

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Martiniklinik

Prostatakrebszentrum

Direktor: Professor Dr. Markus Graefen

Tumor volume in insignificant prostate cancer: Increasing threshold gains increasing risk

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Judith Connan

Aus Nantes

Hamburg 2016

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg
am: 21.02.2017

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Thorsten Schlomm

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter/in: PD Dr. Ronald Simon

Inhaltsverzeichnis

I.	Publikation in gedruckter Originalversion:	
	<i>Tumor volume in insignificant prostate cancer: Increasing threshold gains increasing risk</i>	1
II.	Zusammenfassende Darstellung der Publikation	6
	1. Einleitung	6
	1.1. Das Prostatakarzinom	6
	1.2. Insignificant Prostate Cancer	7
	2. Material und Methoden	9
	3. Ergebnisse	9
	4. Diskussion	10
	5. Schlussfolgerung	13
	6. Literaturverzeichnis	14
III.	Kurzfassung	17
IV.	Abstract	18
V.	Erklärung des Eigenanteils	19
VI.	Danksagung	20
VII.	Lebenslauf	21
VIII.	Eidesstattliche Erklärung	22

Tumor Volume in Insignificant Prostate Cancer: Increasing Threshold Gains Increasing Risk

Jonas Schiffmann,^{1*} Judith Connan,¹ Georg Salomon,¹ Katharina Boehm,¹
Burkhard Beyer,¹ Thorsten Schlomm,^{1,2} Pierre Tennstedt,¹ Guido Sauter,³
Pierre I. Karakiewicz,⁴ Markus Graefen,¹ and Hartwig Huland¹

¹Martini-Clinic, Prostate Cancer Center, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

²Department of Urology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

³Department of Pathology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

⁴Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit, University of Montreal Health Center, Montreal, Canada

BACKGROUND. An increased tumor volume threshold (<2.5 ml) is suggested to define insignificant prostate cancer (iPCa). We hypothesize that an increasing tumor volume within iPCa patients increases the risk of biochemical recurrence (BCR) after radical prostatectomy (RP).

METHODS. We relied on RP patients treated between 1992 and 2008. Multivariable Cox regression analyses predicting BCR within patients harboring favorable pathological characteristics (\leq pT2, pN0/Nx, Gleason 3 + 3). Kaplan–Meier analysis was performed for BCR-free survival within iPCa patients (\leq pT2, pN0/Nx, Gleason 3 + 3, tumor volume: <0.5 vs. 0.5–2.49 ml).

RESULTS. From 1,829 patients, 141 (7.7%) and 310 (16.9%) harbored iPCa (tumor volume: <0.5 vs. 0.5–2.49 ml), respectively. Of those, 21 (14.9%) versus 31 (10.0%) had PSA >10 ng/ml. Tumor volume achieved independent predictor status for BCR. Specifically, iPCa patients with increasing tumor volume (0.5–2.49 ml) were at higher risk of BCR after RP than those with tumor volume <0.5 ml (HR: 8.8, 95% CI: 1.2–65.9, $P = 0.04$). Kaplan–Meier analysis recorded superior BCR-free survival in iPCa patients with lower tumor volume (<0.5 ml) (log-rank $P = 0.009$). The 10-year cancer-specific death rate was 0 versus 0.5%.

CONCLUSIONS. Contemporary iPCa definition incorporates intermediate and high-risk patients (PSA: 10–20 and >20 ng/ml). Despite most favorable pathological characteristics, iPCa patients are not devoid of BCR after RP. Moreover, iPCa patients were at higher risk of BCR, when increasing tumor volume up to 2.49 ml was at play. Taken together the contemporary concept of iPCa is suboptimal. Especially, an increased tumor volume threshold for defining iPCa cannot be recommended according to our data. Clinicians might take these considerations into account during decision-making process. *Prostate*

© 2014 Wiley Periodicals, Inc.

KEY WORDS: biochemical recurrence; insignificant prostate cancer; radical prostatectomy; tumor volume

INTRODUCTION

Tumor volume represents a key role by defining insignificant prostate cancer (iPCa) [1–3]. Beside a favorable Gleason score (\leq 3 + 3) and organ-confined disease, the tumor volume must not reach 0.5 ml or higher before prostate cancer (PCa) may be defined to be insignificant [3].

This contemporary concept of iPCa is currently questioned by Wolters et al. [4], who suggested a

Disclosure Statement: All authors declare that they have nothing to disclose.

Jonas Schiffmann and Judith Connan contributed equally to this work.

*Correspondence to: Jonas Schiffmann, MD, Martini-Clinic am UKE, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany.

E-mail: schiffmann@martini-klinik.de

Received 5 May 2014; Accepted 5 August 2014

DOI 10.1002/pros.22889

Published online in Wiley Online Library

(wileyonlinelibrary.com).

tumor volume threshold up to 2.49 ml, when defining iPCa. Such an increase of the tumor volume threshold represents a substantially change within the contemporary concept of iPCa [3]. We hypothesize that an increased tumor volume threshold will increase the risk of biochemical recurrence (BCR), within iPCa patients treated with radical prostatectomy (RP).

MATERIALS AND METHODS

Patient Population

We relied on an institutional database and included PCa patients treated with RP between 1992 and 2008 at the Martini-Clinic Prostate Cancer Center. We included patients with complete information according to pathological Gleason score, pathological tumor stage, lymph node status, and tumor volume. Additionally, we excluded patients with neoadjuvant androgen deprivation therapy, as well as those with positive surgical margin. Overall, 1,829 men were assessable.

Covariates

Covariates comprised patient age, PSA, pathological Gleason [5], pathological tumor stage, lymph node status and tumor volume [6]. BCR and cancer-specific survival were assessed during follow-up. BCR was defined as a PSA level ≥ 0.2 ng/ml and rising after RP.

Statistical Analyses

Means, medians and interquartile ranges were reported for continuous variables. Frequencies and proportions were reported for categorical variables. The *t*-test, the Mann–Whitney test, and chi-square tests were used to compare the statistical significance of differences in means, medians, and proportions, respectively. Subsequently, univariable and multivariable Cox regression analyses were performed to predict BCR after RP within patients with favorable pathological characteristics (\leq pT2, pN0/Nx, Gleason 3+3, $n=744$, 47 events). Kaplan–Meier analysis was performed to examine BCR-free survival within iPCa patients stratified according to two different definitions (\leq pT2, pN0/Nx, Gleason 3+3 and tumor volume of either <0.5 or 0.5 – 2.49 ml) [3,4]. Statistical analyses were performed with JMP software v. 9.0.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC) and R v.2.13.1 (R Project for Statistical Computing, www.R-project.org).

RESULTS

Baseline Characteristics

Overall, 1,829 PCa patients treated with RP between 1992 and 2008 were identified. Of those, 141 (7.7%)

patients harbored iPCa regarding a lower tumor volume <0.5 ml and 310 (16.9%) patients harbored iPCa regarding an increased tumor volume 0.5 – 2.49 ml, respectively. Patient and pathological characteristics are presented in Table I.

Significant differences between iPCa patients with lower (<0.5 ml) and increased tumor volume (0.5 – 2.49 ml) were recorded according to age and BCR. Specifically, iPCa patients with a lower tumor volume (<0.5 ml) had a significantly higher median age (63.3 vs. 62.0 years, $P=0.02$). Moreover, iPCa patients with a lower tumor volume (<0.5 ml) had a lower overall rate of BCR (0.7% vs. 5.5%, $P=0.02$) (Table I).

Additionally, it is worthwhile to mention that cancer-specific death was not recorded in iPCa patient from the group with lower tumor volume (<0.5 ml), whereas two (0.6%) iPCa patients from the group with increased tumor volume (0.5 – 2.49 ml) succumb to PCa (Table I). The 10-year cancer-specific death rate was 0 versus 0.5% in iPCa patients with lower versus those with increased tumor volume. Finally, iPCa patients had PSA levels higher than 10 ng/ml. Specifically, 19 (13.5%) and two (1.4%) men from the group with lower tumor volume (<0.5 ml) had PSA 10–20 ng/ml and PSA >20 ng/ml, respectively. Similarly, iPCa patients from the group with increased tumor volume (0.5 – 2.49 ml) also had PSA levels higher than 10 ng/ml. Here, 27 (8.7%) and four (1.3%) patients had PSA 10–20 ng/ml and >20 ng/ml, respectively.

Cox Regression Analyses to Predict Biochemical Recurrence

We relied on multivariable Cox regression analyses predicting BCR after RP in patients with favorable pathological characteristics (\leq pT2, pN0/Nx, Gleason 3+3, $n=744$). According to these analyses one variable achieved independent predictor status: tumor volume. Specifically, relative to patients with a tumor volume of <0.5 ml, those with a tumor volume of 0.5 – 2.49 ml (Hazard ratio (HR): 8.8, 95% confidence interval (CI): 1.2–65.9, $P=0.04$), as well as those with a tumor volume of ≥ 2.5 ml (HR: 13.8, 95% CI: 1.9–102.2, $P=0.01$) were at higher risk of BCR after RP (Table II).

