

Prostatakrebs in den Kantonen Graubünden und Glarus

Epidemiologie und Pathologie

Einleitung

Prostatakrebs ist in den Industrienationen zum häufigsten, bzw. zweithäufigsten (Westeuropa) Karzinom des Mannes geworden. Zumindest in einigen Ländern ist es die am häufigsten zum Tode führende Krebserkrankung bei über 55-jährigen Männern. Eine in den letzten Jahren stetig zunehmende Inzidenz ist wohl nicht ausschliesslich auf entsprechende Screening-Programme zurückzuführen. Eine subtilere und aufwändigere histologische Untersuchung von Prostatabiopsien lässt heute wesentlich kleinere Krebsherde nachweisen. Auch vermag die Immunhistochemie kleinste kritische Herde mit ausreichender Sicherheit als gut- oder bösartig identifizieren.

Allgemein wird in Europa eine jährliche Steigerung der Inzidenz von ca. 3,5% angenommen. Eine Verschiebung der Alterspyramide schlägt sich nachhaltig in den Inzidenzzahlen nieder, da der Prostatakrebs vorwiegend ein Krebs des älteren Mannes ist.

Ein klinisch okkultes Prostatakrebs kann mitunter erst anlässlich einer Obduktion, z.B. zur Klärung eines möglichen Herzinfarktes, festgestellt werden. Die stark rückläufige Zahl an klinischen Obduktionen in den Schweizer Spitälern lässt diese klinisch stummen Karzinome kaum mehr repräsentativ feststellen. Diese Tatsache hat in den letzten Jahren einen nicht unerheblichen Einfluss auf die rohen Inzidenzzahlen genommen; die dennoch steigende Inzidenz erfährt durch diese Tatsache eine zusätzliche epidemiologische und auch klinische Relevanz.

Geographie des Prostatakrebses

Schwarze Amerikaner erkranken ca. 30-mal häufiger als Japaner; generell ist ein West-/Ostgefälle erkennbar. In Europa ist die Inzidenz insgesamt in Südeuropa geringer als in Nordeuropa.

Auffallend ist auch ein Inzidenzanstieg bei Migrationsbewegungen. Einwanderer aus Ländern mit niedriger Inzidenz zeigen bei Wohnsitznahme in Regionen mit hoher Inzidenz eine signifikant höhere Erkrankungsrate. Dies deutet auf (Ko-)Faktoren wie Umwelt und Ernährung hin.

Ebenso wie für die Inzidenzzahlen bestehen für die Mortalitätsraten regionale Unterschiede. In Japan und Singapur liegt diese ca. um das Vierfache tiefer als in Europa oder den USA.

In der Schweiz wurden zwischen 1995 und 2004 48'439 Prostatakarzinome registriert; davon fallen 1'079 auf den Kanton Graubünden und 211 auf den Kanton Glarus. Das entspricht einem jährlichen Durchschnitt von 111 Neudiagnosen in Graubünden und 21 in Glarus.

Regionale Inzidenz des Prostatakrebses

Eine stetige Zunahme der Inzidenz ist für beide Kantone festzustellen. Der jährliche Durchschnitt erhöhte sich für Graubünden von 89 auf 128 Fälle, für Glarus von 16 auf 23 (siehe Tab. 1 und 2)

Interessant ist dabei die Beobachtung, dass erst in der Evaluation der 3 (oder mehr) Jahresintervalle ein Anstieg für Glarus zu erkennen ist. Die graphische Darstellung der Jahre 1995 bis 2004 scheint einen eher undulierenden, stagnierenden und stabilen Verlauf zu zeigen.

Diese Feststellung unterstreicht die Bedeutung einer langfristigen und kontinuierlichen Beobachtung mit entsprechender Auswertung unter verschiedenen Gesichtspunkten. Dabei wird insbesondere die Aufschlüsselung nach Altersgruppen nach wie vor sehr wichtig bleiben. Im Wesentlichen ist aber in der Graphik der vergleichsweise starke Anstieg für den Kanton Graubünden zwischen 1995 und 2001 auffällig. Zu betonen ist dabei, dass vor allem die Altersgruppe zwischen 50 und 69 Jahren stark betroffen ist. Inwieweit eine Aufschlüsselung in Altersgruppen zu 10 Jahren, also 50 - 59 und 60 - 69 Jahre die Zahlen zukünftig beeinflusst, wird noch zu zeigen sein.

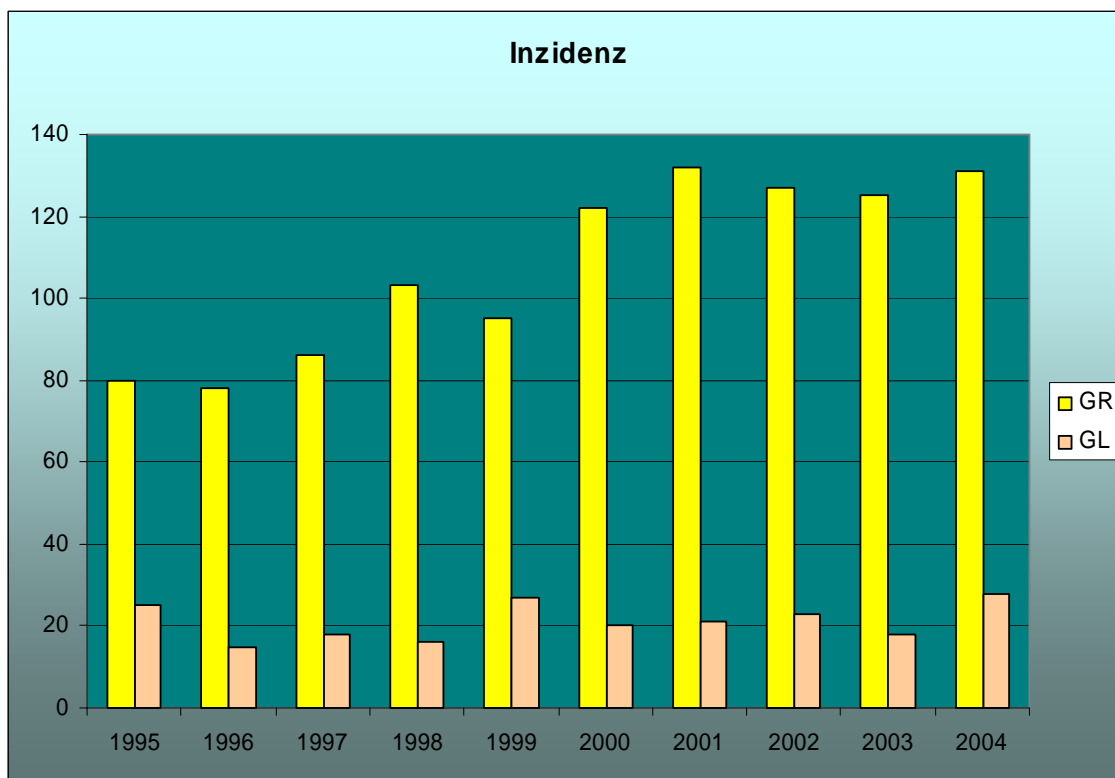


Abb.1 Jährliche Inzidenzzahlen für die Kantone GR und GL

Unter diesem Aspekt wiederum wird die nicht berentete Population von weiterem zusätzlichem Interesse sein.

