

3.4 Prostatakarzinom

Für das dritte Karzinom des diesjährigen Schwerpunktes, das Prostatakarzinom, kann ebenfalls eine dramatische Veränderung des Krankheitsbildes belegt werden. Diese wurde allerdings durch ein diagnostisches Verfahren erreicht, den seit Mitte der 80er Jahre verfügbaren PSA-Test. Die altersstandardisierte Zeitreihe zur Mortalität des Prostatakarzinoms in Deutschland (Abb. 24) läßt seit 1980 nur einen geringfügigen Anstieg auf ca. 29 Sterbefälle je 100.000 in 1992 erkennen und einen Rückgang in 1999 auf das Niveau von 1980. Ein nahezu identischer Verlauf der Mortalität mit einem leichten Anstieg hat sich in den USA gezeigt. Auch die altersspezifische Mortalität zeigt im Abstand von jeweils zehn Jahren für Deutschland keine auffälligen Veränderungen (Abb. 27).

Die dramatischen Veränderungen betreffen also nicht die Mortalität, sondern die Inzidenz. In den USA wurde bei Weißen bezogen auf 1973, dem Beginn der bevölkerungsbezogenen SEER-Dokumentation, in 1992 eine dreifach höhere Inzidenzrate erreicht, die in 1998 auf das 2,1-fache bzw. auf die Rate von 1990 zurückgegangen ist. Für europäische Länder sind folgende Schätzungen für 1996 von EUCAN, dem Netzwerk Europäischer Krebsregister vorgelegt worden: Finnland 68,5 Neuerkrankungen jährlich je 100.000 (Weltstandard), Schweden 63,6, Holland 56,8, Deutschland 52,5, England 37,2, Dänemark 28,3. Für die Stadt München wurde für 1998 eine Rate von 67,5 (Tab. 7a) ermittelt.

Zum heutigen Krankheitsbild

Welche Veränderungen und welches Krankheitsbild zeigen nun die Daten des TRM? Die empirische Basis ist durch eine gute Kooperation der urologischen Kliniken seit 1988 gegeben. Defizite gibt es noch bei Belegartzkliniken und dem ambulanten Sektor. Deshalb dürfte die Inzidenz von 1998 mit 113,9 Neuerkrankungen je 100.000 (rohe Rate, Tab. 7a) um etwa 5% unterschätzt sein. Für die Deskription des Prostatakarzinoms über einen Zeitraum von 20 Jahren sind zuerst die Änderungen der TNM-Klassifikation zu beachten. Allein seit 1987 sind die T- und N-Definitionen sowie die Subklassifikationen und Stadiengruppierungen mit jeder Neuauflage geändert worden (1992 T1-3 jeweils mit a-c, 1997 T2-3 jeweils mit a-b). Diese Änderungen wurden offensichtlich trotz evidenzbasierter Medizin ohne Begründung und Literaturhinweise festgelegt. Nur zum Teil sind sie empirisch nachvollziehbar. Das heutige Stadium I (T1aN0M0 und G1) ist mit ca. 2,5% selten. Es hat weder für die Früherkennung noch als prognostische Schicht oder therapeutische Untergruppe Relevanz. Ein prostatektomierter Patient mit dem prognostisch günstigsten Stadium dürfte nach der TNM-Definition nur der Gruppe pT2a zugeordnet werden. Ein pT1 gibt es nicht. Bei TUR (transurethrale Resektion) – Patienten, die aufgrund des Entdeckungszusammenhangs T1 zugeordnet werden – kann jedes Stadium möglich sein. Da nur in der Theorie der Dokumentation mit jedem "Meßwert" die Auflage der Klassifikation oder das eingesetzte Verfahren erhoben werden, müssen in der Praxis je nach Fragestellung Untergruppen mit vergleichbaren Klassifikationen anhand von Zeitintervallen zusammengestellt werden (s. Anhang 4.1). Zur Aufbereitung der TNM-Befunde ist anzumerken, daß wegen der unterschiedlichen Beurteilbarkeit bei einer Prostatovesikulektomie (PVE) und bei anderen Behandlungsformen die beste verfügbare Information genutzt wurde. Wenn kein pT verfügbar war, wurde präT verwendet.

Tab. 55 zeigt für das Stadtgebiet München einen kontinuierlichen Anstieg der Neuerkrankungsraten (rohe Inzidenz) auf 100,9 für 1996 bis 1998. Dies ist die bisher höchste Inzidenz, die für Deutschland ermittelt wurde. Mit Berücksichtigung einer Unterschätzung von

5% würde dies jährlich ca. 42.000 Neuerkrankungen für Deutschland bedeuten. Allerdings sind die Ergebnisse der Stadt München u.a. wegen der Arztdichte und des dominierenden Dienstleistungssektors nicht als repräsentativ zu werten. Das Robert-Koch-Institut gibt für 1997 auf der Basis des Saarländischen Krebsregisters 27.800 Neuerkrankungen/Jahr an. Der Inzidenzanstieg in München ist mit einer kontinuierlichen Verschiebung der Altersverteilung bei Diagnosestellung von 72,5 Jahren auf 69,1 im Mittel und von 73,5 auf 68,7 im Median verbunden. Die Mortalitätsrate zeigt keine Veränderungen.

Für die Veränderungen des Erkrankungsbildes sind in Tab. 56 die verfügbaren Daten aus dem epidemiologischen Einzugsgebiet des TRM zusammengestellt. Auch unter Berücksichtigung der Veränderung der TNM-Definition ist die Stabilität des Anteils der T1-Befunde sowie der bedeutende relative Rückgang der T3-/T4-Befunde zugunsten des T2-Anteils eine gravierende Änderung des Erkrankungsbildes. Mit dieser Veränderung ist auch ein prozentualer Rückgang der M1-Befunde verbunden. Allerdings ist zu beachten, daß die absolute Zahl der M1-Befunde nahezu konstant geblieben ist (1987-89 waren es 197=15,5%, 1996-98 221=6%). Damit ist sicherlich z.T. die Stabilität der Mortalität zu erklären. Insbesondere kann bis jetzt aus diesen Daten nicht abgeleitet werden, daß der PSA-Test eine geeignete Früherkennungsmaßnahme ist. Dazu werden erst die europäischen und die amerikanischen, randomisierten Studien zur Früherkennung eine Antwort geben.

Beim Grading ist ein unterschiedlich starker Rückgang der G1- und G3-Befunde erkennbar. Mit der relevanten Veränderung der Tumorgroße stimmen auch die Veränderungen in den PSA-Verteilungen überein. Diese Veränderungen legen aber die Interpretation nahe, daß der PSA-Test nicht auf T1-/G1- sondern erst auf T2-Befunde mit ungünstigerem Grading anspricht. Mit der Zunahme der T2-Befunde im jüngeren Alter ist ein bedeutender Anstieg der PVE auf ca. 60% aller Behandlungen verbunden (Tab. 57). Die Lymphknoten-dissektion ist offensichtlich fester Bestandteil der PVE. Über die 20 Jahre kann ein Rückgang der Orchiektomie belegt werden.

Der Anstieg der Neuerkrankungen und der Anteil der T2-Befunde kann letztlich nur auf eine hohe Inanspruchnahme der Früherkennung zurückzuführen sein. Etwa ab 1992 wurden zum Anlaß der Karzinomentdeckung 3 Fragen gestellt: Wurde bei einem asymptomatischen Patienten eine Früherkennungsuntersuchung durchgeführt (Tab. 58: asymptomatische Früherkennung) oder wurde bei einem symptomatischen Patienten entweder das Karzinom erst bei einer TUR (BPH und TUR) entdeckt bzw. wurde aufgrund der Symptomatik nach der Abklärungsdiagnostik die Behandlung eingeleitet (BPH und DRE/PSA/TRUS)? Die Verteilung in Tab. 58 zeigt, daß das Prostatakarzinom in 47% (59,9% ohne Berücksichtigung der 21,5% fehlenden Angaben) bei einer Früherkennung von asymptomatischen Patienten entdeckt wurde. Auch die T-Verteilungen, Altersmittelwerte, Grading und PSA passen zu diesem Ergebnis. Bei der zusätzlichen Angabe "erste Screeninguntersuchung" oder "Folgeuntersuchung" lassen sich prognostisch geringfügig günstigere Primärbefunde bei einer Folgeuntersuchung erkennen, auch wenn der Anteil der letzteren zu gering erscheint. Zusätzlich ist anzumerken, daß sich die Verteilungen für ländliche Gebiete fast nicht unterscheiden. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den offiziellen Schätzungen, nach denen für 2000 nur 17,1% der Männer die Früherkennung in Anspruch nehmen (Dr. L. Altenhofen, Zentralinstitut (ZI) für die kassenärztliche Versorgung, persönliche Mitteilung). Die Statistik des ZI basiert auf GKV-Leistungen. Sie ist deshalb nicht mehr aussagekräftig und nicht zeitgemäß, weil sie keine IGL-Leistungen erfaßt.

Zur Beschreibung des klinischen Krankheitsbildes werden alle seit 1988 diagnostizierten Patienten ausgewertet. Tab. 59 zeigt die Abhängigkeiten von der T-Kategorie. Die Alters-

mittelwerte erklären sich für T1 aus dem Entdeckungsanlaß, für T2 bis T4 ergibt sich vielleicht ein Hinweis auf Tumorwachstumszeiten. Der Lymphknotenbefall ist unter Berücksichtigung der NX-Befunde (fehlende Angaben bzw. keine Lymphknotendissektion) zu interpretieren. Die Kombination von T1 und pN dürfte nur in Einzelfällen begründet sein. Bemerkenswert ist der hohe Anteil der Lymphknotenbefunde bei T2 (NX nur 12,6%), weil unter zusätzlicher Beachtung des PSA die Wahrscheinlichkeit eines pN+-Befundes sehr klein ist. Da zudem der Nutzen der Lymphknotendissektion nicht gesichert ist, sollte der LK-Status keinen Einfluß auf das therapeutische Handeln haben. Insbesondere belegen die Langzeitergebnisse (Abb. 74 und 75), daß auch bei einem N+-Status und einer Prostatektomie sehr gute Überlebensraten erreicht werden, so daß aus dem LK-Status keine Kontraindikation für die Operation abzuleiten ist (Abb. 75). Mit der T-Kategorie steigt der Anteil der M1-Befunde. Zum Anteil von M1 bei T1 (Tab. 59) ist die Subklassifikation T1a-c (seit 1992) zu beachten, für die sich eine Verteilung von 44%, 21% und 35% ergab. Mit einem T1c-Befund ohne Prostatektomie kann jedes Stadium verbunden sein. Grading und PSA zeigen nur zum Teil Unterschiede für die Subklassifikation, insbesondere bei pT3b. Die zum Teil 10% über der zu erwartenden Überlebensrate der Normalbevölkerung liegenden relativen 5-Jahres-Ergebnisse sind ein Hinweis auf die Positivselektion für die PVE, die bei einer Lebenserwartung von ca. 10 Jahren als indiziert angesehen wird. Da in der Normalbevölkerung die Lebenserwartung für 74-Jährige 10 Jahre beträgt, sind bei entsprechendem Allgemeinzustand auch ältere Patienten radikal behandelt worden. Interpretationsspielräume sind erwartungsgemäß erkennbar (Tab. 79).