Kaplan–Meier Analysis for Biochemical Recurrence-Free Survival

We relied on Kaplan–Meier analysis to examine differences for BCR-free survival within iPCa patients stratified according to lower (<0.5 ml) versus those with increased tumor volume (0.5 – 2.49 ml). According to that analysis, we recorded superior BCR-free survival within iPCa patients with a lower tumor volume

TABLE I. Descriptive Statistics of 1,829 Prostate Cancer Patients Treated With Radical Prostatectomy Between 1992 and 2008 at the Martini-Clinic Prostate Cancer Center

Parameter	Overall (n = 1,829)	iPCa*, tumor volume <0.5 ml (n = 141 (7.7%))	iPCa*, tumor volume 0.5–2.49 ml (n = 310 (16.9%))	P-value
Patient age (years) mean (median) range (IQR)	62.4 (63.0) 37.6–79.8 (58.5–67.0)	62.8 (63.3) 37.6–74.2 (59.8–67.3)	61.4 (62.0) 40.6–73.6 (57.4–65.9)	0.02
PSA (ng/ml) mean (median) Range (IQR)	9.2 (6.8) 0.1–99.2 (4.8–10.6)	6.1 (5.4) 0.2–24.7 (3.6–7.7)	6.0 (5.4) 0.1–39.9 (4.0–7.2)	0.9
PSA (ng/ml) categories n (%)				
<10	1,321 (72.2)	120 (85.1)	279 (90.0)	0.3
10–20	382 (20.9)	19 (13.5)	27 (8.7)	
>20	126 (6.9)	2 (1.4)	4 (1.3)	
Gleason n (%)				
≤3+3	814 (44.5)	141	310	
3+4	782 (42.8)	0	0	-
4+3	191 (10.4)	0	0	
≥4+4	42 (2.3)	0	0	
Pathological tumor stage n (%)				
≤pT2	1,275 (69.7)	141	310	-
pT3a	374 (20.4)	0	0	
≥pT3b	180 (9.8)	0	0	
Lymph node status n (%)				
pN0/Nx	1,775 (97.0)	141	310	-
pN1	54 (3.0)	0	0	
Tumor volume (ml) mean (median) range (IQR)	4.6 (3.0) 0–68.0 (1.5–5.6)	0.2 (0.2) 0–0.49 (0.1–0.4)	1.4 (1.4) 0.5–2.49 (0.9–1.8)	<0.001
Follow-up (month) mean (median) range (IQR)	107.2 (117.8) 0.2–252.8 (48.8–145.0)	114.0 (120.4) 2.4–252.8 (84.9–144.5)	103.7 (109.5) 1.1–229.8 (48.8–143.0)	0.09
Biochemical recurrence n (%)	426 (23.3)	1 (0.7)	17 (5.5)	0.02
Cancer-specific death n (%)	65 (3.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0.3

iPCa*: insignificant prostate cancer with organ-confined tumor (≤pT2, pN0/Nx) and Gleason 3 + 3. IQR, interquartile range.

TABLE II. Univariable and Multivariable Cox Regression Analyses Evaluating the Predictors of Biochemical Recurrence in 744 Prostate Cancer Patients With Favorable Tumor Characteristics (≤pT2, pN0/Nx, Pathological Gleason 3 + 3 and No Positive Surgical Margin) Treated With Radical Prostatectomy Between 1992 and 2008 at the Martini-Clinic Prostate Cancer Center

	Univariable analyses		Multivariable analyses	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Tumor volume (ml)				
<0.5	1 (ref.)		1 (ref.)	
0.5–2.49	8.8 (1.2–66.1)	0.04	8.8 (1.2–65.9)	0.04
≥2.5	15.4 (2.1–113.3)	0.007	13.8 (1.9–102.2)	0.01
PSA (ng/ml)	1.1 (1.0–1.1)	0.01	1.0 (0.99–1.1)	0.08
Patient age at diagnosis	1.0 (0.95–1.1)	1.0	1.0 (0.95–1.1)	0.9

HR, Hazard ratio; CI, confidence interval.

(<0.5 ml) compared to those with increased tumor volume (0.5–2.49 ml) (log-rank $P = 0.009$, Fig. 1).

DISCUSSION

We hypothesized that an increased tumor volume threshold within iPCa patients will increase the risk of BCR after RP. To test this hypothesis we relied on the institutional database from the Martini-Clinic Prostate Cancer Center and followed patients after RP who had either an iPCa according to a tumor volume threshold of <0.5 or <2.5 ml, respectively.

Our results demonstrated several important observations. First, patients who harbor iPCa were not devoid of unfavorable PSA level. Regarding iPCa patients with a lower tumor volume (<0.5 ml) 21 (14.9%) men had a PSA >10 ng/ml and needed to be categorized to harbor either intermediate-risk ($n = 19$, 13.5%) or high-risk ($n = 2$, 1.4%) PCa, according to D’Amico risk categories [7]. Similarly, iPCa patients with increasing tumor volume (0.5–2.49 ml) also included patients, who needed to be categorized to harbor either intermediate-risk ($n = 27$, 8.7%) or high-risk PCa ($n = 4$, 1.3%), respectively. It is counter intuitive that patients who harbor allegedly iPCa simultaneously are suggested to have an intermediate or even high-risk disease. That observation suggests that the contemporary concept of iPCa might not be matured yet. Whether an additional restriction according to favorable PSA (e.g., <10 ng/ml) might be an improvement cannot be answered within our study.

Second, iPCa patients with increased tumor volume (0.5–2.49 ml) were not devoid to succumb PCa. Specifically, the 10-year cancer-specific death rate was 0%

versus 0.5% within iPCa patients with lower versus those with increased tumor volume. It is worrisome that patients who harbor an allegedly iPCa and underwent RP were still not 100% safe of cancer-specific death.

Third, we relied on multivariable Cox regression analyses predicting BCR after RP within patients who harbored favorable pathological characteristics (Gleason 3 + 3, $\leq pT2$, $pN0/Nx$). According to these analyses tumor volume achieved independent predictor status. Especially, iPCa patients with increased tumor volume (0.5–2.49 ml) were 8.8-fold more likely to experience BCR than those with a tumor volume <0.5 ml (95% CI: 1.2–65.9, $P = 0.04$). Finally, Kaplan–Meier analysis recorded superior BCR-free survival within iPCa patients, when the tumor volume was <0.5 ml compared to those with a tumor volume 0.5–2.49 ml (log-rank $P = 0.009$).

The recorded rates of iPCa (Gleason 3 + 3, $\leq pT2$, $pN0/Nx$, tumor volume <0.5 ml) within RP patients range from 5.0% to 24.4% [3]. The overall rate within our study was comparatively low (7.7%). Literature which focus on BCR after RP within iPCa patients is sparse and controversial [8–10]. For example, Capitanio et al. [8] relied on 69 iPCa patients treated with RP and recorded no BCR within a follow-up of up to 10-years. Similarly, Hashimoto et al. [9] relied on 14 iPCa patients and recorded no BCR within 5-year follow-up after RP. Conversely, Sengupta et al. [10] followed 354 iPCa patients after RP and recorded a 10-year BCR-free survival rate of 87%. The more favorable results recorded by Capitanio et al. and Hashimoto et al. might be explained by the small number of cases.

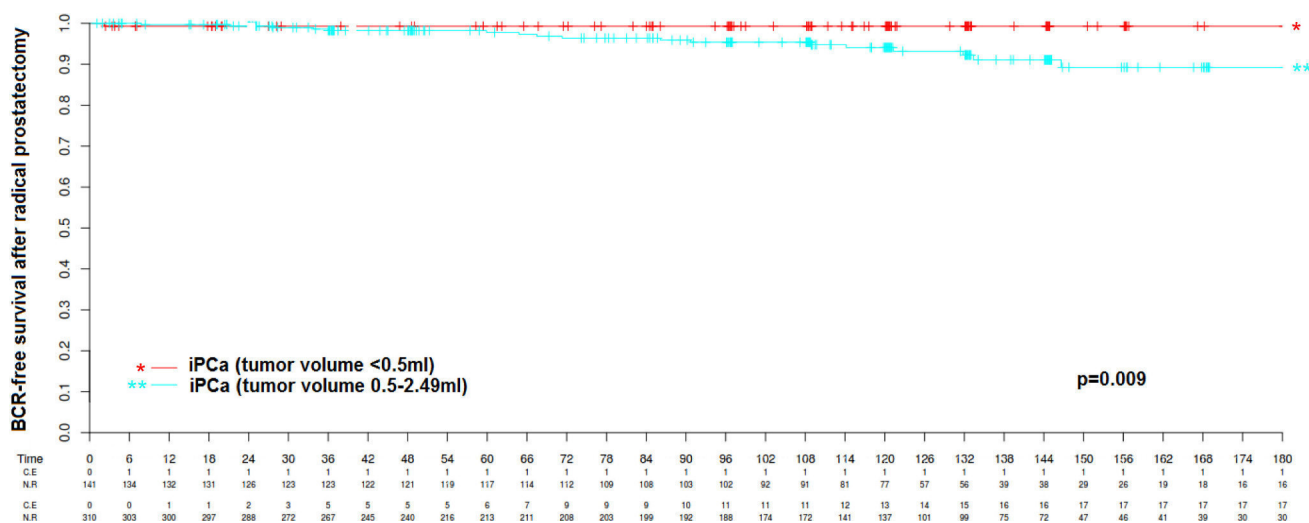


Fig. 1. Kaplan–Meier analysis for biochemical recurrence (BCR)-free survival after radical prostatectomy within insignificant prostate cancer (iPCa) patients ($\leq pT2$, $pN0/Nx$, Gleason 3 + 3) stratified according to different tumor volume (<0.5 ml vs. 0.5–2.49 ml) (log-rank $P = 0.009$). CE: cumulative number of events, N.R.: number at risk.