Zusammenfassend lassen sich die Inzidenzzahlen der Kantone GR und GL tabellarisch wie folgt darstellen.

<i>Inzidenz</i>		Graubünden							
Neuerkrankungen									
		<i>Age group</i>					<i>GR</i>	<i>SE</i>	
<i>Gender</i>	<i>Year</i>	<i>0-49</i>	<i>50-59</i>	<i>60-69</i>	<i>70-79</i>	<i>80+</i>	<i>Total</i>	<i>Total</i>	
Male	1995	0	3	16	36	25	80	4'010	
	1996	0	2	15	33	28	78	4'087	
	1997	0	3	15	39	29	86	4'323	
	1998	2	5	25	41	30	103	4'688	
	1999	0	6	24	41	24	95	4'655	
	2000	0	6	36	49	31	122	4'891	
	2001	0	13	30	60	29	132	5'294	
	2002	0	10	39	47	31	127	5'415	
	2003	1	6	52	49	17	125	5'343	
	2004	1	10	39	64	17	131	5'734	
Total	Total	4	64	291	459	261	1'079	48'439	
Yearly average		0	6	29	46	26	108	4'844	

Tab.1 Inzidenzzahlen für Graubünden 1995 bis 2004

<i>Inzidenz</i>		Graubünden				
Neuerkrankungen in 3 Jahresintervallen						
<i>Sex</i>	<i>Period</i>	<i>Age group</i>			<i>Total</i>	<i>Yearly average</i>
		<i>0-49</i>	<i>50-69</i>	<i>70+</i>		
Male	1996 - 1998	2	65	200	267	89
	1999 - 2001	0	115	234	349	116
	2002 - 2004	2	156	225	383	128
Total	Total	4	336	659	999	111

<i>Inzidenz</i>		Glarus				
Neuerkrankungen in 3 Jahresintervallen						
<i>Sex</i>	<i>Period</i>	<i>Age group</i>			<i>Total</i>	<i>Yearly average</i>
		<i>0-49</i>	<i>50-69</i>	<i>70+</i>		
Male	1996 - 1998	0	12	37	49	16
	1999 - 2001	0	23	45	68	23
	2002 - 2004	1	30	38	69	23
Total	Total	1	65	120	186	21

Tab. 2 Inzidenz für Graubünden und Glarus in 3-Jahres Perioden

Zugenommen haben dabei nicht nur die Altersgruppe der über 70-jährigen, sondern auch die der jüngeren Männer. Epidemiologisch bedeutsam ist insbesondere auch die Altersgruppe der noch berufstätigen Personen, da die sozialen Konsequenzen einer Krebserkrankung nicht ausschliesslich im familiären Umfeld, sondern auch im Arbeitsumfeld zum Tragen kommen.

Wichtig in der epidemiologischen Betrachtung sind die altersstandardisierten Zahlen, die einerseits auf eine europäische Standardpopulation zu 100'000 hochgerechnet den Inzidenzzahlen der Schweiz gegenübergestellt werden, andererseits als Trendentwicklung beobachtet werden können.

Nachfolgende Graphik (Abb. 2) zeigt nach einer Aufschlüsselung der standardisierten Altersgruppen 50 - 59 und älter eine eher konstant tief verlaufende Kurve für dieses kritische noch berufstätige Kollektiv. Im Moment auffällig und doch etwas unerwartet ist der Abfall bei der Altersgruppe über 80 Jahre seit dem Jahr 2002.

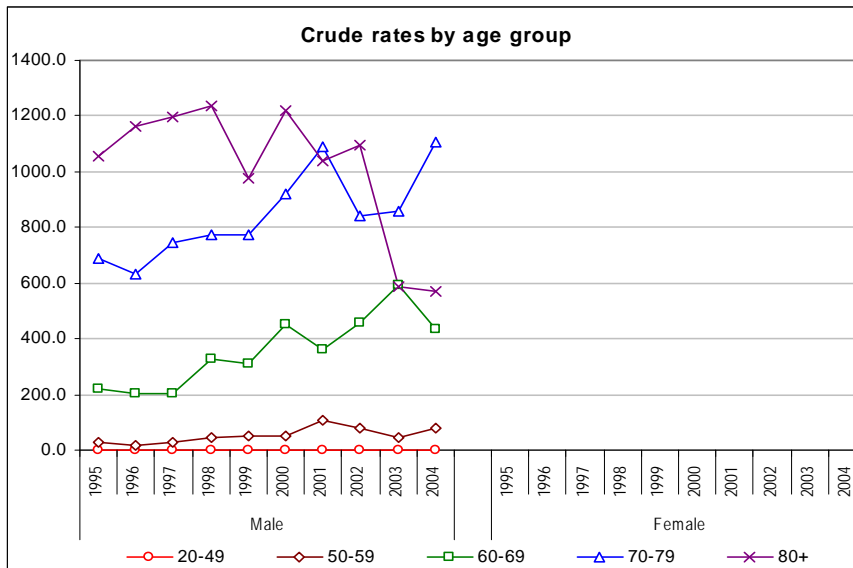


Abb. 2 Standardisierte Fallzahlen nach Altersgruppe, Kanton GR

Im direkten Vergleich zeigen die altersstandardisierten Zahlen für den Kanton Glarus (Abb. 3) einerseits wesentlich höhere Inzidenzen bei über 80-jährigen Männern bis 2000, gefolgt von einem markanten Abfall, andererseits auch leicht höhere Zahlen für die Altersgruppe 50 - 59 und 60 - 69 Jahre.

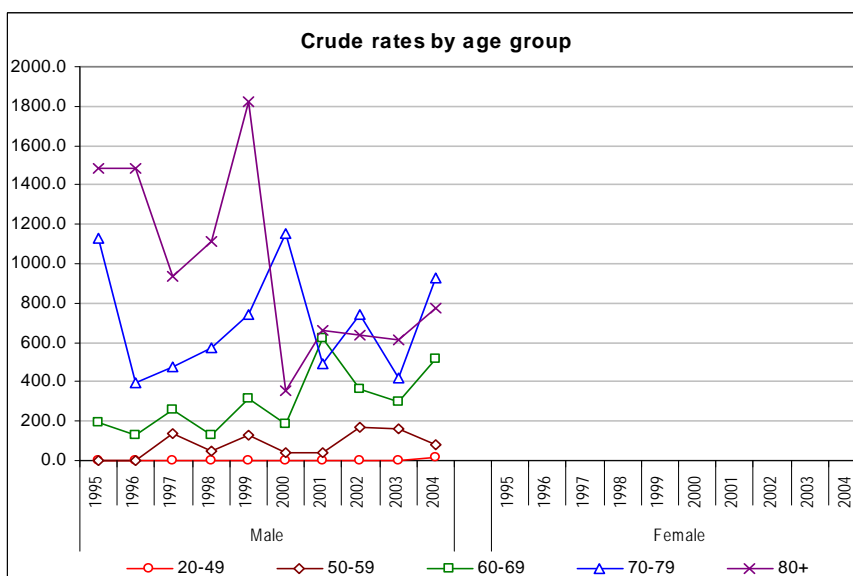


Abb. 3 Standardisierte Fallzahlen nach Altersgruppe, Kanton GL

Aetiologie und Risikofaktoren

Ernährung

Fettreiche und faserarme Ernährung scheint die Entwicklung eines Prostatakarzinoms zu begünstigen. Soja, Getreide und Gemüse wirken protektiv aufgrund der darin enthaltenen Phytoöstrogene. Isoflavonide und Lignane hemmen die Umwandlung des männlichen Hormones Testosteron in aktive Abbauprodukte/Metaboliten.