Den Zusammenhang zwischen PSA und Grading zeigt Tab. 60. Es ist eine leichte Verschiebung zu niedrigeren PSA-Werten nach 1995 erkennbar, was mit dem weiteren Anstieg der Inzidenz (Tab. 55) aufgrund einer kontinuierlichen Inanspruchnahme der Früherkennung zu erklären sein dürfte.

Tab. 61 zeigt für TNM-Gruppierungen die prozentuale Verteilung mit den jeweiligen Altersmittelwerten. Bei fehlendem N-Status deutet der Altersmittelwert auf eine eingeschränkte OP-Radikalität hin. Mit der Zunahme des lokalen und regionären bzw. distanten Tumolvolumens steigt PSA und das Grading wird prognostisch ungünstiger. Die Veränderungen bei zusätzlichen N+-Befunden sind im Vergleich zu N0 bemerkenswert. Die Aufteilung der zusammengesetzten Gruppen ist in der Legende zu Tab. 61 angegeben. In Tab. 62 werden das therapeutische Vorgehen und die Ergebnisse zu den gleichen TNM-Gruppen dargestellt. Die prozentuale Verteilung zum Residualtumor ist für die Untergruppe der PVE-Patienten mit M0-Befund ausgewiesen (n=4.002 und 7,2% RX-Befunde). Die logische Inkonsistenz zwischen R0-Angaben und NX-Befunden verweist auf die Schwierigkeit, mit einer eindimensionalen Klassifikation des Residualtumors die 3 Dimensionen lokal, regionär und distant zu beurteilen.

Trotz zunehmend besserer bildgebender Verfahren und der PSA- und Grading-Befunde sind für Therapieentscheidungen die Unterschiede zwischen der präoperativen Beurteilung des T-Befundes und dem tatsächlichen pT-Befund zu beachten (Tab. 63). Aufgrund der Langzeitergebnisse bei T_N+M0-Befunden erscheint eine Änderung der Op.-Entscheidung weder vom N-Status noch vom prätherapeutischen T-Befund angemessen zu sein. Da auch histologische Subtypen dokumentiert wurden, soll mit Tab. 64 deren prognostische Relevanz aufgezeigt werden. Mit Tab. 83 wird auf die Variabilität der pathologischen Befunde verwiesen, die dann zu hinterfragen ist, wenn eine direkte Abhängigkeit der Therapieentscheidung z.B. bei "wait and see" gegeben ist. Multivariat ist die Variabilität des Gradings nicht aus Alter, TNM und PSA zu erklären. Ein Einfluß der pathologischen Einrichtung bleibt bestehen.

Jahrgang	n	Alter				Inzidenz je 100.000	Mortalität je 100.000
		1. Quartil Jahre	Median Jahre	3. Quartil Jahre	Mittelwert Jahre		
1987-89	563	60.4	73.5	82.9	72.5	50.5 ¹	29.9
1990-92	796	59.7	71.6	82.0	71.4	60.3	30.3
1993-95	1095	58.5	69.6	81.3	69.7	83.2	29.6
1996-98	1376	57.5	68.7	82.2	69.1	100.9	30.6
>1998	768	57.0	67.0	78.5	67.3	96.9 ²	38.0 ²

Tab. 55: Veränderung epidemiologischer Kenngrößen im Stadtgebiet München seit 1987
 Die rohe Inzidenzrate von 1996-98 ist um ca. 5% unterschätzt. Die Anzahl 768 der Patienten >1998 belegt die Distanz zur angestrebten versorgungsbegleitenden Dokumentation (Stand: Juni 2000).

¹ bzgl. 1988-89 ² nur 1999

Jahrgang	T- Kategorie				M1	Grading			PSA (ng/ml)			
	T1 %	T2 %	T3 %	T4 %		G1 %	G2 %	G3-4 %	<4 %	4-<10 %	10-<20 %	≥20 %
1978-86	12.3	27.3	37.5	22.9	20.3	24.0	44.1	31.9				
1987-89	14.6	22.7	43.7	19.0	15.5	18.0	57.4	24.6				
1990-92	15.2	23.4	50.5	10.9	12.4	18.8	57.9	23.3	16.8	19.3	22.9	41.0
1993-95	15.2	37.4	37.3	10.1	6.5	17.3	63.6	19.1	10.9	29.7	25.0	34.4
1996-98	14.8	49.5	28.8	6.9	6.0	13.2	65.8	21.0	12.1	35.3	26.0	26.6
>1998	10.5	54.6	29.3	5.6	5.5	10.2	68.8	21.0	12.5	40.6	25.2	21.7

Tab. 56: Veränderung klinischer Kenngrößen seit 1978 (n=10.776)
 Die T-Kategorie ist eine Kombination von präT und pT, letztere für PVE-Patienten. Ende 1992 wurden die ersten prätherapeutischen PSA-Befunde dokumentiert. Die Prozente in 1990-92 beziehen sich auf 280 Befunde, insgesamt sind 6822 Werte verfügbar.

Jahrgang	Behandlung					Lymph- adenekt. (PVE) Anteil %	Ablative Therapie		
	PVE %	TUR %	ablativ %	Rad. %	Rest %		Orchiekt. %	Hormon. %	k.A. %
1978-86	8.1	16.8	29.2	15.9	30.0	77.8	28.5	21.9	49.6
1987-89	31.8	19.0	24.6	10.8	13.8	87.5	38.1	19.5	42.4
1990-92	40.3	12.7	26.4	9.4	11.2	91.2	34.1	21.7	44.2
1993-95	51.4	11.9	15.7	3.6	17.4	94.1	22.1	10.7	67.2
1996-98	51.0	11.7	12.8	3.7	20.8	88.0	11.7	12.0	76.3
>1998	60.5	10.2	12.0	3.2	14.1	86.3	8.1	15.9	76.0

Tab. 57: Veränderung der therapeutischen Maßnahmen seit 1978
 Die Daten von 1978 bis 1986 beziehen sich auf 2 Klinikkollektive, seit 1987/88 begann die weitgehend vollzählige Erhebung. Bei der prozentualen Verteilung der Behandlungsformen können PVE und TUR jeweils mit oder ohne Hormontherapie durchgeführt sein. Die Hormon-ablative Behandlung (chirurgisch oder medikamentös) war dagegen die einzige Primärtherapie. Fehlende Angaben bleiben unberücksichtigt. Unter Lymphadenektomie ist der Anteil der Patienten angegeben, die zusätzlich zur PVE lymphadenektomiert wurden. Zusätzlich ist die Verteilung der Art der Hormon-ablativen Therapie ohne Berücksichtigung von TUR und PVE dargestellt.

Anlaß der Karzinomentdeckung	Alter		T - Kategorie			Grading			PSA (ng/ml)			
	Mittelwert	Jahre	T1	T2	T3-4	G1	G2	G3-4	<4	4-<10	10-<20	≥20
	%		%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
asymptomatisch Früherk.	47.0	65.5	7.0	53.7	39.3	10.3	72.7	17.0	11.3	38.5	28.1	22.1
BPH und TUR	7.9	71.2	61.0	25.8	13.2	40.6	48.6	10.8	32.3	36.2	16.0	15.5
BPH und DRE, TRUS, PSA	23.8	68.4	6.7	44.3	49.0	8.9	67.7	23.4	8.5	30.4	25.7	35.4
keine Angabe	21.5	70.5	17.9	35.2	46.9	15.9	55.1	29.0	9.0	24.9	20.2	45.9
Screening 1. Untersuchung	58.6	65.8	7.9	49.2	42.9	10.7	71.1	18.2	12.6	34.5	28.2	24.7
Screening Folgeuntersuchung	41.4	65.7	5.9	55.3	38.8	11.1	73.2	15.7	13.7	38.7	27.2	20.4

Tab. 58: Anlaß der Entdeckung des Prostatakarzinoms, erhoben seit ca. 1992 (n=8.611)
T-Kategorie s. Erläuterung zu Tab. 56. Zum Anlaß der Entdeckung wurden asymptotische Befunde, Befunde nach TUR aufgrund einer BPH (benigne Prostatahyperplasie) und prätherapeutisch gesicherte Prostatakarzinome bei Patienten mit Symptomen unterschieden (DRE: digital rectal examination, PSA: Prostata-spezifisches Antigen, TRUS: transrektaler Ultraschall). Des Weiteren wurde bei asymptotischen Patienten gefragt, ob es sich um die erste oder mindestens zweite Früherkennungsuntersuchung handelte (n=2.128).