Taken together our results confirm that BCR after RP is possible within allegedly iPCa patients. The contemporary concept of defining iPCa is questionable, since also intermediate and even high-risk PCa patients would fit according to that definition. Regarding our results it seems doubtful to increase the threshold of tumor volume up to 2.49 ml, when defining iPCa. Moreover, an increasing tumor volume threshold increased the risk of BCR after RP within iPCa patients and even patients who succumb to PCa were recorded, when increased tumor volume (0.5–2.49 ml) was at play.

Despite its strengths our study has limitations. First, the retrospective study design limits the quality of the data. Second, changes according to the Gleason grading system, introduced by the International Society of Urological Pathology in 2005 [11], might have influenced the observed iPCa rates over time [3]. Since our Department of Pathology does not adapt to these changes, the applied Gleason grading system did not change over time at our Institution.

Finally, BCR represents a soft oncological endpoint and is not a surrogate for cancer progression or cancer-specific death. However, rising PSA after RP most likely represents the first sign of progression [12,13]. Moreover, distant metastases and cancer-specific death will occur in 60% respectively 20% of patients with a rising PSA after RP [12,14]. Consequently, the inferior BCR-free survival in iPCa patients with increasing tumor volume (0.5–2.49 ml) is worrisome.

CONCLUSIONS

The contemporary concept of iPCa incorporates patients with intermediate and high-risk disease (PSA: 10–20 ng/ml and >20 ng/ml, respectively). Despite most favorable pathological characteristics, iPCa patients are not devoid of BCR after RP. Moreover, iPCa patients were at higher risk of BCR, when increasing tumor volume up to 2.49 ml was at play. Taken together the contemporary concept of iPCa is suboptimal. Especially, an increased tumor volume threshold for defining iPCa cannot be recommended according to our data. Clinicians might take these considerations into account during decision-making process.

REFERENCES

- Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271(5):368–374.
- Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):933–938.
- Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, Carroll PR, Wirth M, Grimm MO, Bjartell AS, Montorsi F, Freedland SJ, Erbersdobler A, van der Kwast TH. The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60(2):291–303.
- Wolters T, Roobol MJ, van Leeuwen PJ, van den Bergh RC, Hoedemaeker RF, van Leenders GJ, Schroder FH, van der Kwast TH. A critical analysis of the tumor volume threshold for clinically insignificant prostate cancer using a data set of a randomized screening trial. *J Urol* 2011;185(1):121–125.
- Gleason. Histological grading and staging of prostate carcinoma. In: Tannenbaum M, editor. *The prostate*. Philadelphia: Lea & Freiberger Urologic Pathology; 1977. pp. 171–198.
- Carvalho GF, Humphrey PA, Thorson P, Yan Y, Ramos CG, Catalona WJ. Visual estimate of the percentage of carcinoma is an independent predictor of prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* 2000;89(6):1308–1314.
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969–974.
- Capitaino U, Ahyai S, Graefen M, Jeldres C, Shariat SF, Erbersdobler A, Schlomm T, Haese A, Steuber T, Heinzer H, Perrotte P, Pelloquin F, Pharand D, Arjane P, Huland H, Karakiewicz PI. Assessment of biochemical recurrence rate in patients with pathologically confirmed insignificant prostate cancer. *Urology* 2008;72(6):1208–1211, discussion 1212–1203.
- Hashimoto Y, Okamoto A, Imai A, Yoneyama T, Hatakeyama S, Koie T, Kaminura N, Ohyama C. Biochemical outcome of small-volume or insignificant prostate cancer treated with radical prostatectomy in Japanese population. *Int J Clin Oncol* 2012;17(2):119–123.
- Sengupta S, Blute ML, Bagniewski SM, Inman B, Leibovich BC, Slezak JM, Myers RP, Zincke H. After radical retropubic prostatectomy 'insignificant' prostate cancer has a risk of progression similar to low-risk 'significant' cancer. *BJU Int* 2008;101(2):170–174.
- Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1228–1242.
- Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 2005;66(5 Suppl):83–94.
- Ploussard G, Staerman F, Pierrelvein J, Saad R, Beauval JB, Roupret M, Audenet F, Peyromaure M, Delongchamps NB, Vincendeau S, Fardoun T, Rigaud J, Villers A, Bastide C, Soulie M, Salomon L. Predictive factors of oncologic outcomes in patients who do not achieve undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 2013;190(5):1750–1756.
- Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591–1597.

II. Zusammenfassende Darstellung der Publikation

1. Einleitung

In ihrem „World Cancer Report 2014“ verweist die Internationale Agentur der Krebsforschung (IARC) als Einrichtung der Weltgesundheitsorganisation WHO auf die globale Belastung, die durch den rasanten Zuwachs an Krebsfällen entsteht: Im Jahr 2012 hat es weltweit schätzungsweise 14 Millionen Neuerkrankungen und ca. 8 Millionen Todesfälle gegeben. Die WHO prognostiziert einen Anstieg auf 22 bzw. 13 Millionen pro Jahr in den kommenden zwei Jahrzehnten (Stewart and Wild, 2014). In der Bundesrepublik bildeten 2013 Krebserkrankungen die zweithäufigste Todesursache nach kardiovaskulären Erkrankungen (Destatis, 2015). Dabei stellt Prostatakrebs mit 63.710 Neuerkrankungen 2012 die häufigste Krebserkrankung und mit 12.957 Todesfällen im gleichen Jahr die dritthäufigste Krebstodesursache bei Männern dar (Kaatsch et al., 2015).

1.1. Das Prostatakarzinom

Das klassische Adenokarzinom der Prostata ist eine maligne Veränderung des Drüsenepithels der Vorsteherdrüse. Es ist ein zumeist langsam wachsender Tumor, der je nach Aggressivität im Verlauf in das benachbarte Gewebe wächst und vorwiegend in Lymphknoten, Knochen, Lunge und Leber metastasiert. Seltener Formen haben ihren Ursprung im Urothel, im Plattenepithel sowie in Basal- oder neuroendokrinen Zellen.

Das Prostatakarzinom stellt die häufigste maligne Erkrankung des Mannes in der westlichen Welt dar (Schweyer and Ströbel, 2014). Mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von derzeit 93% in der Bundesrepublik Deutschland hat es eine verhältnismäßig gute Prognose (Kaatsch et al., 2015). Das Lebenszeitrisko aller Männer in den westlichen Industriestaaten an einem Prostatakarzinom zu erkranken liegt bei ca. 40%. Hierbei erkranken lediglich 10% symptomatisch und nur 3% versterben daran (Wirth et al., 2014). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren (Kaatsch et al., 2015).

Die Zahl der Neuerkrankungen ist in den Jahren bis etwa 2010 (ca. 67.300 Neuerkrankungen) stetig gestiegen, ist aber nach den aktuellsten Angaben des Robert-Koch-Instituts (RKI) im Jahr 2012 auf ca. 63.700 Neuerkrankungen leicht gesunken (Kaatsch et al., 2015). Diese nach wie vor hohe Inzidenz ist zum einen auf die demographische Entwicklung zurückzuführen, denn das Alter gilt als der bedeutendste Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms (Wirth et al., 2014). Zum anderen lässt es sich auf die Einführung des PSA-Tests Ende der 1980er Jahre zurückführen. Ein erhöhter PSA-Wert kann einem klinisch manifestierenden Prostatakarzinom um 5-10 Jahre vorausgehen (Hefermehl et al., 2010). Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) ist ein physiologisches Prostata-spezifisches Enzym, welches als Protease die Verflüssigung des Ejakulats bewirkt und als organspezifischer Marker im Serum Rückschlüsse über die Prostataaktivität zulässt. Vor dem Hintergrund, dass auch maligne Zellen der Prostata PSA produzieren können, macht man es sich als Tumormarker zur Früherkennung, für das Staging, zur Verlaufskontrolle und zur Tumornachsorge zunutze (Polascik et al., 1999).

Neben der stark gestiegenen Inzidenz ist, u.a. dank der Einführung des PSA-Tests, die Sterblichkeit zurückgegangen. Es werden heutzutage immer häufiger kleine organbegrenzte Prostatakarzinome entdeckt, die eine kurative Behandlung nach sich ziehen (Bonkhoff, 2007).

Im weltweiten Vergleich variiert die Inzidenz deutlich zwischen Ländern und Ethnien. Die höchste Inzidenz wird bei den Afroamerikanern gemessen (Haas et al., 2008). Innerhalb Europas zeichnet sich ein deutliches Nord-Süd-Gefälle ab: In Schweden beträgt die Inzidenz 90,9 Erkrankte/100.000 Männer, in Spanien hingegen 35,9 Erkrankte/100.000 Männer (Wirth et al., 2014). Dagegen ist die Häufigkeit des sogenannten klinisch indolenten Prostatakarzinoms, das nach neuesten Erkenntnissen als Frühform des klinisch manifesten Prostatakarzinoms gesehen wird, in fast allen ethnischen Gruppen gleich groß. Als ursächlich für die unterschiedliche Verbreitung der klinisch manifesten im Gegensatz zur latenten Form werden ein erhöhter Testosteronspiegel, eine unterschiedliche Aktivität der 5-alpha-Reduktase und eine virale Genese durch aufsteigende Infektionen. Dabei handelt es sich jedoch um Thesen, die bislang unzureichend belegt sind (Graefen, 2014).