Genetik

Eine positive Familienanamnese erhöht die Wahrscheinlichkeit ein Prostatakarzinom zu entwickeln um das drei- bis sechsfache. Diese Wahrscheinlichkeit wird vom Vater auf den Sohn "vererbt", Brüder von erkrankten Männern haben ebenfalls ein etwa drei bis sechs fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu altersgleichen Männern. Insbesondere bei Krebspatienten unter 60 Jahren ist eine genetische Prädisposition zu suchen.

Hormone

Bei Kastration vor der Pubertät wird sich kein Prostatakarzinom entwickeln. Eunuchen haben keinen Prostatakrebs. Daher drängt sich ein Zusammenhang mit oral zugeführten Androgenen, bzw. männlichen Hormonen wie Testosteron auf. Inwieweit die Zufuhr alleine massgeblich ist, oder ob allenfalls die Hormonbindungsstellen (Androgenrezeptoren) entscheidend verändert sind, ist Gegenstand von Untersuchungen. Nicht alle Prostatakarzinome sind hormonabhängig. Ca. 20 % sind hormonunabhängig. Auch ein primär hormonabhängiges Prostatakarzinom kann unter Therapie nach Jahren hormonresistent werden, entweder durch Adaptation oder durch Selektion eines resistenten Krebszellklons, der durch die Hormontherapie nicht erfasst wird.

Interessant ist ein Hinweis aus einer aktuellen Untersuchung (Nelius et al. "Androgen receptor suppresses prostate cancer" im International Journal of Cancer vom September 2007), dass die Krebsprogression vom Rezeptorstatus der Krebszellen abhängig ist, und dass die Zellen stimuliert werden können, den Rezeptor zu exprimieren, um einer Therapie zugänglich gemacht zu werden.

Des Weiteren können Prostatakrebszellen auch Rezeptoren für Östrogene nachweisen lassen. Dies lässt die Annahme entstehen, dass ein Gleichgewicht sowohl der Serum-/Blutspiegel der Hormone, als auch der Rezeptordichte für diese Hormone auf den Krebszellen bzw. nicht neoplastischen Prostatastrüsen wichtig scheint, um einer bösartigen Transformation oder aber auch einer Progression entgegenzuwirken. Bei fehlenden Rezeptoren an der Zelloberfläche kann eine entsprechende Hormontherapie nicht greifen.

Pathologie

Die meisten Prostatakarzinome sind Adenokarzinome, sog. drüsenbildende Krebse. Seltener sind Pflasterzellkrebs, undifferenzierte Karzinome und neuroendokrine Karzinome.

Stadieneinteilung

Wie für andere epitheliale Tumoren erfolgt die Stadieneinteilung nach dem TNM-System der UICC (Union internationale contre cancer) und berücksichtigt die Ausdehnung des Tumors in der Prostata.

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Keine Anhalt auf Tumor
T1	Klinisch nicht erkennbar
T1a	Zufälliger histologische Befund, weniger als 5 % des resezierten Gewebes
T1b	Zufallsbefund, mehr als 5 % des untersuchten Gewebes
T1c	Diagnose durch Nadelbiopsie
T2	Organbegrenzter Tumor
T2a	Weniger als die Hälfte eines Lappens/einer Seite
T2b	Mehr als die Hälfte eines Lappens befallen
T2c	Tumor auf beiden Seiten
T3	Kapseldurchbruch
T3a	Tumornachweis ausserhalb der Kapsel (ein- oder zweiseitig)
T3b	Infiltration der Samenblasen
T4	Fixierung oder Infiltration in die Umgebung und/oder benachbarte Strukturen wie Harnblase, Rektum, Muskulatur

Tab. 3 TNM-Stadien des Prostatakrebses

Neben dem Tumorstadium ist der Differenzierungsgrad der Tumore entscheidend für die Prognose. Der Differenzierungsgrad wird mittels eines standardisierten Schemas (Gleason-Score) bestimmt. Dabei wird vor allem das Wachstumsmuster berücksichtigt.

Morphologie

Karzinome der Klassen Gleason 1, 2 und 3 zeigen einen drüsigen Aufbau, der an originäres Prostatagewebe erinnert. Gleason-Klassen 4 und 5 entsprechen aggressiveren Tumortypen mit komplexem, kompaktem oder diffusem Wachstum. Da Prostatakarzinome meist unterschiedliche Anteile aus drüsigen Komponenten enthalten, wird ein Summenscore angewendet, der ein mögliches biologisches Verhalten des Tumors voraussagen lässt. So wird ein teils drüsig, teils solide aufgebauter Tumor einen Score von $3 + 5 = 8$ zeigen, was einem ungünstigen Verhalten gleichzusetzen ist. Wichtig ist dabei die Rate der Grad 4 und Grad 5 Anteile, da diese ein aggressiveres Verhalten aufweisen.

Auch der Pathologe kann einen Beitrag dazu leisten, damit klinisch asymptomatisch kleine Karzinome möglichst früh erkannt werden können. So ist es in Graubünden üblich, Prostatagewebe, das anlässlich einer transurethralen Resektion bei klinisch gutartiger Hyperplasie gewonnen und an das Institut für Pathologie am Kantonsspital Graubünden zur Untersuchung

gesandt wird, stets vollständig aufzuarbeiten und mikroskopisch zu untersuchen, damit sogenannte inzidente (sehr kleine und klinisch stumme) Karzinome erfasst werden können.

Bei gesichertem Prostatakrebs wird das Operationspräparat auch vollständig aufgearbeitet, damit eine Kapselinfiltration oder ein Organgrenzen überschreitendes Wachstum sicher erkannt oder ausgeschlossen werden kann, und damit die verschiedenen Wachstumsmuster und deren Ausdehnung exakt bestimmt werden können.

In der Regel wird anlässlich einer Routine-Vorsorgeuntersuchung beim Hausarzt oder in der Sprechstunde des Urologen der PSA-Wert im Blut bestimmt (PSA = Prostataspezifisches Antigen). Bei erhöhten Serumwerten wird eine Punktion angestrebt, die entweder als Feinnadel- oder Grobnadelpunktion durchgeführt wird. Beide Methoden sind geeignet, einen Krebs der Prostata nachzuweisen (Abb. 3 und 4).

