samenblaseninfiltration

Tabelle 8: Samenblaseninfiltration (siehe Material und Methodik 2.5.3) bei den Patienten mit radikaler Prostatovesikulektomie (RPX) innerhalb der 4 Subgruppen

Subgruppe	Samenblaseninfiltration		Chi-Quadrat-Test
	Ja	Nein	
1	9,8% (16)	90,2% (147)	p = 0,0192
2	12,9% (350)	87,1% (2363)	
3	15,2% (66)	84,8% (368)	
4	18,2% (58)	81,8% (260)	

Subgruppe 1: Patienten, die aufgrund familiärer Belastung zur fachärztlich urologischen Vorsorgeuntersuchung gingen.

Subgruppe 2: Patienten, die an gesetzlich empfohlenen Krebsvorsorgeuntersuchungen beim Hausarzt/Urologen teilnahmen.

Subgruppe 3: Patienten, die beim Urologen als zufälligen Nebenbefund ein PCA diagnostiziert bekamen.

Subgruppe 4: Patienten mit PCA, welches zufällig in anderen Fachdisziplinen nebenbefundlich entdeckt wurde.

Bei den Patienten, welche eine RPX bekamen, zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Anteile an Samenblaseninfiltrationen von der Subgruppe 1 mit 9,8%, über die Subgruppen 2 und 3 mit 12,9% und 15,2% bis zur Subgruppe 4 mit 18,2%.

Der Chi-Quadrat-Test deutet durch seinen p-Wert von 0,0192 auf einen Zusammenhang zwischen Samenblaseninfiltration bei radikaler Prostatovesikulektomie der Subgruppe hin.

3.4 Tumordifferenzierung

3.4.1 Grading

Tabelle 9: Grading (G) der Prostatovesikulektomiepräparate innerhalb der 4 Subgruppen

Subgruppe	Grading			Chi-Quadrat-Test
	G I	G II	G III	
1	7,8% (15)	74,6% (144)	17,6% (34)	p < 0,001
2	6,4% (186)	70,9% (2056)	22,7% (659)	
3	10,8% (53)	66,6% (327)	22,6% (111)	
4	5,3% (19)	63,6% (227)	31,1% (111)	

Grading ist eine histologische Beschreibung der Malignität von Karzinomen, unterteilt in drei Schweregrade:

- G I Gut differenziert, leichte Anaplasie
- G II Mäßig differenziert, mäßige Anaplasie
- G III Schlecht differenziert, starke Anaplasie

Subgruppe 1: Patienten, die aufgrund familiärer Belastung zur fachärztlich urologischen Vorsorgeuntersuchung gingen.

Subgruppe 2: Patienten, die an gesetzlich empfohlenen Krebsvorsorgeuntersuchungen beim Hausarzt/Urologen teilnahmen.

Subgruppe 3: Patienten, die beim Urologen als zufälligen Nebenbefund ein PCA diagnostiziert bekamen.

Subgruppe 4: Patienten mit PCA, welches zufällig in anderen Fachdisziplinen nebenbefundlich entdeckt wurde.

Der Anteil an schlecht differenzierten Tumoren (GIII) liegt bei den „Zufallsbefundpatienten“ (Subgruppe 4) mit 31,1% fast doppelt so hoch wie bei den „Screeningpatienten“ (Subgruppe 1) mit 17,6%. Die Subgruppen 2 und 3 haben identische Anteile mit 22,7% und 22,6%.

Der Chi-Quadrat-Test zeigt einen Zusammenhang zwischen Grading und Subgruppe (p-Wert < 0,001).

3.4.2 Gleason-Score

Tabelle 10: Aufteilung des Gleason-Scores (siehe Material und Methodik 2.5.5) in drei Bereiche innerhalb der 4 Subgruppen bei Diagnosestellung

Subgruppe	Gleason-Score			Chi-Quadrat-Test
	2 - 6	7	8 - 10	
1	56,9% (83)	34,3% (50)	8,9% (13)	p = 0,0964
2	53,1% (1007)	33,4% (634)	13,5% (257)	
3	60,0% (159)	27,9% (74)	12,1% (32)	
4	47,3% (103)	37,2% (81)	15,6% (34)	

Der Gleason-Score ist ein weiterer histologischer Parameter des Prostatakarzinoms (PCA), der sich aus einem Summanden mit mindestens 2 Punkten und höchstens 10 Punkten zusammensetzt. Mit steigendem Punktwert nimmt die Aggressivität und die Wachstumstendenz des PCA zu.

- Subgruppe 1: Patienten, die aufgrund familiärer Belastung zur fachärztlich urologischen Vorsorgeuntersuchung gingen.
- Subgruppe 2: Patienten, die an gesetzlich empfohlenen Krebsvorsorgeuntersuchungen beim Hausarzt/Urologen teilnahmen.
- Subgruppe 3: Patienten, die beim Urologen als zufälligen Nebenbefund ein PCA diagnostiziert bekamen.
- Subgruppe 4: Patienten mit PCA, welches zufällig in anderen Fachdisziplinen nebenbefundlich entdeckt wurde.

Bei Gleason-Score 8-10 erkennt man einen fast doppelt so hohen Anteil bei den „Zufallsbefundpatienten“ (Subgruppe 4) mit 15,6% im Vergleich zu den „Screeningpatienten“ (Subgruppe 1) mit 8,9%. Subgruppen 2 und 3 zeigen nur geringe Unterschiede mit 13,5% und 12,1%.

Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,0964; somit könnte ein schwacher Zusammenhang zwischen Gleason-Score und Subgruppe bestehen.

3.5 Follow-up

Tabelle 11: Follow-up (siehe Material und Methodik 2.5.6) in Monaten nach Therapiebeginn innerhalb der 4 Subgruppen

Sub- gruppe	(n) = alle Patienten mit Follow-up	Mittelwert (Monate)	Standard- abweichung (Monate)	Median (Monate)	Range (Monate)
1	165	28,1	23,9	23	3 – 168
2	2773	37,2	30,0	29	3 – 304
3	465	40,6	30,2	33	3 – 186
4	345	40,1	31,9	32	3 – 204

Subgruppe 1: Patienten, die aufgrund familiärer Belastung zur fachärztlich urologischen Vorsorgeuntersuchung gingen.