Aufgrund der heterogenen Verlaufsformen des Prostatakarzinoms, bedingt durch indolente bis hin zu sehr aggressiven Tumoren, bietet es sich an, die unterschiedlichen Tumorcharakteristika durch bestimmte Kriterien zu differenzieren und dem Patienten so eine der Aggressivität des Tumors entsprechende, optimal angepasste Therapie anbieten zu können.

1.2. Insignificant Prostate Cancer

In den letzten zwei Jahrzehnten ist das Konzept des nichtsignifikanten, d.h. nicht zu Symptomen führenden Prostatakarzinoms - insignificant prostate cancer (iPCa) - zunehmend in Erscheinung getreten (Ploussard et al. 2011). Gemeint ist die unbedeutende, indolente Form des Prostatakarzinoms, die zeitlebens höchstwahrscheinlich nie Symptome verursachen wird.

Die ersten Grundsteine, geeignete Kriterien zur Determinierung des iPCAs zu finden, legten Stamey et al. in ihrer 1993 vorgelegten Arbeit. Diese basierte auf einer Datenanalyse von 139 cystoprostatektomierten Patienten, die an Blasenkrebs erkrankt waren und bei denen sich in 55 Fällen ein inzidentelles Prostatakarzinom nachweisen ließ. Stamey et al. wandten ein Lebenszeitrisiko von 8% an einem klinisch relevanten Prostatakarzinom zu erkranken, auf ihr Patientenkollektiv an. Dieses Erkrankungsrisiko war aus Daten des *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER Program)* des amerikanischen *National Cancer Institute* sowie aus Daten über die Gesamtmortalitätsrate der Amerikaner im Jahre 1986 des *National Center for Health Statistics* für eine nicht gescreente Bevölkerungsgruppe errechnet worden. Dabei wurde das Tumolvolumen (TV) als einzig entscheidendes Kriterium für das Entwickeln eines klinisch signifikanten malignen Tumors gesehen. Nach ihren Berechnungen legten sie die Grenze, die ein indolentes von einem klinisch bedeutsamen Karzinom unterscheiden sollte, bei einem Tumolvolumen von 0,5ml fest (Stamey et al., 1993). Diese Volumengrenze wurde u.a. von Epstein et al. 1994 in ihrer Arbeit bestätigt und ist noch heute in die als „Epstein Kriterien“ verbreitete Definition des nichtsignifikanten Prostatakarzinoms - neben Gleason-Score (GS) und Organbezug - eingebettet (Epstein et al., 1994, Ploussard et al., 2011).

Eine Zusammenfassung aktuell geltender Einteilungen des iPCa mit unterschiedlich strengen Kriterien ist von den Autoren der S3-Leitlinien zum Prostatakarzinom wie folgt verfasst worden:

- a) $< 0,5\text{cm}^3 + \text{GS} < 7 (< \neq 6)$ + organbegrenzter Tumor,
- b) $< 0,5\text{cm}^3 + \text{GS} < 7 (< \neq 6)$ ohne Angabe zur Organbegrenzung,
- c) $< 0,5\text{cm}^3$ oder weniger ohne Angabe von Differenzierung oder Organbegrenzung,
- d) Kombination aus Tumolvolumen, Tumorverdopplungszeit, Lebenserwartung und Gleason.

Die Definitionen a-c) basieren bezüglich des Tumolvolumens auf der Arbeit von Stamey et al. Der Gleason Score und die Organbegrenzung sind später einbezogen worden und werden unterschiedlich genutzt (Volumen $< 0,5$ oder $\leq 0,5$, Gleason < 7 oder Pattern 4/5, Bezeichnung mal als signifikant, mal als minimal etc.) (Weißbach et al., 2011).

Mit einer klaren Definition des iPCa will man Patienten mit niedriggradigen, kleinen, organbegrenzten Prostatakarzinomen, die so indolent sind, dass sie auch ohne Therapie kaum in der Lage wären, biologisch und klinisch in Erscheinung zu treten (Ploussard et al., 2011), Alternativen zu den üblichen Behandlungsformen, wie radikale Prostatektomie (RP) oder perkutane Strahlen- und Brachytherapie anbieten können. Denn trotz verbesserter, nervenschonender Operationsmethoden (Heidenreich et al., 2014), leidet weiterhin ein Teil der prostatektomierten Patienten an postoperativer Harninkontinenz und erektiler Dysfunktion (Bitzer et al., 2012). Hinzu kommen Strahlentherapie-assoziierte Beschwerden wie Enddarm- und Blasenirritationen.

Seit einigen Jahren ist hierbei für Patienten mit geeigneten Tumorcharakteristika das Konzept der aktiven Überwachung (Active Surveillance) des Karzinoms entstanden. Dieses wurde im Jahre 2009 von der „Interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ vorgestellt. Bei der Active Surveillance (AS) handelt es sich um eine Behandlungsstrategie, bei der der Tumor zunächst beobachtet wird und erst beim Auftreten von Progresszeichen eine kurative Behandlung unternommen wird. Während der Überwachungszeit erfolgen in festgelegten Abständen PSA-Kontrollen, digital rektale Untersuchungen und Stanzbiopsien am Patienten. Einschlusskriterien sind: $PSA \leq 10$ ng/ml, $GS \leq 6$, cT1c- und cT2a-Stadium, Tumor in ≤ 2 Stanzen und $\leq 50\%$ iger Tumorbefall. Abbruchkriterien, die den Weg hin zu einer aktiven Therapie bahnen, sind eine PSA-Verdopplungszeit unter drei Jahren, ein Nachweis von mehr als 2 Stanzbiopsien und/oder ein $GS > 6$ in den Kontrollbiopsien. Als Therapieoptionen stehen dem Patienten dann eine radikale Prostatektomie eine Brachytherapie, eine perkutane Strahlentherapie und neue Verfahren, wie die organerhaltene fokale Therapie, zur Verfügung (Wirth et al., 2014, Lellig et al., 2014, Klotz and Emberton, 2014). Mit diesem Prinzip lässt sich eine invasive Therapie aufschieben oder gar vermeiden.

In Abgrenzung dazu ist die Strategie des beobachtenden Abwartens, das Watchful Waiting, zu sehen. Dies ist eine Option für Patienten mit einer Lebenserwartung < 10 bis 15 Jahren, bei denen erst bei symptomatischer Tumorprogression eine Therapie im Sinne einer palliativen und symptomorientierten Therapie eingeleitet wird (Wirth et al., 2014).

Für die Entscheidung eines alternativen Behandlungsweges muss die Aggressivität des Tumors jedoch korrekt eingeschätzt werden, um sicher sein zu können, dass als nicht-signifikant eingestufte Prostatakarzinome auch wirklich so indolent sind, dass eine zurückhaltende Therapieform gerechtfertigt ist. Jeder fälschlicherweise nicht als aggressiv eingestuft Tumor birgt die Gefahr eines Progress und einer im Verlauf nicht mehr zur Heilung führenden definitiven Therapie (Chun et al., 2008). Eine bestmögliche Definition für das iPCa zu finden, die an heutige Kriterien und am heutigen Wissensstand adaptiert ist, bleibt weiterhin Gegenstand von Forschungen und Debatten unter Urologen und Pathologen (Van der Kwast, 2012).

In dieser Arbeit nehmen wir Bezug auf die 2011 erschienene Publikation von Wolters et al. Die Autoren stellen die gegenwärtig verbreiterte Definition des iPCa (Gleason-Score $\leq 3+3$, organbegrenzter Tumor, Tumolvolumen $< 0,5\text{ml}$) (Epstein et al., 1994) und insbesondere die Rolle des Tumolvolumen als wichtigsten Prognosefaktor (Stamey et al, 1993) in Frage. Vor dem Hintergrund einer gefürchteten Übertherapie der Patienten schlagen sie eine Anhebung der Tumolvolumengrenze von 0,5 auf 2,49ml (index tumor 1,3ml, total tumor 2,5ml) vor (Wolters et al., 2011). Solch eine Steigerung der Volumengrenze stellt jedoch eine erhebliche Änderung der allgemein gebräuchlichen Kriterien des iPCa dar (Ploussard et al., 2011). Es ist zu befürchten, dass eine Anhebung der Tumolvolumengrenze mit einem erhöhten Risiko für ein biochemisches Rezidiv (BCR) nach radikaler Prostatektomie einhergeht. Dieser Hypothese soll in der vorliegenden Arbeit nachgegangen werden.

2. Material und Methoden

Bei unserer Studie stützten wir uns auf Patientendaten aus der internen institutionellen Datenbank der Martini-Klinik. Das untersuchte Patientenkollektiv besteht aus 1.829 an Prostatakarzinom erkrankten Patienten, die sich zwischen 1992 und 2008 im Prostatakrebszentrum der Martini-Klinik einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben. Ausgeschlossen aus der Studie wurden Patienten, die neoadjuvant eine Androgentherapie bekommen hatten.