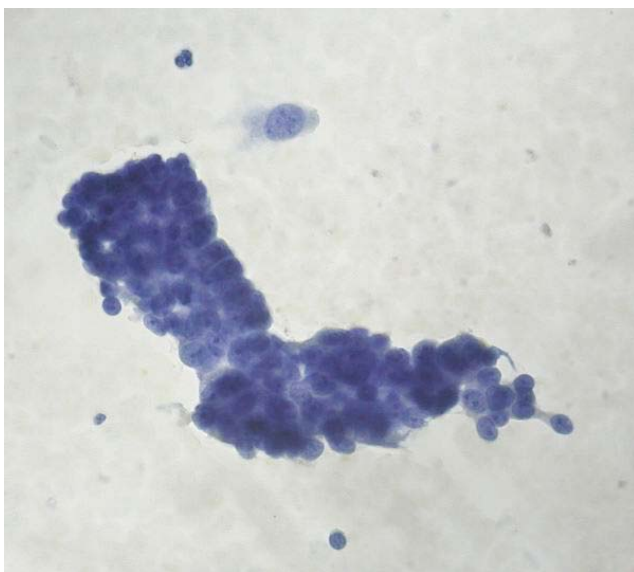


Abb. 3 Durch Feinnadelpunktion gesichertes Prostatakarzinom (Zytologie)

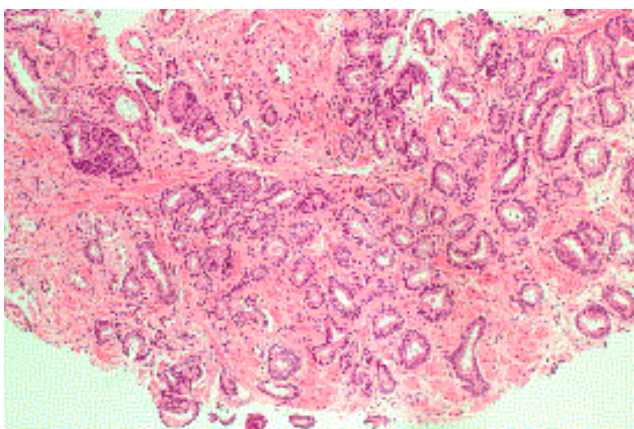


Abb. 4 Grössere Probe zur histologischen Untersuchung mit hochdifferenziertem, drüsigem Tumor

Mit Hilfe von Spezialtechniken kann auch an diesen Punktionsbiopsien das Vorhandensein oder Fehlen von Hormonrezeptoren nachgewiesen werden. Dies wird aber derzeit nicht routinemässig angewendet.

Vorsorge und Therapie

Angehobene PSA-Werte lassen nicht nur ein Prostatakarzinom klinisch vermuten bzw. nachweisen, die PSA-Messung dient auch zur Verlaufskontrolle während und nach einer Therapie. Wird ein PSA-Wert von 4.0 ng/ml oder höher gemessen, so stellt dies eine Indikation zur Biopsie dar, wobei stets der Patient über die Risiken des Krebsleidens, als auch über Nebenwirkungen und Risiken einer Therapie informiert werden muss.

Aber: "nicht jedes früh erkannte Prostatakarzinom muss behandelt werden, aber das Behandlungsbedürftige muss früh erkannt werden" (F. Recker).

2 - 9% der Karzinome sind zum Zeitpunkt der Entdeckung klinisch irrelevant (F. Recker). Die Entscheidung, ob eine Therapie eingeleitet wird, fällt mittels der Bestimmung des Gleason-Scores sowie des PSA-Wertes. Wenig differenzierte Karzinome (Gleason-Score 7 und höher) sind einer Therapie zuzuführen.

Etwa 30% der Patienten wird nach radikaler Operation oder Radiotherapie ein Rezidiv entwickeln; aber nur ein Drittel dieser Patienten zeigt entsprechende klinische Symptome.

Gedanken zur Vorsorge und einer adäquaten Therapie, die individuelle Bedürfnisse des Patienten miteinschliesst, werden aufgrund der demographischen Entwicklung immer wichtiger. Ein gesunder 80-jähriger Mann hat heute eine durchschnittliche Lebenserwartung von mehr als 5 - 6 Jahre. Somit ergibt sich Handlungsbedarf sowohl in der Vorsorge als auch in der Therapie des Prostatakrebses in dieser Altersgruppe. Sinkende Inzidenzzahlen im Kanton Graubünden lassen zumindest teilweise den Schluss zu, dass diese Vorsorge in den letzten Jahren nicht konsequent genug wahrgenommen wurde.

Allerdings lässt die Tatsache, dass seit den späten 90er-Jahren im Kanton Graubünden immer häufiger ein Prostatakrebs bei Männern zwischen 50 und 69 Jahre diagnostiziert wurde, die Annahme zu, dass Sensibilisierungsprogramme schon gefasst haben. Bei einer allgemein steigenden Inzidenz in Europa bleibt aber nach wie vor der Verdacht, dass bei hochbetagten Patienten (über 80 Jahre) die Diagnose zu wenig intensiv gesucht wird.

Von 1996 bis 1998 betrug die jährliche Inzidenzrate in der Altersgruppe 50 - 69 Jahre 117.03, von 1999 bis 2001 191.43 und während der Periode 2002 bis 2004 sogar 243.72, was einem jährlichen Trend von 1.130 entspricht. Demgegenüber haben die Zahlen für die Altersgruppe über 70 Jahre von 997.08 (1999 bis 2001) auf 873.31 (2002 bis 2004) abgenommen.

Ein Vergleich der altersspezifischen Raten 1999 bis 2001 und 2002 bis 2004 (vgl. Abb. 6) lässt auch graphisch den Abfall der Inzidenzkurve für die über 75-jährigen erkennen.

Auch wenn eine Operation mit den damit verbundenen Nebenwirkungen oder Risiken vor allem bei Männern unter 65 Jahre langfristig eine signifikante Verbesserung der Ueberlebensraten inkl. -qualität bietet, kann ein 80-jähriger Patient sehr wohl von einer Operation oder Bestrahlung profitieren; die Operation oder Bestrahlung muss bei schlecht differenzierten Tumoren (Gleason 7 und höher) insbesondere auch unter Berücksichtigung der demographischen Entwicklung gegenüber einer Hormontherapie abgewägt werden.