Subgruppe 2: Patienten, die an gesetzlich empfohlenen Krebsvorsorgeuntersuchungen beim Hausarzt/Urologen teilnahmen.

Subgruppe 3: Patienten, die beim Urologen als zufälligen Nebenbefund ein PCA diagnostiziert bekamen.

Subgruppe 4: Patienten mit PCA, welches zufällig in anderen Fachdisziplinen nebenbefundlich entdeckt wurde.

Das kürzeste Follow-up haben die „Screeningpatienten“ (Subgruppe 1) mit 23 Monaten im Median. In den Subgruppen 2, 3 und 4 lag das mediane Follow-up bei 29, 33 und 32 Monaten.

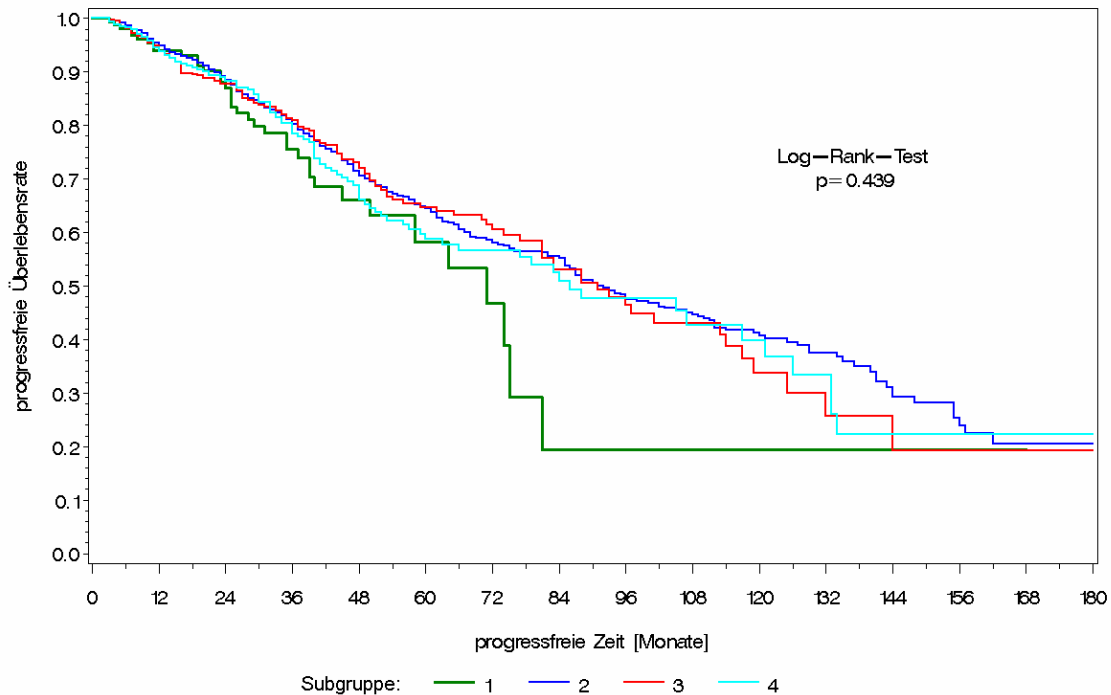


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven

Progressfreie Überlebenszeit in Monaten nach Therapiebeginn

- Subgruppe 1: Patienten, die aufgrund familiärer Belastung zur fachärztlich urologischen Vorsorgeuntersuchung gingen.
- Subgruppe 2: Patienten, die an gesetzlich empfohlenen Krebsvorsorgeuntersuchungen beim Hausarzt/Urologen teilnahmen.
- Subgruppe 3: Patienten, die beim Urologen als zufälligen Nebenbefund ein PCA diagnostiziert bekamen.
- Subgruppe 4: Patienten mit PCA, welches zufällig in anderen Fachdisziplinen nebenbefundlich entdeckt wurde.

In allen 4 Subgruppen zeigte sich eine nahezu identische 5-Jahresüberlebensrate (60 Monate). Dies zeigte sich auch im Log-Rank-Test, hier lag der p-Wert bei 0,439.

Tabelle 12: Progressfreies Überleben mit 95% Konfidenzintervall der 4 Subgruppen nach Behandlung des Prostatakarzinoms aufgeteilt in 2-Jahres-, 5-Jahres- und 10-Jahresüberlebensraten

Subgruppe	Progressfreie Überlebensraten (95% Konfidenzintervall)		
	2-Jahre	5-Jahre	10-Jahre
1	0,87 (0,81-0,93)	0,58 (0,44-0,73)	0,20 (0,00-0,41)
2	0,88 (0,87-0,90)	0,65 (0,62-0,67)	0,41 (0,36-0,45)
3	0,88 (0,85-0,91)	0,65 (0,59-0,71)	0,34 (0,23-0,45)
4	0,88 (0,85-0,92)	0,59 (0,51-0,66)	0,40 (0,29-0,51)

Subgruppe 1: Patienten, die aufgrund familiärer Belastung zur fachärztlich urologischen Vorsorgeuntersuchung gingen.

Subgruppe 2: Patienten, die an gesetzlich empfohlenen Krebsvorsorgeuntersuchungen beim Hausarzt/Urologen teilnahmen.

Subgruppe 3: Patienten, die beim Urologen als zufälligen Nebenbefund ein PCA diagnostiziert bekamen.

Subgruppe 4: Patienten mit PCA, welches zufällig in anderen Fachdisziplinen nebenbefundlich entdeckt wurde.

Es zeigten sich keine deutlichen Unterschiede in den progressfreien 5-Jahresüberlebensraten. Diese betragen in Subgruppe 1 58%, in Subgruppe 2 65%, in Subgruppe 3 65% und in Subgruppe 4 59%.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Auswertung der klinischen Daten und des progressfreien Überlebens von Prostatakarzinom-Patienten, die nach unterschiedlicher Detektionsart eingeteilt wurden. Das Kollektiv bestand aus 4003 Patienten und wurde in vier Subgruppen unterteilt.