Als Kovariablen wurden das Alter der Patienten, der PSA-Wert, der Gleason-Score (Gleason, 1977), das Tumorstadium, der Lymphknoten-Status und das Tumolvolumen (Carvalho et al., 2000) einbezogen. Das BCR und das krebsspezifische Überleben wurden im Verlauf erfasst. Dabei wurde das BCR definiert als ein PSA-Wert von $\geq 0,2\text{ng/ml}$ oder ein Anstieg nach RP. Mittelwert, Median und Interquartilsabstand wurden für kontinuierliche Variablen angegeben, absolute Häufigkeiten und Prozentangaben für kategoriale Variablen. Der t-Test, der Mann-Whitney-Test und Chi-Quadrat-Test wurden genutzt, um die statistische Signifikanz von Unterschieden unter den jeweiligen Mittelwerten, Medianen und Proportionen zu vergleichen. Anschließend wurden uni- und multivariable Cox-Regressionsanalysen durchgeführt, um bei Patienten mit günstigen pathologischen Charakteristika ein BCR nach RP vorherzusagen ($\leq pT2$, $pN0/Nx$, Gleason 3+3, $n=744$, 47 BCR). Eine statistische Signifikanz wurde anhand des Effekt-*Likelihood* Verhältnistests ermittelt. Eine Kaplan-Meier-Analyse wurde durchgeführt, um das BCR-freie Überleben bei iPCa Patienten zu untersuchen, die gemäß zwei unterschiedlicher Definitionen stratifiziert wurden: ($\leq pT2$, $pN0/Nx$, Gleason 3+3 und einem Tumolvolumen von $<0,5$ versus $0,5-2,49\text{ml}$) (Ploussard et al., 2011, Wolters et al., 2011). Zur Prüfung einer statistischen Signifikanz wurde der Log-Rank Test verwendet.

Die statistischen Analysen wurden mit der JMP Software v. 9.0.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) und R v.2.13.1 (R Project for Statistical Computing, www.R-project.org) durchgeführt.

3. Ergebnisse

Von den 1.829 registrierten Patienten, die sich zwischen 1992 und 2008 einer RP unterzogen, hatten jeweils 141 Patienten (7,7%) einen iPCa mit einem niedrigen Tumolvolumen von $<0,5\text{ml}$ und 310 Patienten (16,9%) einen iPCa mit einem erhöhten Volumen von $0,5-2,49\text{ml}$. Die Patienten und ihre jeweiligen pathologischen Charakteristika werden in Tabelle 1 (Seite 3) aufgeführt.

Es konnten signifikante Unterschiede zwischen iPCa Patienten mit niedrigem (<0,5ml) und erhöhtem Tumolvolumen (0,5-2,49ml) bezüglich des Alters und des BCRs nachgewiesen werden. Patienten mit einem niedrigen Tumolvolumen hatten ein deutlich höheres Medianalter als die Vergleichsgruppe mit dem erhöhten Tumolvolumen (63,3 vs. 62,0 Jahre, P=0,02). Ferner hatten erstere eine geringere Gesamtrate für das BCR (0,7% vs. 5,5%, P=0,02) (Tabelle 1).

Bezüglich des PSAs zeigte sich kein klarer Trend. Von den Patienten mit einem niedrigen Volumen (<0,5ml) hatten 19 (13,5%) einen PSA-Wert von 10-20ng/ml, und zwei (1,4%) einen Wert >20ng/ml. Bei den Patienten mit einem erhöhten Tumolvolumen (0,5-2,49ml) hatten 27 (8,7%) einen PSA-Wert über 10ng/ml und vier (1,3%) einen Wert über 20ng/ml.

Die Daten wurden auf krebspezifische Todesfälle untersucht. Hier wurden zwei Fälle (0,6%) in dem Patientenkollektiv mit erhöhtem Tumolvolumen registriert. In der Vergleichsgruppe mit dem niedrigen Tumolvolumen blieben krebspezifische Todesfälle aus. Die 10-Jahre krebspezifische Todesrate lag damit bei 0 vs. 0,5% bei iPCa Patienten mit niedrigem vs. erhöhtem Tumolvolumen.

Nach multivariablen Cox-Regressionsanalysen, die bei Patienten mit günstigen pathologischen Kriterien (\leq pT2, pN0/Nx, Gleason 3+3, n=744) ein BCR nach RP prognostizieren sollten, erzielte das Tumolvolumen als Variable einen unabhängigen Vorhersagewert. Im Vergleich zu den Patienten mit geringem Tumolvolumen waren Patienten mit einem Tumolvolumen von 0,5-2,49ml (Hazard ratio (HR): 8,8; 95% Konfidenzintervall (CI): 1,2-65,9; P=0,04), ebenso wie Patienten mit einem Tumolvolumen von \geq 2,5ml (HR:13,8; 95% CI: 1,9—102,2; P=0,01) nach RP einem höheren BCR-Risiko ausgesetzt. (Tabelle 2, Seite 3).

Mit der Kaplan-Meier Analyse untersuchten wir Unterschiede bezüglich des BCR-freien Überlebens bei den Patienten mit iPCa gemäß deren Tumorumfängen. Wir konnten eine höhere Rate an BCR-freiem Überleben bei den Patienten mit einem niedrigen Tumolvolumen (<0,5ml) als bei der Vergleichsgruppe mit höheren Tumorumfängen (0,5-2,49ml) (log-rank P=0,009) feststellen (Abbildung 1, Seite 4).

4. Diskussion

Unsere Hypothese lautete, dass eine Anhebung der Tumorumfängengrenze bei iPCa-Patienten das Risiko eines BCRs nach RP erhöhen würde. Dazu stützen wir uns auf die Datenbank der Martini-Klinik und untersuchten Daten von Patienten nach einer RP, die ein Tumolvolumen von <0,5 respektive 0,5-2,49ml hatten.

Durch unsere Arbeit konnten unterschiedliche, wichtige Beobachtungen gezeigt werden: Zunächst waren Patienten mit iPCa nicht vor ungünstigen PSA-Werten gefeit. Von den iPCa-Patienten mit einem niedrigen Tumolvolumen (<0,5ml) hatten 21 Patienten (14,9%) einen PSA-Wert >10ng/ml und werden demnach als Patienten mit Mittel- (n=19, 13,5%, PSA10-20ng/ml) und Hochrisikoprofil (n= 2, 1,4%, PSA<20ng/ml) nach D'Amicos Risiko-Kategorien definiert (D'Amico et al., 1998). Gleichermaßen wurden iPCa bei Patienten mit einem erhöhten Tumolvolumen (0,5-2,49ml) zu 8,7% (n= 27) als Mittel- und zu 1,3% (n= 4) als Hochrisiko-Prostatakarzinom eingestuft. Dass ein vermeintlicher iPCa gleichzeitig ein Mittel- bis Hochrisikokarzinom darstellen soll, widerspricht dem Definitionsgedanken. Diese Beobachtung legt nahe, dass das Konzept des iPCa's noch nicht ausgereift ist. Ob eine zusätzliche Beschränkung bezüglich eines vorteilhaften PSA-Werts (z.B. <10ng/ml) zur Optimierung der iPCa Definition beitragen würde, kann mit unserer Studie nicht beantwortet werden.

iPCa-Patienten mit erhöhtem Tumolvolumen (0,5-2,49ml) waren nicht davor gefeit, ihrem Krebs zu erliegen. Die 10-Jahres krebsspezifische Todesrate lag bei Patienten mit niedrigem vs. erhöhtem Tumolvolumen bei 0 vs. 0,5%.

Des Weiteren konnten wir mittels Cox-Regressionsanalysen die Tumorumfänge als unabhängige Vorhersagewerte identifizieren, um ein BCR nach RP bei Patienten mit vorteilhaften pathologischen Eigenschaften (Gleason 3+3, \leq pT2, pN0/Nx) zu prognostizieren. Patienten mit einem erhöhten Tumolvolumen (0,5-2,49ml) waren 8,8 mal häufiger von einem BCR betroffen als Patienten mit einem Tumolvolumen $<0,5$ ml (95% CI: 1,2-65,9; P=0,04).

Schließlich verzeichnete die Kaplan-Meier Analyse eine höhere Rate an BCR-freiem Überleben bei iPCa-Patienten mit niedrigem Tumolvolumen im Gegensatz zu iPCa-Patienten mit einem höheren Tumolvolumen ($<0,5$ ml vs. 0,5-2,49ml) (log-rank p=0,009).

Literatur mit dem Fokus auf BCR nach RP bei iPCa-Patienten ist bislang sehr limitiert und die vorhandenen Beiträge liefern kontroverse Ergebnisse. Capitanio et al. berufen sich bei ihrer Studie beispielsweise auf ein Kollektiv von 69 iPCa-Patienten, bei denen es nach einer RP bei einem Follow-up von 10 Jahren zu keinem BCR gekommen war (Capitanio et al., 2008). Zu ähnlichen Resultaten kommen auch Hashimoto et al., die in einem 5-jährigen Follow-Up von 14 iPCa-Patienten nach RP keinen Fall von BCR verzeichnen konnten (Hashimoto et al., 2012). Eine weitere Studie von australischen Ärzten um Dr. Francis Ting erzielte vergleichbare Ergebnisse. Das Forschungsteam untersuchte ein BCR (definiert als ein PSA-Wert $\geq 0,1$ ng/ml) nach RP anhand des Tumorumfanges mit dem Ziel Wolters et al. und unsere Hypothese zu reevaluieren. Untersucht wurde ein Kollektiv aus 175 Patienten mit einem organbegrenzten Prostatakarzinom, mit einem Gleason-Score von 6 und einem Tumolvolumen von $\leq 2,49$ ml, das nach ihren Tumorumfängen $<0,5$ versus 0,5-2,5ml eingeteilt und verglichen wurde. Nach Auswertung ihrer Daten konnte keine höhere BCR-Rate bei Patienten mit einem höheren versus einem niedrigeren Tumolvolumen nachgewiesen werden. Überhaupt konnte - trotz strengerer Definition des BCR im Vergleich zu unserer Studie ($\geq 0,1$ vs. $\geq 0,2$ ng/ml) - bei keinem der beiden Patientenkollektive ein BCR festgestellt werden. Gleichwohl zeigte sich, dass sich unter den Tumoren mit größeren Volumina häufiger Tumore mit fortgeschrittenen pathologischen Stadien fanden (pT2c: 83,7% vs. 62,1%, P=0,001). Umgekehrt fanden sich bei den Tumoren mit niedrigem Volumen häufiger pT2a Tumore (25,3% vs. 10%, P=0,01) (Ting et al., 2015).