T-Kategorie	%	Alter Mittelwert Jahre	pN0	pN+	Nx	M1	Grading			PSA (ng/ml)				rel. Survival 5J.	
							G1	G2	G3-4	<4	4-<10	10-<20	≥20	PVE	nicht PVE
			%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
T1	14.0	72.1	38.7	1.8	59.5	2.3	45.2	45.3	9.5	21.7	37.9	20.7	19.7	112.2	95.4
T2	40.9	66.4	84.0	3.4	12.6	2.2	15.0	74.5	10.5	13.9	44.3	25.8	16.0	110.0	93.2
T3	35.9	67.3	67.5	19.8	12.7	8.4	4.7	65.3	30.0	7.6	25.4	28.6	38.4	106.0	68.9
T4	9.2	70.1	29.7	30.3	40.0	29.1	2.0	46.4	51.6	4.3	10.3	17.7	67.7	98.3	44.1
Gesamt/ Durchschnitt	100.0	67.9	68.5	11.2	20.3	6.9	14.3	64.7	21.0	12.0	34.8	25.6	27.6	107.7	78.8
T1a ¹	44.0	71.5	35.0	0.0	65.0	0.5	62.1	33.9	4.0	30.7	41.9	15.5	11.9	104.3	104.9
T1b	21.2	74.4	32.7	0.6	66.7	0.5	28.4	57.9	13.7	21.2	33.3	26.5	19.0	106.6	90.6
T1c	34.8	70.6	35.9	4.9	59.2	5.5	22.9	64.7	12.4	8.8	37.8	26.9	26.5	114.5	97.3
T2a ¹	40.8	65.6	86.9	1.8	11.3	1.1	17.8	73.0	9.2	16.3	45.6	24.9	13.2	109.7	95.7
T2b	59.2	65.0	88.3	3.0	8.7	1.3	10.5	79.3	10.2	13.1	45.6	26.5	14.8	110.1	92.9
T3a ¹	60.6	65.0	86.0	8.7	5.3	1.7	1.7	74.8	23.5	8.9	33.7	33.0	24.4	110.0	85.6
T3b	39.4	65.1	62.9	31.4	5.7	4.7	1.5	56.7	41.8	6.5	19.9	30.0	43.6	104.4	78.0

Tab. 59: Verteilung klinischer Parameter in Abhängigkeit von der T-Kategorie für alle Patienten seit 1988

T-Kategorie s. Erläuterung zu Tab. 56. Durch Bezug der prozentualen Verteilung auf alle Patienten mit Angaben ergeben die Summen jeweils 100%. Die Kombination T1 und pN-Status sind nach TNM nicht zulässig. Bei der Interpretation des PSA zu T1 ist das höhere Alter zu beachten.

¹ Die Prozentangaben zu T1a-c bis T3a-b geben die jeweilige Verteilung der Subkategorien an ohne Berücksichtigung des Anteils der nicht differenzierten T1- bis T3-Angaben. Die TNM-Befunde T2a-c und T3a-c von 1992-1997 wurden auf T2a-b und T3a-b ab 1992 abgebildet.

PSA (ng/ml)	%	Alter Mittelwert Jahre	Grading			Proz. Verteilung	
			G1 %	G2 %	G3-4 %	1991-95 %	>95 %
<4	12.0	65.4	24.0	64.2	11.8	11.6	12.1
4-<10	34.3	65.9	14.5	73.1	12.4	28.1	37.4
10-<20	25.5	66.7	9.8	71.1	19.1	25.1	25.8
≥20	28.2	69.1	6.3	60.6	33.1	35.2	24.7
Gesamt/ Durchschnitt	100.0	66.9	12.2	68.0	19.8	100.0	100.0

Tab. 60: Verteilung des Gradings in Abhängigkeit vom PSA für Patienten seit 1992
 Ab 1992 wurde PSA dokumentiert. Die geringfügigen Unterschiede in den Verteilungen (PSA und Grading) zu Tab. 59 resultieren aus den unterschiedlichen Definitionen der Patientenkollektive.

TNM	n=9678 %	Alter Mittelwert Jahre	PSA (ng/ml)				Grading		
			<4 %	4-<10 %	10-<20 %	≥20 %	G1 %	G2 %	G3-4 %
T1N0M0	5.1	70.4	24.8	40.9	22.5	11.8	50.4	43.4	6.2
T2N0M0	33.1	64.8	15.2	46.4	26.7	11.7	15.0	76.9	8.1
T1-2NXM0	12.9	72.2	16.0	42.0	21.4	20.6	32.9	56.1	11.0
T1-2N+M0	1.2	66.0	5.9	17.9	29.8	46.4	6.9	67.2	25.9
T3N0M0	22.7	65.3	9.4	30.3	32.4	27.9	4.6	71.3	24.1
T4N0M0	2.1	65.6	6.9	17.2	29.7	46.2	3.1	46.7	50.2
T3-4NXM0	6.1	74.1	6.1	19.0	23.3	51.6	5.9	58.6	35.5
T3-4N+M0	7.2	64.4	4.6	16.0	27.2	52.2	1.5	56.4	42.1
T_N_M1	9.6	70.7	2.0	6.2	5.9	85.9	3.4	49.2	47.4

Tab. 61: Verteilung von Alter, PSA und Grading in Abhängigkeit von TNM-Gruppierungen
 Die TNM-Gruppierungen sind Kombinationen aus präTNM und pTNM. Die Kombinationen setzen sich wie folgt zusammen: T1-2NXM0 aus 52,5% T1 bzw. 47,5% T2, T1-2N+M0 aus 13,4% T1 und 86,6% T2, T3-4NXM0 aus 69,5% T3 und 30,5% T4, T3-4N+M0 aus 78,0% T3 und 22,0% T4.

TNM	Behandlung					PVE: Op.- Radikalität			rel. Survival 10 J.		Ablative Therapie		
	PVE %	TUR %	ablative %	Rad. %	Rest %	R0 %	R1-2 %	RX %	PVE %	nicht PVE %	Orchiekt. %	Hormon. %	k.A. %
T1N0M0	30.3	29.8	10.7	6.3	22.9	92.3	3.3	4.4	130.2	76.9	13.2	7.9	78.9
T2N0M0	86.6	1.8	2.8	1.8	7.0	87.7	8.5	3.8	125.7	106.5	2.5	4.8	92.7
T1-2NXM0	13.8	39.3	18.3	5.4	23.2	81.6	12.0	6.4	76.8	91.3	21.6	14.2	64.2
T1-2N+M0	58.8	5.1	27.7	4.2	4.2	58.7	21.7	19.6	107.3	72.9	47.1	21.8	31.1
T3N0M0	85.4	1.9	4.1	1.7	6.9	59.4	30.0	10.6	112.1	85.0	10.7	11.1	78.2
T4N0M0	69.4	7.4	11.3	3.5	8.4	20.7	67.6	11.7	82.8	42.4	22.2	21.7	56.1
T3-4NXM0	12.3	31.0	40.3	10.4	6.0	46.1	46.2	7.7	117.1	42.3	55.4	20.1	24.5
T3-4N+M0	75.0	2.7	12.9	3.3	6.1	43.6	40.7	15.7	89.5	69.0	45.7	24.9	29.4
T_N_M1	2.8	12.5	51.4	16.2	17.1					5.0	49.4	29.7	20.9

Tab. 62: Therapiemaßnahmen in Abhängigkeit von TNM-Gruppierungen
 S. Erläuterungen Tab. 57 zu den Behandlungen und Tab. 61 zu TNM. Die Angaben zur Radikalität beziehen sich nur auf M0-Befunde bei PVE (RX, nicht beurteilbar und keine Angabe). Von 5834 PVE-Patienten sind innerhalb 2 Monaten nach Diagnose 0,3% verstorben, zwischen 2 und 6 Monaten 0,3% und zwischen 6 und 18 Monaten 0,7%. Die entsprechenden Zahlen für TUR lauten: 1,2%, 2,0%, 6,4%.

präT-Kat.	pT-Kategorie				
	pT2		pT3	pT4	k.A.
	%	%	%	%	%
T1	36.2	28.4	9.9	1.2	24.3
T2	2.0	60.8	22.2	1.5	13.5
T3	1.0	9.1	56.9	5.2	27.8
T4	0.6	1.0	5.1	37.7	55.6

Tab. 63: Verteilung präT versus pT seit 1988

T1 mit PVE wurden unter pT2 zusammengefaßt. Bei systematischer Erhebung läßt sich die Genauigkeit der prätherapeutischen Stadienbefundung ablesen. Von den präT2-Befunden waren 60,8% auch pT2-Befunde, 22,2% dagegen pT3-4-Befunde.

Histologie	%	Alter Mittelwert Jahre	PSA (ng/ml)				Grading			T1-2 %	T3-4 %
			<4 %	4-<10 %	10-<20 %	≥20 %	G1 %	G2 %	G3-4 %		
Adeno azinär	13.7	66.2	13.5	43.4	25.2	17.9	9.8	76.0	14.2	68	32
Adeno kribrif.	10.0	68.5	6.1	25.7	26.4	41.8	2.2	67.2	30.6	33	67
Adeno sonst.	75.6	68.7	14.2	34.1	24.9	26.8	20.5	61.5	18.0	59	41
undiff.	0.7	70.0	12.0	12.0	12.0	64.0	0.0	12.7	87.3	13	87

Tab. 64: Klinische Parameter in Abhängigkeit von der Histologie seit 1988 (radikal operiert)

S. auch Tab. 83. Die prozentuale Verteilung beinhaltet nicht 13,3% multiple Angaben zur Histologie.

Krankheitsverlauf und Überleben

Die klinische Bedeutung der verschiedenen prognostischen Faktoren ist in Tab. 65 zuerst durch drei Zeitdauern für die Untergruppen der im Krankheitsverlauf progredient werdenden Patienten beschrieben. Das Gesamtüberleben zeigt deutlich Abhängigkeiten von T und Grading, das Überleben ab Progression ist dagegen sehr homogen (Abb. 67). Wird nicht nur die erste Metastasierung berücksichtigt, sondern die spezifische Metastasenlokalisation und ihr zeitliches Auftreten, so ergeben sich deutliche Unterschiede für den Metastasierungsprozeß und die verbleibende Überlebenszeit (Abb. 68). Das Scatterdiagramm (Abb. 69) zwischen tumorfreier Zeit und Überlebenszeit ab Metastasierung belegt die weitgehende Unabhängigkeit beider Zeiten. Dieses Ergebnis, das sich für alle soliden Tumoren belegen läßt, steht nicht selten im Widerspruch zur klinischen Meinung, daß frühen Metastasierungen ein aggressiver Tumor zugrunde liegt und dies mit kurzen Überlebenszeiten verbunden ist. Die M1-Befunde (mit tumorfreier Zeit 0) und der leicht negative Zusammenhang widerlegen diesen klinischen Eindruck. Wegen des zunehmenden Alters ist bei langer tumorfreier Zeit die verbleibende Überlebenszeit sogar etwas kürzer. Die mediane Überlebenszeit progredienter Patienten liegt z.T. unter 5 Jahren. Dies ist zu beachten, wenn über zu erwartende Auswirkungen des Inzidenzanstiegs auf die Mortalität diskutiert wird.