Subgruppe 1 bestand aus 197 Männern, den so genannten „Screening-Patienten“, die aufgrund einer positiven Familienanamnese beim Urologen ein PCA-Screening durchführen ließen und ein Prostatakarzinom diagnostiziert bekamen. Subgruppe 2 beinhaltete 2936 Männer, die im Rahmen der gesetzlichen Krebsvorsorge zum Hausarzt oder Urologen gingen und die Diagnose Prostatakarzinom erhielten. Subgruppe 3 waren 502 Männer, denen im Rahmen einer urologischen Untersuchung oder Behandlung (z. B. Nierensteine) zufällig ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde. Subgruppe 4 bestand aus 368 Männern, die in einer anderen Fachdisziplin behandelt wurden. Dabei ergab sich ein Prostatakarzinom als zufälliger Nebenbefund.

Bei den „Screening-Patienten“ (Subgruppe 1) der vorliegenden Studie wurde die Vorsorgeuntersuchung aufgrund einer positiven Familienanamnese durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Subgruppe sind am besten mit Kollektiven, bei welchen aufgrund einer positiven Familienanamnese ein Prostatakarzinom-Screening durchgeführt und ein Prostatakarzinom (PCA) diagnostiziert wurde, vergleichbar.

In der vorliegenden Arbeit hatten die „Screening-Patienten“ (Subgruppe 1) gegenüber dem restlichen Kollektiv (Subgruppen 2, 3 und 4) den niedrigsten medianen PSA-Wert bei Diagnosestellung (8,1 ng/ml vs. 8,9 ng/ml, 8,6 ng/ml und 10,6 ng/ml) [Tab 4].

Viele Studien zeigten einen niedrigeren PSA-Wert bei Diagnose in den familiären bzw. hereditären Gruppen im Vergleich zu den sporadischen Gruppen.

Das hereditäre Prostatakarzinom wurde 1993 von Carter et al. [12] als Untergruppe des familiären PCA durch drei Kriterien definiert:

- 1) Vorhandensein von drei betroffenen Angehörigen ersten Grades mit der Diagnose Prostatakarzinom (Vater und zwei Söhne oder drei Brüder)
- 2) Auftreten eines Prostatakarzinoms in drei hintereinander folgenden Generationen (väterlicher Großvater, Vater/väterl. Onkel und betroffener

Proband oder mütterlicher Großvater, mütterl. Onkel und betroffener Proband)

3) zwei Verwandte ersten Grades mit frühem Erkrankungsalter (≤ 55 Jahre).

Alle anderen Männer, welche die hereditären Kriterien nicht erfüllen, werden als familiäre Prostatakarzinompatienten bezeichnet.

Die Untersuchungen von Carter et al. (1993) [12] bezüglich der epidemiologischen und klinischen Daten zwischen hereditären, familiären und sporadischen Männern mit Prostatakarzinom ergaben keinen deutlichen Unterschied beim präoperativen PSA-Wert (9,9 ng/ml, 9,9 ng/ml und 8,1 ng/ml).

1999 fanden Norrish et al. [43] einen signifikanten Unterschied ($p = 0,04$) zwischen familiären und sporadischen Patienten für Werte im PSA-Bereich > 20 ng/ml. Hierbei hatten die familiären Patienten weniger PSA-Werte > 20 ng/ml (12%) im Gegensatz zu den sporadischen Patienten (30%). In einer aktuelleren Arbeit von Marotte et al. (2004) [36] wurden die klinischen und pathologischen Parameter von familiären und sporadischen Patienten mit Prostatakarzinom und radikaler Prostatovesikulektomie der Jahre 1989 - 1992 und 1993 - 2000 untersucht. Der mediane präoperative PSA-Wert zeigte keinen signifikanten Unterschied im Zeitraum zwischen 1989 und 1992 ($p = 0,62$). Im zweiten untersuchten Zeitraum zwischen 1993 und 2000 kehrten sich die Ergebnisse um und es ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,013$). Hier zeigte die familiäre Gruppe einen geringeren medianen präoperativen PSA-Wert von 6,8 ng/ml im Gegensatz zu der sporadischen Gruppe mit 7,9 ng/ml.

Die letzten zwei Arbeiten konnten Unterschiede des PSA-Wertes bei Diagnose mit geringeren Anteilen bzw. kleineren medianen PSA-Werten zu Gunsten der familiären Kollektive nachweisen. Dies wird unter anderem auf ein erhöhtes Bewusstsein der Notwendigkeit eines PCA-Screenings bei gesunden Angehörigen mit einer positiven Familienanamnese und ein daraus resultierendes intensiveres Screening bei diesen Männern zurückgeführt. Ein Unterschied des Diagnose-PSA-Wertes wird laut Marotte [36] durch das „aggressivere“ Screening und weniger durch einen genetischen Unterschied zwischen familiären und sporadischen Patienten verursacht.

In der Literatur wurden einzelne Arbeiten mit einem höheren PSA-Wert bei Diagnose in familiären Gruppen im Vergleich zu sporadischen Gruppen

beschrieben. Jedoch handelte es sich hierbei meist um retrospektive Analysen an nicht gescreenten Patienten. Dabei wurde von den Autoren der erhöhte PSA-Wert bei den familiären Fällen unter Umständen auf genetisch bedingte Krankheitsverläufe zurückgeführt.

1998 zeigten Bova et al. [8] einen signifikant höheren Unterschied ($p = 0,02$) im durchschnittlichen präoperativen PSA-Wert der familiären Gruppe mit 11,0 ng/ml im Gegensatz zu der sporadischen Gruppe mit 7,3 ng/ml.

Keetch et al. (1996) [31] konnten keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,92$) zwischen einer hereditären und sporadischen Gruppe bezüglich des medianen PSA-Werts bei Diagnose (6,8 ng/ml bzw. 5,9 ng/ml) beschreiben. Das gleiche Bild zeigte sich bei Azzouzi et al. (2003) [2] mit den durchschnittlichen PSA-Werten bei Diagnosestellung eines PCA von 14,7 ng/ml (familiäre Gruppe) und 13,5 ng/ml (sporadische Gruppe).

Im Gegensatz zu den kontroversen Ergebnissen der oben aufgeführten Arbeiten zwischen hereditären, familiären und sporadischen Patienten, zeigen die „Screening-Studien“ ein einheitlicheres Bild hinsichtlich der Tumorstadien. In einer solchen „Screening-Studie“ wird ein Kollektiv einem Prostatakarzinom-Screening unterzogen und mit einer Kontrollpopulation, die kein Screening bekommt, verglichen.

In Schweden führten Sandblom et al. (2004) [48] eine Studie zum PCA-Screening mit über 9000 Männern durch. Dabei zeigte sich eine Tendenz zu einem jüngeren Alter bei Diagnose in der Screening-Gruppe (durchschnittlich 68,1 Jahre) im Gegensatz zur Kontrollgruppe (durchschnittlich 69,7 Jahre). Die präoperativen Parameter waren in der Screening-Gruppe besser hinsichtlich einer kurativen Therapie. So hatten 56,5% der gescreenten Männer einen organbegrenzten Tumor verglichen mit 26,7% der Kontrollgruppe.

In einer anderen großen „Screening-Studie“ wiesen Horninger et al. (2004) [27] ebenfalls eine Zunahme an günstigeren Tumorstadien nach. Hier wurde seit 1993 allen Männern des österreichischen Bundesstaates Tirol eine kostenlose PSA-Bestimmung ermöglicht, sowie weitere diagnostische Maßnahmen im Fall eines Verdachts auf ein Prostatakarzinom. Hierbei zeigte sich seit der Einführung des Screenings bei radikal prostatektomierten Patienten in Tirol eine deutliche Abnahme des durchschnittlichen präoperativen PSA-Wertes von 14,9 ng/ml

(1993) auf 4,8 ng/ml (2002) und eine Zunahme an organbegrenzten Tumoren von 28,7% (1993) auf 81,0% (2002).

Die Daten der „Screening-Patienten“ (Subgruppe 1) in vorliegender Arbeit stimmen mit den Literaturangaben hinsichtlich der klinischen Parameter überein. Wie schon oben erwähnt hatte Subgruppe 1 gegenüber den Subgruppen 2, 3 und 4 den kleinsten medianen PSA-Wert bei Diagnose (8,1 ng/ml vs. 8,9 ng/ml, 8,6 ng/ml und 10,6 ng/ml). Der Anteil an organbegrenzten Tumoren verdeutlichte das günstigere Tumorstadium in der Subgruppe 1 gegenüber den Subgruppen 2, 3 und 4 (64,7% vs. 59,7%, 59,0% und 46,9%). Das gleiche Bild zeigte sich beim Lymphknotenstatus, Samenblaseninfiltration, Grading und Gleason-Score.

Allerdings zeigte das mediane Alter bei Diagnose bei den „Screeningpatienten“ (Subgruppe 1) gegenüber den „Zufallsbefunden“ (Subgruppe 4) keinen Unterschied (63 Jahre vs. 62 Jahre) [Tab. 1]. In vielen Studien zum Screening konnte man nachweisen, dass das Alter bei Diagnose durch gezielte Früherkennungsuntersuchungen herabgesetzt werden kann. Die Patienten der vorliegenden Arbeit entsprechen aber nicht der Gesamtheit aller PCA-Fälle in Deutschland, sondern weisen aufgrund des Rekrutierungsverfahrens einen überdurchschnittlichen Anteil an Patienten mit organbegrenzten Prostatakarzinomen und nachfolgender radikaler Prostatovesikulektomie auf. Dadurch fehlt ein großer Anteil an Patienten, welche nur mittels Strahlentherapie oder Hormonentzug, sowohl kurativ als auch palliativ, behandelt werden, was zu einer Angleichung des medianen Alters in allen Subgruppen führt.

Die Patienten der Subgruppe 1 hatten alle eine familiäre Vorgeschichte hinsichtlich des Prostatakarzinoms, es wurde aber kein Unterschied zwischen familiärem und hereditärem Status der Prostatakarzinompatienten gemacht.

Die Subgruppen 2 - 4 enthielten ebenso einen bestimmten Anteil an familiären PCA-Patienten, da sich bei der Vorsorge (Subgruppe 2) oder bei den Zufallsbefunden (Subgruppen 3 und 4) durch Neudiagnose eines Prostatakarzinoms der Status von sporadisch nach familiär ändern konnte.

Einen anderen Einfluss auf den PSA-Wert bei Diagnose von familiär belasteten Patienten stellt das Screening selbst dar. Es bewirkte, dass in diesem Patientenkollektiv das Prostatakarzinom in einem früheren Stadium mit folglich geringeren PSA-Werten diagnostiziert wurde.

Subgruppe 2 (Vorsorgepatienten) und Subgruppe 3 (Zufallsbefunde beim Urologen) zeigten fast durchgehend vergleichbare Ergebnisse. Der mediane PSA-Wert bei Diagnose war in Subgruppe 2 und Subgruppe 3 annähernd gleich (8,9 ng/ml vs. 8,6 ng/ml). Dasselbe Bild zeigte sich in den histopathologischen Daten, wie z. B. der Organbegrenzung des Primärtumors (59,7% vs. 59,0%), Lymphknotenbefall (10,1% vs. 9,0%), Samenblaseninfiltration (12,9% vs. 15,2%), Tumordifferenzierung mit Grading (G III: 22,7% vs. 22,6%) und Gleason-Score (Gl. 8–10: 13,5% vs. 12,1%). Diese klinischen Daten sind so homogen, dass man die Subgruppen 2 und 3 zusammenfassen könnte, denn bei diesen Patienten wurde das Prostatakarzinom aufgrund einer Vorsorgeuntersuchung beim Hausarzt oder Urologen detektiert. Hier stellt sich die Frage, ob man diese Patienten nicht besser nach der durchgeführten Untersuchung hätte einteilen sollen. Dies wäre auf der einen Seite nur die gesetzlich vorgeschriebene und von den gesetzlichen Krankenkassen finanzierte Krebsvorsorge mittels digitorektaler Untersuchung (DRU) und auf der anderen Seite die PCA-Vorsorge mit DRU und PSA-Bestimmung.

Als einziger Parameter unterschied sich die mediane Anzahl an unauffälligen Vorsorgeuntersuchungen vor der Diagnosestellung des Prostatakarzinoms in den Subgruppen 2 (4 VSU) und 3 (2 VSU) [Tab. 3]. Ein möglicher Grund für diese Abweichung von der sonst homogenen Datenlage beider Subgruppen könnte im Verhalten der Männer bezüglich der Vorsorguntersuchung liegen. Je öfter und regelmäßiger man zur Vorsorge geht (Subgruppe 2), desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit ein PCA zufällig als Nebenbefund beim Urologen diagnostiziert zu bekommen. Das heißt umgekehrt, dass Männer, die selten oder gar nicht zur Vorsorge gehen (Subgruppe 3), eine größere Wahrscheinlichkeit haben ein PCA als zufälligen Nebenbefund beim Urologen diagnostiziert zu bekommen.

Im Vergleich der Subgruppen 2 und 3 mit den anderen zwei Kollektiven konnten deutliche Unterschiede bezüglich der klinischen Parameter gezeigt werden. Die gemittelten Anteile von Gruppe 2 und 3 zeigten die ungünstigeren klinischen Daten im Vergleich zu den „Screening-Patienten“ (Gruppe 1). Dies spiegelte sich z. B. im PSA-Wert bei Diagnose ≥ 10 ng/ml (43% vs. 33,5%), Organbegrenzung (59% vs. 64,7%) und Gleason-Score 8-10 (12,8% vs. 8,9%) wider.

Dagegen verdeutlichte sich das günstigere klinische Stadium der Subgruppen 2 und 3 gegenüber den „Zufallspatienten“ (Subgruppe 4) mit dem PSA-Wert bei

Diagnose ≥ 10 ng/ml (43% vs. 55,2%), Organbegrenzung (59% vs. 46,9%) und Gleason-Score (12,8% vs. 15,6%).

Subgruppe 4 bestand aus Männern, die als zufälligen Nebenbefund in einer anderen Fachdisziplin ein Prostatakarzinom diagnostiziert bekamen. Der PSA-Wert bei Diagnosestellung war im Vergleich mit Subgruppe 1 („Screening-Patienten“) am höchsten (10,6 ng/ml vs. 8,1 ng/ml) [Tab. 4]. Alle histopathologischen Daten sind in Subgruppe 4 schlechter als in Subgruppe 1 und geben einen Hinweis auf ein fortgeschritteneres Tumorstadium: Organbegrenzung des Primärtumors (46,9% vs. 64,7%), Lymphknotenbefall (15,7% vs. 5,4%), Samenblaseninfiltration (18,2% vs. 9,8%), Tumordifferenzierung mittels Grading (G III: 31,1% vs. 17,6%) und Gleason-Score (Gl. 8–10: 15,6% vs. 8,9%).

Auffallend war das tendenziell jüngere mediane Alter bei Diagnose in Subgruppe 4 (62 Jahre) im Vergleich zu der „gescreenten“ Subgruppe 1 (63 Jahre). In der Subgruppe der Zufallsbefunde erwartet man mehr Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium, welches z. B. im Rahmen der Abklärung von Rückenbeschwerden auffällt. Im Durchschnitt sind die Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumor älter als Patienten, welche einen Tumor im subklinischen Stadium durch eine Vorsorgeuntersuchung diagnostiziert bekommen.

Auch hier gilt zu bedenken, dass Subgruppe 4 aus einem sehr heterogenen Patientenpool bestand. Es wurde nicht dokumentiert, in welchem Rahmen und in welcher Fachdisziplin das Prostatakarzinom aufgefallen ist. So wäre es interessant gewesen, ob die Diagnose PCA durch eine PSA-Bestimmung, eine digitorektale Untersuchung oder durch beide Maßnahmen gleichzeitig zustande kam. Es ist auch unklar, wie viele Patienten durch unspezifische Symptome, wie zum Beispiel Rückenschmerzen bei einem metastasierten Prostatakarzinom, diagnostiziert wurden. Wie schon vorher erwähnt, entspricht das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit nicht der Gesamtheit der PCA-Fälle in Deutschland. Aufgrund unseres Rekrutierungsverfahrens kam es in allen vier Subgruppen zu einem überdurchschnittlichen Anteil an organbegrenzten Prostatakarzinomen und radikalen Prostatovesikulektomien. So fehlte besonders hier bei den „Zufallsbefunden“ (Subgruppe 4) ein repräsentativ wichtiger Anteil an Patienten mit fortgeschrittenen Prostatakarzinomen, die mittels Strahlentherapie und Hormonentzug, sowohl kurativ als auch palliativ, behandelt wurden.

Das Follow-up der vorliegenden Arbeit reichte im Median von 23 Monaten (Subgruppe 1) bis zu 33 Monaten (Subgruppe 3). Der Anteil an Patienten mit Progress stieg kontinuierlich von den „Screening-Patienten“ (Subgruppe 1) zu den „Zufallsbefunden“ (Subgruppe 4) von 22,4% bis auf 29,6% an. Allerdings zeigte sich in den Kaplan-Meier-Kurven kein signifikanter Unterschied in der progressfreien Überlebenszeit zwischen den einzelnen Subgruppen ($p = 0,439$). Besonders auffallend war der fast identische Wert in der progressfreien 5-Jahresüberlebensrate in Subgruppe 1 („Screening-Patienten“) und Subgruppe 4 („Zufallsbefunde“) mit 58% und 59%.

In der Literatur wurde das progressfreie Überleben zwischen „familiären“ und „sporadischen“ Gruppen ohne signifikanten Unterschied beschrieben [6, 22, 44]. Bauer et al. (1998) [6] konnten in ihrem durchschnittlichen Follow-up von 52,5 Monaten keinen Unterschied zwischen familiären und sporadischen Fällen bezüglich der progressfreien Überlebenszeit nachweisen. Auch weitere Unterteilungen in Altersgruppen (jünger als 60 Jahre oder 70 Jahre und älter) erbrachten keine Unterschiede zwischen familiären und sporadischen Patienten ($p = 0,148$). Auch in einer Arbeit von Grönberg et al. (1998) [22] gab es keinen signifikanten Unterschied im tumorspezifischen Überleben zwischen Prostatakarzinompatienten mit oder ohne betroffenen Sohn ($p = 0,325$). Paiss et al. (2003) [44] zeigten mit einem medianen Follow-up von 39,6 Monaten eine progressfreie 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit in der familiären Gruppe von 76,2% im Gegensatz zur sporadischen Gruppe mit 70,8%.

1997 konnten Kupelian et al. [34] in einem medianen Follow-up von 30 Monaten einen signifikanten Unterschied zwischen familiären und sporadischen Patienten nachweisen ($p = 0,001$). Dabei war aber die biochemisch progressfreie Überlebensrate von sporadischen Patienten mit 66% besser als die der familiären Patienten mit nur 46%, was für einen schlechteren (aggressiveren) Verlauf des „familiären“ Prostatakarzinoms sprechen würde.

Wenn man in vorliegender Arbeit die „Screening-Patienten“ (Subgruppe 1) als familiäres Kollektiv betrachten und die restlichen Subgruppen 2, 3 und 4 als sporadisches Kontrollkollektiv nehmen würde, wären die Ergebnisse der progressfreien 5-Jahresüberlebensrate durchaus mit einem Teil der Literatur vereinbar. Doch da unsere Subgruppen nicht nach familiärer Vorbelastung eingeteilt wurden, sondern nach der Detektionsart, besteht auch die Möglichkeit

von familiär vorbelasteten Patienten in allen anderen Subgruppen. Diese, bezüglich der Parameter familiär/sporadisch, nicht selektionierten Kollektive kann man nicht mit den oben aufgeführten Arbeiten vergleichen.

Die progressfreien Überlebensraten sind von prä- und perioperativen Parametern abhängig [21, 47, 55]. Eine Arbeit von Gonzalez et al. (2004) [21] zeigte eine signifikant kürzere Zeit bis zum Beginn der Progression nach radikaler Prostatektomie bei Männern mit präoperativen PSA-Werten > 20 ng/ml (16 Monate) im Vergleich zu Männern mit PSA-Werten zwischen 10,1 - 20 ng/ml (27 Monate). Roehl et al. (2004) [47] konnten eine signifikante Abhängigkeit der biochemisch progressfreien Überlebenswahrscheinlichkeit zum präoperativen PSA-Wert, klinischen Tumorstadium, Gleason-Score und zur histopathologischen Beurteilung nach RPX zeigen. Zu gleichen Ergebnissen kamen Winkler et al. (2004) [55], die die progressfreie 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit mit präoperativen Parametern verglichen. Je höher der PSA-Wert, der Gleason-Score und das klinische Tumorstadium waren, desto geringer wurde die progressfreie 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit.

In unserem Kollektiv hatte Subgruppe 1 die günstigsten perioperativen Parameter, dennoch zeigt sich in der progressfreien 5-Jahresüberlebensrate kein Unterschied zu den übrigen Subgruppen. Mögliche Ursachen könnten ein anderer Krankheitsverlauf der Subgruppe 1 oder das Fehlen einer ausreichend langen Nachbeobachtungszeit sein.

Eine weitere mögliche Anhebung der Kaplan-Meier-Kurven, v. a. bei den „Zufallsbefunden“ (Subgruppen 3 und 4), kann durch die inzidentellen Prostatakarzinome (T1a – c) verursacht sein. Die klinischen Tumorstadien T1a und b sind Frühstadien des Prostatakarzinoms, welche typischerweise bei der benignen Prostatahyperplasie (BPH) durch „Hobelung“ diagnostiziert werden. Diese Ergebnisse werden somit als zufällige Nebenbefunde bei der Therapie der BPH beim Urologen erhoben und kommen nach unserem Detektionsschema in Subgruppe 3 (Zufallsbefund beim Urologen). Das klinische Tumorstadium T1c kann nur durch eine Nadelbiopsie bei einem Verdacht aufgrund eines erhöhten PSA-Werts bei unauffälliger DRU und TRUS diagnostiziert werden. Wenn diese PSA-Bestimmung nicht beim Urologen oder Hausarzt im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung stattfand, wurde der Patient auch mit nur gering erhöhtem

PSA-Wert, sowie nachfolgender Biopsie und Diagnose des PCA in Subgruppe 4 (Zufallsbefund in anderer Fachdisziplin) eingeteilt. Das bedeutet Subgruppe 4 kann sowohl Patienten in einem sehr frühen Tumorstadium, als auch Patienten in einem fortgeschrittenen Tumorstadium, welches sich aufgrund von Beschwerden bei Metastasierung (z. B. Knochenschmerzen) äußert, beinhalten.

Man nimmt an, dass Patienten mit einer zufälligen Diagnose des Prostatakarzinoms (Subgruppen 3 und 4) mehr metastasierte Karzinome aufweisen als zum Beispiel Patienten, die zur Vorsorge gehen. Aufgrund des Rekrutierungsverfahrens kam es aber in unserem Patientenkollektiv zu einer Selektion, da unsere Patienten aus sehr vielen Kliniken rekrutiert wurden, und der Anteil an Fällen mit RPX überproportional hoch war.

Um eine bessere Differenzierung unserer Daten zu ermöglichen, wäre es sinnvoll möglichst alle Patienten unabhängig von der Behandlung in eine Studie einzubringen, sowie die Ermittlung einer längeren medianen Nachbeobachtungszeit bzw. Mortalität als Endpunkt festzulegen.

Aufgrund der zu kurzen Nachbeobachtungszeit von PCA-Patienten, die in der PSA-Ära diagnostiziert wurden, gibt es bis zum heutigen Zeitpunkt noch keine aussagekräftigen Daten zu Mortalitätsraten in der Literatur.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass ein Screening zu besseren klinischen und histopathologischen Stadien führt. Die Art der Diagnosestellung zeigt hierbei einen Einfluss auf die klinischen Parameter, was sich jedoch in den progressfreien 5-Jahresüberlebensraten nicht widerspiegelt. Hier sind längere Nachbeobachtungszeiten zu fordern.

5 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom (PCA) ist der häufigste Tumor des Mannes. Die Diagnose von organbegrenzten Tumorstadien ist vor allem durch die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Blut möglich. Da bisher kein PCA-Screening in einem deutschen Kollektiv durchgeführt wurde und nicht bekannt ist, welchen Einfluss das Screening auf die klinischen Parameter und die progressfreie Überlebensrate hat, wurden in vorliegender Arbeit PCA-Patienten nach der Art der Diagnosestellung eingeteilt. Hierzu wurden die Patienten retrospektiv gefragt, in welchem Rahmen die PCA-Diagnose gestellt wurde (Subgruppe 1: Screening aufgrund positiver Familienanamnese, Subgruppe 2: gesetzliche Vorsorgeuntersuchung, Subgruppe 3: Zufallsbefund beim Urologen oder Subgruppe 4: Zufallsbefund in einer anderen Fachdisziplin).

Die Art der Diagnosestellung wurde mit den klinischen Daten und der progressfreien Überlebenszeit verglichen. An klinischen Daten wurden analysiert: Alter der Patienten bei Diagnosestellung, Anzahl der Vorsorgeuntersuchungen vor Diagnosestellung, PSA-Wert bei Diagnose, Stadium des Primärtumors, Lymphknotenstatus, Tumorausbreitung, histopathologischer Gleason-Score (Gl.) und Grading (G), Dauer des Follow-up in Monaten, Anteil an Patienten mit Progress und progressfreie Überlebensraten nach 2, 5 und 10 Jahren.

Die klinischen Daten ergaben für die „Screening-Patienten“ (Subgruppe 1) die günstigsten Werte gegenüber den drei anderen Subgruppen. So hatte Subgruppe 1 den geringsten medianen PSA-Wert bei Diagnosestellung, den größten Anteil an organbegrenzten Tumoren, die kleinsten Anteile an befallenen Lymphknoten bzw. Samenblaseninvasion, sowie die kleinsten Anteile an schlecht differenzierten Tumoren (G III und Gl. 8-10).

Die „Zufallspatienten“ (Subgruppe 4) zeigten im Vergleich mit den anderen drei Subgruppen die schlechtesten klinischen Parameter. Subgruppe 4 hatte den höchsten medianen PSA-Wert bei Diagnosestellung, den geringsten Anteil an organbegrenzten Tumoren, die größten Anteile an befallenen Lymphknoten und Samenblasen, sowie die größten Anteile an schlecht differenzierten Tumoren (G III bzw. Gl. 8-10).

In den Subgruppen 2 und 3 konnte man in den Abfragen der klinischen Daten annähernd gleiche prozentuale Anteile, wie z. B. PSA-Wert bei Diagnose,

Organbegrenzung, Lymphknotenstatus, Samenblaseninfiltration und Tumordifferenzierung (G III und Gl. 8-10), nachweisen.

Allerdings zeigte sich in den Kaplan-Meier-Kurven kein signifikanter Unterschied in der progressfreien Überlebenszeit zwischen den einzelnen Gruppen ($p = 0,439$). Besonders auffallend war der fast identische Wert in den progressfreien 5-Jahresüberlebensraten von Subgruppe 1 („Screening-Patienten“) und Subgruppe 4 („Zufallsbefunde“) mit 58% und 59%.

Schlussfolgernd erweist sich die Art der Diagnosestellung als eine signifikante Einflussgröße bezüglich der klinischen Parameter.

Um den Einfluss der Art der Diagnosestellung auf das progressfreie Überleben beurteilen zu können, sind eine Untersuchung an einem unselektionierten Patientengut, sowie eine längere Nachbeobachtungszeit zu fordern.

6 Literaturverzeichnis

1. Auvinen A, Tammela T, Stenman UH, Uusi-Erkkila I, Leinonen J, Schroder FH, Hakama M: Screening for prostate cancer using serum prostate-specific antigen: a randomised, population-based pilot study in Finland. *Br. J. Cancer* 74: 568-572 (1996)
2. Azzouzi AR, Valeri A, Cormier L, Fournier G, Mangin P, Cussenot O: Familial prostate cancer cases before and after radical prostatectomy do not show any aggressiveness compared with sporadic cases. *Urology* 61: 1193-1197 (2003)
3. Baade PD, Coory MD, Aitken JF: International trends in prostate-cancer mortality: the decrease is continuing and spreading. *Cancer Causes Control* 15: 237-241 (2004)
4. 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)
5. Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh PC, Carmichael MJ, Epstein JI: Pathological features of hereditary prostate cancer. *J. Urol.* 153: 987-992 (1995)
6. Bauer JJ, Srivastava S, Connelly RR, Sesterhenn IA, Preston DM, McLeod DG, Moul JW: Significance of familial history of prostate cancer to traditional prognostic variables, genetic biomarkers, and recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 51: 970-976 (1998)
7. Bertz J, Hentschel S, Hundsdörfer G, Kaatsch P, Katalinic A, Lehnert M, Schön D, Stegmaier C, Ziegler H: Prostata. In: *Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg) Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends, 4. Auflage, Bezug über das Internet oder die Krebsregister der Länder, S.64-67 (2004)*
8. Bova GS, Partin AW, Isaacs SD, Carter BS, Beaty TL, Isaacs WB, Walsh PC: Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. *J. Urol.* 160: 660-663 (1998)
9. Bravo MP, Castellanos E, del Rey Calero J: Dietary factors and prostatic cancer. *Urol. Int.* 46: 163-166 (1991)

10. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH: Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J. Urol.* 147: 841-845 (1992)
11. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC: Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 3367-3371 (1992)
12. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC: Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J. Urol.* 150: 797-802 (1993)
13. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 324: 1156-1161 (1991)
14. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW: Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *J. Am. Med. Assoc.* 270: 948-954 (1993)
15. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC: 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)
16. Catalona WJ, Smith DS: Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J. Urol.* 160: 2428-2434 (1998)
17. Ciatto S, Zappa M, Bonardi R, Gervasi G: Prostate cancer screening: the problem of overdiagnosis and lessons to be learned from breast cancer screening. *Eur. J. Cancer* 36: 1347-1350 (2000)
18. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Tomaszewski JE, Wein A: The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. *J. Urol.* 160: 2096-2101 (1998)

19. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schröder FH, de Koning HJ: Lead times and overdiagnosis 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)
20. Ghadirian P, Cadotte M, Lacroix A, Perret C: Family aggregation of cancer of the prostate in Quebec: the tip of the iceberg. *Prostate* 19: 43-52 (1991)
21. Gonzalez CM, Roehl KA, Antenor JV, Blunt LW, Han M, Catalona WJ: Preoperative PSA level significantly associated with interval to biochemical progression after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 64: 723-728 (2004)
22. Grönberg H, Damber L, Tavelin B, Damber JE: No difference in survival between sporadic, familial and hereditary prostate cancer. *Br. J. Urol.* 82: 564-567 (1998)
23. Grönberg H, Wiklund F, Damber JE: Age specific risks of familial prostate carcinoma: a basis for screening recommendations in high risk populations. *Cancer* 86: 477-483 (1999)
24. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, Ries LA, Merrill RM, Kaplan RS: Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J. Natl. Cancer Inst.* 91: 1017-1024 (1999)
25. Hemminki K, Czene K: Age specific and attributable risks of familial prostate carcinoma from the family-cancer database. *Cancer* 95: 1346-1353 (2002)
26. Heshmat MY, Kaul L, Kovi J, Jackson MA, Jackson AG, Jones GW, Edson M, Enterline JP, Worrell RG, Perry SL: Nutrition and prostate cancer: a case-control study. *Prostate* 6: 7-17 (1985)
27. Horninger W, Reissigl A, Rogatsch H, Volgger H, Studen M, Klocker H, Bartsch G: Prostate cancer screening in the Tyrol, Austria: experience and results. *Eur. J. Cancer* 36: 1322-1335 (2000)
28. Horninger W, Berger A, Pelzer A, Klocker H, Oberaigner W, Schonitzer D, Severi G, Robertson C, Boyle P, Bartsch G: Screening for prostate cancer: updated experience from the Tyrol study. *Curr. Urol. Rep.* 5: 220-225 (2004)

29. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J. Urol.* 167: 528-534 (2002)
30. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M: Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.* 52: 23-47 (2002)
31. Keetch DW, Rice JP, Suarez BK, Catalona WJ: Familial aspects of prostate cancer: a case control study. *J. Urol.* 154: 2100-2102 (1995)
32. Keetch DW, Humphrey PA, Smith DS, Stahl D, Catalona WJ: Clinical and pathological features of hereditary prostate cancer. *J. Urol.* 155: 1841-1843 (1996)
33. Kupelian P, Katcher J, Levin H, Zippe C, Klein E: Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology* 48: 249-260 (1996)
34. Kupelian PA, Klein EA, Witte JS, Kupelian VA, Suh JH: Familial prostate cancer: a different disease? *J. Urol.* 158: 2197-2201 (1997)
35. Luboldt HJ, Bex A, Swoboda A, Husing J, Rubben H: Early detection of prostate cancer in Germany: a study using digital rectal examination and 4.0 ng/ml prostate-specific antigen as cutoff. *Eur. Urol.* 39: 131-137 (2001)
36. Marotte JB, Ferrari MK, McNeal JE, Brooks JD, Presti JC Jr: Time trends in pathologic features of radical prostatectomy--impact of family history. *Urol. Oncol.* 22: 169-173 (2004)
37. Matikainen MP, Schleutker J, Morsky P, Kallioniemi OP, Tammela TL: Detection of subclinical cancers by prostate-specific antigen screening in asymptomatic men from high-risk prostate cancer families. *Clin. Cancer Res.* 5: 1275-1279 (1999)
38. McWhorter WP, Hernandez AD, Meikle AW, Terreros DA, Smith JA Jr, Skolnick MH, Cannon-Albright LA, Eyre HJ: A screening study of prostate cancer in high risk families. *J. Urol.* 148: 826-828 (1992)
39. Mettlin C, Murphy GP, Lee F, Littrup PJ, Chesley A, Babaian R, Badalament R, Kane RA, Mostofi FK: Characteristics of prostate cancers detected in a multimodality early detection program. The Investigators of the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 72: 1701-1708 (1993)

40. Morganti G, Gianferrari L, Cresseri A, Arrigoni G, Lovati G: Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate. *Acta Genet. Stat. Med.* 6: 304-305 (1956)
41. Morton MS, Griffiths K, Blacklock N: The preventive role of diet in prostatic disease. *Br. J. Urol.* 77: 481-493 (1996)
42. Narod SA, Dupont A, Cusan L, Diamond P, Gomez JL, Suburu R, Labrie F: The impact of family history on early detection of prostate cancer. *Nat. Med.* 1: 99-101 (1995)
43. Norrish AE, McRae CU, Cohen RJ, Jackson RT: A population-based study of clinical and pathological prognostic characteristics of men with familial and sporadic prostate cancer. *Br. J. Urol.* 84: 311-315 (1999)
44. Paiss T, Bock B, Gschwend JE, Heinz H, Vogel W, Kron M, Hautmann RE, Herkommer K: Familial versus sporadic prostate cancer in the German population. Clinical and pathological characteristics in patients after radical prostatectomy. *Urologe A* 42: 946-953 (2003)
45. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *J. Am. Med. Assoc.* 277: 1445-1451 (1997)
46. Pienta KJ, Esper PS: Risk factors for prostate cancer. *Ann. Intern. Med.* 118: 793-803 (1993)
47. 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)
48. Sandblom G, Varenhorst E, Lofman O, Rosell J, Carlsson P: Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. *Eur. Urol.* 46: 717-724 (2004)
49. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ: American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2004. *CA Cancer J. Clin.* 54: 41-52 (2004)
50. Spitz MR, Currier RD, Fueger JJ, Babaian RJ, Newell GR: Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. *J. Urol.* 146: 1305-1307 (1991)

51. Stanford JL, Ostrander EA: Familial prostate cancer. *Epidemiol. Rev.* 23: 19-23 (2001)
52. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC: Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 17: 337-347 (1990)
53. Valeri A, Cormier L, Moineau MP, Cancel-Tassin G, Azzouzi R, Doucet L, Baschet F, Cussenot I, L'Her J, Berthon P, Mangin P, Cussenot O, Morin JF, Fournier G: Targeted screening for prostate cancer in high risk families: early onset is a significant risk factor for disease in first degree relatives. *J. Urol.* 168: 483-487 (2002)
54. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR, Burch JD, Hankin J, Dreon DM, West DW, Teh CZ, Paffenbarger RS Jr: Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J. Natl. Cancer Inst.* 87: 652-661 (1995)
55. Winkler MH, Khan FA, Hoh IM, Okeke AA, Sugiono M, McInerney P, Boustead GB, Persad R, Kaisary AV, Gillatt DA: Time trends in case selection, stage and prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: a multicentre audit. *Br. J. Urol. Int.* 93: 725-729 (2004)