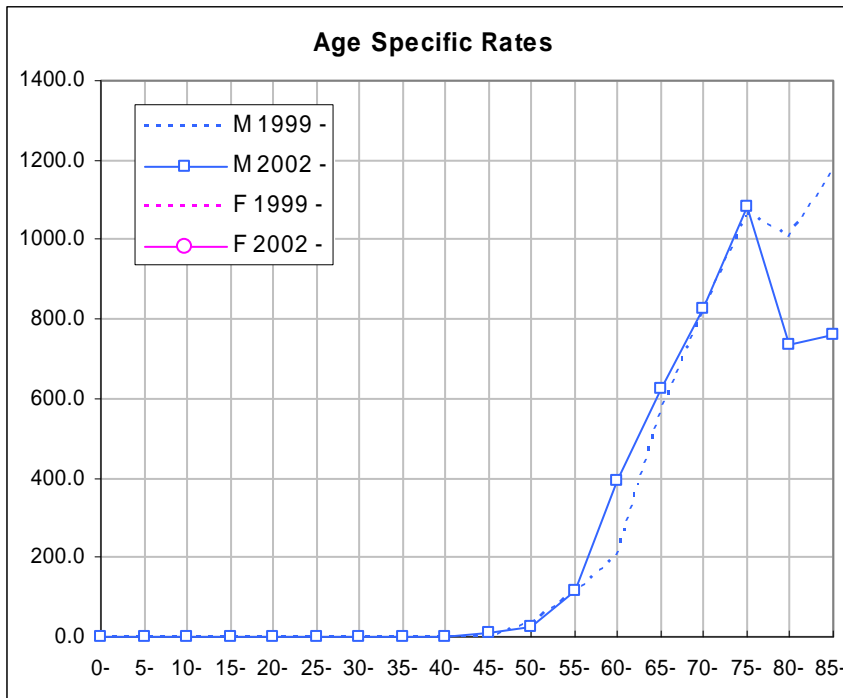


Abb. 6 Altersspezifische Inzidenzzahlen für den Kanton Graubünden

Ähnliche Zahlen liegen für den Kanton Glarus vor (Abb. 7 und Abb. 8). Für beide Kantone liegt der Trend unter dem schweizerischen Durchschnitt, zeigt jedoch ebenfalls eine Zunahme der Inzidenzzahlen, wobei für Glarus die Kurve ab 1999 abflacht. Ob hier möglicherweise ein sog. Underreporting vorliegt, muss noch weiter abgeklärt werden. Die sinkenden Inzidenzzahlen für die über 80-jährigen Patienten fallen insbesondere bei Anwendung resp. Hochrechnung auf eine europäische Standardpopulation zu 100'000 auf.

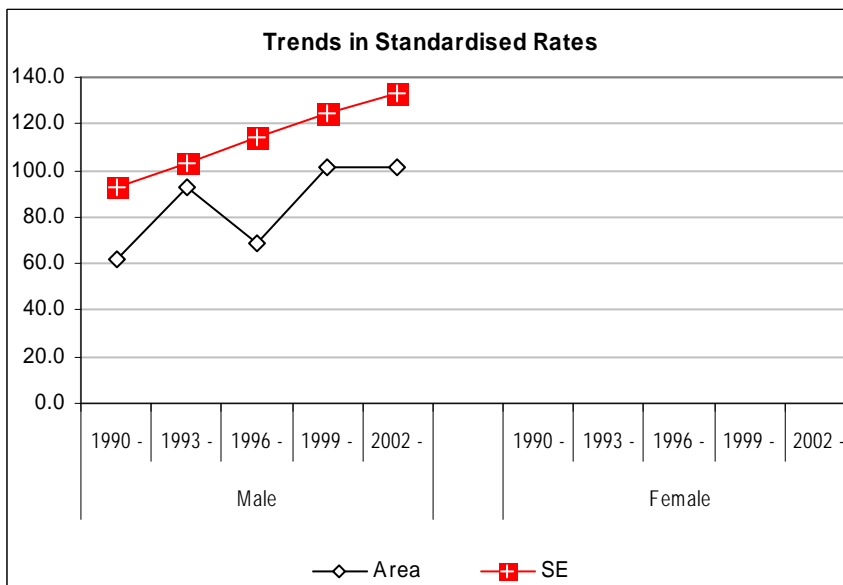


Abb.7 Standardisierte Trends für den Kanton Glarus.

Auch in Glarus sind in der Periode 2002 bis 2004 für die Population über 80 Jahre deutlich weniger Prostatakrebsfälle gemeldet worden als noch in den Vorjahren (Abb. 8).

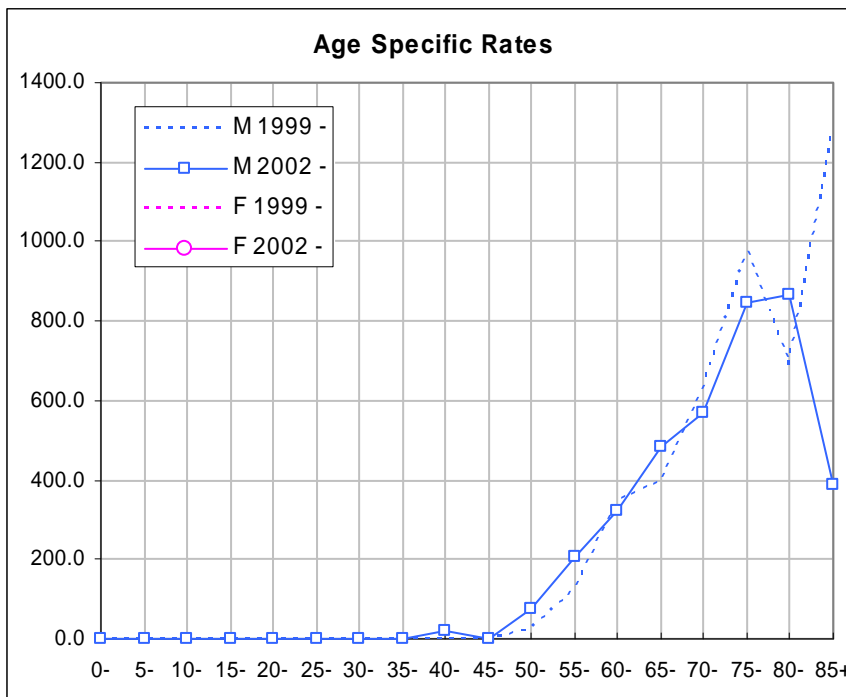


Abb. 8 Altersspezifische Raten für den Kanton Glarus.

Eine Übersicht der Jahre 1997 bis 2000 lässt eindeutige interkantonale Unterschiede und vor allem deutliche Differenzen zwischen der deutschen und französischen Schweiz erkennen.

Die Altersverteilung dürfte sich immer mehr angleichen, da vor allem für die Altersgruppe 55 bis 64 Jahre steigende Inzidenzzahlen absehbar sind. Es wird aber für die nächste Periode zu kontrollieren sein, ob es sich um einen vorübergehenden Trend oder eine nachhaltige Verschiebung handelt.

Neben der ausserordentlich wichtigen Früherkennung des Prostatakarzinoms ist auch eine adäquate Therapie unabdingbar. Dies insbesondere unter Berücksichtigung der Beobachtung, dass jüngere Männer eher aggressivere Tumore entwickeln (Gleason 7 oder höher).

Beobachtetes und relatives Überleben 1997 bis 2000 lassen Handlungsbedarf erkennen. Die Diagnostik wurde verfeinert und klinisch stumme, inzidente Prostatakarzinome werden auch aggressiver diagnostiziert. So wird für die nächsten Beobachtungsperioden ein weniger ungünstiger Verlauf zu erwarten sein, wenn sich auch die 5-Jahres-Ueberlebendenzahlen kaum schon auf Westschweizer Niveau einpendeln werden. Die Zahlen 2001 bis 2006 sind derzeit noch nicht validiert.

Vorab kann aber festgehalten werden, dass die Mortalitätsrate gesamtschweizerisch von 1985 bis 2001 für die (berufstätige) Altersgruppe 50 - 69 Jahre tendenziell rückläufig ist.

Fazit

Von grosser Bedeutung für eine individuelle Behandlung ist eine frühzeitige Diagnose mit entsprechend angepasster Therapie. Immer noch werden im Kanton Graubünden (und Glarus) vorwiegend Tumore im späten Stadium T3 (s.o.) diagnostiziert. Häufig handelt es sich dabei auch um aggressivere Tumore (Gleason 7 und höher). Für solche Tumore ist ein 10-Jahres krankheitsspezifisches Überleben von ca. 30% zu erwarten. Wird ein solcher aggressiver

Tumor im Stadium T2 diagnostiziert - also ohne Organgrenzen überschreitendes Wachstum - ist ein krankheitsspezifisches Überleben von über 70% zu erwarten. Für mittelgradige Tumore (Gleason 5 und 6) sind 10-Jahres-Überlebensraten von > 60 % und ca. 80 %, resp. zu erwarten.