Wie haben sich die Überlebensraten in den letzten 20 Jahren mit dem Krankheitsbild verändert? Abb. 70 zeigt im Vergleich der Zeitperioden vor und ab 1988 das erwartete, beobachtete und relative Survival. Von den ab 1988 diagnostizierten Patienten würden in der Normalbevölkerung 80% 5 Jahre und 60% 10 Jahre überleben. Die beobachteten

Überlebensraten betragen 72% bzw. 49%. Daraus errechnet sich ein relatives 5-/10-Jahres-Survival von 91% bzw. 82%. Nach 10 Jahren führt dies zu einer Verbesserung von absolut 20% im Vergleich zur Kohorte vor 1988. Für die USA lauten die aktuellen relativen Raten für 5 Jahre (nur die 1993er Kohorte) 96,8% und für 10 Jahre (nur die 1988er Kohorte) 74,7%. Für die gleichen Kohorten werden in der Region München nahezu identische Ergebnisse (bei niedriger Inzidenz), nämlich 93,4% bzw. 71,8% erreicht.

Wie ist diese Entwicklung zu interpretieren? Wenn von 100 Patienten vor 1988 ca. 38 nach 10 Jahren am Prostatakarzinom verstorben sind (Abb. 70 relatives 10-Jahres-Survival) und nach 1988 doppelt so viele Patienten diagnostiziert wurden, die alle geheilt werden konnten, so ergibt sich rechnerisch genau die heute beobachtete relative Überlebensrate von 81%. Da wegen der Untererfassung in den 80er Jahren nicht von einem Anstieg der Inzidenz um den Faktor 2 auszugehen ist, müßte die Verbesserung des Überlebens teilweise auch auf die Therapie zurückgeführt werden können. Die Abb. 71 und 72 belegen dies. Die T3-/T4-Definitionen sind über diesen Zeitraum nicht verändert worden und zeigen eine relevante Verbesserung der Überlebenszeiten. Die auf die Prostata begrenzten Tumoren sind allerdings wiederholt anders gruppiert worden. Werden die relativen 10-Jahres-Überlebensraten – T1 <1988: 102% und >1987 93% und T2 <1988 69% und >1987 108,4% – gewichtet mit der Häufigkeit zusammengefaßt, so ergibt sich eine Verbesserung des Survival um absolut 24%.

Bemerkenswert ist, daß die T1-Tumoren ab 1988 nach 10 Jahren im Gesamtüberleben 20% niedrigere Raten aufweisen als T2-Tumoren. Wegen des Altersunterschiedes von ca. 6 Jahren (Tab. 59) reduziert sich dieser Unterschied auf 15% im relativen Survival. T1-Tumoren sind ab 1988 definitionsgemäß prognostisch ungünstiger als früher. Inwieweit T1 zu 50% (Tab. 62) eine Selektion von Patienten zusammenfaßt, bei denen eine PVE kontraindiziert war oder ob TUR oder "wait and see" bewußte Strategien waren, ist anhand der vorliegenden Daten nicht direkt nachzuvollziehen, z.T. aber indirekt mit Abb. 74 und 75 zu beurteilen. Zunächst ist jedoch anzumerken, daß die Überlebensraten die Grenzen der TNM-Klassifikation und zugleich die Probleme der Umsetzung belegen. Prostatektomierte T1-Patienten sollte es eigentlich nicht geben. Nicht prostatektomierte T1-Patienten können, abgesehen von M1-Befunden, auch jedes höhere Tumorstadium haben. Deshalb haben alle T1-Patienten zusammen eine schlechtere Prognose als T2-Patienten. Abb. 73 zeigt, daß auch der Stellenwert der Subkategorien bzw. die sie begründende empirische Basis hinterfragt werden kann.

Die entscheidenden Verbesserungen der Behandlungsergebnisse können letztlich auf die systematisch umgesetzte Prostatektomie zurückgeführt werden, die in den 80er Jahren sehr zurückhaltend angewendet wurde (Tab. 57). Die Abb. 74 beschreibt das relative Überleben für die TNM-Gruppierungen entsprechend der Tab. 62 seit 1988 für alle Patienten, Abb. 75 das für die Untergruppe der PVE-Patienten. Die Frage der Negativselektion der T1N0M0-Gruppe ist durch den Anstieg des relativen Survival bis 6 Jahre nach Diagnosestellung (Abb. 74) eher zu verneinen. Die ab dem 6. Jahr im Vergleich zu T2N0M0 und T3N0M0 sinkende Überlebensrate könnte mit Tab. 65 und der medianen Überlebenszeit von 6 Jahren bei Progression erklärt werden. Dieser mögliche Zusammenhang wird mit Abb. 75 und dem Survival der PVE-Patienten der T1N0M0-Gruppe plausibel.

In Abb. 77 ist das relative Survival häufiger Behandlungsmodalitäten stadienunabhängig zusammengestellt. Deutlich zeigen sich 3 Gruppen, von denen zwei in den ersten 10 Jahren nach Diagnosestellung ein zur Normalbevölkerung vergleichbares oder besseres

Überleben haben. Dies betrifft 60% aller Patienten. Das relative Survival in Abhängigkeit vom Grading und von der Kombination von Grading und PSA zeigen Abb. 76 und 66. Die Wahrscheinlichkeiten für die Kombinationen sind in Tab. 60 zusammengestellt. Sehr deutlich grenzen sich auch hier drei prognostische Untergruppen ab.

Progressionsform	n	Zeitdauer bis ...			Überleben ab ...			Überleben ab Diagnose bei ...		
		10% Monate	Median Monate	90% Monate	10% Monate	Median Monate	90% Monate	10% Monate	Median Monate	90% Monate
Lokalrezidiv	358	9.7	41.7	105.1	2.1	17.5	65.5	23.9	67.2	136.9
Lymphknotenrezidiv	120	5.4	31.2	101.9	0.9	10.3	43.6	19.1	54.6	121.5
Fernmetastase (nur M0)	478	9.3	38.3	104.5	1.1	8.9	38.0	20.7	55.9	125.3
1. Progression G1-2	659	3.1	23.8	92.7	3.9	24.2	75.5	12.1	49.6	120.1
1. Progression G3-4	453	4.6	26.6	75.0	3.9	19.4	53.0	9.4	32.0	88.0
1. Progression T1-2	287	2.8	20.6	88.0	3.0	23.4	91.6	15.6	52.8	132.6
1. Progression T3-4	827	3.7	25.6	85.1	4.2	22.3	64.3	10.2	37.0	95.2

Tab. 65: Zeitdauer bis zum Auftreten von Progressionsereignissen nach M0-Befunden, Überlebenszeit ab dieser Ereignisse bis zum Tod und gesamte Überlebenszeit ab Diagnosestellung für die progredienten Patienten

Für die Untergruppen mit unterschiedlichen Prognosefaktoren werden die Zeitdauern bis und ab der ersten Progression angegeben. Berücksichtigt wurden nur Patienten mit einem Diagnose-datum bis 1997, um eine systematische Unterschätzung der Zeiten durch frühe Ereignisse der zuletzt diagnostizierten Patienten zu vermeiden. Falls Patienten lokoregionär und distant progredient sind, werden sie in der jeweiligen Untergruppe mit der entsprechenden Zeit berücksichtigt. Die Häufigkeiten beziehen sich auf Krankheitsverläufe, zu denen Progressionen und das Todesdatum verfügbar waren. Der Median ist nicht additiv, so daß die Summe der Verlaufsabschnitte nicht die Überlebenszeit ergibt.

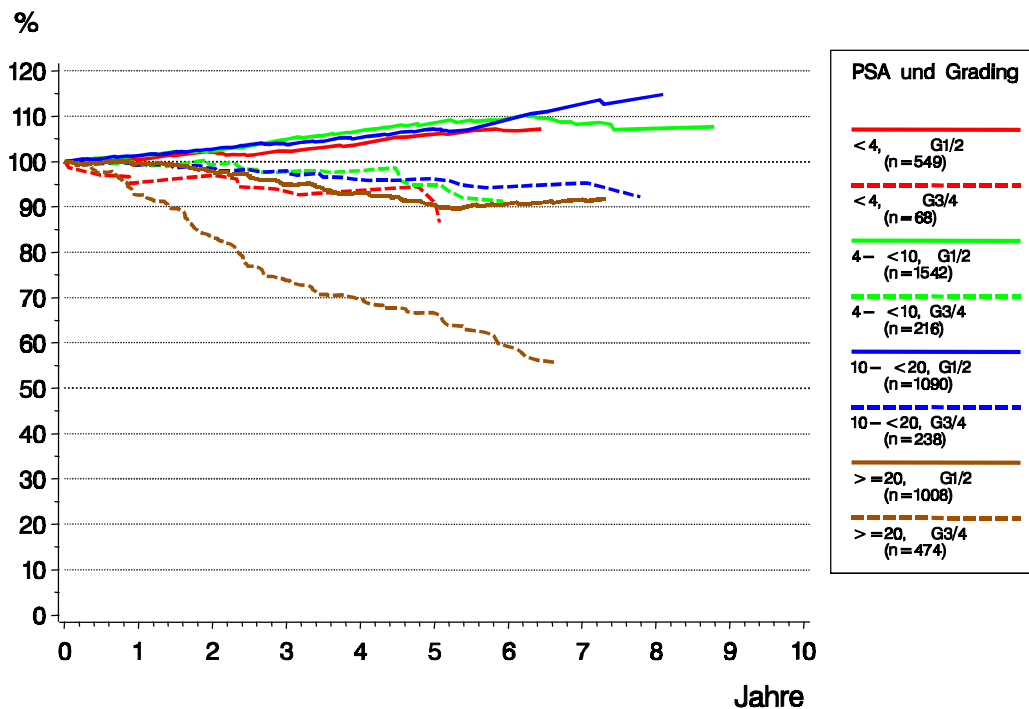


Abb. 66: Relatives Überleben in Abhängigkeit von PSA- und Grading-Kombinationen nach 1992, dem Beginn der PSA-Dokumentation

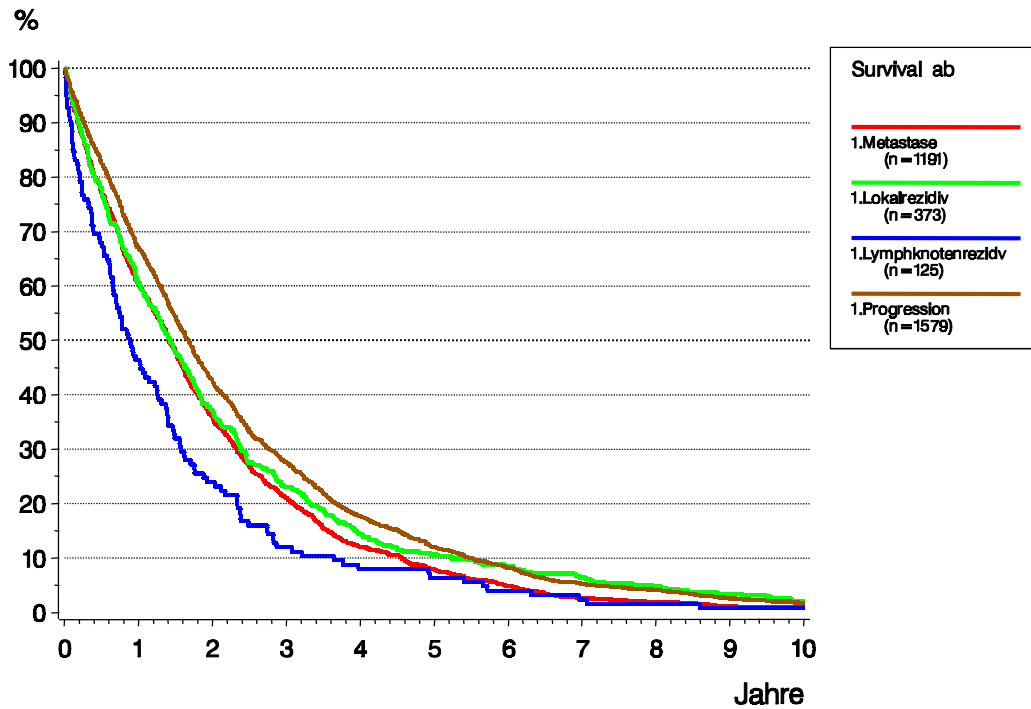


Abb. 67: Überleben ab Progression für unterschiedliche Ereignisse

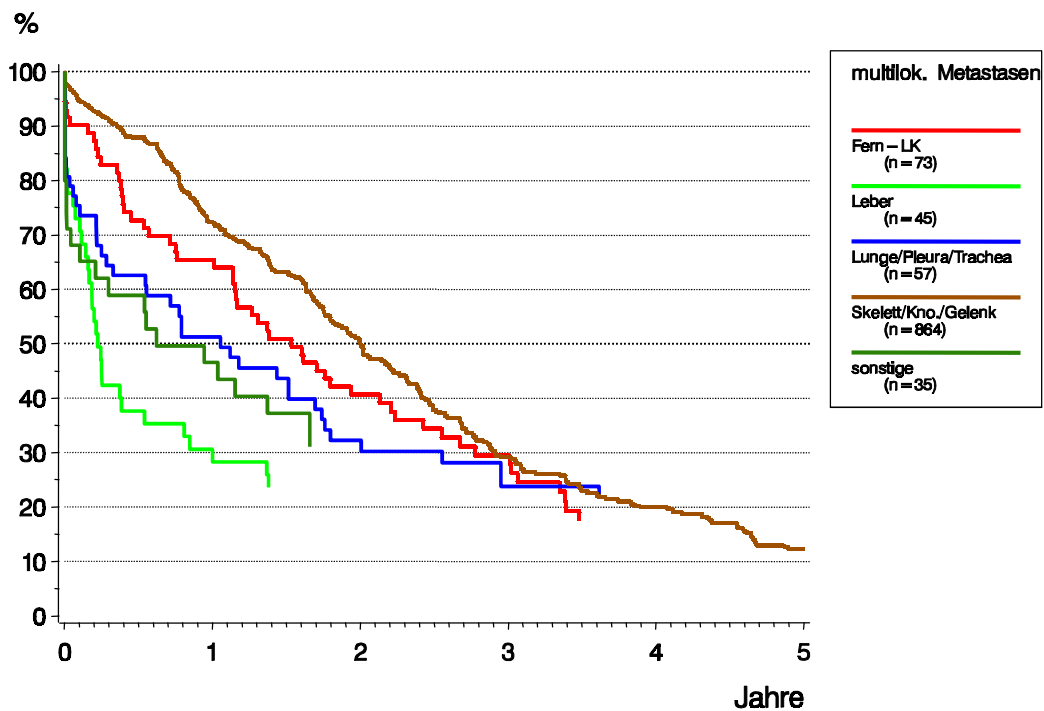


Abb. 68: Überleben ab Sicherung der Metastasierung in einer bestimmter Lokalisation
 Wurden zu einem Patienten synchrone und metachrone Metastasenlokalisationen dokumentiert, wird der Patient auch mehrfach in die Analysen einbezogen. Die Überlebenskurven enden bei 10 Patienten unter Risiko. Bei solchen kleinen Untergruppen, abgeleitet aus 10.000 Krankheitsverläufen, erreichen Analysen die Grenzen der Datenqualität.

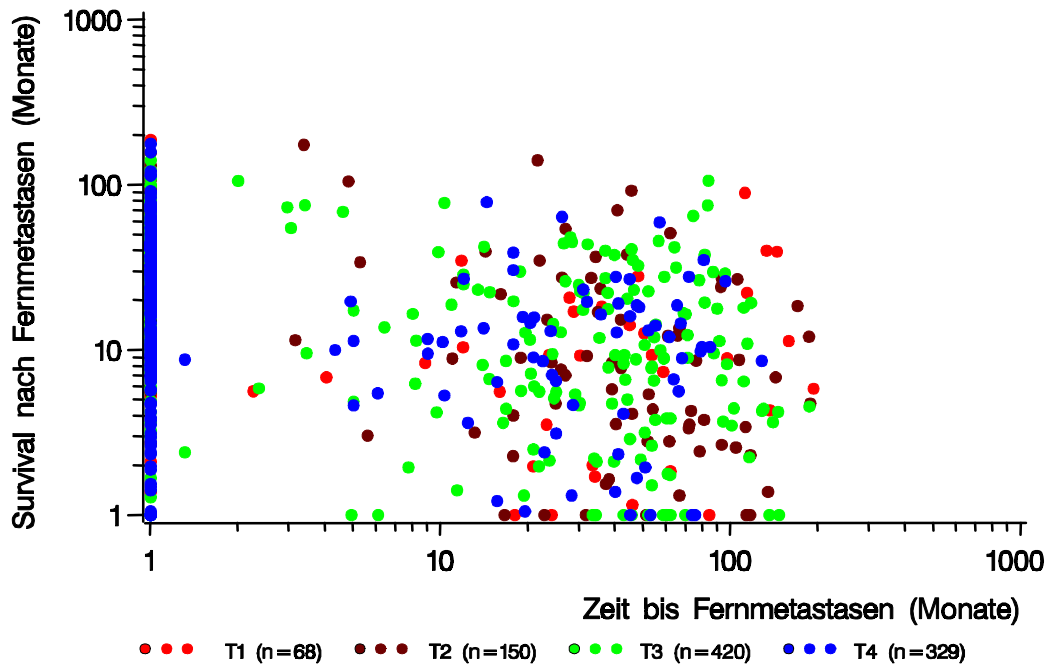


Abb. 69: Zusammenhang zwischen der tumorfreien Zeit bis zur Fernmetastasierung und der Zeit ab Metastasierung bis zum Tod in Abhängigkeit von der T-Kategorie Logarithmischer Maßstab. M1-Befunde (n=557) sind neben der y-Achse geplottet. Die Punkte nahe der x-Achse sind Krankheitsverläufe, zu denen nur die unzureichende Angabe "mit Metastasen verstorben" verfügbar war.

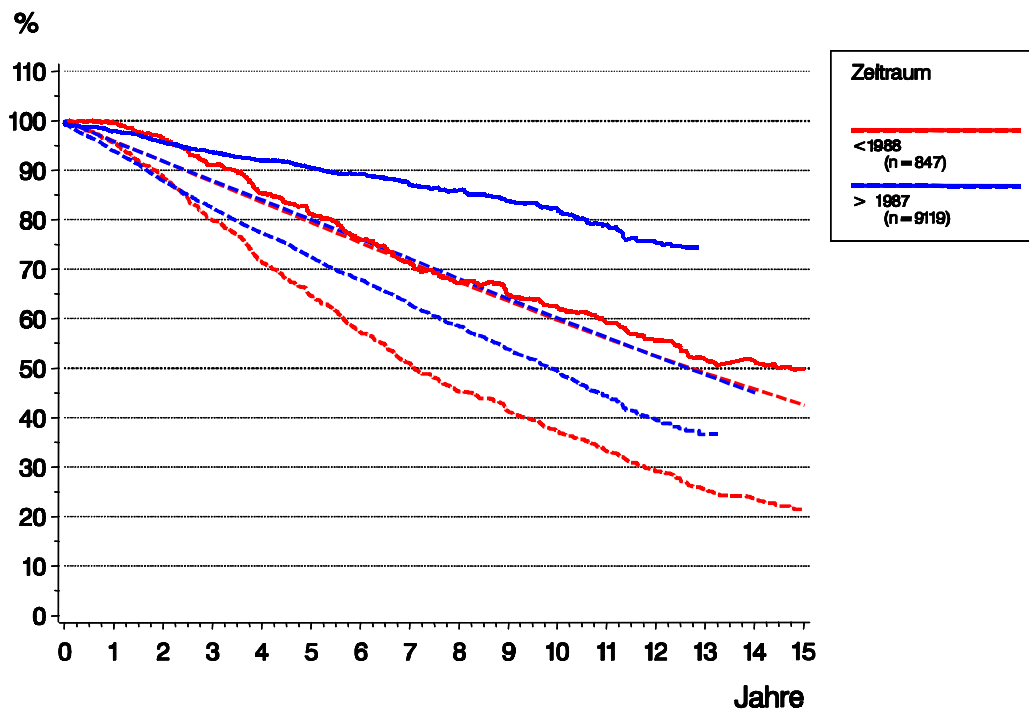


Abb. 70: Gesamtüberleben, relatives Überleben und erwartetes Überleben von vergleichbaren Alterskohorten in der Normalbevölkerung für die Patienten vor und ab 1988

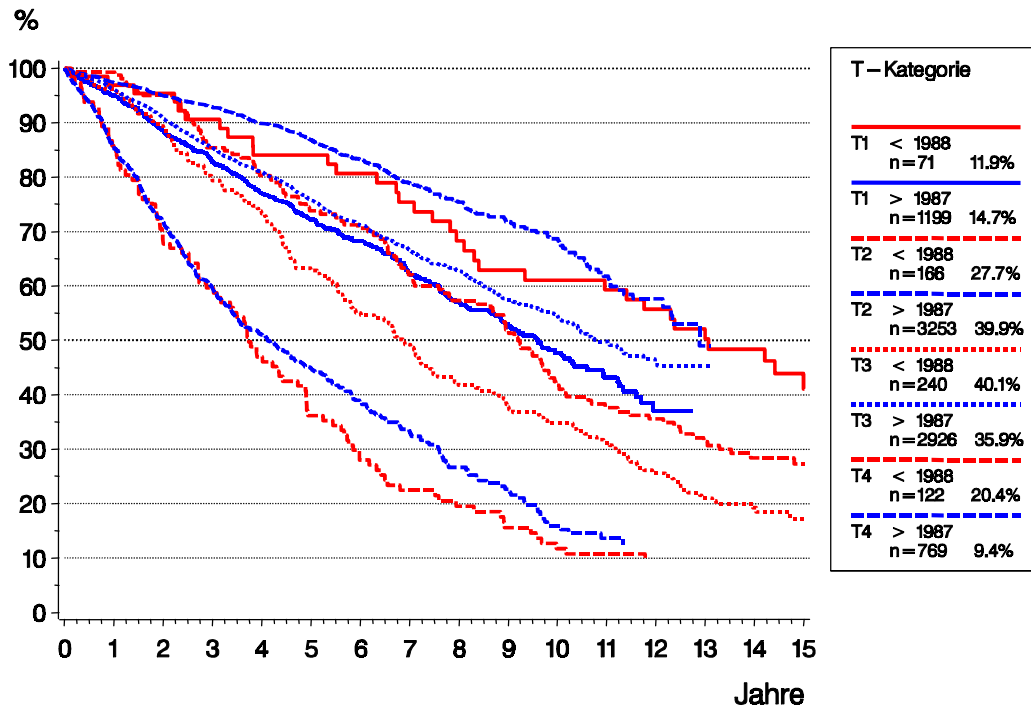


Abb. 71: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der T-Kategorie vor und ab 1988

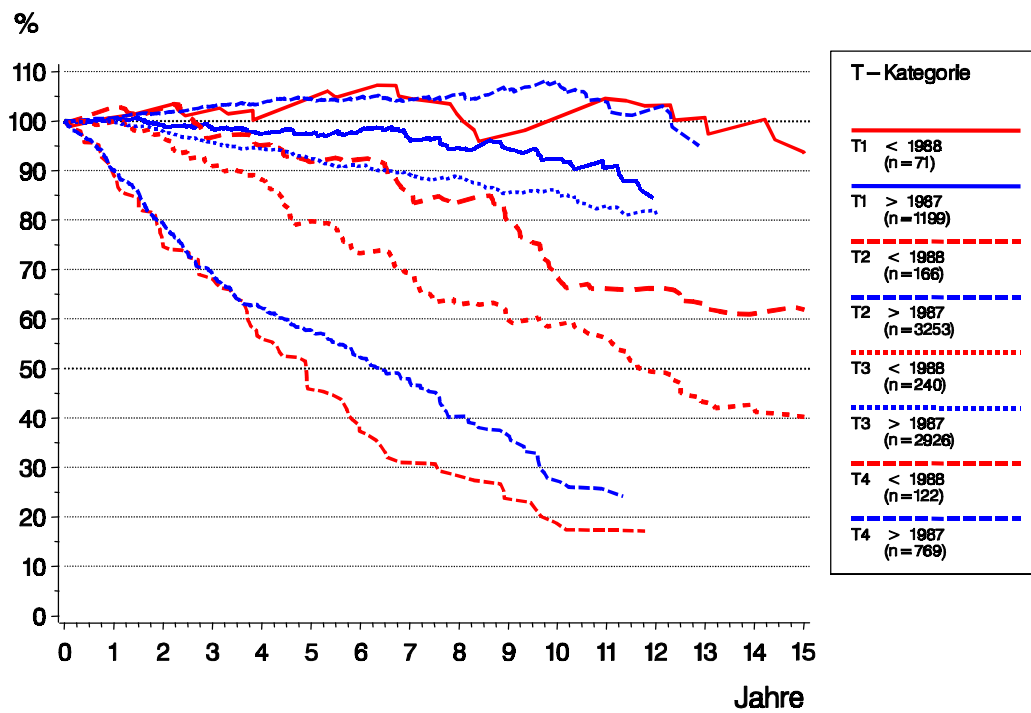


Abb. 72: Relatives Überleben in Abhängigkeit von der T-Kategorie vor und ab 1988
Die prozentuale Verteilung ist in Abb. 71 angegeben.

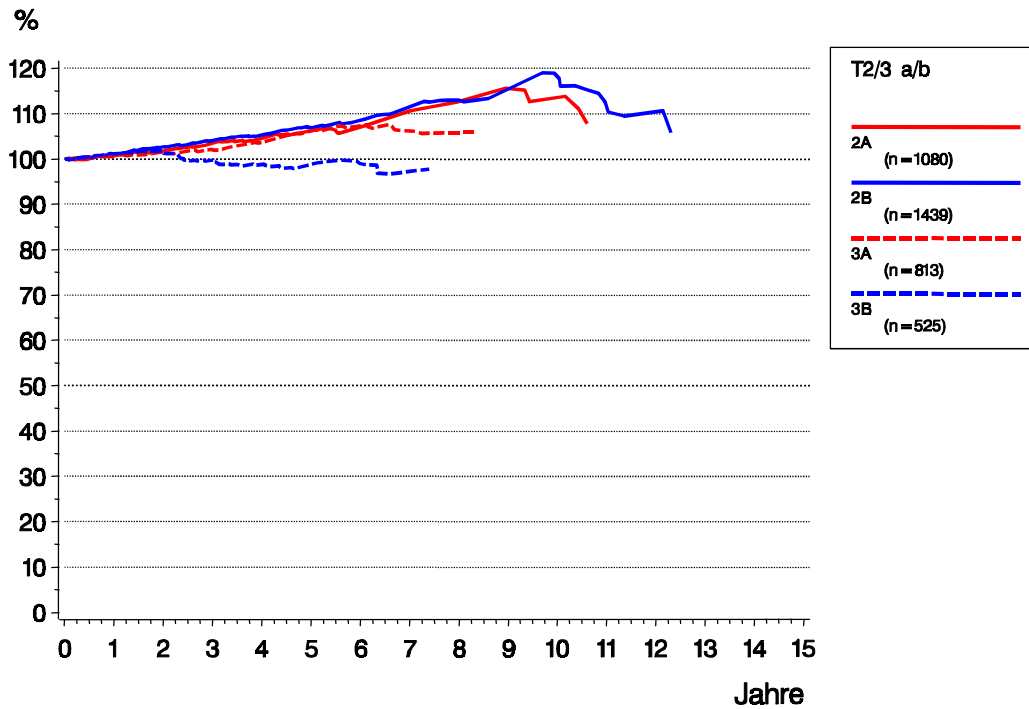


Abb. 73: Relatives Überleben in Abhängigkeit von den Subkategorien T2a-b und T3a-b

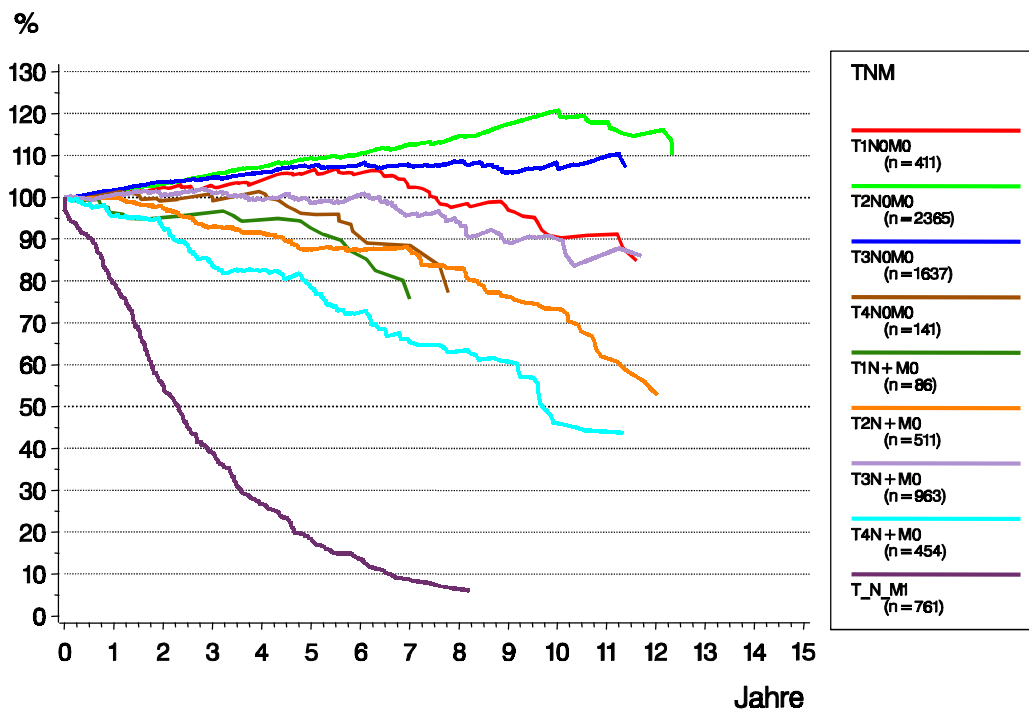


Abb. 74: Relatives Überleben in Abhängigkeit von TNM-Kombinationen seit 1988

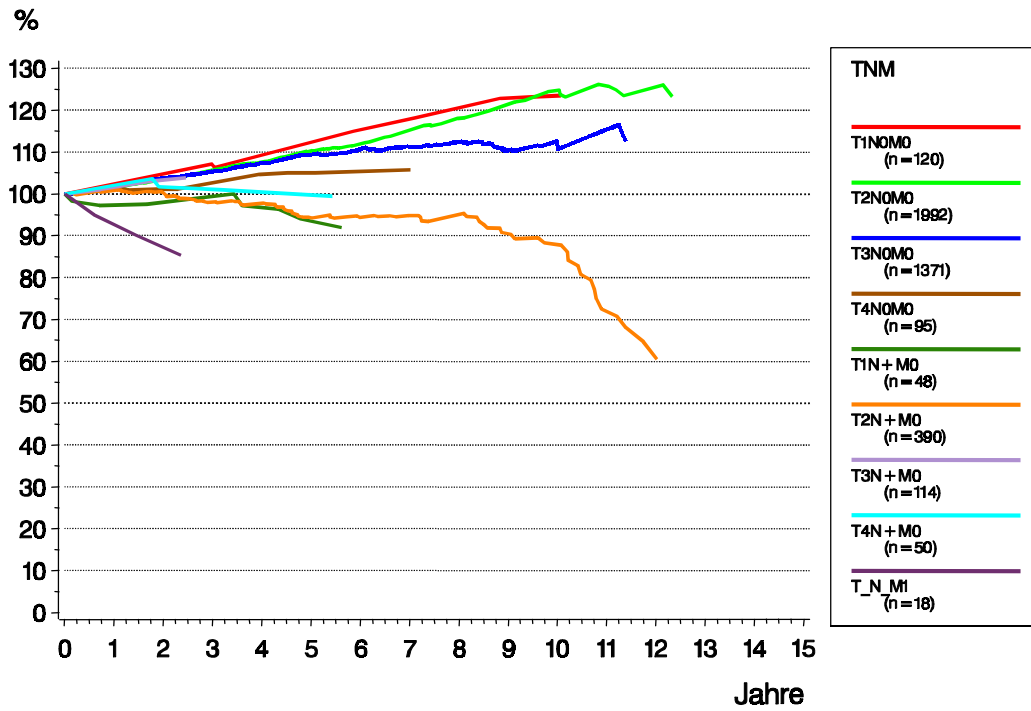


Abb. 75: Relatives Überleben in Abhängigkeit von pTNM-Kombinationen für radikal behandelte Patienten seit 1988
 PräT1-Befunde und pT1-Angaben wurden nicht korrigiert.

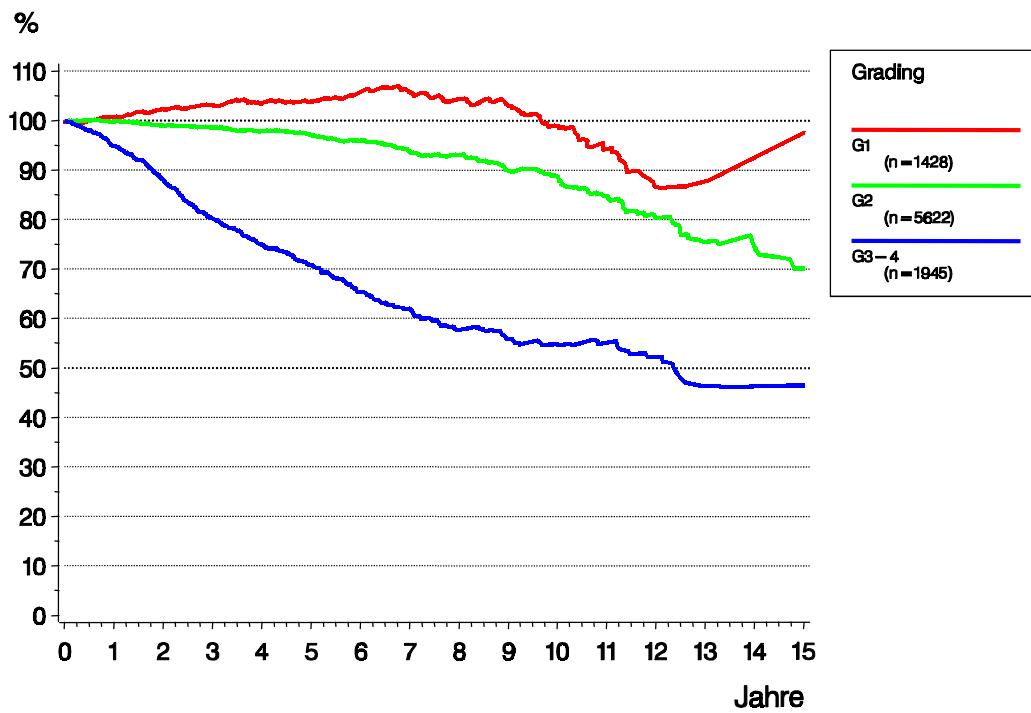


Abb. 76: Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Grading

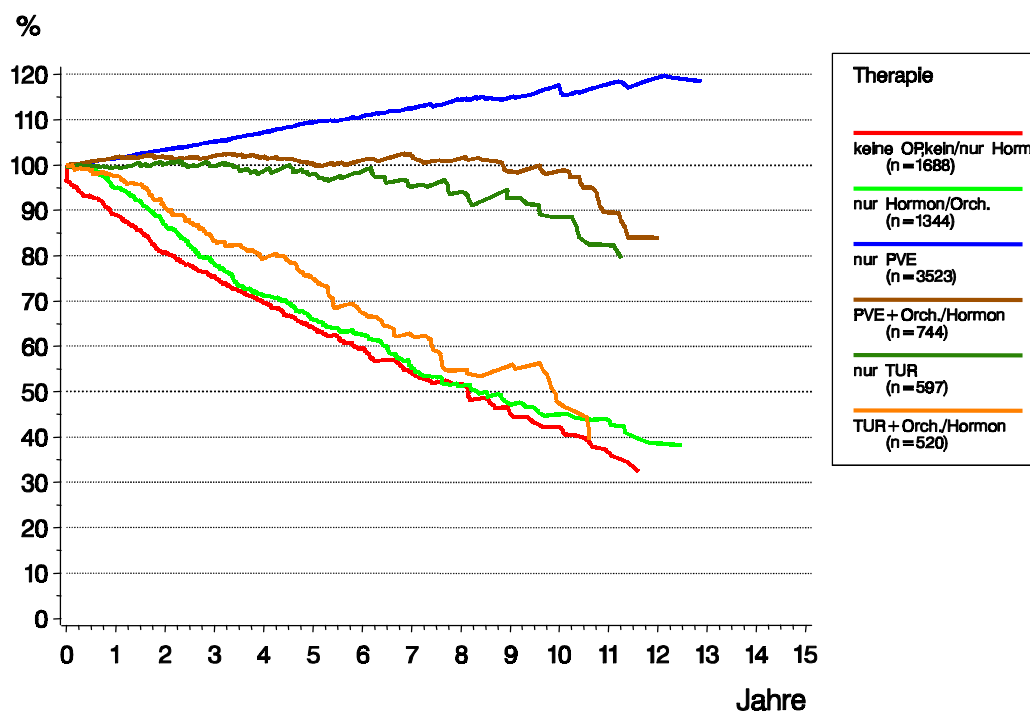


Abb. 77: Relatives Überleben in Behandlungsuntergruppen seit 1988

Institutionsvergleiche

Welche Behandlungsergebnisse wurden von den einzelnen Kliniken für ihre Patienten seit 1988 erreicht? Tab. 78 und 79 zeigen die Variabilität klinischer Kenngrößen und des therapeutischen Handelns. Die univariate Sicht auf das Überleben gibt Abb. 80 für die prostatektomierten Patienten. In allen Kliniken liegt die relative Überlebensrate nach 10 Jahren über der der Normalbevölkerung. Für nicht-prostatektomierte Patienten zeigen sich dagegen Unterschiede von bis zu 20% nach 7 Jahren (Abb. 81). Diese Differenz steigt auf 36% nach 10 Jahren, wenn alle Patienten unabhängig von der Therapie verglichen werden (Abb. 82). Multivariate Analysen ergeben dazu, daß zwischen den Kliniken kein Unterschied bei PVE und nicht-PVE-Patienten besteht, wenn Alter, T-, pN- und M-Status, Grading, PSA und die Behandlung in die Analyse eingehen. Ohne Berücksichtigung der Behandlung ergibt sich dagegen in der multivariaten Analyse eine Abhängigkeit der Ergebnisse von der Klinik. Daraus folgt, daß die Unterschiede im Survival zwischen den Kliniken auf die unterschiedlichen Prostatektomieraten zurückgeführt werden können, was auch Tab. 79 belegt. Die Variation der 90% Perzentilgrenze des Alters der PVE-Patienten ist ein Hinweis auf unterschiedliche Klinikkohorten oder auch auf variierende Interpretation der Komorbidität bzw. der Lebenserwartung, bis zu der Patienten von einer PVE profitieren. Dies zeigt eindrucksvoll den Stellenwert der radikalen Operation, die multivariat zu einer 70%igen Reduktion des Sterberisikos führt, relativ zu den nicht radikal behandelten Patienten. Die Variabilität der pathologischen Befundung (Tab. 83) wurde im Zusammenhang mit der Histologie angesprochen.

Klinik	Alter	T-Kategorie				Grading			asympt.
	Mittelwert Jahre	T1 %	T2 %	T3 %	T4 %	G1 %	G2 %	G3-4 %	Anteil FE %
K1	69.8	19.0	36.8	34.5	9.7	17.5	57.1	25.4	61.6
K2	67.1	17.9	46.6	29.0	6.5	22.4	51.1	26.5	59.1
K3	67.0	11.3	50.8	33.9	4.0	15.9	60.0	24.1	91.0
K4	70.8	11.3	42.5	37.5	8.7	7.5	72.8	19.7	50.7
K5	69.8	17.2	32.5	37.2	13.1	14.8	60.0	25.2	53.0
K6	66.7	7.7	41.9	41.5	8.9	9.6	75.0	15.4	59.7
K7	67.0	8.9	39.7	38.3	13.1	17.8	62.5	19.7	69.7
K8	70.3	14.2	41.0	34.7	10.1	23.1	57.5	19.4	50.5
K9	70.8	32.7	39.9	21.2	6.2	14.7	67.8	17.5	81.0

Tab. 78: Verteilung von Alter und Primärbefunden in den kooperierenden urologischen Kliniken seit 1988 bis heute

Unter einer Kliniknummer sind mehrere kleine Abteilungen zusammengefaßt. Hinweise auf Patientenzahlen oder Konfidenzintervalle fehlen bewusst. Jede "Klinik" hat mindestens 300 Patienten in die kooperative Dokumentation eingebracht. Unter Anteil asymptotische Früherkennung (FE) ist der prozentuale Anteil der Angaben zum Anlaß der Entdeckung bei Patienten ohne Symptome (PSA-Screening) aufbereitet (Tab. 58).