Eine groß angelegte Studie zu dem Thema von Sengupta et al. kam hingegen zu anderen Ergebnissen. Von einem großen Patientenkollektiv mit 6.496 Patienten nach RP, wurden 354 als Patienten mit iPCa definiert (\leq pT2/N0, präoperativer PSA-Wert < 10 ng/ml, Gleason-Score ≤ 6 , Tumolvolumen $< 0,5$ ml) und unter anderem bezüglich eines biochemisch progressfreien Überlebens untersucht. Der biochemische Progress wurde als ein PSA-Wert $> 0,4$ ng/ml definiert. Ihren Berechnungen zufolge lag die 10-Jahres biochemisch progressfreie Überlebensrate bei lediglich 87% und unterschied sich nur geringfügig von der Vergleichsgruppe mit einem signifikanten Prostatakarzinom (n=6142) mit einer Rate von 85% (Sengupta et al., 2008). Eine weitere Studie, welche die Problematik hinsichtlich einer Anhebung der Volumengrenze für iPCa wie von Wolters et al. vorgeschlagen veranschaulicht, wurde durch Dong Hoon Lee und sein Team verfasst. In ihrer retrospektiven Studie an 331 radikal prostatektomierten Patienten mit organbegrenztem Prostatakarzinom, präoperativem GS = 6, PSA < 10 ng/ml und TV $< 1,3$ ml wurde der GS postoperativ erneut beurteilt und die Patienten wurden auf ein BCR untersucht. Die Patienten wurden hierbei in zwei Gruppen eingeteilt, nach einem TV $< 0,5$ ml, (n=195) vs. 0,5-1,3ml (n=136). Hier zeigte sich ein GS von 7 bei 13,8% und ein GS von 8-10 bei 1,0% der Patienten mit einem niedrigen TV vs. 36,0% und 2,2% bei der Vergleichsgruppe. Insgesamt musste bei 24,5% der Patienten der Gleason-Grade (GG) auf 4/5 nachkorrigiert werden, wobei die Gruppe mit

dem erhöhten Tumolvolumen deutlich mehr betroffen war. Des Weiteren konnte bei insgesamt 7,3% der Patienten ein BCR verzeichnet werden. Hier gab es zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Das Risiko eines BCR in der Gruppe mit erhöhtem Tumolvolumen stieg jedoch signifikant mit der Präsenz von einem GS von 4/5 (Lee et al., 2014).

Die Studien von Ting und insbesondere die von Capitanio und Hashimoto et al. sind mit einer vergleichsweise geringen Fallzahl durchgeführt worden. Dies könnte eine Erklärung für die positiven Ergebnisse sein.

In der zuletzt vorgestellten Studie (Lee et al., 2014) wird neben der Definition auch die Problematik in der Identifikation eines iPCa deutlich (Chun et al., 2008). Diese gestaltet sich nicht immer als so einfach. Fehlbewertungen in der diagnostischen Prostatabiopsie sind verbreitet (Bostwick, 1994). Freedland et al. erzielten in ihrer Studie mit 1113 Patienten lediglich bei 62% ein übereinstimmendes Ergebnis zwischen Stanzbiopsie und postoperativer pathologischer Begutachtung. Bei 27% der Proben lag der GS oberhalb, bei 11% unterhalb des präoperativen Ergebnis (Freedland et al., 2007). So können sich beispielweise Tumore mit einem $GS \geq 7$ unter einem vermeintlichen GS 6 Karzinom verbergen. Auch Shaw et al. machen in ihrer Studie auf die Problematik der Identifikation des iPCa aufmerksam. Bei 415 an Prostatakrebs erkrankten Patienten mit einem diagnostizierten GS von 6 konnten postoperativ bei 32,0% der Proben nicht organbegrenzte Tumore und bei 50,2% ein GS-Upgrade ≥ 7 beobachtet werden (Shaw et al., 2014).

Insgesamt bestärken unsere Ergebnisse, dass ein BCR nach RP auch bei vermeintlichen iPCAs möglich ist. Die aktuellen Kriterien, die iPCa definieren sollen, sind unserer Ansicht nach zu hinterfragen, wenn selbst Patienten mit klinischem Mittel- und Hochrisikoprofil in dieser Definition vorkommen. Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint es zweifelhaft, die Volumengrenze der iPCa-Definition noch weiter anzuheben. Dies würde das BCR-Risiko nach RP bei iPCa nochmals erhöhen und Patienten wären vor krebsspezifischem Tod nicht gefeit.

Nichtsdestotrotz hat unsere Studie trotz des Umfangs Limitierungen. Erstens können retrospektive Studien im Allgemeinen keine einer prospektiven Studie entsprechende Datenqualität vorweisen. Zweitens könnten Veränderungen des Gleason Grade Systems durch die „International Society of Urological Pathology“ 2005 (Epstein et al., 2005) die beobachtete iPCa-Rate beeinflusst haben. Unser Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Eppendorf hat bekanntlich diese Änderungen nicht übernommen. Der Gleason Grade hat sich demnach über die Jahre in unserem Institut nicht verändert, sodass es auch innerhalb unseres Patientenkollektivs zu keiner Veränderung des Gleason-Grade gekommen ist, die das Ergebnis unserer Studie hätte verfälschen können. Dies erschwert jedoch die internationale Vergleichbarkeit vor dem Hintergrund, dass in unserem Kollektiv möglicherweise Patienten mit einem Gleason-Score von 6 berücksichtigt worden sein könnten, die nach ISUP 2005 als Gleason-Score 7 klassifiziert worden wären. Dies könnte eine Erklärung für die erhöhte BCR-Rate im Vergleich zu anderen Studien sein (Ting et al. 2015). Abschließend ist festzuhalten, dass das BCR einen weichen onkologischen Endpunkt und kein Surrogat für Krebsanstieg oder krebsspezifisches Sterben darstellt. Dennoch stellt ein PSA-Anstieg nach einer RP sehr wahrscheinlich das erste Anzeichen für ein Voranschreiten des Krebses dar (Bianco et al., 2005, Ploussard et al., 2013). Das Auftreten von Fernmetastasen und krebsspezifischer Tod ist deutlich häufiger mit einem steigenden PSA nach RP assoziiert (Bianco et al., 2005, Pound et al., 1999). Eine folglich niedrigere BCR-freie Zeit bei einem erhöhten Tumolvolumen (0,5-2,49ml) ist besorgniserregend.

5. Schlussfolgerung

Eine zuverlässige Definition des iPCas zur Differenzierung von der klinisch signifikanten Form ist aufgrund der daraus resultierenden unterschiedlichen Therapieoptionen von großer Bedeutung. Die Inzidenz dieser als indolent anzusehenden Karzinomform ist weit verbreitet. Es wäre demnach sehr wünschenswert, diesen zahlreichen Patienten die AS als Behandlungsstrategie anbieten zu können. Die Patienten wären so vor potentiellen Nebenwirkungen einer definitiven Therapie geschützt und würden von einer besseren Lebensqualität profitieren. Der behandelnde Arzt muss sich jedoch sicher sein, dass die als nicht-signifikant eingestuftes Prostatakarzinome auch wirklich so unbedeutend sind, dass diese zurückhaltende Therapieform dem Patienten gerecht wird.

IPCa-Patienten sind jedoch bei den gegenwärtig verbreiteten Kriterien mit vermeintlich günstigsten pathologischen Eigenschaften nicht vor einem BCR nach RP gefeit. Dieses BCR-Risiko steigt zudem mit steigendem Tumolvolumen (0,5-2,49ml).

Insgesamt ist die iPCa Definition als suboptimal zu bezeichnen. Eine Studie um Jeldres et al. konnte das Auftreten ungünstiger Prostatakarzinome (Gleason 7–10 oder nicht-organbegrenzter Tumor) an einem europäischen Patientenkollektiv nachweisen, die präoperativ die Epstein'schen iPCa Kriterien erfüllten. Von 366 Patienten hatten 24% einen GS von 7-10 und davon 34% einen nicht-organbegrenzten Tumor (Jeldres et al., 2008).

Wir scheinen noch fern von einer zuverlässigen Definition eines iPCa zu sein. Die gegenwärtig vorgelegten diesbezüglichen Studien liefern kontroverse Ergebnisse, so dass auf dem Gebiet weiterhin groß angelegte Studien nötig sind, um geeignete Kriterien zu finden. Neben einer qualifizierten Definition ist auch eine zuverlässige histologische und klinische Identifizierung eines iPCas entscheidend. Nur durch eine sichere Diagnostik kann ein Tumor korrekt eingestuft werden und eine prognostische Einschätzung seiner Aggressivität geliefert werden. Zur Verbesserung der Identifikation eines iPCa sind weitere Forschungsansätze u.a. im Bereich der Molekularbiologie, in der Entwicklung von Biomarkern erforderlich (Merzt and Bubendorf, 2012).