Diese Zahlen unterstreichen die Notwendigkeit eines frühzeitigen Screenings. Wurden noch bis 1990 ca. 80% der Prostatakarzinome durch die Rektalpalpation alleine entdeckt, so sind dies derzeit kaum noch 50%. Die Bestimmung des PSA-Wertes im Blut und insbesondere auch der Verlauf der Serumwerte lässt ein kleines Prostatakarzinom früh erkennen. Der Vorsorgewert einer kombinierten Untersuchung (rektale Untersuchung, Ultraschall und PSA-Wert) ist gegenüber einer alleinigen digitalen Austastung 10-mal höher.

Somit gilt es auch für die Zukunft, die Männer ab 40 bis 45 Jahre stärker zu motivieren, regelmäßig die urologische Vorsorgeuntersuchung in Anspruch zu nehmen, damit frühzeitig die Diagnose gestellt und ein allfälliger Handlungsbedarf festgestellt werden kann. Die Operationsindikation ist dabei bei jungen Patienten wesentlich grosszügiger zu stellen. Ziel sollte sein, das Prostatakarzinom möglichst frühzeitig/rechtzeitig (im Stadium T2 oder weniger) zu erkennen und zu behandeln.

Dadurch würde die Chance, nicht an den Folgen des Tumorleidens zu sterben, verdoppelt. Zudem könnte die Rückfallgefahr von derzeit 30 % in Zukunft gesenkt werden. Deshalb ist eine Senkung der Behandlungskosten, eine Verminderung des Produktionsausfalles und gleichzeitig eine Steigerung der Lebensqualität von Erkrankten zu erwarten.

In welchem Ausmass in Zukunft spezielle immunohistochemische Marker in der Routinediagnostik eingesetzt werden können, um das biologische aggressive oder weniger aggressive Verhalten eines Prostatakrebses abschätzen zu können, lässt sich derzeit nicht abschliessend feststellen. Interessant und vielversprechend sind allerdings Studien, wie beispielsweise von Deneshmand et al 2007 (in. „Human Pathology, 2007, 38, 1547 – 1552) über die up-Regulation des Glucose-regulierten Proteins GRP78 in Korrelation mit Rezidivraten und Überleben. Die Autoren stellen fest, dass das Tumorantigen GP78 als Prognoseindikator geeignet ist und möglicherweise auch Therapieoptionen aufzeigen kann.

Neben dem Bestreben die Diagnose möglichst frühzeitig zu stellen, können solche Zusatzuntersuchungen in Zukunft gezielt zur Therapieplanung eingesetzt werden, um sowohl individuelle Patientenbedürfnisse als auch tumorbiologische Aspekte möglichst umfassend zu berücksichtigen.

Anhang

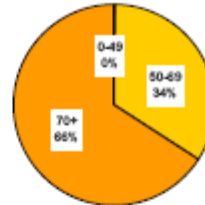
Tabellen und Graphiken zu Inzidenz und Mortalität in den Kantonen Graubünden und Glarus. Inzidenz aufgeschlüsselt nach Kanton sowie Gesamtzahlen für beide Kantone im Vergleich zur gesamtschweizerischen Inzidenz. Mortalitätszahlen für beide Kantone gemeinsam.

Aus epidemiologischer Sicht sind jeweils die standardisierten Zahlen hochgerechnet auf eine Population zu 100'000 bedeutend; nur durch diese Hochrechnung lassen sich kleine Stichproben (insbesondere für den Kanton Glarus alleine) mit grösseren Populationen vergleichen (hier die Gesamtschweizer Inzidenz- und Mortalitätszahlen).

Interessant ist die Mortalitätskurve im Vergleich zur Schweiz. Lagen die Mortalitätszahlen für die Kantone Graubünden und Glarus 1996 noch über dem schweizerischen Durchschnitt, so zeigt der Trend der standardisierten Mortalitätsraten bis 2002 in etwa gleich hohe Werte. Dies erlangt nicht unerhebliche Bedeutung, da (s.o.) im Vergleich zur Westschweiz die Mortalität in der Vergangenheit höher war. Hier wird – wie bereits erwähnt – der zukünftige Vergleich gesamtschweizerisch sowie Deutschschweiz gegenüber West- und Südschweiz interessant.

Number of new cases - three last periods

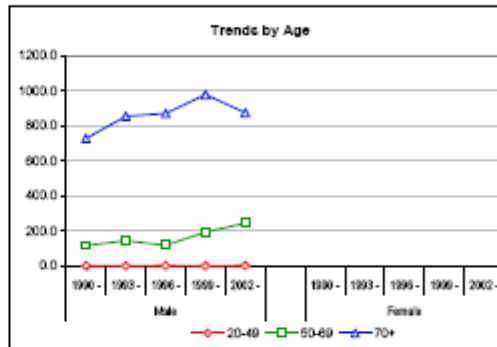
Sex	Period	Age group			Total	Yearly average
		0-49	50-69	70+		
Male	1996 - 1998	2	85	200	287	89
	1999 - 2001	0	115	234	349	116
	2002 - 2004	2	156	225	383	128
Female	1996 - 1998					
	1999 - 2001					
	2002 - 2004					
Total	Total	4	336	659	999	111



Crude rates by age-group & mean annual trends

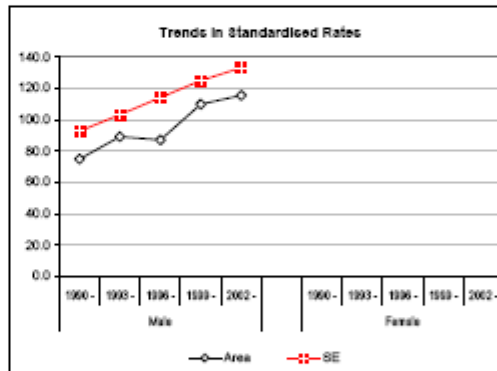
*, **: Significant variations cf. Mantel-Haenszel test (55%, 99%)
 Signification of mean annual trends not computed

Sex	Period	0-19	20-49	50-69	70+
Male	1990 - 1992	0.00	0.00	115.92	725.85
	1993 - 1995	0.00	0.00	142.98	852.91
	1996 - 1998	1.42	0.79	117.03	888.06
	1999 - 2001	0.00	0.00	191.43 **	977.08
	2002 - 2004	0.00	1.84	243.72	873.31
Female	1990 - 1992				
	1993 - 1995				
	1996 - 1998				
	1999 - 2001				
	2002 - 2004				
Male	Annual trend		1.130	1.130	1.001
Female	Annual trend (3 last periods)				



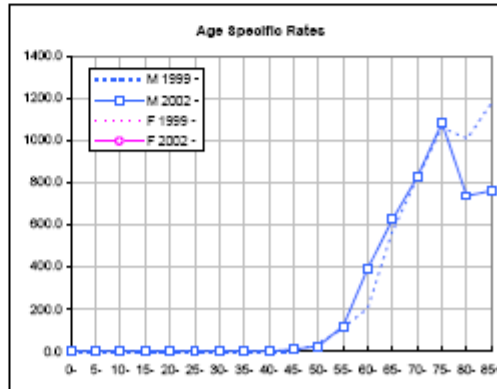
European standardized rate by period

Sex	Period	Area	SE	C.I. 95% of Area	
Male	1990 - 1992	74.89	92.71	64.96	85.87
	1993 - 1995	89.23	103.18	78.80	100.87
	1996 - 1998	87.10	114.16	76.79	98.39
	1999 - 2001	109.84	124.93	98.47	122.15
	2002 - 2004	115.53	133.14	104.12	127.83
Female	1990 - 1992				
	1993 - 1995				
	1996 - 1998				
	1999 - 2001				
	2002 - 2004				
Male	Annual trend	1.048	1.028		
Female	Annual trend (3 last periods)				
Area	Grisons				
SE	Swiss estimates				



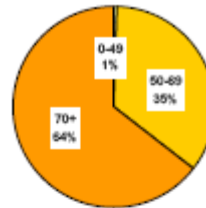
Age specific rates - last periods compared

Age	M 1999 - 01	M 2002 - 04	F 1999 - 01	F 2002 - 04
0-	0.0	0.0		
5-	0.0	0.0		
10-	0.0	0.0		
15-	0.0	0.0		
20-	0.0	0.0		
25-	0.0	0.0		
30-	0.0	0.0		
35-	0.0	0.0		
40-	0.0	0.0		
45-	0.0	9.5		
50-	35.9	25.0		
55-	106.7	118.2		
60-	206.8	392.2		
65-	588.6	624.3		
70-	820.2	826.8		
75-	1081.5	1083.1		
80-	1036.4	736.9		
85+	1173.6	780.7		
Crude rate	126.6	138.7		



Number of new cases - three last periods

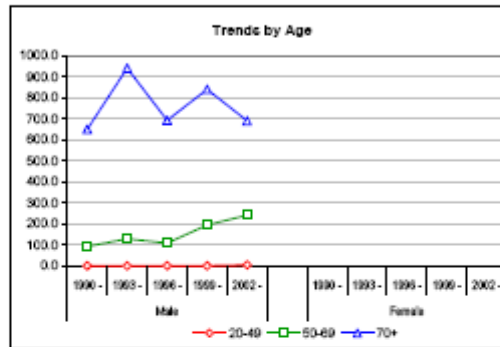
Sex	Period	Age group			Total	Yearly average
		0-49	50-69	70+		
Male	1990 - 1998	0	12	37	49	16
	1999 - 2001	0	23	45	68	23
	2002 - 2004	1	30	38	69	23
Female	1990 - 1998					
	1999 - 2001					
	2002 - 2004					
Total	Total	1	65	120	198	21



Crude rates by age-group & mean annual trends

*, **: Significant variations cf. Mantel-Haenszel test (95%, 99%)
 Signification of mean annual trends not computed

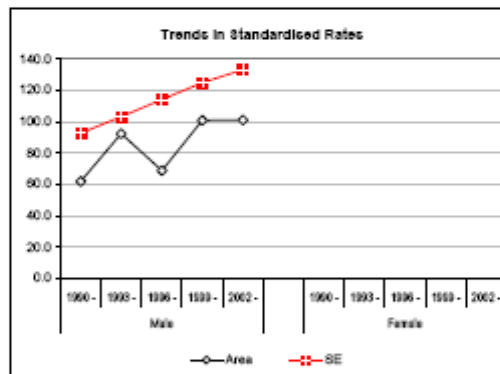
Sex	Period	0-19	20-49	50-69	70+
Male	1990 - 1992	0.00	0.00	92.36	648.48
	1993 - 1995	0.00	0.00	128.10	940.38
	1996 - 1998	0.00	0.00	107.67	691.72
	1999 - 2001	0.00	0.00	194.29	836.93
	2002 - 2004	0.00	4.07	240.35	689.53
Female	1990 - 1992				
	1993 - 1995				
	1996 - 1998				
	1999 - 2001				
	2002 - 2004				
Male	Annual trend		8.607	1.143	0.909
Female	Annual trend (3 last periods)				



European standardized rate by period

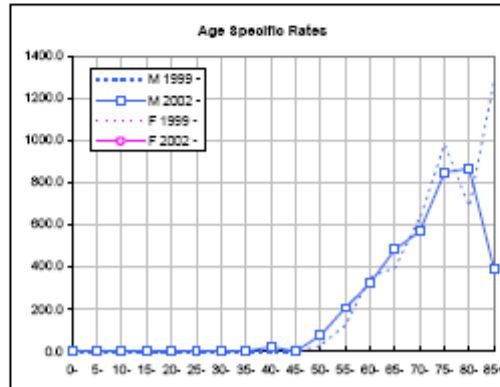
Sex	Period	Area	SE	C.I. 95% of Area	
Male	1990 - 1992	61.88	92.71	44.45	83.74
	1993 - 1995	92.44	103.18	70.80	118.58
	1996 - 1998	68.83	114.16	50.35	91.74
	1999 - 2001	100.96	124.93	77.85	128.68
	2002 - 2004	101.09	133.14	78.10	128.65
Female	1990 - 1992				
	1993 - 1995				
	1996 - 1998				
	1999 - 2001				
	2002 - 2004				
Male	Annual trend	1.068	1.026		
Female	Annual trend (3 last periods)				

Area: Glarus
SE: Swiss estimates



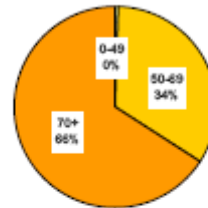
Age specific rates - last periods compared

Age	M 1999 - 01	M 2002 - 04	F 1999 - 01	F 2002 - 04
0-	0.0	0.0		
5-	0.0	0.0		
10-	0.0	0.0		
15-	0.0	0.0		
20-	0.0	0.0		
25-	0.0	0.0		
30-	0.0	0.0		
35-	0.0	0.0		
40-	0.0	21.9		
45-	0.0	0.0		
50-	26.1	75.0		
55-	125.8	205.6		
60-	349.4	321.7		
65-	399.6	482.9		
70-	628.9	569.1		
75-	979.3	848.0		
80-	689.0	867.3		
85+	1278.4	387.6		
Crude rate	119.2	121.2		



Number of new cases - three last periods

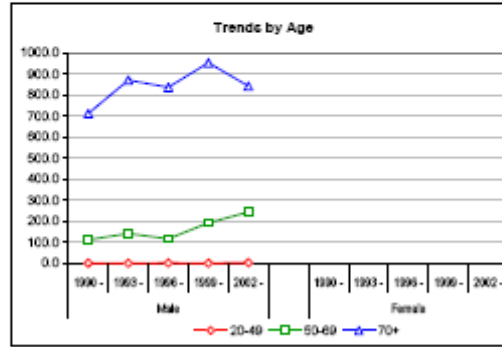
Sex	Period	Age group			Total	Yearly average
		0-49	50-69	70+		
Male	1996 - 1998	2	77	237	316	105
	1999 - 2001	0	138	279	417	139
	2002 - 2004	3	186	283	452	151
Female	1996 - 1998					
	1999 - 2001					
	2002 - 2004					
Total	Total	5	401	779	1185	132



Crude rates by age-group & mean annual trends

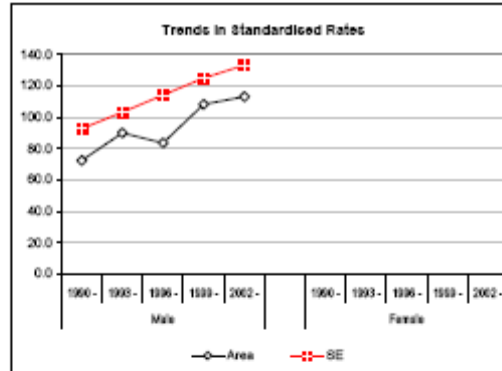
*, **: Significant variations cf. Mantel-Haenszel test (95%, 99%)
Signification of mean annual trends not computed

Sex	Period	0-19	20-49	50-69	70+
	1993 - 1995	0.00	0.00	140.39	889.69 *
	1996 - 1998	1.17	0.66	115.47	835.54
	1999 - 2001	0.00	0.00	191.90 **	951.96
	2002 - 2004	0.00	2.05	243.17 *	841.06
Female	1990 - 1992				
	1993 - 1995				
	1996 - 1998				
	1999 - 2001				
	2002 - 2004				
Male	Annual trend		1.209	1.132	1.001
Female	Annual trend (3 last periods)				



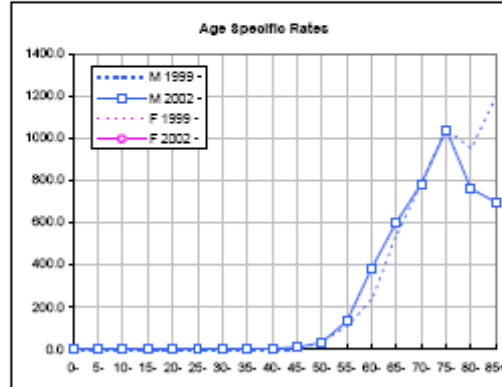
European standardized rate by period

Sex	Period	Area	SE	C.I. 95% of Area	
				Male	1990 - 1992
	1993 - 1995	89.95	103.18	80.32	100.42
	1996 - 1998	83.56	114.16	74.43	93.49
	1999 - 2001	108.19	124.93	97.91	119.25
	2002 - 2004	113.05	133.14	102.74	124.12
Female	1990 - 1992				
	1993 - 1995				
	1996 - 1998				
	1999 - 2001				
	2002 - 2004				
Male	Annual trend	1.052	1.026		
Female	Annual trend (3 last periods)				
Area	Grisons & Glarus				
SE	Swiss estimates				



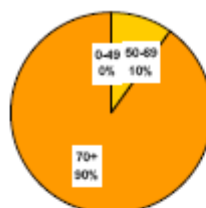
Age specific rates - last periods compared

Age	M		F	
	1999 - 01	2002 - 04	1999 - 01	2002 - 04
0-	0.0	0.0		
5-	0.0	0.0		
10-	0.0	0.0		
15-	0.0	0.0		
20-	0.0	0.0		
25-	0.0	0.0		
30-	0.0	0.0		
35-	0.0	0.0		
40-	0.0	3.6		
45-	0.0	7.8		
50-	34.3	33.3		
55-	112.3	132.2		
60-	230.1	380.8		
65-	540.1	601.2		
70-	786.5	783.9		
75-	1045.8	1040.2		
80-	951.0	761.3		
85+	1192.9	696.6		
Crude rate	125.4	135.7		



Number of deaths - three last periods

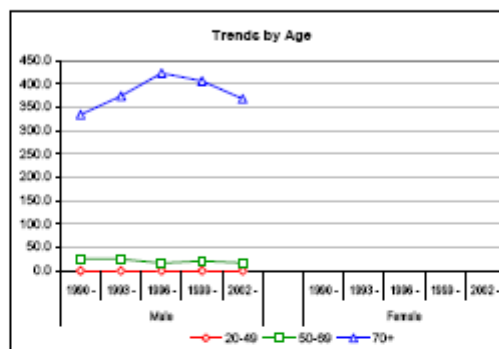
Sex	Period	Age group			Total	Yearly average
		0-49	50-69	70+		
Male	1996 - 1998	0	11	120	131	44
	1999 - 2001	0	15	119	134	45
	2002 - 2004	0	13	115	128	43
Female	1996 - 1998					
	1999 - 2001					
	2002 - 2004					
Total	Total	0	39	354	393	44



Crude rates by age-group & mean annual trends

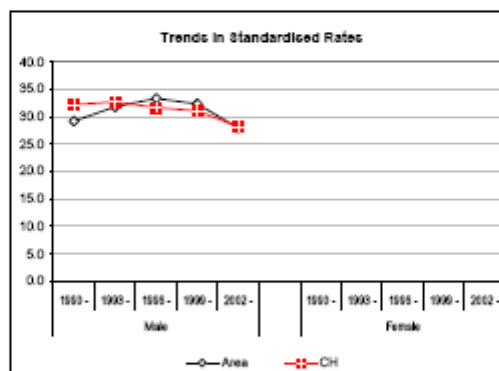
*, **: Significant variations cf. Mantel-Haenszel test (95%, 99%)
Signification of mean annual trends not computed

Sex	Period	Age group			
		0-19	20-49	50-69	70+
Male	1990 - 1992	0.00	0.00	25.65	334.96
	1993 - 1995	0.00	0.00	24.94	373.75
	1996 - 1998	0.00	0.00	16.50	423.06
	1999 - 2001	0.00	0.00	20.86	405.99
	2002 - 2004	0.00	0.00	17.00	367.76
Female	1990 - 1992				
	1993 - 1995				
	1996 - 1998				
	1999 - 2001				
	2002 - 2004				
Male	Annual trend		1.000	1.005	0.977
Female	Annual trend (3 last periods)				



European standardized rate by period

Sex	Period	Area	CH	C.I. 95% of Area	
				Lower	Upper
Male	1990 - 1992	29.21	32.23	23.75	35.52
	1993 - 1995	31.82	32.75	26.26	38.20
	1996 - 1998	33.35	31.71	27.80	39.67
	1999 - 2001	32.34	31.09	27.02	38.39
	2002 - 2004	27.97	28.23	23.26	33.34
Female	1990 - 1992				
	1993 - 1995				
	1996 - 1998				
	1999 - 2001				
	2002 - 2004				
Male	Annual trend	0.971	0.981		
Female	Annual trend (3 last periods)				
Area	Grisons & Glarus				
CH	Switzerland				



Age specific rates - last periods compared

Age	M		F	
	1999 - 01	2002 - 04	1999 - 01	2002 - 04
0-	0.0	0.0		
5-	0.0	0.0		
10-	0.0	0.0		
15-	0.0	0.0		
20-	0.0	0.0		
25-	0.0	0.0		
30-	0.0	0.0		
35-	0.0	0.0		
40-	0.0	0.0		
45-	0.0	0.0		
50-	0.0	0.0		
55-	5.1	14.2		
60-	51.1	28.8		
65-	45.0	35.8		
70-	231.3	120.6		
75-	422.7	210.2		
80-	496.5	518.3		
85+	761.4	1123.6		
Crude rate	40.3	38.4		