Klinik	Behandlung					Lymph- adenekt. (PVE) Anteil %	Alter	PVE	Alter	TUR	Ablative Therapie		
	PVE %	TUR %	ablative %	Rad. %	Rest %		10% Jahre	90% Jahre	10% Jahre	90% Jahre	Orchiekt. %	Hormon. %	k.A. %
K1	18.0	15.1	23.0	19.0	24.9	85.9	55.0	71.4	58.1	82.6	14.3	27.0	58.7
K2	42.0	13.0	16.8	6.1	22.1	89.2	56.1	71.1	57.7	82.2	14.9	26.8	58.3
K3	64.7	10.6	12.5	1.4	10.8	74.1	56.1	71.9	64.6	84.8	15.3	7.1	77.6
K4	41.4	11.7	36.5	2.3	8.1	91.4	55.7	74.2	66.8	83.5	28.2	27.8	44.0
K5	49.0	17.7	16.5	0.8	16.0	78.3	56.5	73.5	65.5	84.2	16.2	14.2	69.6
K6	74.7	9.7	8.9	2.5	4.2	97.0	55.5	72.5	65.6	86.0	20.8	5.7	73.5
K7	57.3	6.3	20.7	5.1	10.6	95.4	55.7	71.7	57.3	82.4	13.8	27.8	58.4
K8	51.6	26.0	16.7	1.8	3.9	84.1	57.8	73.9	66.2	84.1	41.2	5.5	53.3
K9	21.9	9.5	31.3	15.9	21.4	92.6	56.2	69.8	62.0	80.2	34.9	21.1	44.0

Tab. 79: Therapeutische Maßnahmen der kooperierenden urologischen Kliniken seit 1988
Definitionen s. Tab. 57. Die Perzentilangaben zur Altersverteilung bei PVE und keine PVE bedeuten, daß z.B. in Klinik 1 10% der Patienten mit PVE jünger als 55,0 Jahre und 90% jünger bzw. 10% älter als 71,4 Jahre waren.

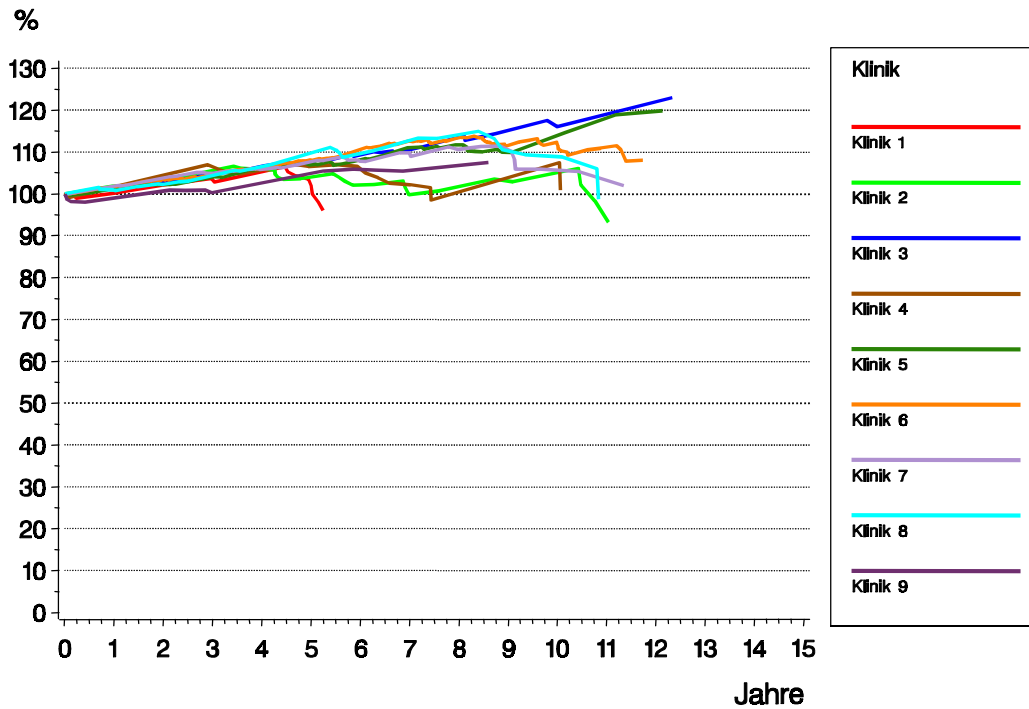


Abb. 80: Relatives Überleben der radikal operierten Patienten der mitwirkenden urologischen Kliniken seit 1988

Die Reihenfolge der Kliniken entspricht der von Tab. 78 und 79. Zu beachten ist, daß zu 6,6% der mehr als 3.000 Patienten Hinweise auf Progressionen verfügbar sind. Insgesamt ist von mehr als 10% tumorabhängigen Sterbefällen auszugehen, was die Unterschiede zu pT2N0M0 in Abb. 75 erklärt.

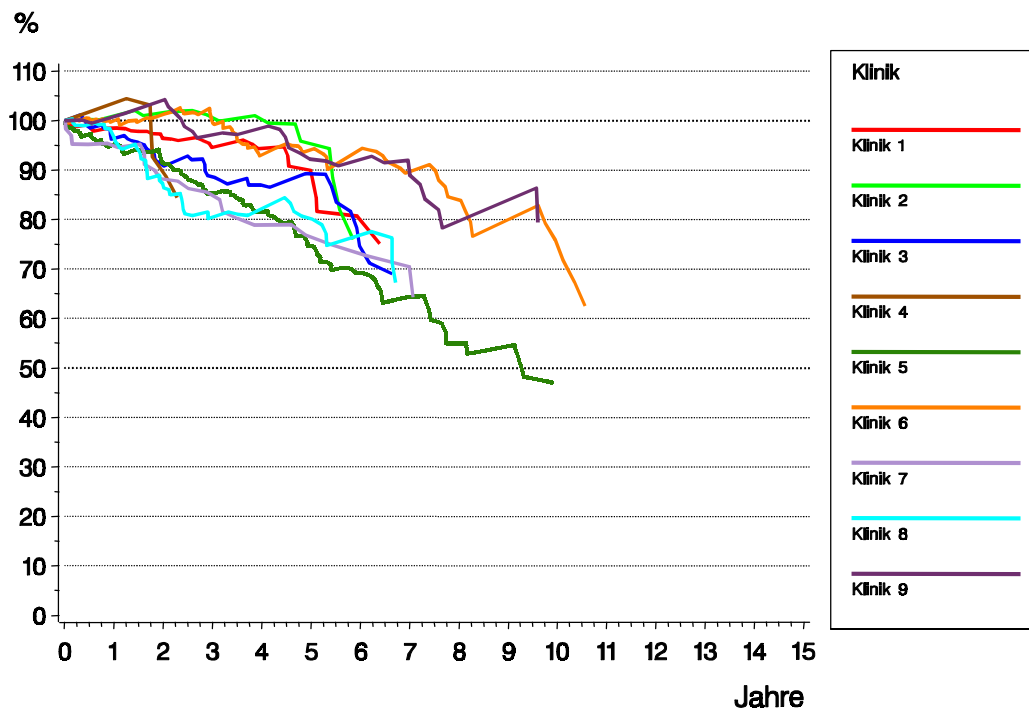


Abb. 81: Relatives Überleben der nicht PVE-behandelten Patienten der mitwirkenden urologischen Kliniken seit 1988

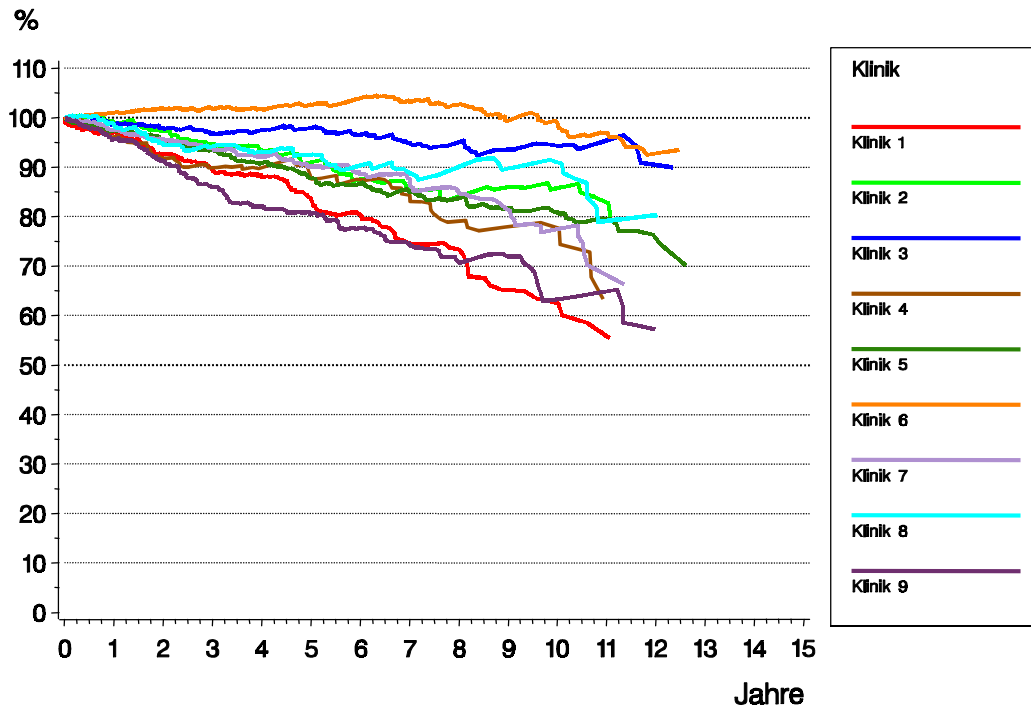


Abb. 82: Relatives Überleben aller Patienten der mitwirkenden urologischen Kliniken seit 1988 unabhängig von der Behandlung

Pathologische Einrichtung	Histologie: Adenoca.				Grading			pN+
	azinär	kribrif.	sonst.	undiff.	G1	G2	G3-4	
	%	%	%	%	%	%	%	
P1	4.7	15.6	79.2	0.5	22.4	51.1	26.5	9.7
P2	22.5	7.2	69.7	0.6	16.2	59.4	24.4	6.4
P3	6.7	2.3	91.0	0.0	14.8	67.4	17.8	9.1
P4	7.1	17.1	73.0	2.8	14.8	60.1	25.1	5.4
P5	5.9	3.9	89.7	0.5	18.0	62.5	19.5	11.5
P6	23.0	12.2	64.6	0.2	9.7	74.9	15.4	9.5

Tab. 83: Verteilung von Primärbefunden der kooperierenden pathologischen Einrichtungen
Die Reihenfolge der Pathologien erlaubt keine Zuordnung zu den Kliniken in den Tab. 78 und 79.
Seit 1994 kooperieren alle pathologischen Einrichtungen aus der Region München. Jede Einrichtung hat mindestens 700 Befunde eingebracht.