Ein Anstieg der Tumorumfangsgrenze kann unseren Daten zufolge schlussendlich nicht empfohlen werden. Unsere Erkenntnisse sollten von Klinikern bei ihrer Therapieentscheidung mit einbezogen werden. Nur mit einer zuverlässigen Definition und Identifikation des iPCa können sich Ärzte mit ausreichender Sicherheit auf das Konzept des iPCa berufen und ihre Patienten ruhigen Gewissens entsprechend behandeln.

6. Literaturverzeichnis

- BIANCO, F. J., JR., SCARDINO, P. T. & EASTHAM, J. A. 2005. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology*, 66, 83-94.
- BITZER, E., GROBE, T., NEUSSER, S., LORENZ, C. & SCHWARZ, F. 2012. *Barmer GEK Report Krankenhaus 2012 - Schwerpunktthema: Die akut-stationäre Versorgung des Prostatakarzinoms*, Siegburg, Barmer GEK.
- BONKHOFF, H. 2007. Prätherapeutische Risikoabschätzung beim Prostatakarzinom, wann kontrollieren, wann therapieren? In: *Uro-News: aktuelle Praxisinformationen*. Springer Medizin, München, 12/2007, S. 46-52.
- BOSTWICK, D. G. 1994. Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Pathol*, 18, 796-803.
- CARVALHAL, G. F., HUMPHREY, P. A., THORSON, P., YAN, Y., RAMOS, C. G. & CATALONA, W. J. 2000. Visual estimate of the percentage of carcinoma is an independent predictor of prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy. *Cancer*, 89, 1308-14.
- CHUN, F. K., HAESE, A., AHYAI, S. A., WALZ, J., SUARDI, N., CAPITANIO, U., GRAEFEN, M., ERBERSDOBLER, A., HULAND, H. & KARAKIEWICZ, P. I. 2008. Critical assessment of tools to predict clinically insignificant prostate cancer at radical prostatectomy in contemporary men. *Cancer*, 113, 701-9.
- D'AMICO, A. V., WHITTINGTON, R., MALKOWICZ, S. B., SCHULTZ, D., BLANK, K., BRODERICK, G. A., TOMASZEWSKI, J. E., RENSCHAW, A. A., KAPLAN, I., BEARD, C. J. & WEIN, A. 1998. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*, 280, 969-74.
- DESTATIS 2015. Krebs war 2013 die zweithäufigste Todesursache, Pressemitteilung vom 2. Februar 2015 - 34/15, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden.
- EPSTEIN, J. I., ALLSBROOK, W. C., JR., AMIN, M. B. & EGEVAD, L. L. 2005. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 29, 1228-42.
- EPSTEIN, J. I., WALSH, P. C., CARMICHAEL, M. & BRENDLER, C. B. 1994. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *Jama*, 271, 368-74.
- FREEDLAND, S. J., KANE, C. J., AMLING, C. L., ARONSON, W. J., TERRIS, M. K. & PRESTI, J. C., JR. 2007. Upgrading and downgrading of prostate needle biopsy specimens: risk factors and clinical implications. *Urology*, 69, 495-9.
- GLEASON, D. F. 1977. The Veteran's Administration Cooperative Urologic Research Group: histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In Tannenbaum, M. *Urologic Pathology: The Prostate*. Philadelphia: Lea and Febiger. pp. 171-198.
- GRAEFEN, M. 2014. Prostatakarzinom. In: HAUTMANN, R. & GSCHWEND, J. E. (eds.) *Urologie*. 5 ed. Berlin Heidelberg: Springer.
- HAAS, G. P., DELONGCHAMPS, N., BRAWLEY, O. W., WANG, C. Y. & DE LA ROZA, G. 2008. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*, 15, 3866-71.
- HASHIMOTO, Y., OKAMOTO, A., IMAI, A., YONEYAMA, T., HATAKEYAMA, S., YONEYAMA, T., KOIE, T., KAMINURA, N. & OHYAMA, C. 2012. Biochemical outcome of small-volume or insignificant prostate cancer treated with radical prostatectomy in Japanese population. *Int J Clin Oncol*, 17, 119-23.
- HEFERMEHL, L., ELKE, B. & SULSER, T. 2010. Das Prostatakarzinom. *Praxis* 2010, 99(3):149-58.
- HEIDENREICH, A., BASTIAN, P. J., BELLMUNT, J., BOLLA, M., JONIAU, S., VAN DER KWAST, T., MASON, M., MATVEEV, V., WIEGEL, T., ZATTONI, F. & MOTTET, N. 2014. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*, 65, 124-37.

- JELDRES, C., SUARDI, N., WALZ, J., HUTTERER, G. C., AHYAI, S., LATTOUF, J. B., HAESE, A., GRAEFEN, M., ERBERSDOBLER, A., HEINZER, H., HULAND, H. & KARAKIEWICZ, P. I. 2008. Validation of the contemporary epstein criteria for insignificant prostate cancer in European men. *Eur Urol*, 54, 1306-13.
- KAATSCH, P., SPIX, C., KATALINIC, A., HENTSCHEL, S., LUTTMANN, S., STEGMAIER, C., CASPRITZ, S., CHRIST, M., ERNST, A., FOLKERTS, J., HANSMANN, J., KLEIN, S., KRANZHÖFER, K., KUNZ, B., MANEGOLD, K., PENZKOFER, A., TREML, K., WEG-REMERS, S., WITTENBERG, K., BARAS, N., BARNES, B., BERTZ, J., BUTTMANN-SCHWEIGER, N., DAHM, S., FIEBIG, J., FRANKE, M., HABERLAND, J., KRAYWINKEL, K., WIENECKE, A. & WOLF, U. 2015. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). . Berlin.
- KLOTZ, L. & EMBERTON, M. 2014. Management of low risk prostate cancer-active surveillance and focal therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 11, 324-34.
- LEE, D. H., KOO, K. C., LEE, S. H., RHA, K. H., CHOI, Y. D., HONG, S. J. & CHUNG, B. H. 2014. Analysis of different tumor volume thresholds of insignificant prostate cancer and their implications for active surveillance patient selection and monitoring. *Prostate Int*, 2, 76-81.
- LELLIG, K., BEYER, B., GRAEFEN, M., ZAAK, D. & STIEF, C. 2014. [Active surveillance of low risk prostate cancer]. *Urologe A*, 53, 1031-9.
- MERZT, K. D. & BUBENDORF, L. 2012. Prognoseabschätzung beim Prostatakarzinom, Morphologie und Molekularpathologie. In: Schweizer Zeitschrift für Onkologie, im Focus: Prostatakarzinom. Rosenfluh Publikationen AG, 03/2012, S. 12-20.
- PLOUSSARD, G., EPSTEIN, J. I., MONTIRONI, R., CARROLL, P. R., WIRTH, M., GRIMM, M. O., BJARTELL, A. S., MONTORSI, F., FREEDLAND, S. J., ERBERSDOBLER, A. & VAN DER KWAST, T. H. 2011. The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *Eur Urol*, 60, 291-303.
- PLOUSSARD, G., STAERMAN, F., PIERREVELCIN, J., SAAD, R., BEAUVAL, J. B., ROUPRET, M., AUDENET, F., PEYROMAURE, M., DELONGCHAMPS, N. B., VINCENDEAU, S., FARDOUN, T., RIGAUD, J., VILLERS, A., BASTIDE, C., SOULIE, M. & SALOMON, L. 2013. Predictive factors of oncologic outcomes in patients who do not achieve undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol*, 190, 1750-6.
- POLASCIK, T. J., OESTERLING, J. E. & PARTIN, A. W. 1999. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. *J Urol*, 162, 293-306.
- POUND, C. R., PARTIN, A. W., EISENBERGER, M. A., CHAN, D. W., PEARSON, J. D. & WALSH, P. C. 1999. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama*, 281, 1591-7.
- SCHWEYER, S. & STRÖBEL, P. 2014. Prostatakarzinom. In: KIRCHNER, T., MÜLLER-HERMELINK, H. K. & ROESSNER, A. (eds.) *Kurzlehrbuch Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie/ Grundmann*. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- SENGUPTA, S., BLUTE, M. L., BAGNIEWSKI, S. M., INMAN, B., LEIBOVICH, B. C., SLEZAK, J. M., MYERS, R. P. & ZINCKE, H. 2008. After radical retropubic prostatectomy 'insignificant' prostate cancer has a risk of progression similar to low-risk 'significant' cancer. *BJU Int*, 101, 170-4.
- SHAW, G. L., THOMAS, B. C., DAWSON, S. N., SRIVASTAVA, G., VOWLER, S. L., GNANAPRAGASAM, V. J., SHAH, N. C., WARREN, A. Y. & NEAL, D. E. 2014. Identification of pathologically insignificant prostate cancer is not accurate in unscreened men. *Br J Cancer*, 110, 2405-11.
- STEWART, B. & WILD, C. 2014. World Cancer Report 2014. Edited by WHO. Lyon, S. 916.
- TING, F., VAN LEEUWEN, P. J., DELPRADO, W., HAYNES, A. M., BRENNER, P. & STRICKER, P. D. 2015. Tumor volume in insignificant prostate cancer: Increasing the threshold is a safe approach to reduce over-treatment. *Prostate*, 75, 1768-73.
- VAN DER KWAST, T. H. 2012. The trade-off between sensitivity and specificity of clinical protocols for identification of insignificant prostate cancer. *Eur Urol*, 62, 469-71.

- WEIßBACH, L., FORNARA, P., HEIDENREICH, A., RÜBBEN, H., WAGNER, S., WERNET, N. & WIEGEL, T. 2011. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Version 1.03, S. 58-61. Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
- WIRTH, M., WEIßBACH, L., ACKERMANN, R., ALBERTI, W., ALBRECHT, C., GÖCKEL-BEINING, B., FRÖHNER, M., HINKELBEIN, W., MILLER, K., RÜBBEN, H., STÖCKLE, M., WENZ, F., WIEGEL, T., WOLFF, J., WÖRMANN, B. & ... 2014. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.1, AWMF Registriernummer: 034/022OL. Leitlinienprogramm Onkologie,, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- WOLTERS, T., ROOBOL, M. J., VAN LEEUWEN, P. J., VAN DEN BERGH, R. C., HOEDEMAEKER, R. F., VAN LEENDERS, G. J., SCHRODER, F. H. & VAN DER KWAST, T. H. 2011. A critical analysis of the tumor volume threshold for clinically insignificant prostate cancer using a data set of a randomized screening trial. *J Urol*, 185, 121-5.

III. Kurzfassung

Das Prostatakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor des Mannes. Die Neuerkrankungsrate allein in Deutschland lag im Jahre 2012 bei ca. 63.700 Männern. Neben der hohen Inzidenz ist, u.a. dank der Einführung des PSA-Tests, die Sterblichkeit zurückgegangen. Es werden immer mehr kleine Karzinome diagnostiziert, die sich in einem organbegrenzten Stadium befinden und eine kurative Behandlung des Patienten erlauben. Hier muss unterschieden werden zwischen einem klinisch manifesten, signifikanten Karzinom, das einer aktiven Therapie bedarf und einem unbedeutenden, nichtsignifikanten Karzinom, bei dem ein aktives Überwachen als Behandlungsstrategie eine Option darstellt. Eine verlässliche Identifizierung dieser nichtsignifikanten Karzinome ist nötig, um Patienten vor einer belastenden „Übertherapie“ zu schützen.

Zu den allgemein geltenden Kriterien des nichtsignifikanten Prostatakarzinoms (iPCa) zählen ein Tumolvolumen von ≤ 5 ml, ein Gleason-Score von ($\leq 3+3$) und ein organbegrenzter Tumor. Das ursprünglich von Stamey et al. determinierte Tumolvolumen von ≤ 5 ml wurde von Wolters et al. in ihrer 2011 erschienenen Publikation in Frage gestellt und eine Anhebung der Tumorumfanggrenze auf $< 2,5$ ml vorgeschlagen. Unsere Befürchtung ist, dass eine Anhebung der Tumorumfanggrenze mit einem steigenden Risiko eines biochemischen Rezidivs bei Patienten nach radikaler Prostatektomie einhergeht.

Um unserer Hypothese nachzugehen, stützten wir uns auf Patientendaten aus der Martiniklinik-internen Datenbank. Es wurde ein Kollektiv aus 1.829 an Prostatakarzinom erkrankten Patienten untersucht, das sich zwischen 1992 und 2008 einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatte. Es wurde das postoperative Auftreten eines biochemischen Rezidivs (BCR) bei Patienten mit günstigen pathologischen Tumorcharakteristika (pT2, pN0/Nx, Gleason 3+3) untersucht sowie das BCR-freie Überleben bei iPCa-Patienten, die gemäß zwei unterschiedlicher Definitionen stratifiziert wurden: pT2, pN0/Nx, Gleason 3+3 und einem Tumolvolumen von $< 0,5$ versus 0,5-2,49ml.

Von den 1.829 registrierten Patienten hatten 7,7% der Patienten einen iPCa mit einem niedrigen Tumolvolumen von $< 0,5$ ml und 16,9% der Patienten einen iPCa mit einem erhöhten Volumen von 0,5-2,49ml. In beiden Vergleichsgruppen konnten erhöhte PSA-Werte (> 10 ng/ml) verzeichnet werden. Im Vergleich zu den Patienten mit geringem Tumolvolumen, waren Patienten mit einem höheren Tumolvolumen einem höheren BCR-Risiko ausgesetzt. Zudem konnte eine höhere Rate an BCR-freiem Überleben bei den Patienten mit einem niedrigeren Tumolvolumen als bei der Vergleichsgruppe verzeichnet werden. Die 10 Jahre krebsspezifische Todesrate lag bei 0 versus 2 Patienten mit niedrigem versus erhöhtem Tumolvolumen.

Unsere Studie bestärkt, dass ein BCR nach radikaler Prostatektomie auch bei vermeintlich nichtsignifikanten Prostatakarzinomen möglich ist. Dieses Risiko steigt durch ein Anheben der Tumorumfanggrenze, sodass diese Volumenerweiterung unseren Daten zufolge nicht empfohlen werden kann. Die gegenwärtig weltweit vorliegenden Studien zu diesem Thema liefern kontroverse Ergebnisse. Die Definition des iPCa scheint insgesamt noch suboptimal zu sein, sodass weitere umfangreiche Studien benötigt werden, um das iPCa zuverlässig zu definieren und zu identifizieren. Nur so kann Patienten eine dem jeweiligen Karzinomtypus optimal angepasste Behandlung angeboten werden.

IV. Abstract

Prostate cancer is the most common cancer among men and the incidence of the disease varies throughout the world. In Germany the incidence in 2012 was 63.710 men. However, despite the high number of new cases each year, mortality has been decreasing due to early detection and advanced treatment. Today, thanks to these measures, a high percentage of men diagnosed with prostate cancer have clinically localized disease at the time of diagnosis. In order to individualize therapy and avoid overtreatment, it is necessary to differentiate between clinically significant disease and insignificant, indolent prostate cancer. While significant prostate cancer requires active treatment, active surveillance may be sufficient in the case of insignificant prostate cancer– defined as a disease of insufficient virulence to threaten life.

The definition of insignificant prostate cancer (iPCa) includes a tumor volume under 0,5ml, an organ-confined tumor and a favorable gleason-score ($\leq 3+3$). This current concept of iPCa was recently questioned by Wolters et al., who suggested a tumor volume threshold up to 2,49ml, when defining iPCa. We hypothesize that an increased tumor volume threshold will increase the risk of biochemical recurrence within iPCa patients treated with radical prostatectomy.

For our study we relied on the institutional database of Martini-Clinic Prostate Cancer Center in Hamburg, Germany. Included in the study were 1829 patients with prostate cancer who underwent radical prostatectomy between 1992 and 2008. We analyzed data predicting biochemical recurrence after surgery within patients harboring favorable pathologic characteristics: pT2, pN0/Nx, Gleason 3+3. Furthermore, biochemical recurrence-free survival was examined within iPCa with the aforementioned pathologic characteristics stratified according to a tumor volume of either $<0,5$ or $0,5-2,49$ ml.

From 1829 registered patients 7,7% and 16,9% harbored an iPCa with either $<0,5$ or $0,5-2,49$ ml, respectively. In both subgroups an elevated serum PSA level (> 10 ng/ml) could be observed. We found that patients with increased tumor volume ($0,5-2,49$ ml) were more likely to experience biochemical recurrence and less likely to experience biochemical recurrence-free survival. Additionally prostate-cancer specific death was only recorded in the group with increased tumor volume.

Our study could demonstrate that iPCa patients are not devoid of biochemical recurrence after radical prostatectomy. Increasing tumor volume threshold would further increase this risk. We conclude that the current concept of insignificant prostate cancer is suboptimal. A more liberal pathological definition, as proposed by Wolters et. al., for defining insignificant prostate cancer can therefore not be recommended. More extensive worldwide studies are needed to determine a reliable definition of insignificant prostate cancer and allow an optimal adjusted therapy of patients.

V. Erklärung des Eigenanteils

Unter wissenschaftlicher Leitung von Prof. Dr. med. Schlomm erfolgte die Planung und Themendefinierung der Studie durch Jonas Schiffmann und Judith Connan.

Datenerhebung: Jonas Schiffmann, Judith Connan, Georg Salomon, Katharina Boehm und Burkhard Beyer.

Literaturrecherche: Jonas Schiffmann und Judith Connan

Zurverfügungstellung der Daten aus dem Institut für Pathologie: Guido Sauter

Datenauswertung: Judith Connan, Jonas Schiffmann, Georg Salomon, Pierre Tennstedt

Statistische Analyse: Pierre Tennstedt

Erstellung des Manuskripts: Jonas Schiffmann und Judith Connan

Kritische Überarbeitung des Manuskripts: Hartwig Huland, Markus Graefen, Thorsten Schlomm, Guido Sauter und Pierre Karakiewicz.

Zusammenfassende Darstellung des Manuskripts: Judith Connan

VI. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Thorsten Schlomm für die konstruktive Zusammenarbeit und für die Ermöglichung dieser Doktorarbeit.

Darüber hinaus danke ich den Mitarbeitern der Martiniklinik und hierbei ganz besonders Dr. rer. Pierre Tennstedt und Dirk Pehrke für ihre wertvolle und zuverlässige Betreuung und Unterstützung.

Bedanken möchte ich mich auch herzlichst bei meinen Eltern Doris und Yves Connan, meinen Schwestern Katrin und Violette, sowie bei meinem Verlobten Alexander Mayer, der mich während des Studiums und der Fertigstellung dieser Arbeit stets bestärkt und unterstützt hat.

VIII. Eidstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt habe oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: