

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Stief

# **Sekundäre Lymphadenektomie beim nodal metastasierten Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie**

DISSERTATION  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Flora Seeliger, geb. Stark

aus

Frankfurt (Oder)

Jahr

2016

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Derya Tilki \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Patrick Bastian \_\_\_\_\_  
Priv. Doz. Dr. med. Clemens Cyran \_\_\_\_\_

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. Dr. med. Philipp Cornelius Mandel \_\_\_\_\_

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 07.07.2016 \_\_\_\_\_

*MEINEM OPA HARRY*

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>IX</b>
<b>Diagrammverzeichnis .....</b>	<b>X</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>XI</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>12</b>
1.1 Das Prostatakarzinom.....	12
1.1.1 Überblick.....	12
1.1.2 Früherkennung und Biopsie.....	13
1.1.3 Tumorausdehnung und Metastasierung .....	16
1.1.4 Stadieneinteilung .....	17
1.1.5 Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms.....	19
1.2 Das Prostatakarzinomrezidiv .....	24
1.2.1 Definition des Tumorrezidivs.....	24
1.2.2 Diagnostik des Tumorrezidivs.....	24
1.2.3 Therapie des Prostatakarzinomrezidivs.....	26
<b>2 Fragestellung.....</b>	<b>33</b>
<b>3 Patientengut und Methoden.....</b>	<b>35</b>
3.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien .....	35
3.2 Operatives Vorgehen und histopathologische Begutachtung .....	36
3.3 Follow-up.....	36
3.4 Methoden .....	38
3.4.1 Datenbankgliederung.....	38
3.4.2 Datenerhebung/Quellen.....	39
3.4.3 Statistische Methoden/Angaben zur Statistik.....	39

<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>40</b>
4.1	Deskriptive Auswertung .....	40
4.2	Kaplan-Meier-Kurven des Tumor-spezifischen-Überlebens .....	62
4.3	Cox-Regressionen .....	67
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>69</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>75</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>78</b>
<b>8</b>	<b>Quellen</b> .....	<b>105</b>
	<b>Danksagung</b> .....	<b>116</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>117</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria, Arterie
ACS	American Cancer Society, Amerikanische Krebsgesellschaft
ADT	Antihormonelle Therapie
BCR	Biochemisches Rezidiv
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BR	Biochemical Response, biochemisches Ansprechen
CR	Clinical Recurrence, klinische Rekurrenz/klinisches Rezidiv
CSM	Cancer Specific Mortality, tumorspezifische Mortalität
CSS	Cancer Specific Survival, tumorspezifisches Überleben/ tumorspezifische Überlebensrate
CT	Computertomografie
cT-Stadium	Klinisches Tumor-Stadium
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRU	Digital rektale Untersuchung
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone

gy	Grey, radiologische Einheit
HDR-Brachytherapie	High-Dose-Rate-Brachytherapie
HIFU	Hochintensiver, fokussierter Ultraschall
IRB	Institutional Review Board
LAMP-IS	LAMP-Informationssystem
LDR-Brachytherapie	Low-Dose-Rate-Brachytherapie
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierungs-Hormon- Releasing-Hormon
LN, LK	Lymph Node, Lymphknoten
LND	Lymph Node Dissection, Lymphadenektomie
MRT	Magnetresonanztomografie
N.	Nervus, Nerv
OP	Operation
PCa	Prostatakarzinom
PET	Positronenemissionstomografie
pLND	Pelvine LND
pN-Status	Pathologisch gesicherter Lymphknoten-Status
pT-Stadium	Pathologisch gesichertes Tumor- Stadium

PSA	Prostata-spezifisches Antigen
R-Status	Resektionsstatus
rLND	Retroperitoneale LND
RP	Radikale Prostatektomie
RPP	Radikale perineale Prostatektomie
RRP	Radikale retropubische Prostatektomie
sLND	Salvage LND, sekundäre LND
TNM	Tumor, Lymphknoten, Metastasen
V.	Vena, Vene
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Übersicht über die präoperativen PSA-Werte vor RP .....	41
Abbildung 2 – Übersicht des histologischen Gradings der Prostatastanzbiopsien .....	41
Abbildung 3 – Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Primärtherapie .....	42
Abbildung 4 – pT-Stadium des Prostatektomiepräparates .....	43
Abbildung 5 – pN-Status zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie .....	44
Abbildung 6 – Resektionsstatus des Prostatektomiepräparates .....	45
Abbildung 7 – Übersicht des histopathologischen Gradings des Prostatektomiepräparates .....	46
Abbildung 8 – Adjuvante antihormonelle Therapie.....	48
Abbildung 9 – Adjuvante Radiotherapie .....	49
Abbildung 10 – Verdächtige Mehrspeicherung im PET/CT .....	50
Abbildung 11 – Alter der Patienten zum Zeitpunkt der sLND .....	51
Abbildung 12 – Ausmaß der sLND .....	52
Abbildung 13 – Postoperativer PSA-Wert nach sLND .....	53
Abbildung 14 – Biochemisches Rezidiv nach sLND.....	55
Abbildung 15 – Adjuvante antihormonelle Therapie im Anschluss an die sLND.....	56
Abbildung 16 – Aktueller PSA-Wert .....	57
Abbildung 17 – Klinische Rekurrenz .....	58
Abbildung 18 – Art der aufgetretenen Komplikation.....	60
Abbildung 19 – Verdächtige Mehrspeicherung im PET/CT nach sLND .....	61

## Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: BCR nach sLND bei Patienten mit kompletter BR (n = 13) .....	54
Diagramm 2: Klinische Rezidiv (CR), aufgeteilt in Patientensubgruppen mit und ohne komplette BR nach sLND (Logrank-Test: p = 0,02) ...	59
Diagramm 3: Tumorspezifisches Überleben (CSS) aller Patienten (n = 58) .....	62
Diagramm 4: Einteilung der Patienten nach extralymphatischen Läsionen in der PET/CT vor sLND (Logrank-Test: p < 0.01) .....	63
Diagramm 5: Einteilung der Patienten nach PSA-Wert bei sLND (Logrank-Test: p = 0,05) .....	64
Diagramm 6: CSS der Patienten, aufgeteilt nach histologischem Lymphknotenstatus der sLND (Logrank-Test: p = 0,88) .....	65
Diagramm 7: CSS der Patienten, aufgeteilt nach Anzahl der positiven Lymphknoten der sLND (Logrank-Test: p = 0,07) .....	66
Diagramm 8: CSS der Patienten, aufgeteilt in BR und keine BR nach sLND (Logrank-Test: p = 0,68) .....	67

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – TNM-Klassifikation von malignen Tumoren der Prostata .....	17
Tabelle 2 – PSA-Wert präoperativ.....	40
Tabelle 3 – Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Primärtherapie .....	42
Tabelle 4 – Anzahl der entfernten Lymphknoten (n = 41) .....	47
Tabelle 5 – Anzahl der positiven Lymphknoten (n = 41) .....	47
Tabelle 6 – PSA-Wert präoperativ.....	50
Tabelle 7 – Alter der Patienten zum Zeitpunkt der sLND (n = 58).....	51
Tabelle 8 – Zeit bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach sLND (n = 41) .....	55
Tabelle 9 – Zusammenfassung der Patientencharakteristika von 58 Patienten, die eine sLND aufgrund eines BCR und positiver PET/CT nach RP erhielten .....	78
Tabelle 10 - Histopathologische Ergebnisse und Follow-up Parameter von Patienten die eine sLND erhielten .....	80
Tabelle 11 - Ergebnisse der binär logistischen- und Cox-Regressionen, die den Einfluss von BR und CR zeigen. ....	81

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Prostatakarzinom

### 1.1.1 Überblick

#### EPIDEMIOLOGIE

Das Adenokarzinom der Prostata (PCa) ist eine maligne Entartung, die von den Epithelzellen der Prostata Drüsen ausgeht. Nach wie vor ist das PCa, abgesehen vom Basaliom, die häufigste Tumorerkrankung und nach dem Bronchialkarzinom und dem kolorektalen Karzinom die dritthäufigste Krebstodesursache bei Männern in Deutschland.<sup>1, 2</sup> Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland lag im Jahr 2008 bei 63.440, wobei 12.134 Männer am PCa verstarben.<sup>3</sup> Das PCa ist eine Erkrankung des hohen Alters, so liegt das Manifestationsalter im Durchschnitt bei 71 Jahren<sup>4</sup>, und tritt vor dem 50. Lebensjahr kaum auf. Beispielsweise liegt das Risiko eines 40-jährigen Mannes in den folgenden zehn Jahren zu erkranken, bei 0,1 %, das eines 70-jährigen hingegen bei 6,6 %.<sup>3</sup> Trotz des hohen mittleren Erkrankungsalters hat die Bedeutung des PCa in den letzten Jahren, allein schon durch die stetig steigende Lebenserwartung, in den Industrienationen zugenommen. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate hat sich erheblich verbessert und liegt mittlerweile bei 92 %, was unter anderem auf eine Vorverlagerung der Diagnose zurückgeführt werden kann.<sup>3</sup> In den letzten Jahren zeigt sich ein stetiger Anstieg der Neuerkrankungen, während die Mortalität sinkt, was beides auf verbesserte Früherkennungsmaßnahmen und optimierte Therapieverfahren zurückzuführen ist.<sup>5, 6</sup>

## RISIKOFAKTOREN

Zu den anerkannten Risikofaktoren für die Tumorentität des PCa zählen das Alter und eine positive Familienanamnese.<sup>7, 8</sup> Autopsiestudien belegen das fortschreitende Alter als einen Hauptrisikofaktor: etwa 30 % der Männer in der 4. Dekade, 50 % in der 6. Dekade und über 75 % der Männer älter als 85 Jahre weisen mikroskopische neoplastische Läsionen der Prostata auf.<sup>9</sup>

Auch eine positive Familienanamnese konnte als Risikofaktor durch Fall-Kontroll- und Kohorten-Studien sowie Metaanalysen hinreichend belegt werden.<sup>8, 10, 11</sup> Das Erkrankungsrisiko steigt mit der Anzahl der erkrankten Familienmitglieder und dem Grad der Verwandtschaft und ist umgekehrt proportional zu dem Erkrankungsalter der Verwandten.<sup>12</sup>

Ferner konnte der Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von entzündlichen Prozessen, wie etwa dem Krankheitsbild der Prostatitis, sowie sexuell übertragbaren Erkrankungen und der Entwicklung eines PCa durch Metaanalysen von Kohorten-Studien statistisch signifikant belegt werden.<sup>13, 14</sup>

Weder das Vorhandensein von lokal entzündlichen Prozessen noch ernährungsbedingte und sozioökonomische Faktoren werden in der aktuellen S3-Leitliniengruppe der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) als überzeugend oder klinisch relevant genug eingestuft, um daraus eine Empfehlung ableiten zu können.<sup>15</sup>

### **1.1.2 Früherkennung und Biopsie**

#### SYMPTOME

Das PCa führt in den frühen Tumorstadien fast nie zu Beschwerden und kann lange unentdeckt bleiben.<sup>2</sup> Erst in späteren Stadien kann es zu Symptomen wie Miktionsstörungen, Nykturie und Restharnbildung kommen. Ist der Tumor erst einmal metastasiert, kann das Auftreten von B-Symptomatik, pathologischen Frakturen bei ossärer Metastasierung oder Lymphödemen in Beinen oder Hodensack bei lymphogener Metastasierung Hinweis auf das Vorliegen eines PCa geben. Daher spielt die Früherkennung für diese Tumorentität eine besonders große Rolle.<sup>16, 17</sup>

## PROSTATASPEZIFISCHES ANTIGEN

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist eine Serinprotease, die von den organspezifischen Epithelzellen der Prostata gebildet wird. Eine Erhöhung des PSA-Wertes kann Hinweis auf das Vorliegen eines PCa geben, tritt jedoch auch bei benignen Erkrankungen wie der akuten Prostatitis und der benignen Prostatahyperplasie (BPH) oder durch iatrogene Manipulation auf.<sup>18, 19, 20</sup> PSA-Erhöhungen können auf Erkrankungen der Prostata hinweisen, sind aber nicht spezifisch für ein PCa.

Derzeit wird die Diagnose des PCa durch die histopathologische Klassifikation von Prostatastanzbiopsien gesichert. Die Indikation zur Prostatastanzbiopsie wird durch einen erhöhten ( $\geq 4$  ng/ml)<sup>21</sup> PSA-Wert oder einen auffälligen Tastbefund bei der digitalen rektalen Untersuchung (DRU) gestellt.<sup>22</sup>

Aussagekräftiger als der absolute PSA-Wert sind Geschwindigkeit und Größe der Veränderung des PSA-Werts, die „PSA-Velocity“. Dieser Wert setzt serielle PSA-Bestimmungen voraus, ein Anstieg von  $> 0,75$  ng/ml pro Jahr im PSA-Bereich von 4–10 ng/ml spricht für eine hohe PCa-Wahrscheinlichkeit.<sup>2</sup> Auch der Quotient aus freiem PSA und Gesamt-PSA ist ein aussagekräftigerer Parameter als der absolute PSA-Wert. Je niedriger dieser ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines PCa.<sup>23</sup>

Da der PSA-Wert mit fortschreitendem Alter durch Zunahme des Prostatavolumens steigt und somit auch die Prävalenz der BPH<sup>24, 25</sup>, wurden folgende altersspezifische Referenzwerte festgelegt<sup>26</sup>:

- 40 bis 49 Jahre – 0 bis 2,5 ng/ml
- 50 bis 59 Jahre – 0 bis 3,5 ng/ml
- 60 bis 69 Jahre – 0 bis 4,5 ng/ml
- 70 bis 79 Jahre – 0 bis 6,5 ng/ml

Obwohl der PSA-Wert mangelnde Tumorspezifität aufweist und weit davon entfernt ist ein idealer Tumormarker zu sein<sup>27</sup>, stellt er den am häufigsten gebrauchten Marker für Diagnosefindung und Verlaufskontrolle dar, da er im Vergleich zur DRU den höheren prädiktiven Wert für ein PCa bietet.<sup>21</sup> Dieser liegt bei PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/ml bei etwa 25 %<sup>21</sup>, er steigt bei

PSA-Werten über 10 ng/ml auf 42–64 %.<sup>21, 28</sup> Laut des „Prostate Cancer Prevention Trial“, einer Studie, in der Männer mit normalen PSA-Werten einer Prostatastanzbiopsie unterzogen wurden, liegt der negative prädiktive Wert bei 85 % bei PSA-Werten  $\leq 4,0$  ng/ml.<sup>29</sup>

### STANZBIOPSIE DER PROSTATATA

Für das Grading des PCa hat sich weltweit das Gleason-Grading (Gleason-Score) entsprechend der Konsensuskonferenz der WHO von 2002 etabliert.<sup>30</sup> Bei der Beurteilung der Histopathologie der Stanzzyylinder, die durch transrektal-sonografisch gesteuerte Prostatastanzbiopsie gewonnen werden, steht die Morphologie der Prostatadrüsen im Vordergrund. Dabei wird die Drüsenarchitektur beurteilt und einem Wert zwischen 1 (= sehr gut differenziert) und 5 (= entdifferenziert, kein Drüsenmuster mehr erkennbar) zugerechnet. Der vorherrschende und der danach zweithäufigste Drüsentyp werden einem Gleason-Grad zugeordnet. Aus den beiden Gleason-Graden wird dann die Summe, der sogenannte „Gleason-Score“ gebildet. Dieser kann theoretische Werte von  $1 + 1 = 2$  bis  $5 + 5 = 10$  annehmen.<sup>31</sup> Der Gleason-Score ist neben dem PSA-Wert und der TNM-Klassifikation einer der wichtigsten Prognosefaktoren des PCa und trägt maßgeblich zur Therapieentscheidung bei.<sup>32</sup>

Gleason 1 – Umschriebene Knoten von einheitlichen, einzelnen, eng gepackten und glatt begrenzten Drüsen.

Gleason 2 – Drüsen eher locker angeordnet, aber immer noch umschrieben. Minimale Ausbreitung der neoplastischen Drüsen in das umgebende Stroma.

Gleason 3 – Tumor infiltrierte das umgebende Prostatagewebe. Die Drüsen variieren erheblich in Größe und Gestalt, sind aber abgrenzbare Einheiten.

Gleason 4 – Die Drüsen sind nicht länger einzeln abgegrenzt, sondern scheinen verschmolzen mit unregelmäßigen Grenzen.

Gleason 5 – Aufhebung der glandulären Differenzierung. Die Tumoren bestehen aus soliden Nestern, Strängen oder Einzelzellen.<sup>33</sup>

Laut Leitlinie der DGU wird eine Entnahme von mindestens zehn bis zwölf Stanzzyindern empfohlen, um eine fundierte Aussage über die Histologie des Prostatagewebes treffen zu können.<sup>34</sup> Die Prostatastanzzyindler sollten nach einem festen Schema aus den Bereichen Apex, Mitte und Basis der Prostata entnommen werden.<sup>34</sup> Der Gleason-Score der Prostatastanzbiopsie und des Präparates korrelieren gut mit den Überlebensraten nach radikaler Prostatektomie (RP).<sup>2</sup>

### 1.1.3 Tumorausdehnung und Metastasierung

In der peripheren Zone (nach McNeal) der Prostata entwickeln sich 70–75 % der Karzinome, in der Transitionalzone etwa 15–20 % und in der zentralen Zone nur etwa 10 %.<sup>35</sup>

Das PCa wächst im Verlauf erst nach zentral und/oder durchbricht die Prostatakapsel und breitet sich im periprostatisthen Binde- und Fettgewebe aus bzw. infiltriert die anliegenden Samenblasen.<sup>36</sup>

Beim PCa erfolgt die lymphogene Metastasierung in der Regel vor der hämatogenen. Die erste Station der lymphogenen Streuung sind die pelvinen Lymphknoten der Fossa obturatoria, beim Staging im Rahmen der radikalen Prostatektomie werden diese als Indikator für positiven oder negativen Lymphknotenbefall benutzt. Danach erfolgt die weitere lymphogene Metastasierung in die retroperitonealen Lymphknoten, die sich entlang der Iliakalgefäße sowie der A. abdominalis und der V. cava inferior befinden. Zuletzt werden die mediastinalen und supraklavikulären Lymphknoten befallen. Die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen korreliert mit dem klinischen Stadium, dem präoperativen PSA-Wert und dem Gleason-Score der Prostatastanzbiopsie.<sup>37</sup>

Prädilektionsstelle für die hämatogene Aussaat ist das Skelettsystem. Die Metastasierung in die Knochen erfolgt vor allem retrograd über die prävertebralen Venenplexus, es handelt sich typischerweise um osteoblastische Metastasen, die in abnehmender Reihenfolge Lendenwirbelkörper, Femur, Becken, Brustwirbelkörper und die Rippen befallen.<sup>36</sup> Seltener

sind Metastasen in inneren Organen wie Lunge, Leber, Harnblase oder Nebennieren.<sup>17, 38</sup>

#### 1.1.4 Stadieneinteilung

Tabelle 1 – TNM-Klassifikation von malignen Tumoren der Prostata, 7. Auflage des UICC<sup>39</sup>

Stadium	Beschreibung
<b>Tx</b>	Es kann keine Aussage zur Ausdehnung des Primärtumors getroffen werden.
<b>T1</b>	Der Tumor ist klein und nicht tastbar. Er wird zufällig im Rahmen einer Prostataoperation wegen BPH oder erhöhter PSA-Werte gefunden (Inzidentaltumor).
<b>T1a</b>	Der Tumor befällt weniger als 5 % des Gewebes.
<b>T1b</b>	Der Tumor befällt mehr als 5 % des Gewebes.
<b>T1c</b>	Der Tumor wurde durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert.
<b>T2</b>	Der Tumor liegt noch innerhalb der Prostatakapsel.
<b>T2a</b>	Der Tumor befällt weniger als 50 % eines Seitenlappens.
<b>T2b</b>	Der Tumor befällt mehr als 50 % eines Seitenlappens.
<b>T2c</b>	Der Tumor befällt beide Seitenlappen.
<b>T3</b>	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel hinaus ausgebreitet.
<b>T3a</b>	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet, ohne die Samenblasen zu befallen.
<b>T3b</b>	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet und befällt die Samenblasen.
<b>T4</b>	Der Tumor hat Nachbarstrukturen befallen (infiltriert) oder ist fixiert (unverschieblich).
<b>Nx</b>	Es kann keine Aussage zu regionären Lymphknotenmetastasen getroffen werden.
<b>N0</b>	Keine Metastasen in den regionären Lymphknoten.
<b>N1</b>	Metastasen in den regionären Lymphknoten.
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen nachweisbar.
<b>M1</b>	Der Tumor hat Fernmetastasen gebildet.

<b>Stadium</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>M1a</b>	Metastasen in anderen Lymphknoten (nicht regionäre Lymphknoten).
<b>M1b</b>	Metastasen in den Knochen.
<b>M1c</b>	Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen.

Die Stadieneinteilung des PCa erfolgt anhand des TNM-Systems, das regelmäßig von der UICC überarbeitet wird (Tabelle 1).

In der Klassifikation steht das T für „Tumor“ und beschreibt die Größe und Ausdehnung des Primärtumors. In der T-Kategorie beschreiben die Ziffern 1–4 die zunehmende Tumorgöße. Die Ziffern erhalten bei der Klassifikation des PCa noch Kleinbuchstaben von a–c, die den genauen anatomischen Befall wiedergeben.<sup>39</sup>

Das N steht für „Node“, den englischen Begriff für Lymphknoten, und gibt an, ob regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden sind oder nicht. Regionär bedeutet, dass die betroffenen Lymphknoten anatomisch dem tumorbefallenen Organ zugeordnet werden. Der Prostata werden die Lymphknoten der inneren und äußeren Iliakalgefäße und die obturatorischen Lymphknoten im Becken zugeordnet. Die Lymphe dieser Lymphknoten drainiert dann in die retroperitoneal gelegenen Lymphknoten, die sich präaortal und interaortocaval befinden.<sup>31</sup> Metastasen in nicht regionären Lymphknoten gelten als Fernmetastasen.<sup>39</sup>

Das M steht für „Metastasis“, bei der M-Kategorie wird nur unterschieden, ob Fernmetastasen vorhanden sind (M1) oder nicht (M0).<sup>39</sup>

Die Stadien T1 bis T2 N0 M0 werden unter dem Begriff lokal begrenztes PCa zusammengefasst. Das lokal fortgeschrittene PCa beinhaltet die Stadien T3 bis T4 N0 M0 und alle Stadien, die N1 oder M1 enthalten, werden als metastasiertes PCa bezeichnet.<sup>39</sup>

### 1.1.5 Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Unter einem lokal begrenzten PCa wird eine Tumorausbreitung verstanden, die das Organ nicht überschreitet, hierzu zählen alle Tumoren, die dem Stadium T1b–T2 M0, N0 angehören.<sup>35</sup> Um für den jeweiligen Patienten die richtige Therapieform wählen zu können, hat sich eine Einteilung des PCa in verschiedene Risikogruppen etabliert. Die Einteilung erfolgt anhand von verschiedenen Faktoren, die die Prognose beeinflussen. Zu diesen zählen neben der klinischen Untersuchung auch der Gleason-Score und der PSA-Wert. Die Einteilung wird wie folgt vorgenommen<sup>35</sup>:

- „low risk“:  $\leq$  T2a, PSA  $\leq$  10 ng/ml, Gleason-Score  $< 7$
- „intermediate risk“: T2b oder PSA 10–20 ng/ml oder Gleason-Score 7
- „high risk“: T2c–T3a oder PSA  $> 20$  ng/ml oder Gleason-Score 8–10

#### ACTIVE SURVEILLANCE

Voraussetzung für die Wahl der Active-Surveillance-Strategie sollen folgende Parameter sein<sup>35</sup>:

- PSA  $\leq 10$  ng/ml
- Gleason-Score  $\leq 6$
- cT1c–cT2a
- Tumor in  $\leq 2$  Stanzbiopsien positiv
- $\leq 50$  % Tumorausdehnung pro Stanzbiopsie

Der Tumor sollte dabei in den ersten zwei Jahren im dreimonatigen Abstand durch PSA-Bestimmungen und DRU kontrolliert werden. Prostatastanzbiopsien sollen in den ersten drei Jahren alle 12–18 Monate vorgenommen werden.<sup>35</sup>

Die Active-Surveillance-Strategie hat das Ziel, bei ansonsten gesunden und für eine radikale chirurgische Therapie geeigneten Patienten unter genauer Überwachung die rechtzeitige kurative Behandlung bis zum spätest möglichen Zeitpunkt aufzuschieben, an dem sich die Tumorbiologie ändert. Durch Active Surveillance sollen Übertherapie und ihre möglichen Nebenwirkungen vermieden werden.<sup>35, 40</sup>

Ein Verlassen der Active-Surveillance-Strategie wird empfohlen bei<sup>35</sup>:

- Verkürzung der PSA-Verdopplungszeit auf weniger als 3 Jahre
- Gleason-Score > 6
- Tumor in > 2 Stanzbiopsien positiv
- > 50 % Tumor in einer Stanzbiopsie
- Wunsch des Patienten

### WATCHFUL WAITING

Watchful Waiting ist als palliative Strategie von der Active Surveillance strikt abzugrenzen, da Patienten mit der Watchful-Waiting-Strategie erst bei symptomatischer Tumorprogression palliativ behandelt werden.<sup>35</sup> Watchful Waiting kann Patienten angeboten werden, die folgende Kriterien erfüllen<sup>35</sup>:

- mutmaßliche Lebenserwartung < 10 Jahre
- T1–T4
- Gleason-Score ≤ 7
- beliebiger PSA-Wert

### PERKUTANE STRAHLENTHERAPIE

Die perkutane Strahlentherapie auf Basis der dreidimensionalen CT-gestützten Bestrahlungsplanung ist neben der RP ebenfalls eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten PCa aller Risikogruppen.<sup>41, 42, 35</sup> Hierbei sollte mit einer Dosis von ca. 74 bis < 80 Gy in Standardfraktionierung (1,8–2,0 Gy) bestrahlt werden.<sup>35</sup> Durch die dreidimensionale Strahlentherapie, bei der die Strahlung an die Form der Prostata angepasst wird, ist auch eine Dosisescalation mit dem Ziel der besseren Tumorkontrolle möglich, diese ist jedoch mit einem erhöhten Risiko der strahlentherapiebedingten Toxizität verbunden.<sup>35</sup>

## BRACHYTHERAPIE

Die Brachytherapie stellt eine nuklearmedizinische Therapieoption dar, es wird zwischen der Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) und der High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR-Brachytherapie) unterschieden. Unter der LDR-Brachytherapie kommt es zur permanenten Implantation von radioaktiven Implantaten (sog. „Seeds“), die Jod-125 bzw. Palladium-103 enthalten, direkt in das Drüsengewebe der Prostata. Bei der HDR-Brachytherapie hingegen werden temporär lokale Strahlenträger in die Prostata eingebracht.<sup>35</sup> Die Positionierung der Strahlungsquelle erfolgt über den transperinealen Zugangsweg, typischerweise unter transrektaler Ultraschallkontrolle.<sup>43</sup>

Die LDR-Brachytherapie kann als Monotherapie nur für die Therapie des lokal begrenzten PCa mit niedrigem Risikoprofil empfohlen werden, für alle anderen Risikoprofile kann aufgrund der heterogenen Datenlage keine Empfehlung gegeben werden.<sup>35</sup> Da bis jetzt noch keine Langzeitergebnisse für die HDR-Brachytherapie als Monotherapie beim lokal begrenzten PCa vorliegen, wird eine Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie empfohlen.<sup>35</sup>

## RADIKALE PROSTATEKTOMIE

Die radikale perineale Prostatektomie (RPP) wurde 1904 von Hugh Hampton Young an der Johns Hopkins University in Baltimore erstmals eingeführt. Erst Jahre später, 1945, wurde die radikale retropubische Prostatektomie (RRP) von Millin erstmals beschrieben. Seitdem wird sie bevorzugt durchgeführt, da sie den Vorteil der simultanen Entfernung der pelvinen Lymphknoten bietet.<sup>44</sup>

Die radikale Prostatektomie mit Entfernung der Prostata, Samenblasen und regionalen Lymphknoten stellt heutzutage die primäre Therapieoption für Patienten mit lokal begrenztem PCa aller Risikogruppen dar.<sup>35</sup> Zur Durchführung einer radikalen Prostatektomie kommen verschiedene operative Zugänge bzw. Operationsverfahren in Betracht<sup>35</sup>:

- retropubisch
- perineal
- laparoskopisch
- roboter-assistiert laparoskopisch

Vor allem Patienten mit lokal begrenztem Tumor, einem PSA-Wert unter 50 ng/ml und einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren sind laut einer prospektiv randomisierten Studie<sup>45</sup> gut geeignet für die radikale Prostatektomie, da die Häufigkeit einer Progression der Erkrankung, das Risiko von Fernmetastasen, die prostatakarzinomspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität gegenüber der Watchful-Waiting-Strategie signifikant gesenkt werden kann.<sup>35</sup>

### LYMPHADENEKTOMIE (LND)

Wenn sich Patient und behandelnder Arzt gemeinsam für die Prostatektomie als primäre Therapieform des PCa entschieden haben, ergibt sich die Frage, ob zusätzlich Lymphknoten entfernt werden sollen und in welchem Ausmaß (limited LND, standard LND bzw. extended LND).<sup>35</sup>

Einerseits erlaubt der Nachweis von Lymphknotenmetastasen das sofortige Handeln, andererseits geht die Entfernung von Lymphknoten auch immer mit den Risiken von Lymphozelen-, Thromben- und Lymphödembildung einher. So muss abgewogen werden zwischen dem diagnostischen Vorteil, den die Entfernung der Lymphknoten bietet, und den Operationsrisiken.<sup>15</sup>

Zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit von extraprostatischem Wachstum, Samenblaseninfiltration und Lymphknotenmetastasierung können die Partin-Tabellen herangezogen werden. In die Partin-Tabellen gehen klinisches Tumorstadium, PSA-Wert und Gleason-Score der Stanzbiopsie ein.<sup>46</sup>

Es wird zwischen eingeschränkter (limited LND), Standard- (standard LND) und erweiterter (extended LND) Lymphadenektomie unterschieden. Bei der limited LND werden nur die Lymphknoten entlang der A. und V. iliaca externa entfernt, die obere Grenze stellt die Iliakalbifurkation dar. Werden überdies die

Lymphknotenpakete entlang des N. obturatorius entnommen, handelt es sich um eine Standard-LND. Bei der extended LND erfolgt zusätzlich das Entfernen der Lymphknoten, die sich entlang der A. und V. iliaca interna sowie der A. und V. iliaca communis befinden.<sup>47</sup>

Das Ausmaß der Lymphknotendisektion hängt im Wesentlichen vom Staging ab. Für Patienten mit lokal begrenztem PCa und einem niedrigen Risiko (cT1c, PSA < 10 und Gleason-Score  $\leq$  6) kann auf eine LND verzichtet werden.<sup>35</sup> Obwohl das Risiko von Lymphknotenmetastasen beim lokal fortgeschrittenen PCa höher ist als beim lokal begrenzten PCa, existieren keine Studien, die eine gesicherte Wirksamkeit der LND in Bezug auf eine relevante klinische Verbesserung des Krankheitsverlaufs zeigen.<sup>35</sup> Die Studienlage beschränkt sich fast ausschließlich auf Patienten der klinischen Kategorie T1 und T2, sodass der kurative Nutzen einer LND nicht belegt<sup>35</sup> ist und keine kategorische Empfehlung zur LND gegeben werden kann.<sup>15</sup> Allerdings bietet die pelvine LND eine Entscheidungsgrundlage für die adjuvante Therapie. Die S3-Leitlinie der DGU empfiehlt nur beim PCa der klinischen Kategorie T3 eine extended LND vor RRP.<sup>35</sup> Die Leitlinie der EAU gibt die Empfehlung eine extended LND bei Patienten mit einem intermediate- oder high-risk PCa durchzuführen. Die limited LND wird aktuell von der EAU nicht mehr empfohlen, es wird davon ausgegangen, dass mindestens die Hälfte aller befallenen LK mit dieser Methode nicht reseziert werden.<sup>48</sup>

Auch für die LND bei lymphknotenpositivem PCa ist der kurative Effekt der LND bisher nur in wenigen Studien mit jeweils kleiner Fallzahl untersucht.<sup>49, 50, 51</sup> Obwohl die Ergebnisse vermuten lassen, dass zumindest bei minimaler Lymphknotenmetastasierung (max. ein positiver Lymphknoten) eine kurative Chance besteht, sind die Ergebnisse nicht ausreichend, um eine allgemeine Therapieempfehlung zu geben.<sup>35</sup>

Für Männer mit „low risk“ Tumoren ist das prophylaktische Entfernen von Lymphknoten nicht zwingend erforderlich, da das Risiko des Lymphknotenbefalls unter 5 % liegt, bei ihnen sollte maximal eine eingeschränkte/Standard-Lymphadenektomie durchgeführt werden.<sup>52</sup> Für

Patienten, die den Gruppen „intermediate risk“ und „high risk“ zugeordnet wurden, empfiehlt sich eine erweiterte Lymphadenektomie, da die Wahrscheinlichkeit des Lymphknotenbefalls 5 % übersteigt. Des Weiteren wird diskutiert, die limitierte Lymphadenektomie vollkommen zu unterlassen und, wenn indiziert, von Anfang an eine erweiterte Lymphadenektomie durchzuführen.<sup>53</sup>

## **1.2 Das Prostatakarzinomrezidiv**

### **1.2.1 Definition des Tumorrezidivs**

Rezidive des PCa nach kurativ angestrebter Primärtherapie treten bei organbegrenztem PCa bei 30–50 % der Patienten, die eine RP erhielten, auf.<sup>54, 55</sup> Das biochemische Prostatakarzinomrezidiv wird definiert über einen erneuten Anstieg des PSA-Wertes über einen Grenzwert von 0,2 ng/ml (zweimalige Messung erforderlich).<sup>56, 57, 35, 58</sup> Der erneute Anstieg des PSA-Wertes setzt das Vorhandensein von Prostatadrüsengewebe voraus. Die PSA produzierenden Tumorzellen können entweder in Form eines Lokalrezidivs oder auch als Metastasen auftreten.<sup>35</sup> Das biochemische Rezidiv (BCR), in Form eines erhöhten PSA-Wertes, geht dem klinischen Rezidiv um 6–8 Jahre voraus.<sup>2</sup>

### **1.2.2 Diagnostik des Tumorrezidivs**

Der Nachweis eines Tumorrezidivs erfolgt primär biochemisch.<sup>35</sup> Bei Patienten, bei denen eine lokale Rezidivtherapieoption besteht, sollte die Unterscheidung zwischen lokalem und systemischen Rezidiv anhand folgender Parameter erfolgen:<sup>35</sup>

- PSA-Vordopplungszeit
- Latenzzeit zur primären Therapie
- Gleason-Score des Prostatektomiepräparates

Auf eine systemische Progression weist eine kurze PSA-Verdopplungszeit (z. B. < 3 Monate) hin, während eine langsame Verdopplungszeit eher mit einem lokalen Rezidiv einhergeht.<sup>35</sup> Je kürzer das Zeitintervall zwischen

Primärtherapie und biochemischem Rezidiv, desto wahrscheinlicher liegt eine systemische Progression vor.<sup>35</sup> Ein Gleason-Score > 7 macht im Falle eines Rezidivs eine systemische Metastasierung wahrscheinlich.<sup>49</sup>

Vor lokaler Sekundärtherapie sollte die Diagnose eines Lokalrezidivs mittels transrektaler Stanzbiopsie gesichert werden.<sup>35</sup>

Weder Computertomografie (CT) noch Magnetresonanztomografie (MRT), die häufig benutzt werden, um ein BCR abzuschätzen, bieten eine gesicherte Methode zum Nachweis von Lokalmetastasen eines PCa mit der Intention einer kurativen Lokalthherapie. Die kontrastmittelverstärkte CT ist für den Nachweis und die Lokalisation von Lymphknotenmetastasen des PCa oft nicht aussagekräftig, da die alleinige Größe der Lymphknoten ein wenig zuverlässiges Beurteilungskriterium darstellt<sup>59</sup>, vor allem für Patienten mit einem PSA < 10 ng/ml ist der Nutzen dieser Untersuchungsverfahren gering.<sup>48</sup>

Da die meisten malignen Neoplasien im Gegensatz zu gesundem Gewebe einen erhöhten Glukosestoffwechsel aufweisen, können Tumoren und deren Metastasen über ihre Stoffwechselvorgänge mittels Positronenemissionstomografie (PET) aufgedeckt werden. Beim PCa lässt sich ein ähnliches Phänomen beobachten. Die vermehrte Aktivität des Enzyms Cholinase führt zu einer gesteigerten Aufnahme von Cholin in die Tumorzellmembran. Um die vermehrte Cholinspeicherung darzustellen, wird eine radioaktiv markierte Form des Cholins (beispielsweise 18F-Fluorethylcholin) intravenös appliziert, um ein dreidimensionales Abbild des Cholinstoffwechsels im Körper zu erreichen. Im Gegensatz zu den herkömmlichen bildgebenden Verfahren ist es durch die Positronenemissionstomografie – kombiniert mit einer Computertomografie (Cholin-PET/CT) – möglich, auch in niedrigen PSA-Bereichen ( $\geq 1$  ng/ml) das Tumorrezidiv zu lokalisieren.<sup>59, 60</sup> Die Funktionsweise der PET/CT basiert auf der Kombination der Abbildung metabolischer Prozesse (PET) und anatomischer Strukturen (CT) durch Fusion der beiden entstandenen Bilder. Die Cholin-PET/CT ermöglicht sowohl das Aufdecken eines Lokalrezidivs als auch von Lymphknoten-, Knochen- und Lebermetastasen.<sup>61, 62</sup> Zwar kann die 18F-FEC PET/CT korrekt das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen

anzeigen, jedoch bestehen Defizite in der exakten Lokalisierung aller befallenen Lymphknoten.<sup>63</sup> So zeigte eine Studie von Tilki et al., in der 56 Patienten mit biochemischen Rezidiv eine 18-FEC PET/CT erhielten und im Anschluss einer sekundären LND (sLND) zugeführt wurden, dass etwa 1/3 der histologisch befallenen Lymphknotenbereiche in der 18-FEC PET/CT nicht angezeigt wurden.<sup>63</sup>

Eine Knochenszintigrafie ermöglicht lediglich im höheren PSA-Bereich eine Detektion von Metastasen, sodass sie erst ab einem PSA-Wert von 10 ng/ml in Betracht gezogen werden sollte, da unter einem PSA-Wert von 7 ng/ml Knochenmetastasen praktisch nicht vorkommen.<sup>35</sup>

### **1.2.3 Therapie des Prostatakarzinomrezidivs**

#### SALVAGE-STRAHLENTHERAPIE

Wenn es nach operativer Primärtherapie des PCa zu einem biochemischen Rezidiv kommt, darf eine perkutane Salvage-Strahlentherapie nur dann in Betracht gezogen werden, wenn ein Lokalrezidiv als Quelle des erneuten PSA-Anstiegs ausgemacht werden kann und sich der Patient im Stadium pN0/Nx befindet.<sup>35</sup> In einer Studie des Duke University Medical Center in Durham konnte gezeigt werden, dass bei ca. 70 % der Patienten, die einer Salvage-Strahlentherapie nach PSA-Anstieg unterzogen wurden, eine komplette Remission erreicht werden konnte. Von diesen 70 % blieben wiederum 75 % der Patienten für vier Jahre rezidivfrei.<sup>64</sup> Dennoch steht der Nachweis einer Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Salvage-Strahlentherapie aus und sie kann daher in der aktuellen S3-Leitlinie der DGU nicht sicher empfohlen werden.<sup>35, 2</sup> Die EAU-Leitlinie empfiehlt eine Salvage-Strahlentherapie bei lokalen PCa-Rezidiven nur dann, wenn der PSA-Wert unter 0,5 ng/ml liegt.<sup>48</sup>

#### SALVAGE-PROSTATEKTOMIE

Die Salvage-Prostatektomie ist eine Therapieoption beim PSA-Rezidiv nach primärer perkutaner Strahlentherapie oder Brachytherapie. Vor einer Salvage-Prostatektomie sollte die bioptische Sicherung angestrebt werden. Sowohl die

Salvage-Strahlentherapie als auch die Salvage-Prostatektomie sind Therapieoptionen mit kurativer Intention. Als invasive Maßnahmen sind sie jedoch mit unerwünschten Nebenwirkungen wie erektiler Dysfunktion, Harninkontinenz, Urethralstrikturen und Lymphozelenbildung verbunden.<sup>35, 31</sup> Laut EAU-Leitlinie sollte eine Salvage-Prostatektomie nur für Patienten mit wenigen Komorbiditäten, einer Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren, einem Gleason-Score < 7, einem organbegrenzten PCa < T2 und einem präoperativen PSA-Wert von < 10 ng/ml in Frage kommen.<sup>48</sup>

### HORMONOTHERAPIE (ADT)

Die meisten PCa sind hormonabhängige Karzinome und wachsen durch Stimulation von Androgenen. Demzufolge reagieren die meisten PCa auf einen Androgenentzug mit Degeneration und klinischer Besserung. Die Heilung durch antiandrogene Therapie ist nicht möglich. Es wird vermutet, dass der Grund dafür die Koexistenz von hormonsensitiven und hormonresistenten Zelllinien im gleichen Tumor ist. Zum antiandrogenen Therapieansatz gehören GnRH-Agonisten und -Antagonisten, Antiandrogene, Östrogene sowie die Orchiektomie (operative Kastration).<sup>2</sup>

Hormonelle Therapiemaßnahmen aller Art stellen eine palliative Therapieform für das fortgeschrittene metastasierte PCa dar, jedoch sind neoadjuvante und adjuvante Behandlungen vor und nach kurativer Therapie beim lokal fortgeschrittenen PCa ebenfalls möglich. Bei alleinigem PSA-Rezidiv oder PSA-Progression gehören die hormonablativen Therapien nicht zur Standardtherapie.<sup>35, 2</sup>

Die beidseitige Orchiektomie, also die Ablation des eigentlichen androgenproduzierenden Hodengewebes unter Belassung der Hodenhüllen und Nebenhoden, führt zu einem raschen Absinken des Testosteronspiegels innerhalb weniger Stunden.<sup>2</sup>

Die Wirkung der Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRH-Agonisten) basiert auf Dauerstimulation und folgender Down-Regulation von GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse.<sup>65</sup> Initial kommt es zum sogenannten

„Flare-up-Phänomen“, da die GnRH-Analoga durch Bindung an die entsprechenden hypophysären Rezeptoren zu einer vermehrten Ausschüttung von luteinisierendem Hormon (LH), follikelstimulierendem Hormon (FSH) und somit Testosteron führen. Demzufolge setzt die Wirkung mit Abfall des Testosteronspiegels erst nach ca. drei bis fünf Wochen ein. Um das Ausmaß des „Flare-up-Phänomens“ einzugrenzen, kann die Therapie in den ersten Wochen durch die Gabe von Antiandrogenen ergänzt werden.<sup>2</sup> Metaanalysen konnten zeigen, dass bei nur rund 5 % der mit GnRH-Agonisten behandelten Patienten eine Suppression der Testosteronproduktion (Serumtestosteron < 50 ng/ml) fehlschlägt.<sup>66</sup>

Im Gegensatz dazu wirken GnRH-Antagonisten kompetitiv an den GnRH-Rezeptoren der Hypophyse und hemmen die Ausschüttung von LH und FSH und senken so den Testosteronspiegel. Die Behandlung mit GnRH-Antagonisten führt zu einem rapiden Abfall des Serumtestosteronspiegels nach nur einem Tag.<sup>67</sup>

Des Weiteren stehen auch Östrogene und Antiandrogene zur hormonellen Therapie des PCa zur Verfügung. Sowohl steroidale als auch nicht steroidale Antiandrogene hemmen kompetitiv die Interaktion von Testosteron und Dihydrotestosteron mit dem Androgenrezeptor.<sup>2</sup>

Die Nebenwirkungen der antihormonellen Therapie leiten sich aus den Wirkungen der Androgene auf das männliche Geschlecht ab. So kann es zu Libido- und Potenzverlust, Osteoporose, Anämie und Hitzewallungen in unterschiedlichem Ausmaß kommen.<sup>68, 69</sup> Für die hormonelle Therapie konnte nachgewiesen werden, dass sie die Zeit bis zur lokalen, biochemischen und klinischen Progression verlängert.<sup>70</sup>

## CHEMOTHERAPIE

Beim hormonrefraktären PCa, das nicht auf die hormonelle Therapie anspricht, kann bei bestehender Symptomatik eine Chemotherapie angeboten werden.<sup>2</sup> Jedoch ist das PCa eines der Malignome, die nur gering bis mäßig chemotherapiesensibel sind. Vorzugsweise wird Docetaxel verwendet, als

Zweitlinientherapie bietet sich Cabazitaxel an.<sup>2</sup> Docetaxel ist das einzige Chemotherapeutikum, für das nachgewiesen ist, dass es das Überleben von Patienten mit „high risk“ PCa verlängert.<sup>71</sup> Aber auch der Einsatz von Estramustin und Mitoxantron kann Symptome lindern. Ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit ist jedoch nicht gesichert.<sup>35</sup>

### SALVAGE-LYMPHADENEKTOMIE

Das chirurgische Entfernen von pelvinen und/oder retroperitonealen Lymphknoten, die im Cholin-PET/CT auffällig wurden, stellt einen ganz neuen innovativen Therapieansatz für Patienten mit biochemischen Rezidiv nach Versagen der Primärtherapie dar. Die sekundäre oder Salvage-Lymphadenektomie (sLND) wird weder in der Leitlinie der Qualität S3 der DGU noch in den Leitlinien der EAU, AUA und NCCN empfohlen und zählt derzeit noch zu den experimentellen Therapieoptionen für Patienten mit isolierten Lymphknotenmetastasen des PCa nach primärer radikaler Prostatektomie.<sup>72, 73, 74, 15</sup>

Bei der sLND werden Lymphknoten, die in der Cholin-PET/CT oder anderen bildgebenden Verfahren als metastasensuspекt eingestuft wurden, zusammen mit benachbarten Lymphknoten entfernt. Zu den pelvinen Lymphknoten zählen typischerweise die Lymphknotenstationen entlang der A. und V. iliaca externa et interna sowie der A. und V. iliaca communis, wobei die proximale Grenze die Aortenbifurkation bildet. Bei der pelvinen Lymphadenektomie (pLND) wird außerdem das Fett- und Bindegewebe der Fossa obturatoria entfernt und der N. obturatorius dargestellt. Im Gegensatz dazu wird im Rahmen der retroperitonealen Lymphadenektomie (rLND) das gesamte Lymphknotengewebe entlang der Aorta abdominalis und der V. cava inferior entfernt. Die kraniale Dissektionsgrenze bilden die Nierengefäße, die kaudale Grenze wird durch die Aortenbifurkation markiert. Die lateralen Dissektionsgrenzen bilden der jeweilige rechte und linke Ureter.<sup>74, 47</sup>

Ziel der sLND ist beim PCa die Heilung oder das zeitliche Verzögern von systemischen Therapiemaßnahmen wie der hormonellen Therapie, die bekanntlich mit einer Reihe von Nebenwirkungen einhergeht.<sup>73</sup>

Die Studienlage zum Nutzen der sLND ist bisher begrenzt. Es existieren nur wenige experimentelle klinische Studien mit darüber hinaus noch ausstehendem Langzeit-Follow-up.<sup>74, 75</sup> Die Datenlage umfasst vor allem retrospektive Serien mit kleinen Fallzahlen.<sup>76, 77, 75, 78, 79</sup> Die größte und einzige prospektive Serie führte das Team um Patrizio Rigatti an der Universitätsklinik in Mailand mit 72 Patienten, die an einem biochemischen Rezidiv nach operativer Primärtherapie litten, durch.<sup>76, 74</sup> Die Patienten erhielten nach nodalen Auffälligkeiten im Cholin-PET/CT eine sLND. Die Analyse konnte zeigen, dass zwar 56,9 % der Patienten mit einem frühen postoperativen PSA-Abfall reagierten, jedoch kam es bei der großen Mehrheit der Patienten zu einem erneuten biochemischen Rezidiv nach durchschnittlich nur 18 Monaten. Trotz des biochemischen Rezidivs blieben ca. 35 % der Patienten im 5-Jahres-Follow-up ohne klinische Progression.<sup>74</sup>

Suardi et al. schlossen 59 Patienten ein die zwischen 2002 und 2008 eine sLND (pLND und/ oder rLND) erhielten ein. Bedingung war ein BCR und eine pathologische Mehrspeicherung in der Cholin-PET/CT nach RP. Der mediane Follow-up Zeitraum betrug 81,1 Monate, in diesem Zeitraum erreichten 35 Patienten (59,3%) eine BR. Die 8-Jahres-BCR-freie Rate bei Patienten mit BR lag bei 23%. Die 8-Jahres-CR-freie Rate lag bei 38% und die 8-Jahres-CSM-freie Rate bei 81%. Für die CR konnte als einzig statistisch signifikanter präoperativer Parameter der PSA-Wert ausgemacht werden. Der limitierende Faktor dieser Studie ist das fehlen einer Kontrollgruppe.

Jilg et al. publizierten eine Studie mit einem Patientenkollektiv von 47 Patienten die primäre-, sekundäre-, tertiäre-, oder quartäre sLND erhielten. Von den 47 Patienten erhielten 27 zusätzlich eine Salvage-Strahlentherapie. Der durchschnittliche PSA-Wert bei sLND betrug 11,1 ng/ml. Der mediane Follow-up Zeitraum war 35,5 Monate. 24 der 47 Patienten erreichten nach sLND eine BR. Die 1-Jahres-BCR-freie Rate war 71,8%. Die präoperativen Parameter Gleason 6, Gleason 7a/b oder N0 bei Primärtherapie konnten als statistisch

signifikante Prognoseparameter für eine BR ausgemacht werden. Die 5-Jahres-CR-freie Rate lag bei 25,6% und die 5-Jahres-CSS Rate bei 77,7%.

Eine retrospektive Studie von Rinnab et al. untersuchte das Outcome von 15 Patienten die eine pLND/ rLND erhielten. Das mittlere Alter betrug 62,1 Jahre (Spannweite 53-73 Jahre). Der durchschnittliche PSA-Wert bei sLND lag bei 2,34 ng/ml (Spannweite 1-8 ng/ml). In der Kohorte entwickelten alle Patienten im Laufe des Follow-up Zeitraums eine Progression ihrer Tumorerkrankung.

Schilling et al. verglichen retrospektiv die Lymphknotenhistologien von zehn Patienten, die im Rahmen eines PSA-Rezidivs nach RRP (acht Patienten) bzw. perkutaner Strahlentherapie (zwei Patienten) ein suspektes PET/CT-Ergebnis zeigten und daraufhin eine laparoskopische sLND erhielten. In diesem Studienkollektiv wurden bei sieben der zehn Patienten (70 %) positive Lymphknotenmetastasen histologisch bestätigt. Bei allen eingeschlossenen Patienten konnte ein initialer Abfall des PSA-Wertes nach Resektion der Lymphknotenmetastasen festgestellt werden.<sup>79, 76</sup>

Sechs Patienten wurden in einer klinischen Studie von Winter et al. hinsichtlich des Erfolges der sLND untersucht. Hier zeigten alle sechs Patienten (100 %) einen Abfall des PSA-Wertes nach Resektion der suspekten Lymphknoten und drei der sechs Patienten (50 %) eine komplette biochemische Remission (PSA < 0,03 ng/ml) über eine mediane Follow-up Zeit von 19,7 Monaten. Obwohl die Follow-up Zeit limitiert ist, zeigt diese Studie, dass sLND als Therapieoption für eine gut selektierte Gruppe von Patienten infrage kommen kann.<sup>77</sup> Auch in dieser Studie wurde die Cholin-PET/CT als bildgebendes Verfahren herangezogen. Operativ wurden die in der Cholin-PET/CT suspekten sowie die umliegenden Lymphknoten entfernt.<sup>77, 76</sup>

Das Patientenkollektiv der retrospektiven Studie von Martini et al. beinhaltet acht Patienten mit biochemischem Rezidiv und positiven Lymphknoten in der PET/CT. Alle acht Patienten erhielten als Primärtherapie des PCa eine radikale Prostatektomie, fünf davon eine RRP mit pelviner LND und drei eine PRP ohne LND. Im Anschluss an die PET/CT-Untersuchung wurde bei allen acht Patienten eine offene erweiterte sLND durchgeführt. Von den acht Patienten zeigten sechs (75 %) auch eine positive Lymphknotenhistologie und vier der

acht Patienten (50 %) wiesen nach Entfernung der Lymphknotenmetastasen einen PSA-Abfall auf.<sup>78, 76</sup>

Zu den Komplikationen, die sich aus der Entfernung von pelvinen und/oder retroperitonealen Lymphknoten ergeben können, gehören Lymphozelenbildung, Verletzung von Ureter, Gefäßen und Nerven sowie die Ausbildung eines Lymphödems.<sup>93</sup>

## 2 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es die Auswirkung einer sekundären Lymphadenektomie (sLND) auf die Prognose von Patienten mit biochemischem Rezidiv (BCR) und positiven Lymphknoten in der PET/CT nach erfolgter RP zu analysieren und hinsichtlich der Patientencharakteristika, die den kurativen Erfolg der sLND positiv oder negativ beeinflussen, zu evaluieren. Das Outcome soll anhand verschiedener Parameter quantifiziert werden. Diese Parameter sind die biochemische Remission (BR), die klinische Rezidivfreiheit (CR) und das tumorspezifische Überleben (CSS). Auch soll ermittelt werden, ob und inwiefern Patientencharakteristika wie der präoperative PSA-Wert vor RP und sLND, Gleason-Score der RP, Alter bei RP und sLND, pT-Stadium der RP, pN- und R-Status der RP, die Zeit bis zum Auftreten eines BCR nach RP, extralymphatische Läsionen in der präoperativ durchgeführten PET/CT vor sLND, der histologische Lymphknotenstatus der sLND und die Anzahl der histologisch positiven Lymphknoten in der sLND, adjuvante ADT/Radiatio nach RP und sLND und das Ausmaß der sLND Einfluss auf BR, CR und CSS haben. Zuletzt sollen mögliche Komplikationen, die nach erfolgter sLND auftreten, erfasst und quantifiziert werden. Ziel dieser Analyse ist weiterhin, als drittgrößte Studie einen Beitrag zur Datenlage über das Outcome der sLND zu leisten. Die wissenschaftliche Datenlage zur sLND beim metastasierten PCa ist generell sehr gering, vor Allem geht sie kaum über Case Report mit kleinen Fallzahlen hinaus. Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie trägt mit einem großen Patientenkollektiv von 58 Patienten, von denen ein großer Teil ein hohes Risikoprofil aufweist (fortgeschrittene Tumorerkrankung mit V.a. lymphatische Metastasierung in mehreren LK und zum Teil sogar V.a. extralymphatische Metastasierung, hohe präoperative PSA-Werte und Gleason-Scores), erheblich zur Verbesserung der Datenlage bei. Am Ende der Arbeit soll eine Beurteilung der sLND als kurative Therapieoption für Patienten mit sekundären Lymphknotenmetastasen des PCa stehen, die das Bewerten der sLND

hinsichtlich ihrer Vor- und Nachteile sowie der Auswahl eines passenden Patientenguts, das von der sLND profitiert, erleichtern und einen Ansatz für prospektive klinische Studien bieten kann.

## 3 Patientengut und Methoden

### 3.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Gegenstand der Analyse sind 58 Patienten, die sich im Zeitraum zwischen dem Juni 2005 bis Februar 2012 einer sLND am Campus Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität bei sekundären Lymphknotenmetastasen (Bedingung war mindestens eine pathologische lymphatische Cholin-Aufnahme in der <sup>18</sup>F-Fluorethylcholin PET/CT, die Hinweis auf das Vorhandensein einer Lymphknotenmetastase sein kann und ein biochemisches Rezidiv in Form eines PSA-Anstieges) nach RP bei PCa unterzogen haben. Des Weiteren wurde bei sechs Patienten in der PET/CT zumindest eine unspezifische extralymphatische Cholin-Anreicherung gefunden (vier der Patienten zeigten eine Mehrspeicherung in der Prostataloge, bei den anderen zwei wurde der Verdacht auf solitäre Knochenmetastasen geäußert). Den eingeschlossenen Patienten wurde eine sLND aufgrund von steigenden PSA-Werten und zusätzlich pathologischen Befunden in der PET/CT empfohlen und diese je nach positiver Lokalisation in der PET/CT pelvin und/oder retropubisch durchgeführt. In der Patientenaufklärung wurde hervorgehoben, dass laut aktueller Leitlinie kein anderes chirurgisches Vorgehen bei sekundär aufgetretenen Lymphknotenmetastasen existiert. Die Patienten wurden ebenfalls über den experimentellen Charakter innerhalb einer Studie aufgeklärt. Als eine biochemische Remission (BR) wurde ein Abfall des PSA-Wertes  $< 0,2$  ng/ml 40 Tage nach sLND definiert. Ein biochemisches Rezidiv (BCR) wurde definiert als ein PSA-Wert  $\geq 0,2$  ng/ml 40 Tage nach der RP/sLND.

## **3.2 Operatives Vorgehen und histopathologische Begutachtung**

Die Entscheidung, ob ein Patient eine pelvine Lymphadenektomie (pLND), eine retroperitoneale (rLND) oder eine Kombination aus pLND und rLND erhielt, wurde anhand des Ergebnisses der präoperativen PET/CT getroffen.

Im Rahmen der pLND wurden sämtliche Lymphknoten entlang der Vasa iliaca interna et externa, der Vasa iliaca communes, die präsakralen und aortocavalen Lymphknoten bis auf Höhe der A. mesenterica inferior reseziert. Wenn in der PET/CT eine vermehrte pararektale Cholin-Anreicherung gefunden wurde, so wurden auch die Lymphknoten dieser Region entfernt. Die laterale Resektionsgrenze stellte der N. genitofemoralis dar.

Die rLND umfasste die Entfernung von lymphatischem Gewebe entlang der Aorta und V. cava. Kaudale Begrenzung stellte die Aortenbifurkation und die kraniale Resektionsgrenze der obere Nierenpol dar.

Die histopathologische Begutachtung erfolgte nach Resektion der Lymphknoten durch Anfertigung von 200 µm dicken Schnittpräparaten zur Detektion von Mikrometastasen des PCa.

## **3.3 Follow-up**

Die Follow-up Untersuchungen bestanden aus einer Bestimmung des PSA-Wertes 40 Tage nach der sLND und im Anschluss im Abstand von jeweils 3–6 Monaten. Postoperative PET/CTs wurden in Abhängigkeit von der Entwicklung des PSA-Wertes und dem Wunsch des Patienten durchgeführt. Die Entscheidung zur adjuvanten ADT wurde unter Berücksichtigung des PSA-Wertes, der klinischen Symptomatik, der Ergebnisse der postoperativen PET/CT und partizipativer Entscheidungsfindung zwischen Operateur und Patient getroffen. ADT beinhaltete sowohl LHRH-Agonisten als auch -Antagonisten.

Um den Nutzen der sLND als Therapieoption für das sekundär lymphogen metastasierte PCa zu evaluieren, wurden folgende Outcome-Parameter erhoben:

- biochemisches Ansprechen auf die sLND in Form eines PSA-Abfalls (BR) und im Falle eines BR, die Zeit bis zum Auftreten eines erneuten BCR
- klinische Progression (CR) nach sLND und
- tumorspezifisches Überleben nach sLND (CSS)

BR wurde definiert als postoperatives Abfallen des PSA-Wertes, ein BCR als zwei nacheinander gemessene PSA-Werte, die über 0,2 ng/ml lagen. Wenn es nach sLND erneut zu einer metastasenverdächtigen Mehrspeicherung in der PET/CT unter Anwesenheit eines erhöhten PSA-Wertes kam, wurde diese Situation als klinische Rekurrenz (CR) gewertet. Die Todesursache wurde über die behandelnden Ärzte (Urologen, Onkologen und Hausärzte), Einträge in der Patientenakte oder Totenscheine ermittelt.

Des Weiteren wurde der Einfluss von Charakteristika der RP, der sLND und der post-sLND Follow-up Parameter erhoben und ausgewertet. Zu diesen gehörten Folgende:

- PSA-Wert bei RP
- Gleason-Score der Stanzbiopsie
- Alter bei RP
- pT-Status der RP
- pN-Status der RP
- R-Status der RP
- Gleason-Score des Prostatektomiepräparates
- Anzahl der LK, die simultan zur RP entnommen wurden
- Anzahl der histologisch positiven LK, die simultan zur RP entnommen wurden
- Adjuvante ADT/Radiatio nach RP
- Zeit bis zum Auftreten eines BCR nach RP
- PSA-Wert vor sLND

- Lokalisation der positiven Lymphknoten in der PET/CT vor sLND
- Extralymphatische Lokalisationen in der PET/CT vor sLND
- Alter bei sLND
- Ausmaß der sLND
- Postoperativer PSA-Wert nach sLND/ RP
- BCR nach sLND
- Adjuvante ADT nach sLND
- Letzter PSA-Wert am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes
- Klinische Rekurrenz
- Vorliegen von weiteren Läsionen in der Follow-up PET/CT

## 3.4 Methoden

### 3.4.1 Datenbankgliederung

Die erhobenen Daten, die im Rahmen der deskriptiven Auswertung übersichtlich dargestellt sind, wurden in drei wesentliche Abschnitte gegliedert. Der erste Abschnitt „Variablen der RP“ beinhaltet elf Parameter der Primärtherapie, hierzu zählen der PSA-Wert unmittelbar vor der Primärtherapie, der Gleason-Score der Stanzbiopsie, das Patientenalter zum Zeitpunkt der RP, das pT-Stadium und der Gleason-Score des entfernten Tumors und das pN-Stadium eventuell entfernter Lymphknoten, der R-Status, die Anzahl von entfernten LK, die Anzahl von histologisch positiven Lymphknoten, Radio- und/oder antihormonellen Therapien sowie die Zeit bis zum Auftreten eines BCR nach RP. Der zweite Abschnitt „Variablen der sLND“ besteht aus fünf Parametern der sLND, hierzu gehören der präoperativ ermittelte PSA-Wert, die Ergebnisse der präoperativ durchgeführten PET/CT, das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der sLND, das Ausmaß der sLND und der erste postoperative PSA-Wert 14 Tage nach sLND. Der letzte Teil der Datenbank „Follow-up Parameter“ beinhaltet die Erfassung von BCR nach sLND, adjuvante ADT nach sLND, den letzten PSA-Wert am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes, das Auftreten einer klinische Rekurrenz, Komplikationen der sLND und die Ergebnisse der Follow-up PET/CT.

### **3.4.2 Datenerhebung/Quellen**

Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum September 2012 bis März 2013 und begann mit der Selektion des Patientenkollektivs über die OP-Datenbank, in der alle Patienten, die eine sLND im Klinikum Großhadern erhielten, erfasst sind. Von diesem Patientenkollektiv wurden die Patienten, bei denen die Erstdiagnose eines „Prostatakarzinoms“ gestellt wurde, herausgesucht.

Der nächste Schritt war das retrospektive Auswerten von Patientenakten des Archivs. Ein weiteres wichtiges Medium zur Erfassung von PSA-Werten, Befunden der PET/CT-Untersuchungen und OP-Berichten stellte das „LAMP“-Informationssystem (LAMP-IS) der Klinik dar. Im LAMP-IS werden Befunde, Laborwerte und Arztbriefe elektronisch verwaltet und fortlaufend aktualisiert.

Außerdem wurden Briefe an die Patienten verschickt, um Follow-up Parameter zu erheben und noch fehlende Daten zu ergänzen. Von den 58 angeschriebenen Patienten beantworteten 35 die Briefe, das ergibt eine Rücklaufquote von 60,3 %.

Alle Fragen, die durch die Patienten persönlich nicht beantwortet werden konnten, wurden noch einmal in Form von Briefen an die jeweiligen betreuenden niedergelassenen Urologen und Hausärzte verschickt.

### **3.4.3 Statistische Methoden/Angaben zur Statistik**

Um auf etwaige Unterschiede in den jeweiligen Subgruppen zu testen, wurden t-Tests, Pearson's Chi-Quadrat Tests, Kruskal-Wallis-Tests und Logrank-Tests durchgeführt. Für die Outcome-Parameter wie BCR bei Patienten mit BR, die Zeit bis zu CR und CSS wurden Kaplan-Meier-Kurven sowie uni- und multivariate Cox-Regressionen angefertigt. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software STATA (Version 11 für Windows, StataCorp LP, College Station, TX).

Da die Daten retrospektiv erhoben wurden, stehen für die unterschiedlichen Variablen eine unterschiedliche Anzahl an auswertbaren Ergebnissen zur Verfügung. Die Stichproben beziehen sich nicht immer auf 58 Patienten.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Auswertung

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 39 Monate nach sLND. Die wichtigsten prä- und postoperativen Patientencharakteristika sind in den Tabellen 14, 15 und 16 (s. Anhang), in Subgruppen eingeteilt, zusammengefasst und werden im Folgenden zusammen mit allen erhobenen Parametern einzeln analysiert.

#### **ABSCHNITT 1: „VARIABLEN DER RP“ (1)–(11)**

##### (1) PSA-WERT BEI RP

**Tabelle 2 – PSA-Wert präoperativ**

Mittelwert	23,15 ng/ml
Median	10,2 ng/ml

Der präoperative PSA-Wert bei RP lag im Mittel bei 23,15 ng/ml (Spannweite: 1,42–230,00 ng/ml, Median: 10,20 ng/ml) und ist Tabelle 2 zu entnehmen. 17,3 % der Patienten hatten einen präoperativen PSA-Wert von > 20 ng/ml, 32,7 % einen PSA-Wert zwischen 10 und 20 ng/ml und 50 % <10 ng/ml, s. Abbildung 1.

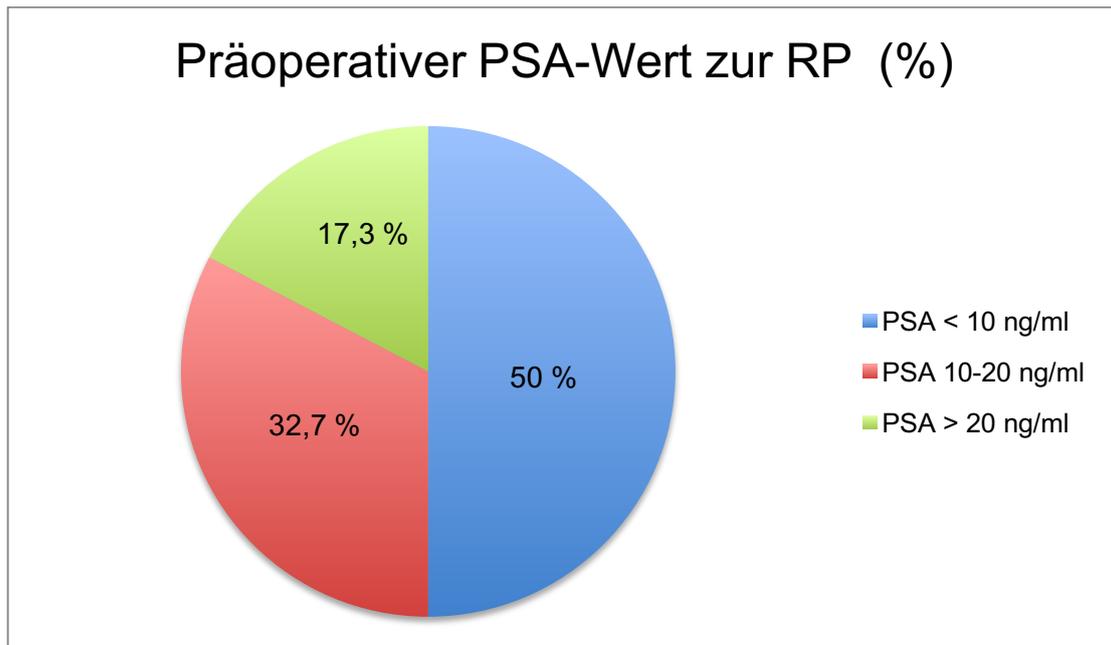


Abbildung 1 – Übersicht über die präoperativen PSA-Werte vor RP

### (2) GLEASON-SCORE DER STANZBIOPSIE

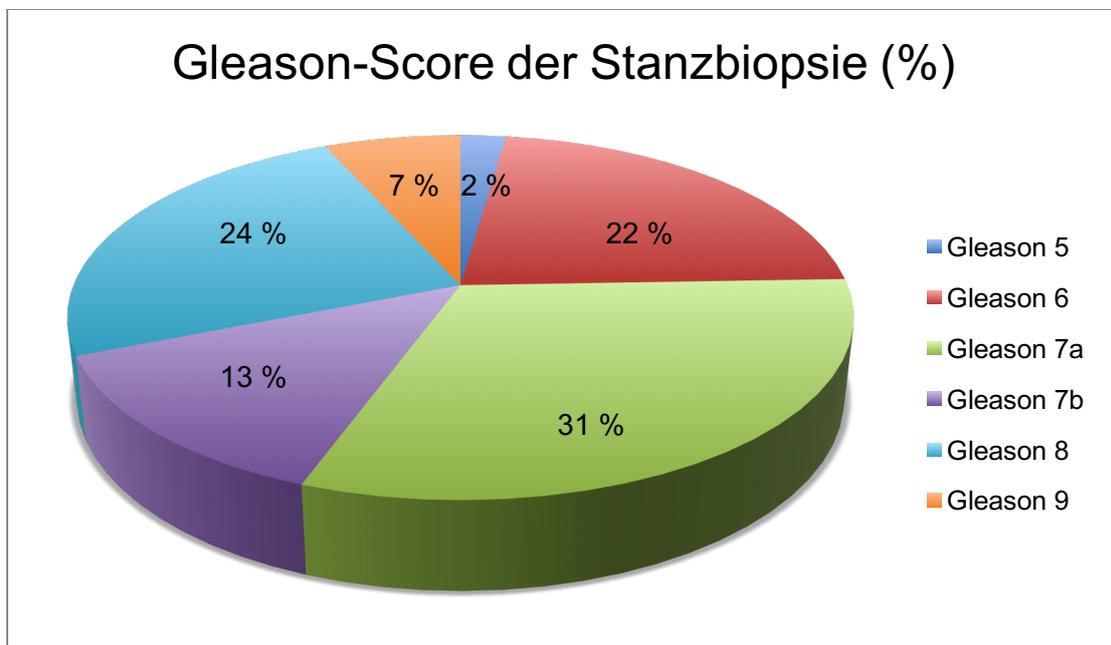
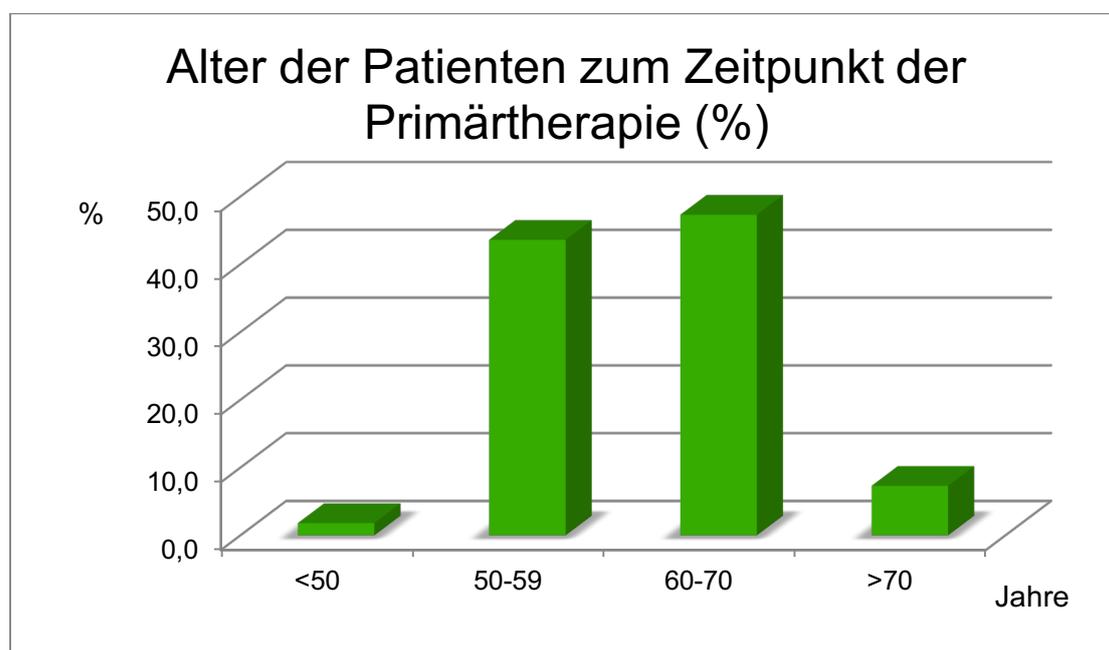


Abbildung 2 – Übersicht des histologischen Gradings der Prostatastanzbiopsien

Abbildung 2 gibt eine Übersicht über die histologischen Gradings der präoperativ gewonnenen Prostatastanzbiopsien. 44 % der Patienten hatten

einen Gleason-Score von 7 – davon 31 % einen Gleason-Score von 7a und 13 % von 7b. Des Weiteren hatten 22 % der Patienten einen Gleason-Score von 6 und 24 % einen Gleason-Score von 8. Einen Gleason-Score von 9 wiesen lediglich 7 % der Patienten auf, einen Gleason-Score von 5 nur 2 % der Patienten.

### (3) ALTER DER PATIENTEN BEI RP



**Abbildung 3 – Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Primärtherapie**

**Tabelle 3 – Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Primärtherapie**

Mittelwert	61 Jahre
Median	60 Jahre

Tabelle 10 (s. Anhang), Tabelle 3 und Abbildung 3 zeigen das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Primärtherapie, das durchschnittliche Alter lag bei 61 Jahren (Spannweite: 48–76 Jahre, Median: 60 Jahre). Wie sich aus Tabelle 10 entnehmen lässt, war das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Primärtherapie für das CSS (Untergruppe A vs. B) nicht von Signifikanz

( $p = 0,99$ ). Auch zwischen dem Auftreten von extralymphatischen Läsionen in der präoperativ zur sLND durchgeführten PET/CT und dem Alter konnte kein signifikanter Zusammenhang erkannt werden (Tabelle 10, s. Anhang, Subgruppe C vs. D,  $p = 0,69$ ).

#### (4) PT-STADIUM DER RP

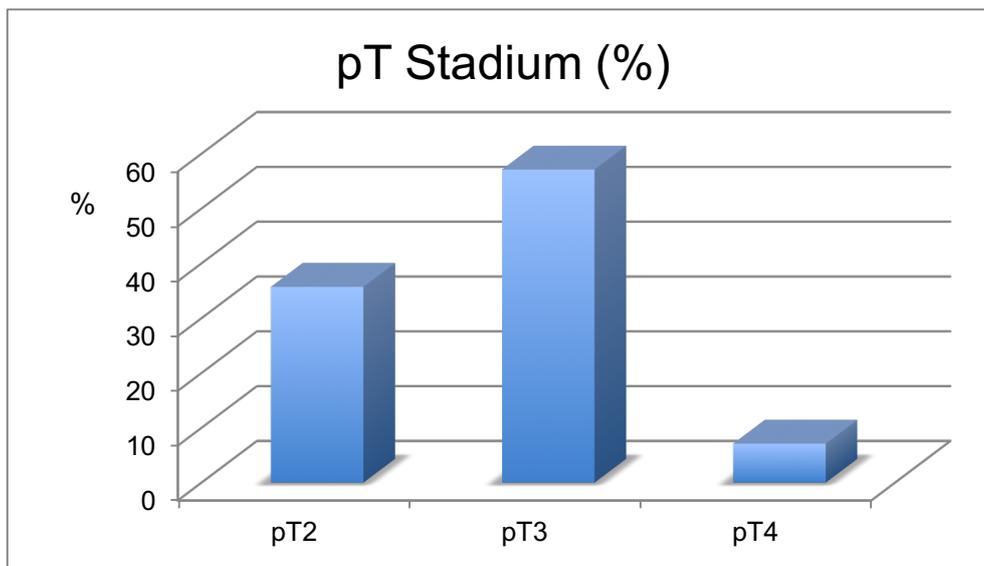


Abbildung 4 – pT-Stadium des Prostatektomiepräparates

Nach der histopathologischen Beurteilung des Operationspräparates, das im Rahmen der radikalen Prostatektomie entnommen wurde, hatten 35,7 % der Patienten einen pT2 Tumor, 57,1 % einen pT3 und 7,1 % einen pT4 Tumor. Tabelle 10 (s. Anhang) und Abbildung 4 geben einen Überblick. Das pT-Stadium hatte weder Einfluss auf das CSS noch auf das Vorhandensein von präoperativen extralymphatischen Läsionen in der PET/CT vor sLND (s. Tabelle 10 im Anhang, Subgruppe A vs. B,  $p = 0,69$  und Subgruppe C vs. D,  $p = 0,65$ ).

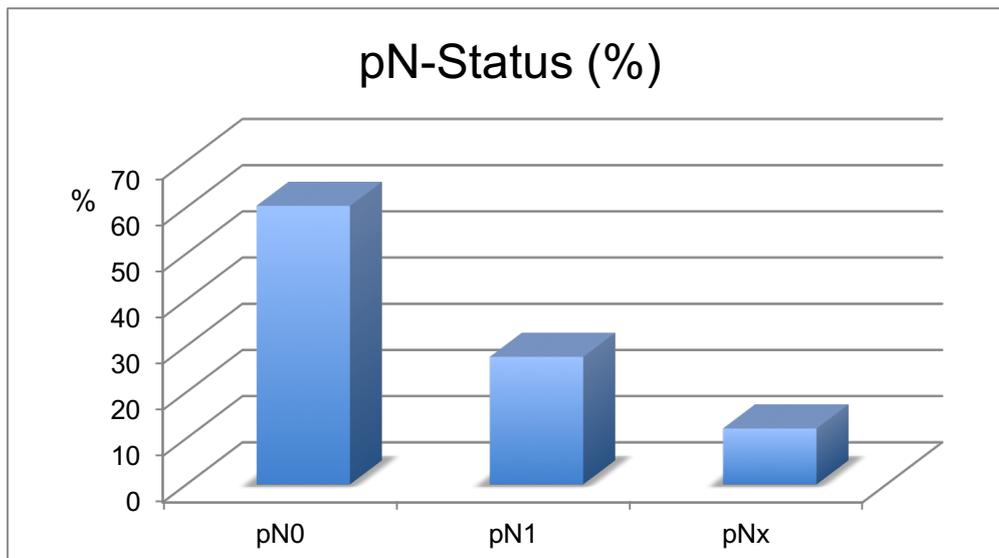
(5) PN-STADIUM DER RP

Abbildung 5 – pN-Status zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie

Abbildung 5 und Tabelle 10 (s. Anhang) zeigen, dass bei 60,3 % der Patienten pathologisch keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wurden. 27,6 % der Patienten hatten einen positiven Lymphknotenbefall. Bei den verbleibenden 12,1 % der Patienten wurden entweder keine Lymphknoten zeitgleich mit der RP entfernt oder der Status des Lymphknotenbefalls wurde pathologisch nicht erhoben. Nicht unterschiedlich in der Gruppe der Patienten die am PCa verstorben sind und die die nicht verstorben sind war der Lymphknotenstatus der RP. Außerdem hatte der Lymphknotenstatus der RP keinen Einfluss auf das spätere Vorhandensein von extralymphatischen Läsionen in der PET/CT vor sLND (s. Tabelle 10 im Anhang, Subgruppen A vs. B, für pNx  $p = 0,72$ , für pN0  $p = 0,58$ , für pN1  $p = 0,74$  und C vs. D, für pNx  $p = 0,72$ , für pN0  $p = 0,58$ , für pN1  $p = 0,74$ ).

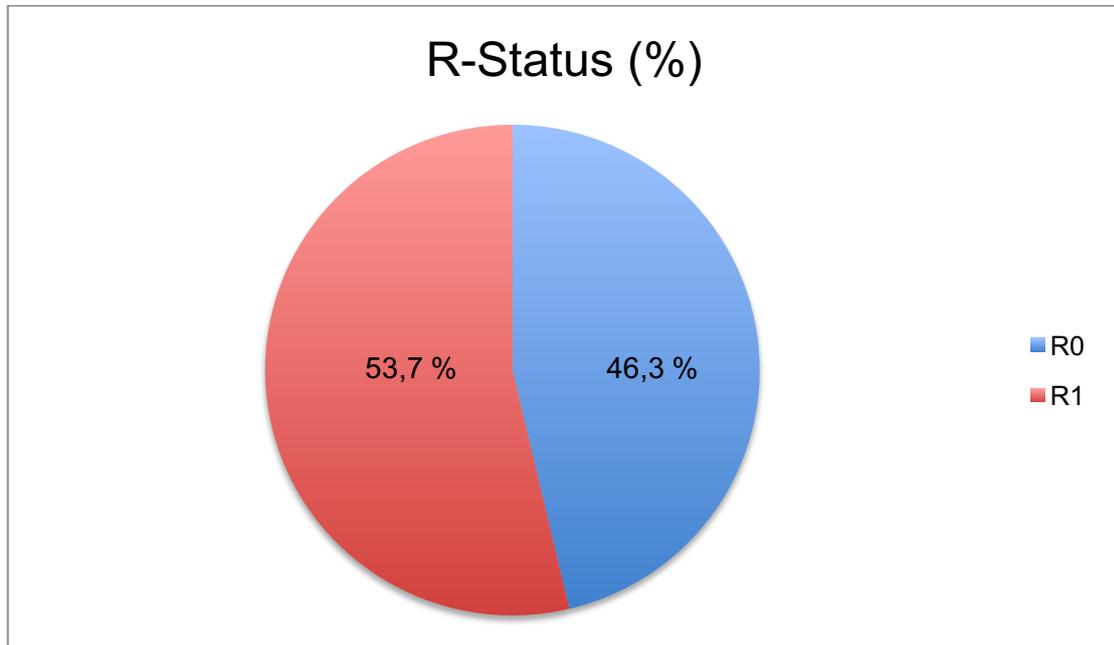
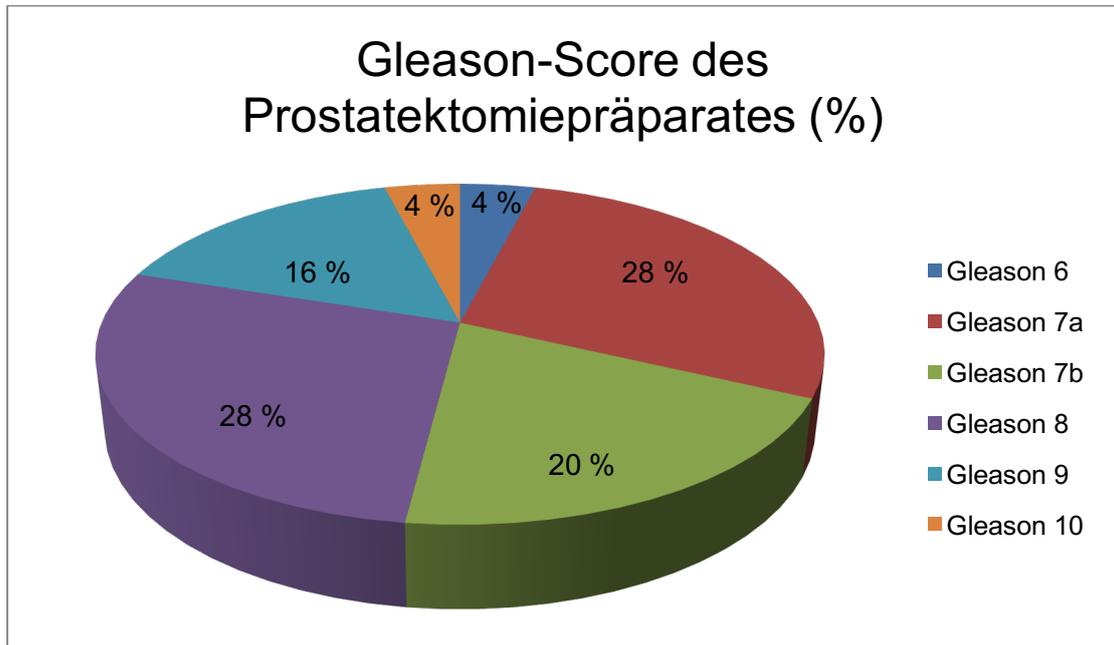
(6) RESEKTIONSSTATUS DER RADIKALEN PROSTATEKTOMIE

Abbildung 6 – Resektionsstatus des Prostatektomiepräparates

Aus Abbildung 6 lässt sich entnehmen, dass bei 46,3 % der operierten Patienten der Primärtumor in sano entfernt werden und so ein R0 Resektionsstatus erreicht werden konnte. Bei den restlichen 53,7 % der Patienten hingegen wurde histopathologisch ein R1-Status erhoben. Der Resektionsstatus bei RP hatte weder Einfluss auf das Überleben noch auf das spätere Vorhandensein von extralymphatischen Läsionen in der PET/CT vor sLND (s. Tabelle 10 im Anhang, Subgruppe A vs. B,  $p = 0,77$  und C vs. D,  $p = 0,77$ ).

(7) GLEASON-SCORE DER RP

**Abbildung 7 – Übersicht des histopathologischen Gradings des Prostatektomiepräparates**

Der Gleason-Score des Prostatektomiepräparates lag in der Patientengruppe zwischen 6 und 10, wobei 4 % der Patienten einen Gleason-Score von 6, 48 % einen Gleason-Score von 7 (davon 28 % 7a und 20 % 7b), 28 % einen Gleason-Score von 8, 16 % einen Gleason-Score von 9 und 4 % einen Wert von 10 hatten. Somit lag bei 68 % der Patienten ein histologisch gesicherter Gleason-Score > 7a vor. Der Gleason-Score des Prostatektomiepräparates hatte weder Einfluss auf das Überleben (CSS) noch auf das spätere Vorhandensein von extralymphatischen Läsionen in der PET/CT, die präoperativ bei sLND durchgeführt wurde (s. Tabelle 10 im Anhang, Subgruppe A vs. B,  $p = 0,21$  und C vs. D,  $p = 0,40$ ).

(8) ANZAHL DER LK, DIE SIMULTAN ZUR RP ENTNOMMEN WURDEN

Tabelle 4 – Anzahl der entfernten Lymphknoten (n = 41)

Mittelwert	8
Median	6

Bei 87,9 % der Patienten wurde simultan zur RP eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt, im Mittel wurden 8 Lymphknoten (Spannweite: 2–20 Lymphknoten, Median: 6 Lymphknoten) entnommen.

Bei 38 Patienten wurden die pelvinen Lymphknoten sowohl rechts als auch links entnommen. Bei vier Patienten wurden die Nll. obturatorii sinister reseziert und bei drei weiteren Patienten die Nll. obturatorii dexter. Simultan mit der radikalen Prostatektomie erfolgte bei keinem der Patienten eine Entnahme von präsakralen Lymphknoten oder von Lymphknoten im Bereich der Iliakalgefäße.

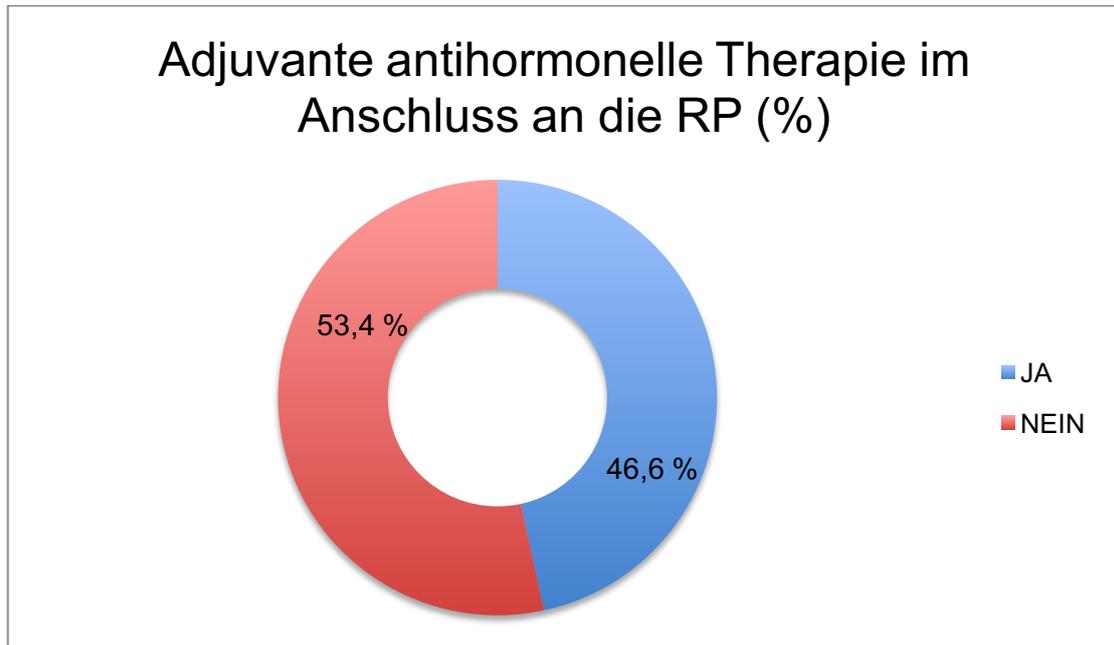
(9) ANZAHL DER POSITIVEN LK, DIE SIMULTAN ZUR RP ENTNOMMEN WURDEN

Tabelle 5 – Anzahl der positiven Lymphknoten (n = 41)

Mittelwert	0,49
Median	0

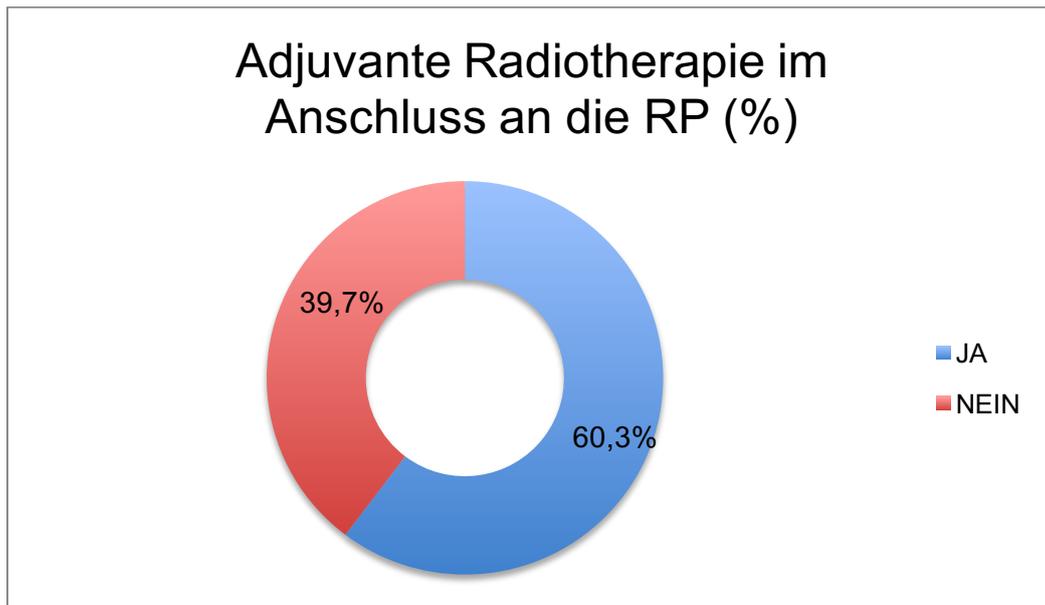
Tabelle 5 zeigt, dass im Durchschnitt 0,49 der entfernten Lymphknoten histopathologisch Merkmale einer Metastase des PCa aufwies (Spannweite: 0–4 Lymphknoten, Median: 0). Alle entfernten Lymphknoten, die histopathologisch als Lymphknotenmetastasen identifiziert wurden, stammten aus dem Bereich des Beckens. Von den 38 Patienten, bei denen pelvine Lymphknoten entnommen wurden, wiesen acht Patienten Lymphknotenmetastasen auf. Bei den obturatorisch gelegenen entfernten Lymphknotenpaketen konnte in keinem einzigen Lymphknoten Metastasen des PCa nachgewiesen werden.

(10) ADJUVANTE THERAPIE NACH RP



**Abbildung 8 – Adjuvante antihormonelle Therapie**

Im Anschluss an die radikale Prostatektomie erhielten 46,6 % der Patienten eine adjuvante antihormonelle Therapie, grafisch dargestellt in Abbildung 8. Patienten, die eine adjuvante antihormonelle Therapie im Anschluss an die RP erhielten, hatten einen Trend zu einem besseren Outcome bezüglich CSS und extralymphatischer Mehrspeicherung in der PET/CT vor sLND (s. Tabelle 10 im Anhang, Subgruppe A vs. B,  $p = 0,06$  und C vs. D,  $p = 0,06$ ).



**Abbildung 9 – Adjuvante Radiotherapie**

Eine adjuvante Radiotherapie wurde bei 60,3 % der Patienten im Anschluss an die Primärtherapie durchgeführt, grafisch dargestellt in Abbildung 9. Patienten, die im Anschluss an die RP eine adjuvante Radiatio erhielten, hatten ein statistisch signifikant besseres CSS (s. Tabelle 10 im Anhang, Subgruppe A vs. B,  $p < 0,01$ ). Keiner der Patienten der Kohorte, die eine adjuvante Radiatio nach RP erhielten, ist im Nachbeobachtungszeitraum verstorben. Auf das Auftreten von extralymphatischen Läsionen in der vor sLND durchgeführten PET/CT hatte die adjuvante Radiatio nach RP keinen statistisch signifikanten Einfluss (s. Tabelle 10 im Anhang, Subgruppe C vs. D,  $p = 0,15$ ).

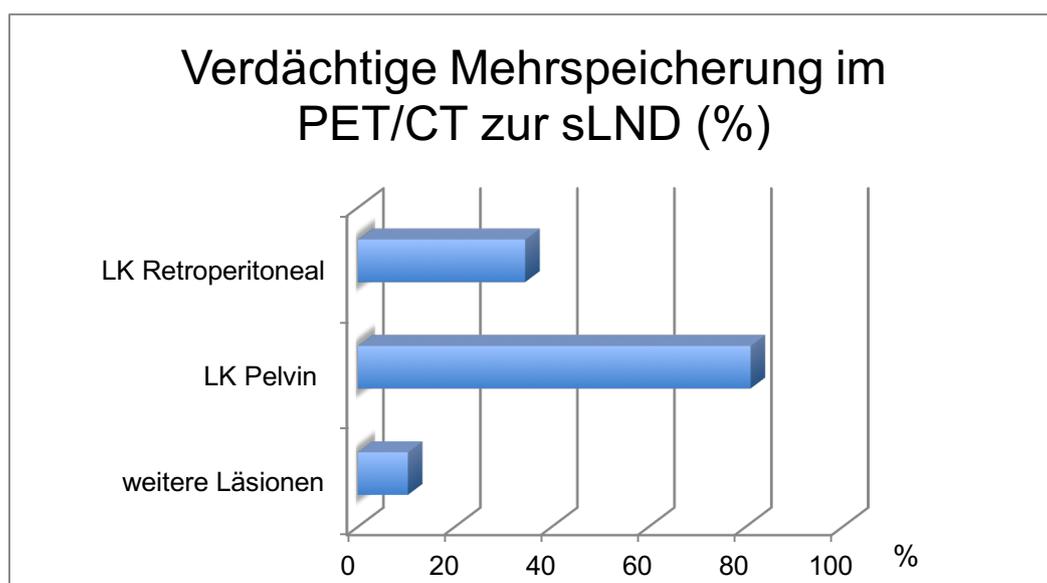
#### (11) ZEIT BIS ZUM AUFTRETEN EINES BCR NACH RP

Bei allen Patienten kam im Laufe der Zeit nach erfolgter Primärtherapie ein biochemisches Rezidiv in Form eines PSA-Anstiegs  $\geq 0,2$  ng/ml vor. Das biochemische Rezidiv trat durchschnittlich nach 36,4 Monaten auf (Spannweite: 2–160 Monate). Die Zeit bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach RP spielte für das CSS und für das spätere Vorhandensein von extralymphatischen Läsionen in der PET/CT vor sLND (s. Tabelle 10 im Anhang, Subgruppe A vs. B,  $p = 0,39$  und C vs. D,  $p = 0,19$ ) keine Rolle.

**ABSCHNITT 2: „VARIABLEN DER sLND“ (12)–(16)****(12) PSA-WERT BEI sLND****Tabelle 6 – PSA-Wert präoperativ**

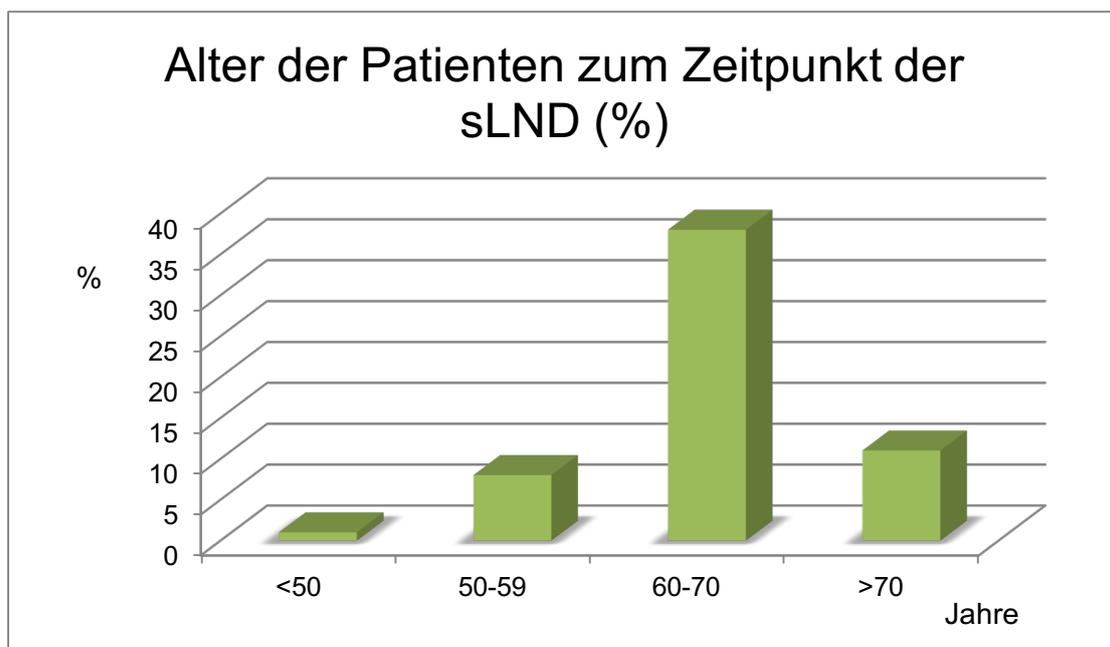
Mittelwert	9,79 ng/ml
Median	5,56 ng/ml

Der präoperative PSA-Wert bei sLND lag im Mittel bei 9,79 ng/ml (Spannweite: 0,03–115 ng/ml, Median: 5,56 ng/ml). Bei 62,1 % der Patienten lag der präoperative PSA-Wert > 4 ng/ml. Wie sich aus Diagramm 5 (Logrank-Test:  $p = 0,05$ ) und Tabelle 10 (s. Anhang) entnehmen lässt, hatte ein PSA-Wert > 4 ng/ml vor der sLND einen prognostisch negativen Einfluss auf das CSS des Patientenkollektivs (Subgruppe A vs. B,  $p = 0,04$ ). Auf das Vorliegen von extralymphatischer Mehrspeicherung in der präoperativ zur sLND durchgeführten PET/CT hatte ein PSA-Wert > 4 ng/ml keinen statistisch signifikanten Einfluss (s. Tabelle 10 im Anhang, Subgruppe C vs. D,  $p = 0,81$ ).

**(13) PET/CT VOR sLND****Abbildung 10 – Verdächtige Mehrspeicherung im PET/CT**

Um ein pathologisches Korrelat für den Anstieg des PSA-Wertes zu finden, erfolgte eine PET/CT. Dabei wurden bei durchschnittlich 81,0 % der Patienten pelvine und bei 34,5 % retroperitoneale Lymphknoten mit einer Cholin-Mehrspeicherung als metastasenverdächtig eingestuft. Des Weiteren hatten 10,3 % (sechs Patienten) in der PET/CT mindestens eine weitere suspektere extralymphatische Läsion. Aus Diagramm 4 (s. Abschnitt 4.2) und Tabelle 10 (s. Anhang) ist zu entnehmen, dass sich das Vorhandensein von extralymphatischen Läsionen signifikant negativ auf das CSS auswirkte (Subgruppe A vs. B,  $p < 0,01$ ).

#### (14) ALTER DER PATIENTEN BEI sLND



**Abbildung 11 – Alter der Patienten zum Zeitpunkt der sLND**

**Tabelle 7 – Alter der Patienten zum Zeitpunkt der sLND (n = 58)**

Mittelwert	65,2 Jahre
Median	66 Jahre

Abbildung 11 und Tabelle 7 zeigen, dass die Patienten zum Zeitpunkt der sLND durchschnittlich 65,2 Jahre (Spannweite: 49–78 Jahre, Median: 66 Jahre) alt waren. Aus Tabelle 9 im Anhang ergibt sich kein signifikanter Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der sLND auf CSS und extralymphatische Metastasen in der PET/CT (Subgruppe A vs. B,  $p = 0,94$  und C vs. D,  $p = 0,47$ ).

#### (15) AUSMAß DER sLND

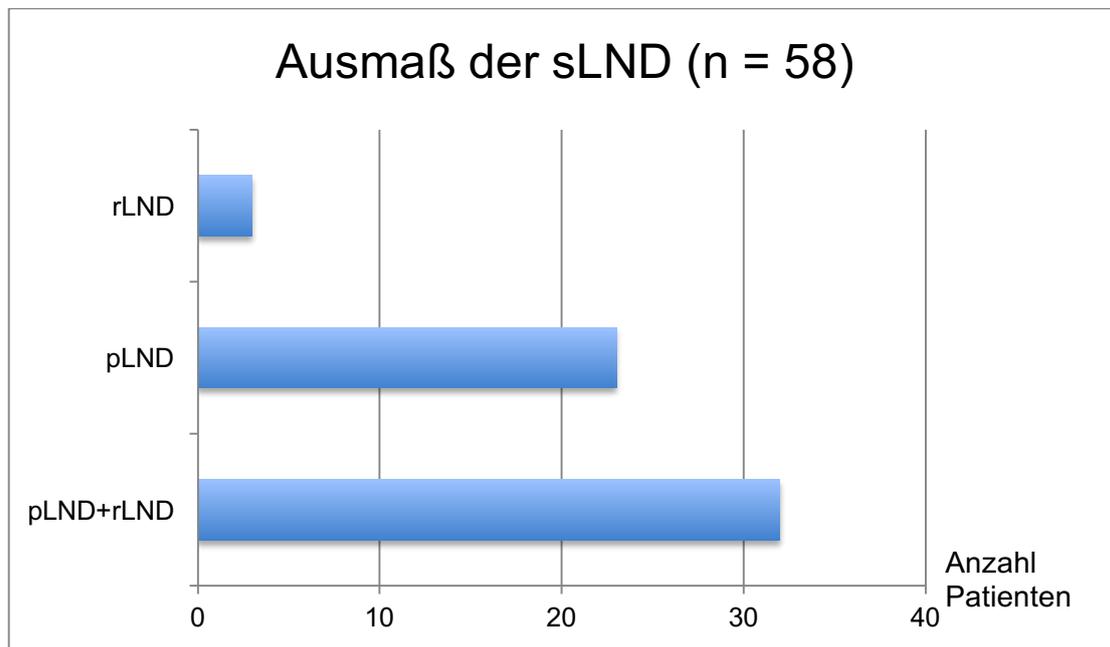


Abbildung 12 – Ausmaß der sLND

Insgesamt wurden bei 23 Patienten (39,7 %) allein die pelvinen Lymphknoten (pLND), bei drei Patienten (5,2 %) allein die retroperitonealen Lymphknoten (rLND) und bei dem größten Anteil der Patienten, nämlich 32 (55,2 %) sowohl pelvine als auch retroperitoneal lokalisierte Lymphknoten reseziert (pLND + rLND). Durchschnittlich waren es pro Patient 18,6 Lymphknoten (Spannweite 1–88). Bei 45 Patienten (77,6 %) konnten in den entnommenen Lymphknoten histopathologisch Metastasen des PCa nachgewiesen werden. Von den resezierten Lymphknoten waren im Mittel 6,3 Lymphknoten (Spannweite 1–30) positiv (s. Tabelle 10 im Anhang). Das Vorhandensein und die Anzahl von histologisch positiven resezierten Lymphknoten wirkten sich auf das CSS zwar

aus, aber in keinem statistisch signifikanten Rahmen (s. Diagramm 6, 7 s. 4.2 und Tabelle 10 im Anhang, Subgruppen A vs. B, für pLND  $p = 0,15$ , für rLND  $p = 0,55$  und für pLND+rLND  $p = 0,26$ ). Der einzige prognostische Parameter in Bezug auf CR war die LK-Dichte. Die LK-Dichte wurde definiert als das Verhältnis von histologisch positiven LK zu entnommenen LK. Eine LK-Dichte  $> 30\%$  konnte sowohl in der univariaten – als auch in der multivariaten Analyse als signifikanter Prognosefaktor für eine CR ausgemacht werden (s. Tabelle 11 im Anhang, univariate Analyse:  $p = 0,04$ , multivariate Analyse:  $p = 0,05$ ). Das Ausmaß der sLND hatte keinen Einfluss auf das Vorhandensein von extralymphatischen Läsionen in der PET/CT (s. Tabelle 10 im Anhang, Subgruppen C vs. D, für pLND  $p = 0,74$ , für rLND  $p = 0,18$  und für pLND+rLND  $p = 0,79$ ).

#### (16) PSA-WERT NACH sLND/BR

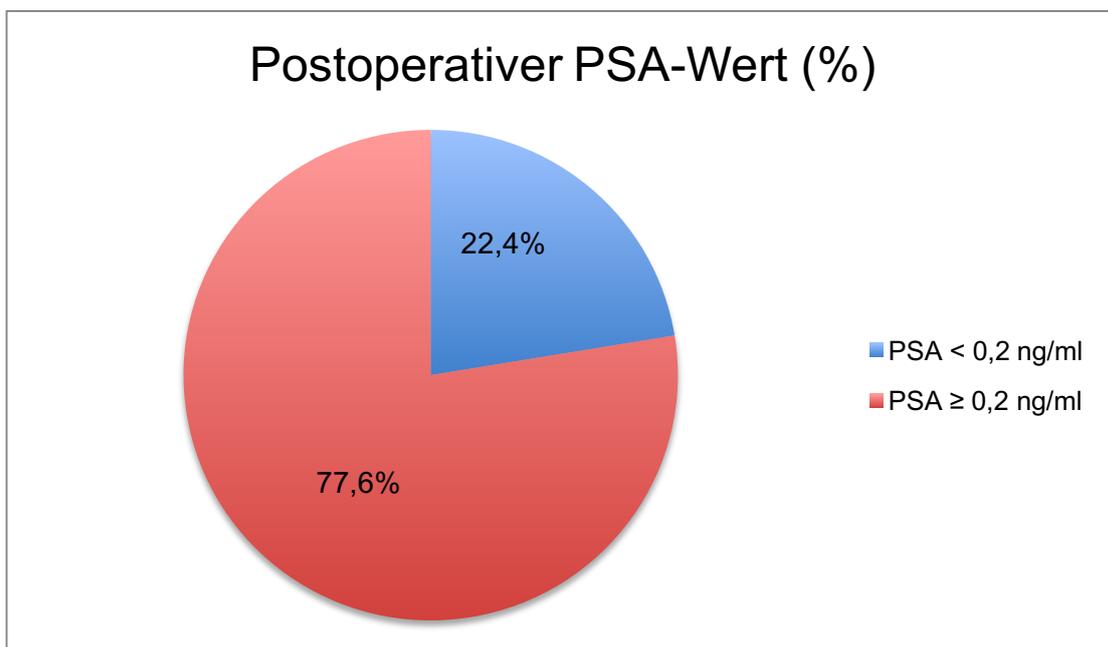


Abbildung 13 – Postoperativer PSA-Wert nach sLND

Abbildung 13 gibt eine Übersicht über die ersten postoperativ erhobenen PSA-Werte der Patienten, die eine sLND erhielten. Nur 13 der 58 Patienten (22,4 %) reagierten auf die sLND mit einem Abfall des PSA-Wertes (was als BR =

biochemische Remission bewertet wurde) unter 0,2 ng/ml, die restlichen 45 Patienten (77,6 %) wiesen auch nach der sLND noch einen PSA-Wert  $\geq 0,2$  ng/ml auf. Alle Parameter (1–13), die in Tabelle 11 im Anhang aufgeführt sind, hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die BR nach sLND, weder in der univariaten noch in der multivariaten binär logistischen Regression (s. Tabelle 11 im Anhang). Das initiale Ansprechen auf die sLND in Form einer biochemischen Remission wiederum hatte statistisch ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das CSS (s. Tabelle 10 im Anhang und Diagramm 8 s. 4.2). In den uni- und multivariaten binären logistischen Regressionen konnte kein Faktor ausgemacht werden, der Einfluss auf das BR nach sLND hatte (s. Anhang, Tabelle 11).

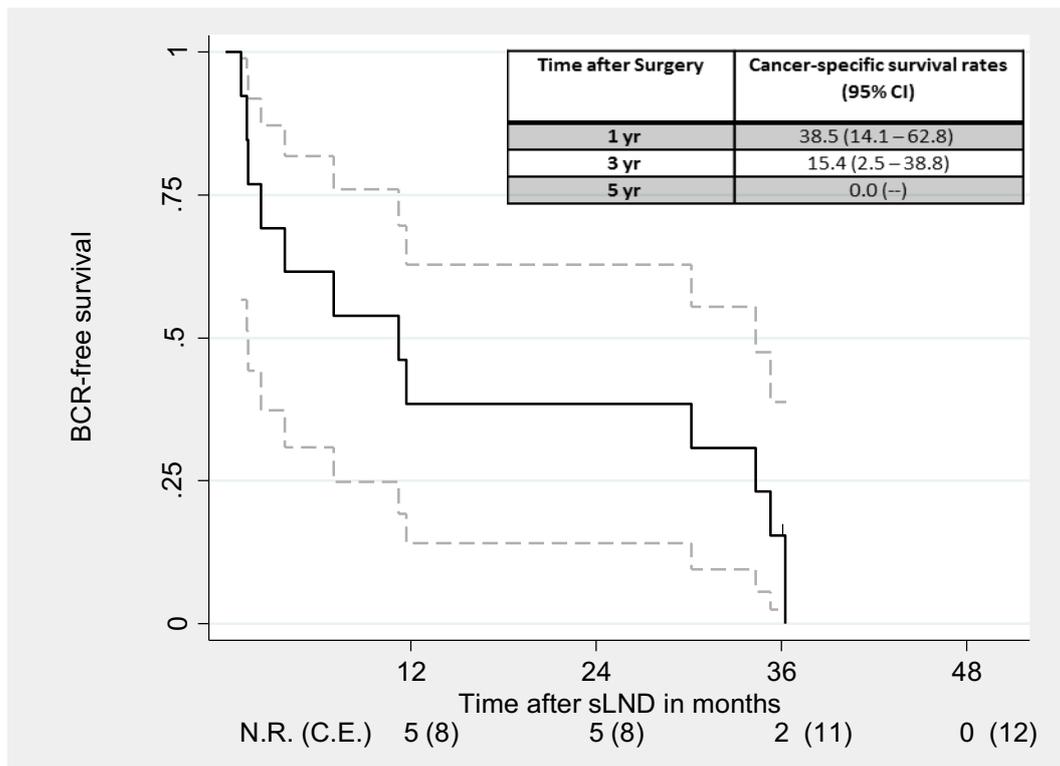
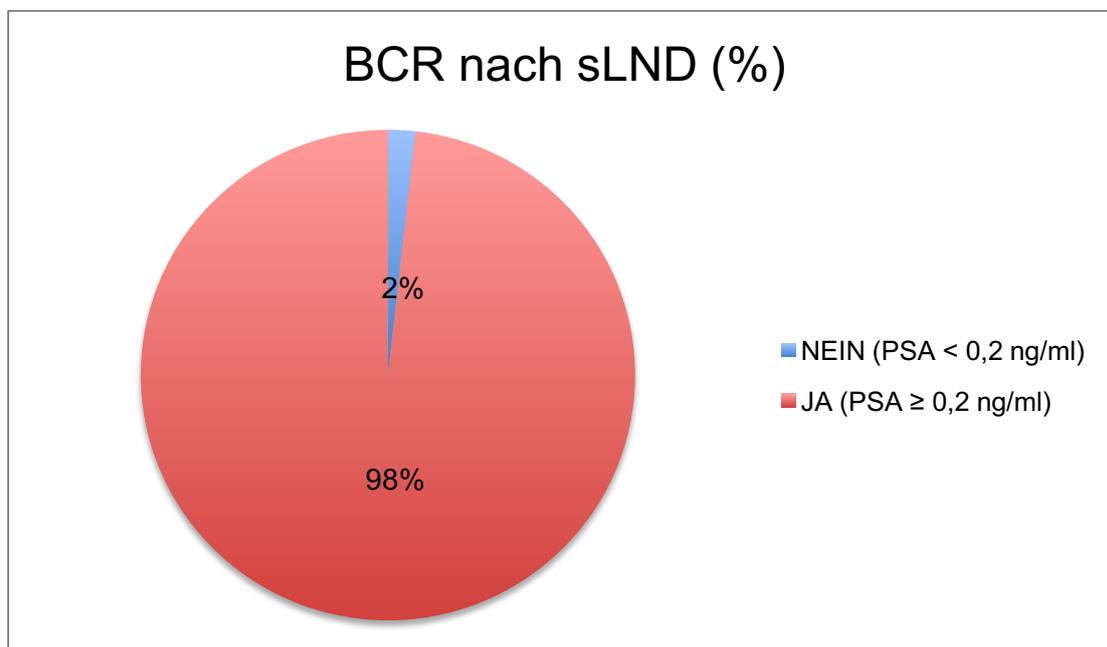


Diagramm 1: BCR nach sLND bei Patienten mit kompletter BR (n = 13)<sup>90</sup>

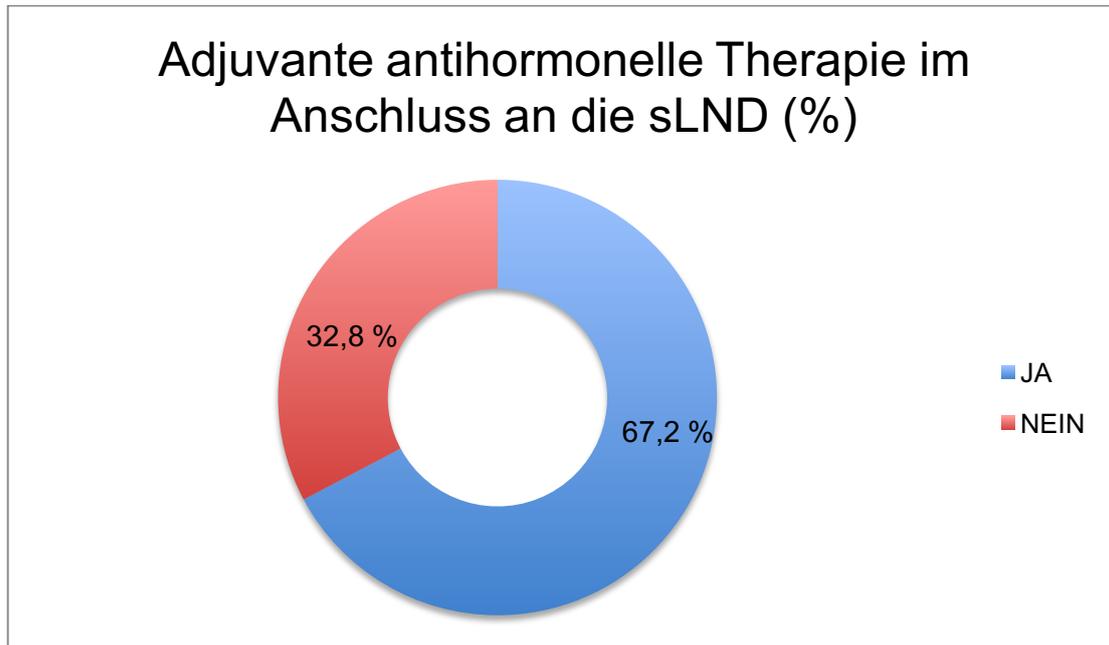
**ABSCHNITT 3: „FOLLOW-UP“ (17)–(22)****(17) BCR NACH sLND****Abbildung 14 – Biochemisches Rezidiv nach sLND**

Wie Abbildung 14 und Diagramm 1 (S. 54) zu entnehmen ist, entwickelten 98 % der Patienten im Laufe der Zeit nach der sLND ein biochemisches Rezidiv. Nur bei einem Patient blieb der PSA-Wert dauerhaft unter 0,2 ng/ml. Das BCR-freie 5-Jahres-Überleben lag in der Kohorte bei 0 % (Diagramm 1, S. 54).

**Tabelle 8 – Zeit bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach sLND (n = 41)**

Mittelwert	242,6 Tage
Median	75 Tage

Durchschnittlich vergingen 242,6 Tage (Spannweite 7–1121 Tage, Median: 75 Tage), bis ein biochemisches Rezidiv nach sLND in Form eines PSA-Anstieges  $\geq 0,2$  ng/ml nachgewiesen wurde.

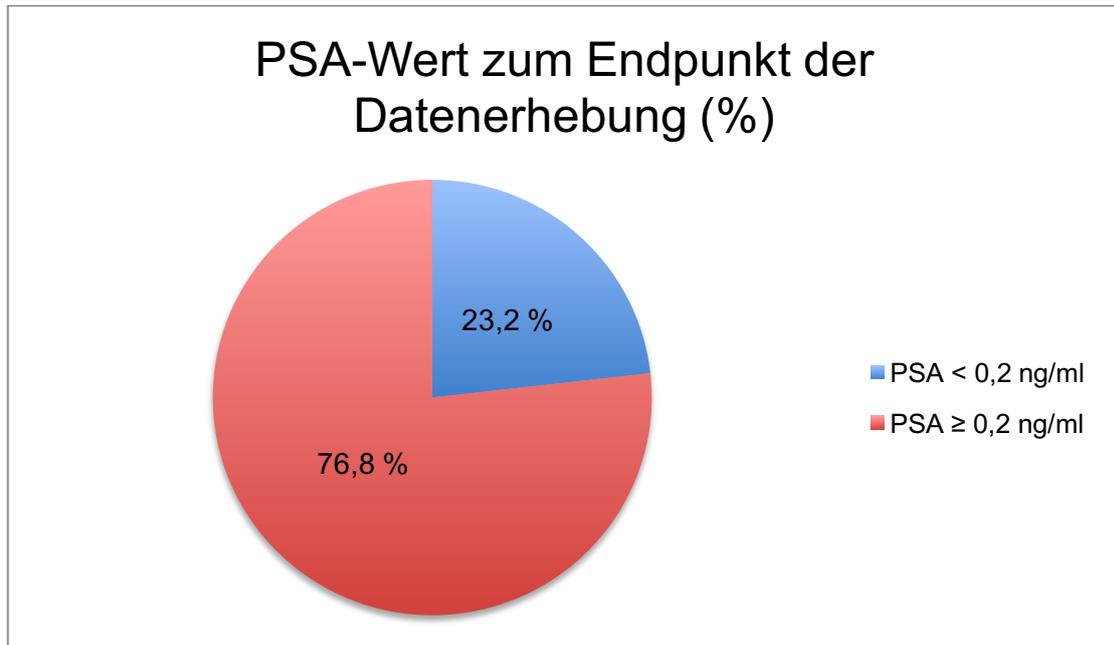
(18) ADJUVANTE THERAPIE NACH sLND

**Abbildung 15 – Adjuvante antihormonelle Therapie im Anschluss an die sLND**

Abbildung 15 zeigt, dass 67,2 % der Patienten (39 Patienten) nach erfolgter sLND eine adjuvante antihormonelle Therapie (ADT) erhielten. Die verbleibenden 19 Patienten (32,8 %) erhielten keine ADT. Ob eine adjuvante ADT im Anschluss an die sLND durchgeführt wurde oder nicht, hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das CSS der Patienten (s. Tabelle 10 im Anhang, Subgruppe A vs. B,  $p = 0,98$ ).

Insgesamt erhielten elf Patienten (19 %) weder nach RP noch nach sLND eine ADT, acht Patienten (14 %) erhielten eine ADT nur nach der RP, 20 Patienten (34 %) erhielten eine ADT nur nach sLND und 19 Patienten (33 %) erhielten sowohl nach RP als auch nach sLND eine ADT.

(19) LETZTER PSA-WERT



**Abbildung 16 – Aktueller PSA-Wert**

In Abbildung 16 sind die aktuellen (zum Endpunkt der Datenerhebung, nachdem einige Patienten adjuvante Therapien erhielten) PSA-Werte dargestellt. 23,2 % der Patienten wiesen am Endpunkt der Datenerhebung einen PSA-Wert < 0,2 ng/ml auf, von ihnen erhielt nur ein einziger keine zusätzliche adjuvante Therapie. Die restlichen 76,8 % hatten PSA-Werte ≥ 0,2 ng/ml.

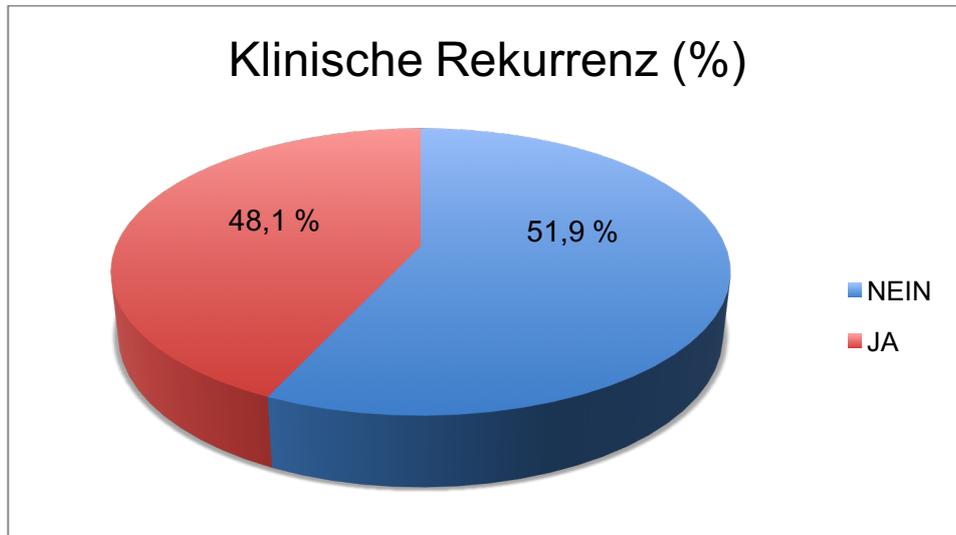
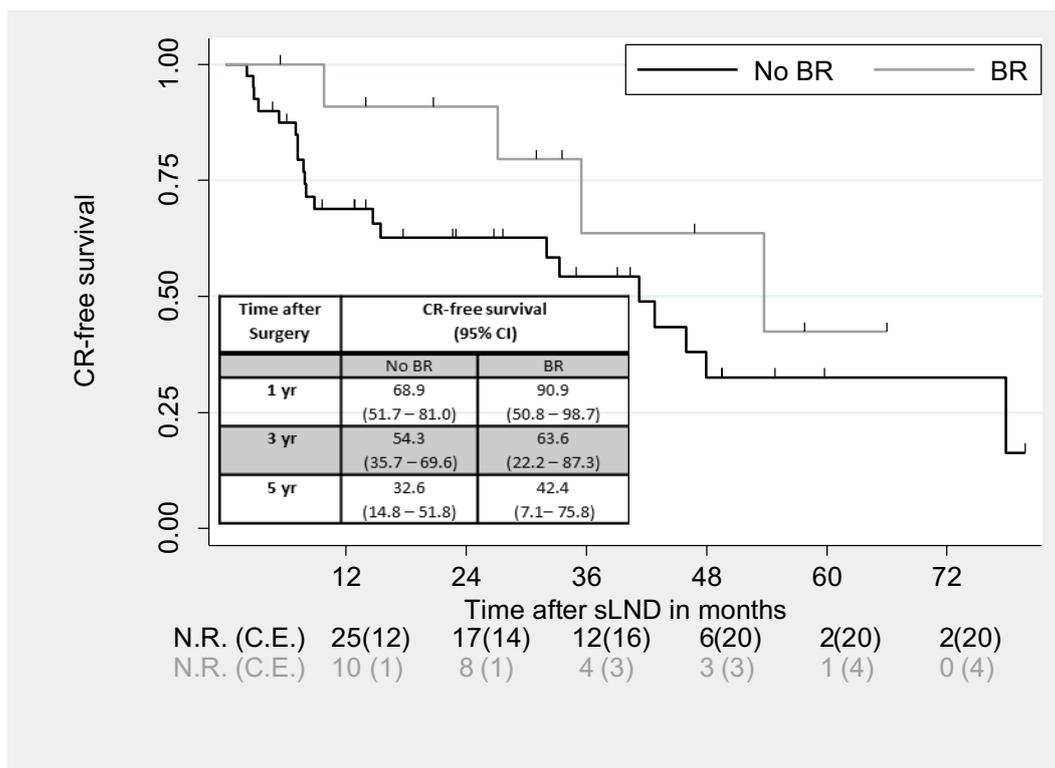
(20) KLINISCHE REKURRENZ (CR)

Abbildung 17 – Klinische Rekurrenz

Klinische Rekurrenz (CR) wurde als ein erneutes BCR nach sLND plus ein radiologisches Korrelat in Form einer verdächtigen Cholin-Mehrspeicherung in der post sLND angefertigten PET/CT definiert. CR trat bei 25 Patienten (48,1 %) nach sLND auf (das CR-freie 5-Jahres-Überleben lag bei 35,9 %). Patienten, die eine BR aufwiesen, zeigten eine niedrigere Rate an CR, jedoch in keinem statistisch signifikanten Rahmen (Diagramm 2, S.59, Logrank-Test:  $p = 0,20$ ). In der uni- und multivariaten Cox-Regression konnte als einzige Einflussgröße auf die CR die Lymphknotendichte ausgemacht werden (Tabelle 11 im Anhang, univariate Analyse:  $p = 0,04$ , multivariate Analyse:  $p = 0,05$ ).



**Diagramm 2: Klinische Rekurrenz (CR), aufgeteilt in Patientensubgruppen mit und ohne komplette BR nach sLND (Logrank-Test:  $p = 0,20$ )<sup>90</sup>**

Patienten, die auf die sLND mit BR reagierten, zeigten eine niedrigere Rate an CR, jedoch in keinem statistisch signifikanten Rahmen (Tabelle 11 im Anhang, univariate Analyse:  $p = 0,15$ , multivariate Analyse:  $p = 0,26$ ).

#### (21) KOMPLIKATIONEN DER sLND

Wie bereits in Kapitel 1.2.3 beschrieben, können im Zusammenhang mit dem operativen Eingriff der sLND unterschiedliche Komplikationen auftreten. Von den 58 Patienten machten 54 Angaben zu Komplikationen: 17 Patienten (31,5 %) litten unter Symptomen, die im Zusammenhang mit der sLND stehen könnten. Die Verteilungshäufigkeiten der unterschiedlichen Komplikationen sind in Abbildung 18 zusammengefasst.

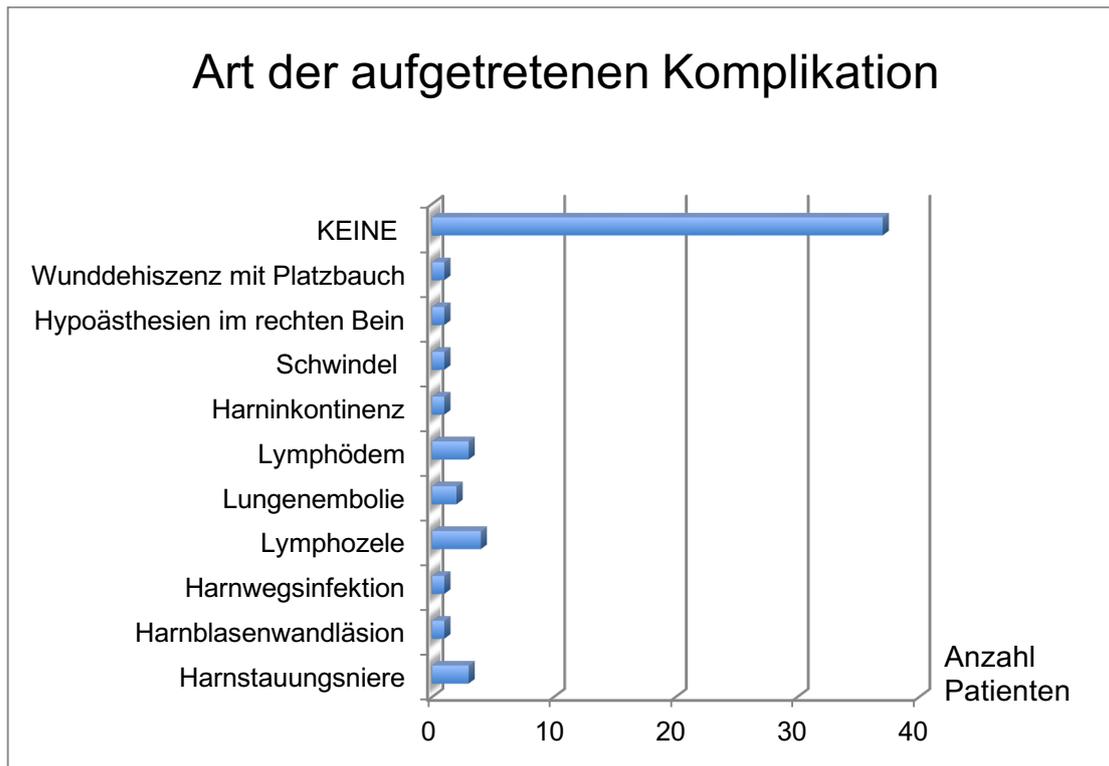


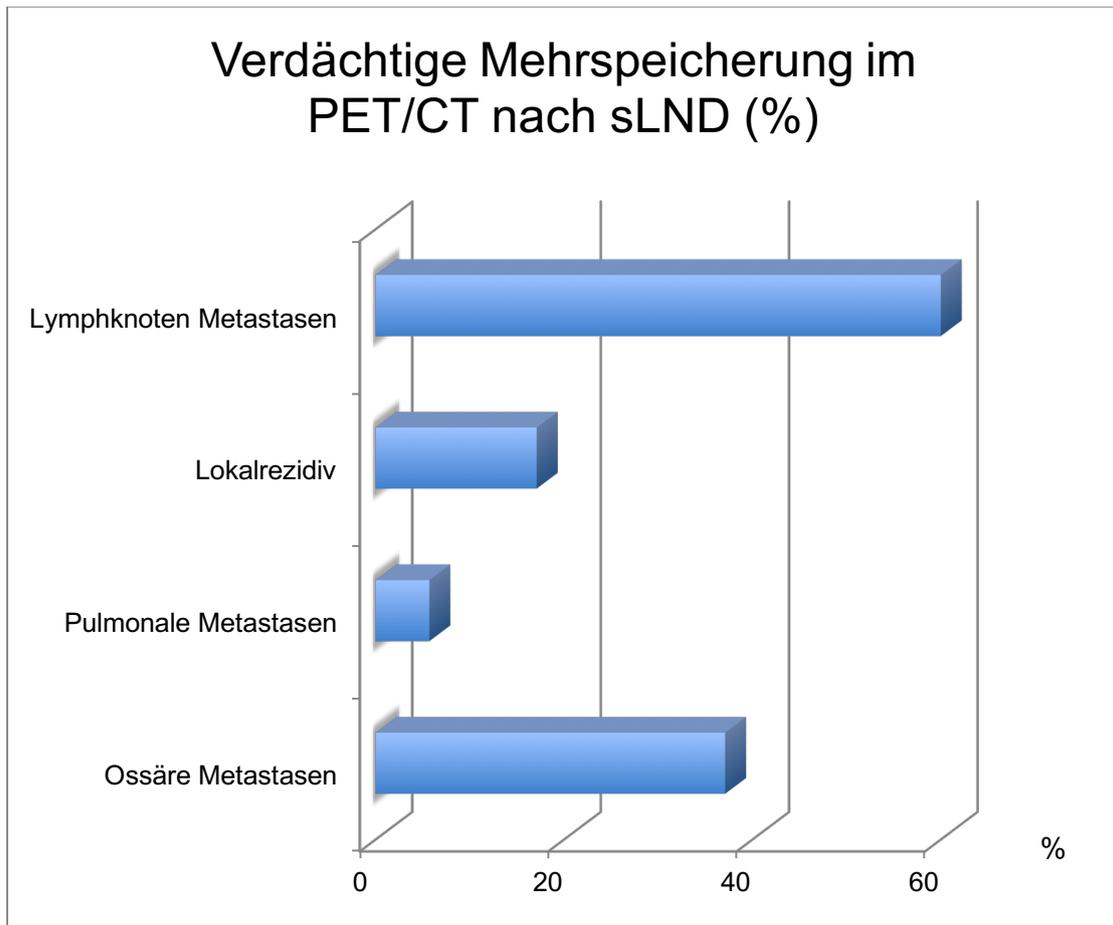
Abbildung 18 – Art der aufgetretenen Komplikation

Aus Abbildung 18 ist zu entnehmen, dass es bei dem größten Teil der Patienten (68,5 %) zu keinen Komplikationen nach der sLND gekommen ist. Das Auftreten einer Lymphozele war die häufigste Komplikation (vier Patienten), gefolgt vom Lymphödem (drei Patienten) und der Harnstauungsniere (drei Patienten). Eine Lungenembolie trat nach der sLND bei zwei Patienten auf. Die übrigen aufgeführten Komplikationen wurden jeweils nur von einem Patienten angegeben.

#### (22) PET/CT NACH sLND

Im Follow-up Zeitraum ließen 35 der 58 Patienten eine weitere PET/CT aufgrund von erneut steigenden PSA-Werten und/oder auf eigenen Wunsch anfertigen. Bei 28 (80 %) dieser 35 Patienten wurde eine pathologische Cholin-Mehrspeicherung in der PET/CT festgestellt. Die Mehrspeicherung von Cholin in der PET/CT ist mit dem Vorhandensein von PCa Metastasen assoziiert. In den post sLND angefertigten PET/CTs dieser Patienten wurden in 37,1 % Knochenmetastasen, in 5,7% Lungenmetastasen, in 17,1% ein Lokalrezidiv und

in 60 % erneute Lymphknotenmetastasen ausgemacht. Die Verteilung auf die unterschiedlichen Lokalisationen ist in Abbildung 19 dargestellt. Das Vorhandensein von extralymphatischen Läsionen in der Follow-up PET/CT war signifikant mit einer schlechteren Prognose des Gesamtüberlebens assoziiert (s. Anhang, Tabelle 9, A vs. B,  $p < 0,01$ ).



**Abbildung 19 – Verdächtige Mehrspeicherung im PET/CT nach sLND**

## 4.2 Kaplan-Meier-Kurven des Tumor-spezifischen-Überlebens

Die mediane Follow-up Zeit lag bei 39 Monaten, die krebspezifische 5-Jahres-Überlebensrate im Patientenkollektiv bei 71,1 % (s. Diagramm 3). Bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes sind sechs der 58 Patienten (10,3 %) an ihrer Tumorerkrankung verstorben.

Beim Vergleich der Patienten, die innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes verstorben sind, mit denen, die den Nachbeobachtungszeitraum überlebt haben (s. Tabelle 9, Subgruppe A vs. B), fällt auf, dass die überlebenden Patienten statistisch signifikant seltener extralymphatische Läsionen in der präoperativ zur sLND durchgeführten PET/CT hatten (3,9 % vs. 66,7 %  $p < 0,01$ ). Des Weiteren hatte der präoperativ bei sLND ermittelte PSA-Wert einen signifikanten Einfluss auf das CSS, Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert  $> 4$  ng/ml hatten ein deutlich schlechteres Outcome bezüglich der CSS als Patienten mit einem PSA unter 4 ng/ml (100 % vs. 57,7 %,  $p = 0,04$ ). Als dritte und letzte signifikante Einflussgröße ist die adjuvante Radiatio im Anschluss an die RP zu nennen. Patienten die diese erhielten, zeigten im betrachteten Patientenkollektiv ebenfalls bessere CSS-Raten (67,3 % vs. 0 %,  $p < 0,01$ ).

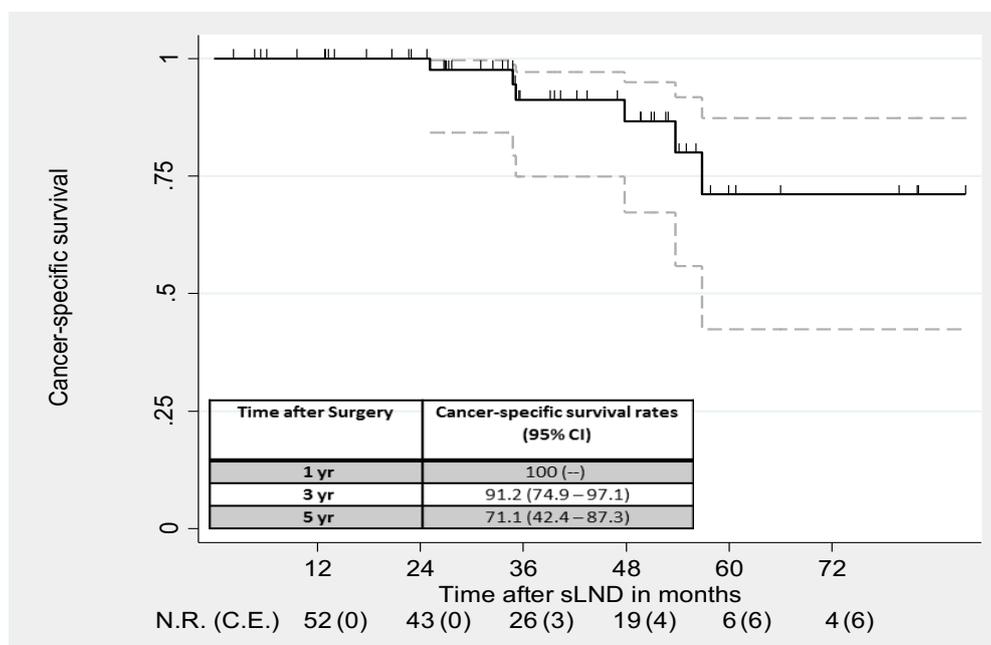
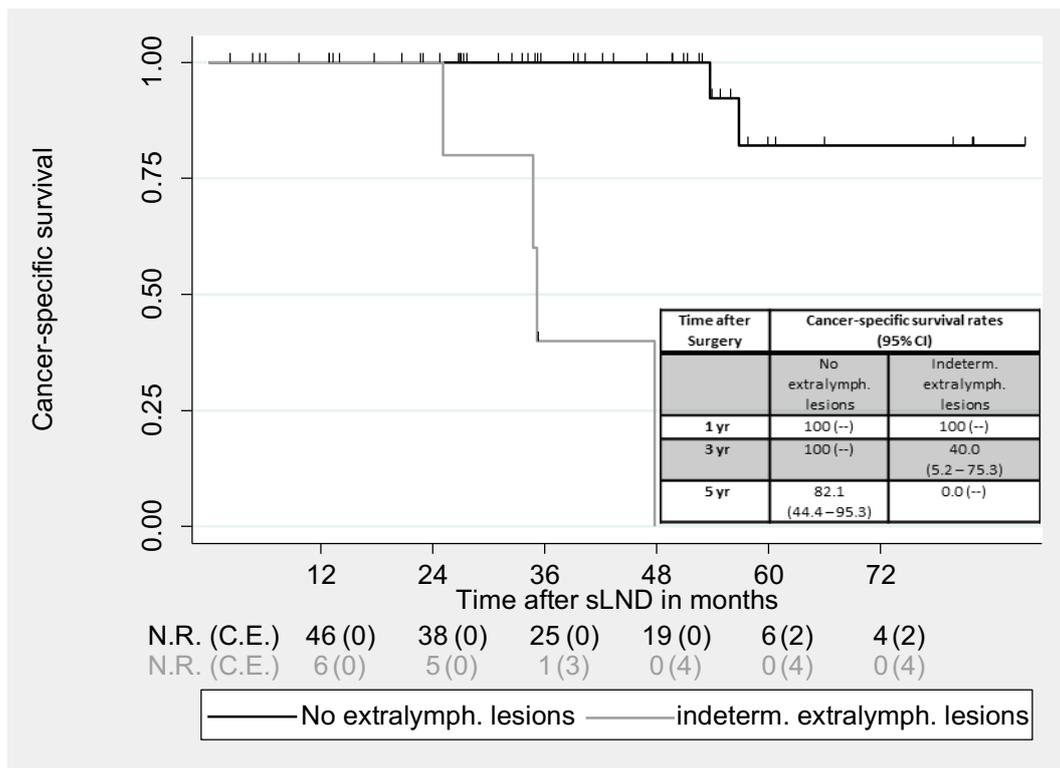


Diagramm 3: Tumorspezifisches Überleben (CSS) aller Patienten (n = 58)<sup>90</sup>



**Diagramm 4: Einteilung der Patienten nach extralymphatischen Läsionen in der PET/CT vor sLND (Logrank-Test:  $p < 0.01$ )<sup>90</sup>**

In Diagramm 4 ist das CSS des Patientenkollektivs in zwei Subgruppen aufgeteilt: Zum einen ist die CSS-Kurve der Patienten mit extralymphatischen Läsionen in der PET/CT vor der sLND dargestellt, zum anderen die der Patienten, die in der PET/CT keine extralymphatischen Läsionen aufwiesen. Die Patienten mit extralymphatischen Metastasen des PCa haben ein deutlich schlechteres CSS nach sLND.

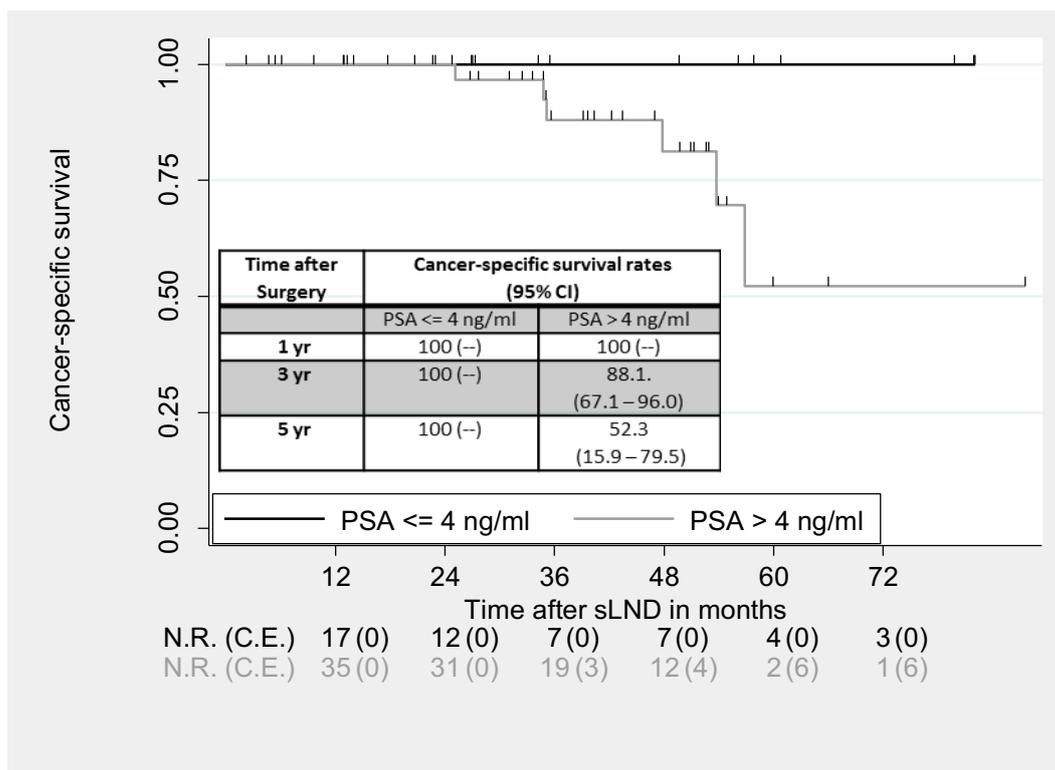


Diagramm 5: Einteilung der Patienten nach PSA-Wert bei sLND (Logrank-Test:  $p = 0,05$ )<sup>90</sup>

Im Diagramm 5 ist das Gesamtüberleben der Patienten in Abhängigkeit vom präoperativen PSA-Wert dargestellt. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Subgruppen eingeteilt, zum einen in Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert  $\leq 4$  ng/ml und zum anderen in Patienten mit einem PSA-Wert über 4 ng/ml. Die Kurve zeigt eindrucksvoll, dass am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes alle Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert  $\leq 4$  ng/ml noch am Leben sind, während von den Patienten mit einem PSA-Wert  $> 4$  ng/ml nur noch 52,3 % leben. Von den verstorbenen Patienten hatten alle einen präoperativen PSA-Wert  $\geq 4$  ng/ml.

Alle anderen Parameter zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen. Nichtsdestotrotz gibt es einige Parameter, die eine starke Tendenz zeigen:

- Histologischer Lymphknoten-Status der sLND:

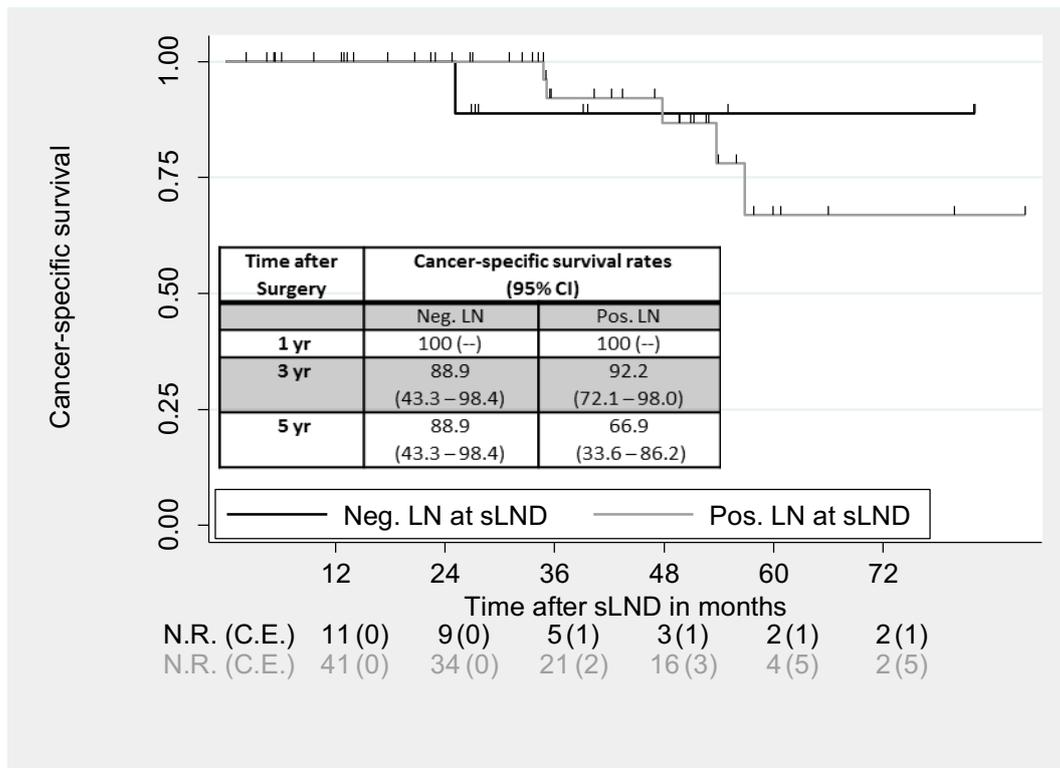


Diagramm 6: CSS der Patienten, aufgeteilt nach histologischem Lymphknotenstatus der sLND (Logrank-Test:  $p = 0,88$ )<sup>90</sup>

Diagramm 6 gibt eine Übersicht über das CSS der Patienten, abhängig vom histologisch gesicherten Lymphknotenstatus der entnommenen LK bei sLND. Beide Kurven verlaufen relativ nah beieinander, jedoch schneiden die Patienten mit positivem Lymphknotenstatus in der sLND etwas schlechter ab, was das Gesamtüberleben anbetrifft.

- Anzahl der positiven Lymphknoten der sLND:

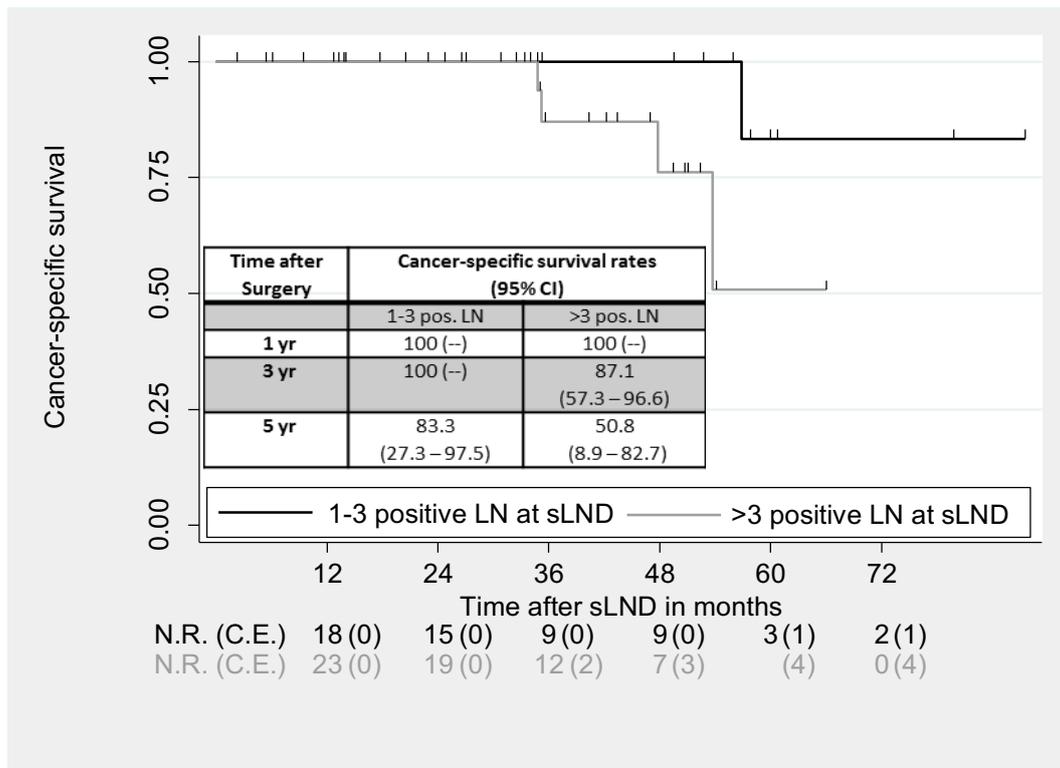


Diagramm 7: CSS der Patienten, aufgeteilt nach Anzahl der positiven Lymphknoten der sLND (Logrank-Test:  $p = 0,07$ )<sup>90</sup>

Diagramm 7 zeigt, dass die Patientensubgruppe mit mehr als drei histologisch als Metastasen des PCa gesicherten Lymphknoten ein schlechteres CSS als Patienten mit  $\leq$  drei Lymphknotenmetastasen hatte. Auch wenn der p-Wert nicht im statistisch signifikanten Bereich liegt, so ist der Unterschied doch deutlich erkennbar.

- Auftreten einer BR nach sLND:

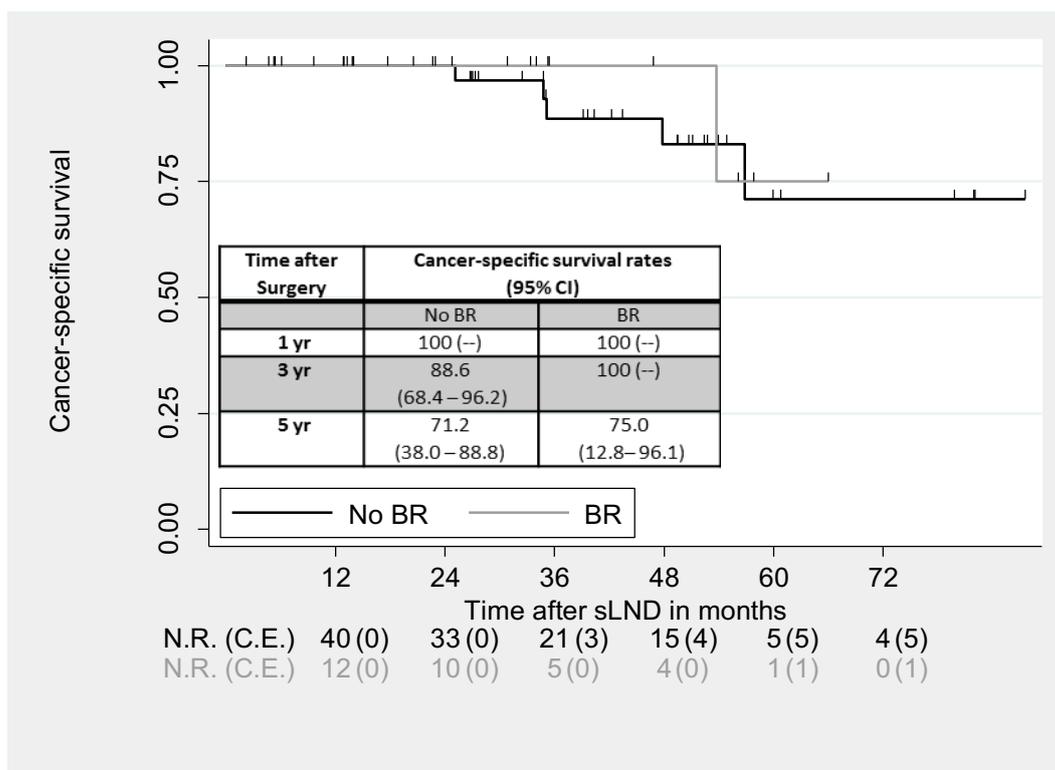


Diagramm 8: CSS der Patienten, aufgeteilt in BR und keine BR nach sLND ( $p = 0,68$ )<sup>90</sup>

Aus Diagramm 8 lässt sich entnehmen, dass Patienten mit einer BR nach erfolgter sLND eine geringfügig höhere 5-Jahres-Überlebenrate hatten als Patienten, die auf die sLND nicht mit einem Abfall des PSA-Wertes reagierten (75,0 % vs. 71,2 %).

### 4.3 Cox-Regressionen

Zur Identifizierung der Einflussfaktoren auf das biochemische Ansprechen (BR), in Form eines PSA-Abfalls nach sLND, und die Klinische Rekurrenz (CR) in Form eines erneuten BCR mit entsprechendem Korrelat in der PET/CT, wurde jeweils eine uni- und multivariate Cox-Regression durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 im Anhang aufgeführt.

Sowohl in der univariaten- als auch in der multivariaten Analyse konnte als einzige statistisch signifikante Einflussgröße auf die klinische Rekurrenz die Lymphknotendichte ausgemacht werden. Patienten, die eine

Lymphknotendichte von über 30 % in der sLND hatten, zeigten ein signifikant erhöhtes Risiko für eine CR (HR: 2,72, 95 % CI: 1,07–6,88,  $p = 0,04$  in der univariaten Analyse) und (HR: 2,59, 95 % CI: 1,01–6,66,  $p = 0,05$  in der multivariaten Analyse).

## 5 Diskussion

Die zentrale Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist, ob das Durchführen einer sLND bei metastasiertem PCa eine sinnvolle Ergänzung zu den bisherigen Therapien bietet. Grundlage der Diskussion soll der Einfluss der sLND auf Parameter wie die biochemische Remission, die tumorspezifische Überlebensrate und das Auftreten von biochemischen sowie radiologischen Rezidiven sein.

Im Folgenden wird genauer auf die Ergebnisse der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie eingegangen; zudem werden die Erkenntnisse des Ergebnisteils interpretiert und im Kontext diskutiert.

### DISKUSSION DER DATEN

Die verwendeten Daten umfassen die gesamte Münchner Kohorte von 58 Patienten, die sich im Zeitraum zwischen Juni 2005 und Februar 2012 einer sLND bei sekundären Lymphknotenmetastasen nach RP bei PCa im Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München am Campus Großhadern unterzogen haben.

Die Erhebung der Daten erfolgte über das retrospektive Auswerten von Patientenakten des Archivs, die einen Teil der benötigten Parameter der Analyse beinhalteten, diesen jedoch nicht immer vollständig und korrekt dokumentierten. Ein weiteres wichtiges Medium zur Erfassung von PSA-Werten, Befunden der PET/CT-Untersuchungen und OP-Berichten stellte das „LAMP“-Informationssystem der Klinik dar. Im LAMP-IS werden Befunde, Laborwerte und Arztbriefe elektronisch verwaltet und fortlaufend aktualisiert. Aufgrund dieser elektronischen und einheitlichen Dokumentationsform können die Daten, die über das LAMP-IS erhoben wurden, als zuverlässig angesehen werden.

Außerdem wurden Briefe an die Patienten verschickt, um nicht-dokumentierte Follow-up Parameter zu erheben und noch fehlende Daten zu ergänzen. Von den 58 angeschriebenen Patienten beantworteten 35 die Fragen; das ergibt eine Rücklaufquote von 60,3 %. An dieser Stelle kann es theoretisch zu Fehlerquellen in der Datenerhebung gekommen sein, da die Rücklaufquote deutlich unter 100 % liegt, die Patienten zum Teil die Fragen nicht vollständig beantwortet haben und einige Patienten nicht teilnehmen wollten. Somit entfallen die Daten der Patienten, die nicht teilnehmen wollten bzw. zu denen kein Kontakt hergestellt werden konnte, für die Statistik einiger Parameter.

Alle Fragen, die nicht persönlich durch die Patienten beantwortet werden konnten, wurden noch einmal in Form von Briefen an die jeweils betreuenden, niedergelassenen Urologen und Hausärzte verschickt.

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die wichtigsten Follow-up Parameter und Einflussfaktoren. Zusätzliche Einflussfaktoren wie Begleiterkrankungen und Medikationen wurden bewusst nicht berücksichtigt, um den Rahmen der Arbeit nicht zu überschreiten. Die Auswahl der in die Analyse eingeschlossenen Faktoren erfolgte einerseits nach Sichtung der zu diesem Thema verfügbaren Literatur auf mögliche Einflussfaktoren sowie andererseits durch die retrospektive Verfügbarkeit in der Dokumentation.

#### DISKUSSION DER STATISTISCHEN METHODIK

Der erste Teil der Statistik umfasst die deskriptive Statistik, die einen Überblick über die erhobenen Parameter der RP, der sLND und der Follow-up Parameter bietet. Hierfür wurden Häufigkeiten, Mittelwerte und Mediane ermittelt und grafisch dargestellt (Kapitel 4.1). Um die bekannten Ungenauigkeiten einer rein deskriptiven Statistik wie etwa das Fehlen der zeitlichen Komponente und die nur univariate Betrachtung der Variablen auszugleichen, wurde im zweiten Teil der Statistik eine Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse (Kapitel 4.2) erstellt – im Falle dieser Arbeit für das tumorspezifische Überleben (CSS). Im dritten Teil der Statistik folgt eine uni- und multivariate Cox-Regression, die den Einfluss von 13 ausgewählten Parametern auf die biochemische Remission (BR) und die

klinische Rezidiv darstellt (Kapitel 4.3). Das Durchführen einer Cox-Regression ist in medizinischen Studien ein etabliertes Verfahren zur Betrachtung von Ereigniszeiten, das es ermöglicht, Risikofaktoren qualitativ und quantitativ zu bewerten und untereinander in ihrem absoluten Effekt zu vergleichen. Die mithilfe der Cox-Regression ermittelten Ergebnisse wurden darüber hinaus per t-Tests überprüft.

#### DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die Salvage-Lymphadenektomie bei BCR nach erfolgter RP ist ein alternatives Therapieverfahren für Patienten mit nodalem Tumorprogress. Allerdings wurde der Nutzen der sLND in klinischen Studien noch nicht hinreichend belegt und findet aktuell keine Erwähnung in der S3-Leitlinie zur Therapie des sekundär metastasierten PCa.<sup>15</sup>

Winter et al. berichteten in ihrer retrospektiven klinischen Studie mit sechs Patienten, die eine sLND erhielten, von einer initialen PSA-Remissionsrate von 100 % (die permanente PSA-Remissionsrate lag nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 19,7 Monaten bei 50 %) ohne jegliche weitere adjuvante Therapie. Jedoch wurden in diese Studie nur Patienten eingeschlossen, die eine singuläre Lymphknotenmetastase in der PET/CT und einen mittleren PSA-Wert von 2 ng/ml hatten.

Martini et al.<sup>78</sup> analysierten retrospektiv ein Patientenkollektiv von acht Patienten, von denen 50 % (mit zusätzlicher adjuvanter Therapie) auf die sLND mit einem Abfall des PSA-Wertes reagierten. In diesem Patientenkollektiv lag der mediane PSA-Wert bei 1,62 ng/ml.

Rinnab et al.<sup>75</sup> beobachteten ein Kollektiv von 15 Patienten, welche in der PET/CT mindestens eine positive Lymphknotenlokalisation aufwiesen und im Zuge dessen einer sLND zugeführt wurden. Bei acht Patienten konnten Lymphknotenmetastasen eines PCa entnommen werden. Von den acht Patienten mit histologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen sprachen drei Patienten auf die sLND mit einem Abfall des PSA-Wertes an (zwei davon

mit zusätzlich adjuvanter Therapie). Der mittlere PSA-Wert des Kollektivs lag bei 1,7 ng/ml.

Schilling et al.<sup>79</sup> beschrieben ein Kollektiv von zehn Patienten (bei acht Patienten war die Primärtherapie eine RRP), die eine laparoskopische sLND erhielten. Alle Patienten reagierten initial mit einem Abfall des PSA-Wertes, jedoch verstarb ein Patient im mittleren Nachbeobachtungszeitraum von elf Monaten und ein weiterer Patient erlitt ein erneutes biochemisches Rezidiv.

Jilg et al. untersuchten das Outcome von 52 Patienten, die sich einer sLND unterzogen und von denen 27 eine zusätzliche adjuvante Radiatio nach sLND erhielten. Der mediane PSA-Wert lag in dieser Studie bei 5,2 ng/ml. Eine komplette biochemische Remission wurde bei 46 % der Patienten erreicht. Die BCR-freie 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 8,7 %, die CR-freie 5-Jahres-Überlebensrate bei 25 % und das tumorspezifische Überleben bei 77,7%.<sup>81</sup>

Die einzige prospektive Studie über sLND aufgrund eines biochemischen Rezidivs nach RP führten Rigatti et al.<sup>74</sup> durch. Sie analysierten 72 Patienten ohne Lokalrezidiv und ohne extralymphatische Metastasen. Des Weiteren wurden Patienten, die mehr als zwei positive Lymphknotenlokalisationen in der PET/CT aufwiesen, von der Studie exkludiert. Der mittlere PSA-Wert bei sLND lag bei 3,7 ng/ml. Bei 57 % der 72 Patienten konnte postoperativ eine biochemische Remission verzeichnet werden. Die 5-Jahres-Rate ohne biochemisches Rezidiv lag bei 19 %, die tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate bei 75 %. Aufgrund der guten Ergebnisse dieser Studie schlussfolgerten die Autoren, dass die sLND für eine hoch selektierte Patientengruppe mit biochemischem Rezidiv und pathologischer Mehrspeicherung in der PET/CT in Hinblick auf PSA-Remission und Gesamtüberlebensrate zulässig ist. Ein hoher PSA-Wert, multiple Lymphknotenmetastasen und vor allem extralymphatische Läsionen, wie sie in der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Analyse vorkommen, stellen offenbar keine gute Patientenselektion dar.

Die Ergebnisse von Rigatti et al. wurden von Suardi und Kollegen auf den neusten Stand gebracht, welche die Daten von 59 der 72 Patienten für einen Nachbeobachtungszeitraum von mindestens fünf Jahren analysierten.<sup>82</sup> Eine

biochemische Remission (BR) konnte in 35 Fällen erreicht werden (59,3 %). Der mediane PSA-Wert bei sLND lag bei 2,0 ng/ml. Die 5-Jahres-Rate ohne BCR bei Patienten mit BR lag bei 29,4 %. Die Rate der CR betrug im Follow-up 57,6 %, die tumorspezifische Mortalität 13,6 %. Insgesamt lagen die 8-Jahres CR- und CSM-freien Überlebensraten bei 38 % beziehungsweise 81 %. Suardi et al. identifizierten einen niedrigen PSA-Wert, das Vorhandensein von allein pelvinen Lymphknotenmetastasen und eine komplette biochemische Remission als Einflussfaktoren auf CR nach sLND und schlussfolgerten, dass sLND für ein selektiertes Patientengut mit BCR und nodaler pathologischer Mehrspeicherung in der PET/CT zulässig ist. Die dieser Arbeit zugrundeliegende Studie bestätigt den Einfluss dieser Parameter. Patienten mit mehr als drei positiven Lymphknoten in der sLND oder einem PSA >4 ng/ml hatten ein schlechteres tumorspezifisches Überleben nach sLND. Da sowohl extralymphatische Metastasierung als auch eine hohe Anzahl an positiven Lymphknoten den PSA-Wert beeinflussen können, verwundert es nicht, dass ein PSA-Wert > 4 ng/ml einen negativen Prognosefaktor darstellt. Die drei genannten Parameter geben einen Hinweis auf eine unentdeckte Metastasierung, die nicht allein durch sLND therapierbar ist. Patienten mit kompletter BR zeigten einen Trend zu einer niedrigeren Rate an CR. Weiter war eine hohe Lymphknotendichte bei sLND ein Risikofaktor für eine CR.

Im Vergleich zu vorhandenen Studien über die sLND bei lymphogen metastasiertem PCa weist das untersuchte Patientenkollektiv mit 22,4 % eine niedrigere komplette PSA-Remission (BR) und eine schlechtere Rate an BCR-freiem Überleben bzw. tumorspezifischem Überleben auf.<sup>83</sup> Es ist zu vermuten, dass diese schlechteren Ergebnisse auf andere Einschlusskriterien zurückzuführen sind. Die Patienten des untersuchten Kollektivs hatten mit einem mittleren PSA-Wert von 9,8 ng/ml, vielen Patienten mit multiplen malignen Lymphknotenlokationen und sechs Patienten mit extralymphatischen Läsionen in der PET/CT vor sLND eine eher fortgeschrittene Tumorerkrankung. In der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie wurden die Patienten unabhängig von der Anzahl positiver Lymphknoten in der PET/CT und unabhängig von der Höhe des präoperativen PSA-Wertes eingeschlossen. Ein hoher Prozentsatz dieser Patienten hatte bereits eine adjuvante Therapie nach

RP in Form von ADT (47 %) oder Radiatio (60 %) erhalten. Nichtsdestotrotz wurden mit vorangegangenen Studien vergleichbare CR-freie Überlebensraten erreicht.<sup>83</sup> Unsere Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer genauen Selektion der Patienten, die für eine sLND in Frage kommen.

#### EINSCHRÄNKUNGEN

Es gibt einige wichtige Schwachstellen in der dieser Arbeit zugrundeliegenden Analyse. Einen der größten Schwachpunkte stellt die Gegebenheit dar, dass es sich um eine retrospektive Studie ohne Kontrollgruppe handelt und das Patientenkollektiv sehr heterogen ist. Des Weiteren wurden die Operationen (sowohl RP als auch sLND) von unterschiedlichen Chirurgen durchgeführt.

Ferner ist die Aussagekraft der Daten zum Teil eingeschränkt, da zur Untersuchung einzelner Parameter die Fallzahlen gering sind, im Vergleich der Parameter variieren und sich außerdem nicht aus identischen Patientenkollektiven zusammensetzen. Die Stichproben (n) sind für die einzelnen Parameter teilweise unterschiedlich groß, da es sich um eine retrospektive Analyse handelt und auf die Verteilung der erhobenen Parameter der einzelnen Patienten kein Einfluss genommen werden konnte.

Außerdem ist das Patientenkollektiv mit 58 Patienten relativ klein und im Nachbeobachtungszeitraum sind nur sechs Patienten an dem Progress ihrer Tumorerkrankung verstorben. Auch wurden Komorbiditäten nicht erfasst – diese hätten als Kovariaten eventuell Einfluss auf die Ergebnisse haben können. Ferner könnten einige Ergebnisse, die sich als statistisch nicht signifikant herausgestellt haben, statistisch signifikant werden, wenn das Kollektiv vergrößert oder der Nachbeobachtungszeitraum verlängert werden würde.

Trotz dieser Einschränkungen leistet die Studie einen wichtigen Beitrag zur Datenlage über das Outcome und den Nutzen der sLND bei Patienten mit BCR nach RP.

## 6 Zusammenfassung

Die Ergebnisse dieser Dissertation wurden im April 2014 im Journal of Urology veröffentlicht (s. Anhang).

**EINLEITUNG:** Die RP ist eine der Therapien der Wahl des lokalisierten PCa aller Risikogruppen.<sup>48,84</sup> Ein biochemisches Rezidiv (BCR) tritt bei 40 % der Patienten nach RP auf.<sup>85,86,87</sup> Das Vorgehen bei Auftreten eines BCR wird derzeit noch kontrovers diskutiert. 15–20 % der Patienten mit BCR versterben an ihrer Tumorerkrankung.<sup>49</sup> Ein Lokalrezidiv sowie das Vorhandensein von Lymphknoten- oder Fernmetastasen können der Ursprung von erneutem Anstieg des PSA-Wertes sein. In den Leitlinien der EAU und AUA wird vorgeschlagen, bei Auftreten eines BCR nach RP eine Salvage-Strahlentherapie der Prostataloge, eine komplette oder intermittierende Androgensuppression, eine Kombination aus Antiandrogenen und 5-Alpha-Reduktase-Hemmern oder eine Chemotherapie einzuleiten.<sup>48,84,88</sup> Patienten mit isoliertem Rezidiv in Form von Lymphknotenmetastasen haben gegenüber Patienten mit Fernmetastasen ein besseres Outcome.<sup>89</sup> Die sLND kann für Patienten mit BCR nach RP und positiven Lymphknoten in der PET/CT, vor allem aber für Patienten mit niedrigen PSA-Werten (<4 ng/ml), einem Gleason-Score unter 8 und einem Rezidiv in Form einer solitären Lymphknotenmetastase in Betracht gezogen werden.<sup>63,59,82</sup> Das Ziel dieser Studie soll es sein, einen Beitrag zu dem vorhandenen Wissen über den Nutzen der sLND zu leisten und mit der Analyse einer Kohorte, die auch Patienten mit einer aggressiveren Erkrankung beinhaltet, die Studienlage zu ergänzen.

**PATIENTENGUT UND METHODEN:** In der vorliegenden Arbeit wurden 58 Patienten, die im Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München eine pelvine und/oder retroperitoneale sLND bei sekundärer Lymphknotenmetastasierung nach RP eines PCa im Zeitraum Juni

2005–Februar 2012 erhielten, retrospektiv in Bezug auf Einflussgrößen und Outcome-Parameter untersucht. Einschlusskriterien waren ein BCR (PSA  $\geq$  0,2 ng/ml) und mindestens eine positive Lymphknotenmetastase in der präoperativ durchgeführten PET/CT nach erfolgter RP als Primärtherapie. Die Lokalisation der positiven Lymphknotenmetastasen sowie weiterer extralymphatischer, metastasenverdächtiger Läsionen in der prä- und postoperativ durchgeführten PET/CT wie auch die klinische Symptomatik und Patientencharakteristika wurden verglichen und in Bezug auf das Gesamtüberleben und die Zeit bis zum Auftreten eines BCR nach RP und sLND ausgewertet. Die Auswertung erfolgte mithilfe von Kaplan-Maier-Kurven, Cox-Regressionen und binär logistischen Regressionen.

**ERGEBNISSE:** Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 39 Monaten. Insgesamt sprachen 13 Patienten (22,4 %) mit einem Abfall des PSA-Wertes ( $<0,2$  ng/ml) auf die sLND an, jedoch blieb nur ein Patient bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums frei von einem erneuten BCR. Eine klinische Progression der Tumorerkrankung konnte bei 25 Patienten (48,1 %) nach sLND verzeichnet werden. Sechs Patienten (10,3 %) verstarben an ihrer Tumorerkrankung; bei vier der sechs Patienten gab es in der PET/CT vor der sLND einen Hinweis auf extralymphatische Metastasen. Das krebsspezifische 5-Jahres-Überleben (CSS) lag bei 71,1 %. Patienten, die auf die sLND mit einem Abfall des PSA-Wertes auf  $< 0,2$  ng/ml reagierten, zeigten einen Trend zu langsamerer klinischer Progression ( $p = 0,20$ ), jedoch hatte dies keinen Einfluss auf die CSS.

**SCHLUSSFOLGERUNG:** Obwohl ein gewisser Anteil der Kohorte mit BCR und positiven Lymphknoten in der PET/CT auf die sLND mit einem Abfall des PSA-Wertes reagiert hat (BR), entwickelten die meisten Patienten im Laufe des Nachbeobachtungszeitraumes ein erneutes BCR. Nichtsdestotrotz kam es bei fast der Hälfte der Patienten zu keiner weiteren klinischen Progression der Tumorerkrankung (CR). Eine krankheitsspezifische Mortalität (CSM) trat bevorzugt bei Patienten mit dem Verdacht auf extralymphatische Metastasierung vor der sLND auf. Es ist denkbar, dass die sLND den Beginn einer antihormonellen Therapie und die klinische Progression hinauszögern kann. Vor allem Patienten mit nur wenigen positiven

Lymphknoten und einem niedrigen PSA-Wert ( $< 4$  ng /ml) könnten von der sLND profitieren. Eine endgültige Aussage kann aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe nicht getroffen werden. Hierzu sollte eine prospektive randomisierte Studie eingeleitet werden.

## 7 Anhang

Tabelle 9 – Zusammenfassung der Patientencharakteristika von 58 Patienten, die eine sLND aufgrund eines BCR und positiver PET/CT nach RP erhielten

	Kollektiv	Untergruppen				P	
		(A) Kein Versterben am PCa	(B) Tod aufgrund des PCa	(C) Keine verdächtigen extra-lymphatischen Läsionen	(D) Verdächtige extra-lymphatische Läsionen	A vs. B	C vs. D
Patienten	58 (100%)	52 (89.7%)	6 (10.3%)	52 (89.7%)	6 (10.3%)		
Alter bei RP, Mittelwert (Spannweite)	61.0 (48-76)	61.0 (48-76)	61.0 (51-67)	60.9 (48-76)	62.0 (54-67)	0.99	0.69
Alter bei sLND, Mittelwert (Spannweite)	65.2 (49-78)	65.2 (49-78)	65.0 (52-73)	65.0 (49-78)	67.0 (58-73)	0.94	0.47
pT-Status, %						0.69	0.65
2	35.7%	35.3%	40.0%	37.3%	20.0%		
3	57.1%	56.9%	60.0%	55.9%	80.0%		
4	7.1%	7.8%	0%	7.8%	0%		
pN-Status der RP (%)							
pNx	12.1%	11.5%	16.7%	11.5%	16.7%	0.72	0.72

7 ANHANG

pN0 pN1	60.3% 27.6%	61.5% 26.9%	50.0% 33.3%	61.5% 26.9	50.0% 33.3	0.58 0.74	0.58 0.74
Gleason-Score > 7a, (%)	68%	65.9%	83.3%	66.7%	80.0%	0.54	0.54
Gleason-Score (%) 2-6 7 8-10	4.0% 48.0% 48.0%	4.4% 44.4% 51.1%	-- 80.0% 20.0%	4.4% 48.9% 46.7%	-- 40.0% 60.0%	0.21	0.40
Positiver Resektionsstatus (%)	53.7%	53.1%	60.0%	53.1%	60.0%	0.77	0.77
Zeit bis zum BCR nach RP (Monate), Mittelwert (Spannweite)	36.4 (2-160)	34.8 (2-160)	49.8 (2-143)	34.0 (2-160)	56.7 (9-143)	0.39	0.19
Adjuvante ADT nach RP (%)	46.6%	42.3%	83.3%	42.3%	83.3%	0.06	0.06
Adjuvante Radiatio nach RP (%)	60.3%	67.3%	0%	63.5%	33.3%	<0.01	0.15
Präoperativer PSA-Wert bei sLND (ng/mL), Mittelwert (Spannweite) Präoperativer PSA-Level >4ng/ml bei sLND	9.8 (0.03-115) 62.1%	9.4 (0.03-115) 57.7%	12.8 (4.3-29) 100%	9.8 (0.03-115) 61.5%	9.8 (1.47-29.2) 66.7%	0.65 0.04	0.99 0.81
Präoperatives 18F-Cholin PET/CT bei sLND Positive pelvine LK, (%)  Positive retroperitoneale LK, (%)  Extralymphatische Läsionen, (%)	81.0%  34.5%  10.3%	80.8%  36.5%  3.9%	83.3%  16.7%  66.7%	82.7%  34.6%  -	66.7%  33.3%  -	0.88  0.33  <0.01	0.34  0.95  -

RP: Radikale Prostatektomie; sLND: salvage Lymphadenektomie; ADT: Androgen-Deprivations Therapie; BCR: biochemisches Rezidiv; PSA: Prostata-Spezifisches Antigen; LK: Lymphknoten; CSS: Tumorspezifisches Überleben; CSM: Tumorspezifische Mortalität. P-Werte wurden jeweils durch t-Tests, Chi-Quadrat oder Kruskal Wallis Tests ermittelt.

## 7 ANHANG

Tabelle 10 - Histopathologische Ergebnisse und Follow-up Parameter von Patienten die eine sLND erhielten

	Kollektiv	Untergruppen				P	
		(A) Kein Versterben am PCa	(B) Tod aufgrund des PCa	(C) Keine verdächtigen extra-lymphatischen Läsionen	(D) Verdächtige extra-lymphatische Läsionen	A vs. B	C vs. D
Patienten	58 (100%)	52 (89.7%)	6 (10.3%)	52 (89.7%)	6 (10.3%)		
ADT nach sLND, n (%)	39 (67.2%)	35 (67.3%)	4 (66.7%)	35 (67.3%)	4 (66.7%)	0.98	0.98
Anzahl an entfernten LK, Mittelwert (Spannweite)	18.6 (1-88)	19.2 (1-88)	13.7 (4-35)	19.1 (1-88)	14.5 (2-35)	0.42	0.50
Histologisch positive LK bei sLND, n (%)	45 (77.6%)	40 (76.9%)	5 (83.3%)	40 (76.9%)	5 (83.3%)	0.39	0.39
Anzahl der positiven LK, Mittelwert	6.3	5.9	9.4	5.9	9.4	0.20	0.20
LK Dichte, Mittelwert	0.38	0.36	0.55	0.36	0.54	0.15	0.15
Ausmaß der sLND, n (%)							
Pelvin	23 (39.7%)	19 (36.5%)	4 (66.7%)	21 (40.4%)	2 (33.3%)	0.15	0.74
Retroperitoneal	3 (5.2%)	3 (5.8%)	0 (0%)	2 (3.8%)	1 (16.7%)	0.55	0.18
Pelvin und retroperitoneal	32 (55.2%)	30 (57.7%)	2 (33.3%)	29 (55.8%)	3 (50.0%)	0.26	0.79
Biochemisches Ansprechen auf sLND, n (%)	13 (22.4%)	12 (23.1%)	1 (16.7%)	12 (23.1%)	1 (16.7%)	0.72	0.72
Klinische Rezurrenz im Verlauf, n (%)	25 (48.1%)	23 (46.0%)	2 (100%)	--	--	0.13	--
Tumorspezifische Mortalität im Verlauf, n (%)	6 (10.3%)	--	--	2 (3.8%)	4 (66.7%)	--	<0.01

sLND: salvage Lymphadenektomie; LK: Lymphknoten, CSS: Tumorspezifisches Überleben, CSM: Tumorspezifische Mortalität, p-Werte wurden jeweils mit t-Tests oder Chi-Quadrat Tests ermittelt

7 ANHANG

Tabelle 11 - Ergebnisse der binär logistischen- und Cox-Regressionen, die den Einfluss von BR und CR zeigen.

		BR						CR					
		Univariat			Multivariat			Univariat			Multivariat		
	Variablen	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
1	R1-Status bei RP	0.54	0.14-1.99	0.35	0.49	0.10-2.34	0.37	1.09	0.49-2.45	0.82	1.03	0.37-2.89	0.95
2	pT-Status bei RP	1.14	0.29-4.45	0.85	0.54	0.06-5.20	0.59	0.77	0.34-1.73	0.53	0.50	0.17-1.49	0.21
3	N0-Status bei RP	0.47	0.13-1.67	0.24	0.59	0.12-3.01	0.53	0.49	0.22-1.09	0.08	0.45	0.18-1.16	0.10
4	Gleason-Score >7a bei RP	2.92	0.55-15.5	0.21	3.78	0.28-50.5	0.31	1.32	0.49-3.50	0.58	1.17	0.61-5.09	0.29
5	Zeit bis zum BCR nach RP <24 Monate	0.86	0.25-3.00	0.81	0.32	0.07-1.37	0.12	1.39	0.63-3.07	0.81	0.98	0.29-2.89	0.88
6	PSA-Wert >4 ng/ml vor sLND	0.64	0.18-2.27	0.49	1.04	0.23-4.69	0.96	0.97	0.43-2.20	0.94	1.08	0.34-3.43	0.89
7	Positive retroperitoneale LK in der PET/CT	1.90	0.53-6.76	0.32	2.42	0.52-11.3	0.26	0.93	0.37-2.33	0.87	1.13	0.41-3.11	0.82
8	Extralymphatische Läsionen in der PET/CT	0.67	0.07-6.40	0.73	0.62	0.09-4.11	0.62	Ausgeschlossen von der Analyse			Ausgeschlossen von der Analyse		
9	Histopathologisch pos. LK bei sLND	--	--	--	--	--	--	0.	0.41-2.37	0.98	0.54	0.15-	0.35

7 ANHANG

								9 9				1.96	
10	Anzahl von pos. LK bei sLND	0.95	0.86-1.05	0.32	--	--	--	1. 0 3	0.95-1.12	0.51	--	--	--
11	LK Dichte >30%	0.70	0.13-3.75	0.68	0.35	0.08- 1.49	0.15	2. 7 2	1.07-6.88	0.04	2.59	1.01- 6.66	0.05
12	ADT	0.77	0.17-3.59	0.74	0.35	0.08- 1.56	0.17	1. 5 4	0.49-4.89	0.46	1.63	0.53- 4.98	0.39
13	Biochemical Ansprechen (BR)	--	--	--	--	--	--	0. 5 0	0.19-1.30	0.15	0.56	0.20- 1.53	0.26

*BR: Biochemical Ansprechen; CR: Klinisches Rezidiv; OR: Odds ratio; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; RP: Radikale Prostatektomie; sLND: salvage Lymphadenektomie; ADT: Antihormonelle Therapie; BCR: Biochemisches Rezidiv; PSA: Prostata-spezifisches Antigen; LK: Lymphknoten.*

## Author's Accepted Manuscript

Salvage Lymph Node Dissection for nodal recurrence of prostate cancer after Radical Prostatectomy

Derya Tilki, Philipp Mandel, Flora Seeliger, Alexander Kretschmer, Alexander Karl, Süleyman Ergün, Michael Seitz, Christian G. Stief



PII: S0022-5347(14)04351-1  
DOI: [10.1016/j.juro.2014.08.096](https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.08.096)  
Reference: JURO 11756

To appear in: *The Journal of Urology*  
Accepted Date: 22 August 2014

Please cite this article as: Tilki D, Mandel P, Seeliger F, Kretschmer A, Karl A, Ergün S, Seitz M, Stief CG. Salvage Lymph Node Dissection for nodal recurrence of prostate cancer after Radical Prostatectomy. *The Journal of Urology*® (2014), doi: 10.1016/j.juro.2014.08.096.

**DISCLAIMER:** This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our subscribers we are providing this early version of the article. The paper will be copy edited and typeset, and proof will be reviewed before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to The Journal pertain.

All press releases and the articles they feature are under strict embargo until uncorrected proof of the article becomes available online. We will provide journalists and editors with full-text copies of the articles in question prior to the embargo date so that stories can be adequately researched and written. The standard embargo time is 12:01 AM ET on that date.

1 **Salvage Lymph Node Dissection for nodal recurrence of prostate cancer after**  
2 **Radical Prostatectomy**

3  
4 Derya Tilki<sup>1,2,3\*</sup>, Philipp Mandel<sup>1#</sup>, Flora Seeliger<sup>1</sup>, Alexander Kretschmer<sup>1</sup>, Alexander  
5 Karl<sup>1</sup>, Süleyman Ergün<sup>4</sup>, Michael Seitz<sup>1,5,6</sup>, Christian G. Stief<sup>1,6</sup>

6  
7 <sup>1</sup>Department of Urology, Ludwig-Maximilians-University, Klinikum Grosshadern,  
8 Munich, Germany; <sup>2</sup>Martini-Clinic Prostate Cancer Center, University Hospital  
9 Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; <sup>3</sup>Department of Urology, University Hospital  
10 Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; <sup>4</sup>Institute of Anatomy and Cell Biology,  
11 University of Würzburg, Würzburg, Germany; <sup>5</sup>UroClinic Bogenhausen, Munich,  
12 Germany.

13  
14  
15 <sup>#</sup>Both authors contributed equally to this work

16 <sup>6</sup>Shared senior authorship

17  
18 **Running title:** Salvage Lymph Node Dissection after radical prostatectomy

19 **Word count:** 2172

20 **Key words:** prostate cancer; radical prostatectomy; salvage lymphadenectomy;  
21 salvage lymph node dissection

22  
23  
24  
25  
26  
27  
28 **Correspondence and reprint requests:**

29 Derya Tilki, MD  
30 Martini-Clinic Prostate Cancer Center  
31 Martinistrasse 52  
32 20246 Hamburg  
33 Germany  
34 Phone: +49 40 7410 51300  
35 d.tilki@uke.de  
36

**1 INTRODUCTION**

2 Radical prostatectomy (RP) is one of the treatments of choice for localized prostate  
3 cancer of all levels of risk.<sup>1,2</sup> Biochemical recurrence (BCR) will be detectable in up to  
4 40% of patients following RP.<sup>3-5</sup> Timing and mode of treatment of BCR is controversial.  
5 15-20% of the patients with BCR die of their prostate cancer.<sup>6</sup> BCR can be due to local  
6 or distant recurrence of prostate cancer. Bone scan and computed tomography are  
7 commonly used imaging modalities for assessing BCR. The value of these modalities  
8 is low in patients with a PSA <10 ng/ml.<sup>1</sup> Consensus on the value of PET/CT scan has  
9 not been reached. It enables the visualization of metabolic to anatomic abnormalities  
10 and may help improve detection of metastasis. It may detect tumor recurrence even in  
11 patients with low PSA.<sup>1,7,8</sup> However, it has been shown to underestimate the extent of  
12 metastases.<sup>8</sup>

13 The proposed treatment options of BCR after RP by the EAU and AUA guidelines  
14 consist of radiotherapy to the prostatic bed, complete or intermittent androgen  
15 deprivation (CAD/ IAD), combination of antiandrogens with 5-alfa-reductase inhibitors  
16 and early chemohormonal approaches.<sup>1,2,7</sup>

17 Patients with isolated clinical LN recurrence have been shown to have favourable  
18 outcome when compared with men with metastasis to other sites.<sup>9</sup> Salvage LND has  
19 been considered as a therapeutic option for patients with BCR after RP and positive  
20 lymph nodes in PET/CT scan, especially in patients with low PSA (<4 ng/ml),  
21 Gleasonsore <8, and clinical recurrence in a single lymph node.<sup>8,10,11</sup> The aim of the  
22 present study was to add further information and knowledge to the existing data and  
23 validate available findings in a cohort including patients with more aggressive disease.

24

**1 PATIENTS AND METHODS****2 Patient population**

3 The study was approved by the institutional review board (IRB). We retrospectively  
4 reviewed the records of 58 consecutive patients with prostate cancer and previously  
5 performed RP who underwent sLND from June 2005 to February 2012 at the University  
6 Hospital of Munich-Grosshadern. All patients received a 18F-Fluoroethylcholine  
7 PET/CT scan and had pathologic uptake in at least one lymph node. Furthermore, 6  
8 patients had extralymphatic findings on PET/CT scan with non-specific uptake in at  
9 least one extralymphatic location prior to sLND (four of these patients had uptake in the  
10 prostatic bed, while two had suspicion of solitary bone metastasis). Pelvic and/or  
11 retroperitoneal sLND was performed after highlighting the absence of guideline  
12 recommendations regarding this surgical approach. No patient was castration resistant.

13

**14 Surgical procedure and histologic evaluation**

15 The surgical field for pelvic lymphadenectomy included lymph nodes along the internal  
16 and external iliac vessels, the common iliac vessels, the presacral region, the  
17 aortocaval region up to the inferior mesenteric artery, and, if positive in PET/CT scan,  
18 the pararectal region. The lateral border of lymphadenectomy was the genitofemoral  
19 nerve. Retroperitoneal lymphadenectomy included removal of all lymphatic tissue along  
20 the abdominal great vessels from the origin of the iliac vessels to the cranial border of  
21 the upper renal pole. The decision for pelvic, retroperitoneal as well as both pelvic and  
22 retroperitoneal lymphadenectomy was made according to the PET/CT result. After  
23 lymphadenectomy, surgical specimens were processed according to standard

1 pathology protocols. Lymph node analysis was performed by step sections (200 $\mu$ m-  
2 thick slices) to detect micrometastases.

3

#### 4 **Follow up**

5 Patients' follow up consisted of PSA testing 40d after surgery and every 3-6 months  
6 thereafter. Postoperative PET/CT scans were performed according to PSA-level and  
7 patients' preferences. Patients received androgen deprivation therapy (ADT) after  
8 sLND depending on their PSA, further symptoms, results of follow-up PET/CT scans  
9 and individual discussion between patients and surgeons. ADT included LHRH  
10 agonists and antagonists. To evaluate the benefit of sLND we used the following  
11 outcome variables: (1) Biochemical response (BR) and for those who achieved BR time  
12 to BCR, (2) clinical recurrence after sLND (CR) and (3) cancer-specific survival after  
13 sLND (CSS). BR was defined as prostate-specific antigen (PSA) <0.2 ng/ml at 40 d  
14 after surgery, BCR was defined as two consecutive PSA values >0.2 ng/ml. Clinical  
15 recurrence (CR) was defined as a positive PET/CT scan after salvage LND in the  
16 presence of a rising PSA. The cause of death was determined by the treating  
17 physicians, by chart review corroborated by death certificates, or by death certificates  
18 alone.

19

#### 20 **Statistical analyses**

21 To check for differences in respective subsamples, two-group mean-comparison t-  
22 tests, Pearson's chi-squared tests and Kruskal Wallis tests were performed. Kaplan-  
23 Meier-curves and log-rank tests were performed to evaluate BCR in patients with BR,  
24 time to CR and CSS. Furthermore, uni- and multivariate binary logistic regressions

- 1 were fitted for BR and uni- and multivariate Cox-regression models were fitted for CR.
- 2 In terms of statistical software, STATA was used (version 11 for Windows, StataCorp
- 3 LP, College Station, TX).
- 4

ACCEPTED MANUSCRIPT

## 1 RESULTS

### 2 Baseline characteristics

3 Median follow-up was 39 months after sLND. Pre- and postoperative patient  
4 characteristics by subgroups are summarized in Tables 1 und 2. 87.9% of the patients  
5 had pelvic lymph node dissection at time of radical prostatectomy with a mean of 8  
6 lymph nodes removed. Mean PSA-level at sLND was 9.8 ng/dL, six patients (10.3%)  
7 had indeterminate extralymphatic findings in addition on PET/CT scan, which however  
8 were classified as unspecific prior to sLND. A subsequent PET/CT scan after sLND  
9 was performed in 35 patients due to a persistent PSA or BCR. Bone lesions were  
10 found in 37.1% of the patients with positive PET/CT scan, pulmonary lesions in 5.7%,  
11 local recurrence in 17.1% and positive LN in 60%.

12

### 13 Pathologic results at salvage lymph node dissection

14 Overall, 23 patients (39.7%) underwent pelvic only, 3 (5.2%) patients retroperitoneal  
15 only and 32 (55.2%) patients pelvic plus retroperitoneal salvage LND. The mean  
16 number of nodes removed was 18.6 (range 1-88). 45 patients (77.6%) showed  
17 histologically positive LN at sLND, with a mean number of 6 positive LN (Table 2). Of  
18 36 patients with PSA > 4ng/ml, 31 patients had histologically proven positive LN at  
19 sLND. Of 22 patients with a PSA ≤ 4 ng/ml, 14 had positive LN at sLND. The mean  
20 number of positive LN in these patients was 3.

21

### 22 Cancer-specific survival (CSS)

23 In the entire cohort, six patients (10.3%) died of their disease, 5-year CSS was 71.1%  
24 (Figure 1). When stratifying patients according to the existence of indeterminate

1 extralymphatic lesions in the preoperative PET/CT scan, 5-year CSS rates were 0% for  
2 patients with extralymphatic uptake versus 82 % in patients without ( $p < 0.01$ , Figure 2).  
3 Patients with a low ( $< 4 \text{ ng/ml}$ ) PSA-level at sLND had a 100% 5-year CSS compared to  
4 patients with PSA  $> 4 \text{ ng/ml}$  with 52% 5-year CSS ( $p = 0.05$ , Figure 3). When stratifying  
5 patients by the existence of histologically proven positive LN at sLND or by the  
6 presence of BR, no significant difference in CSS was seen ( $p = 0.88$ , Figure 4;  $p = 0.68$ ,  
7 Figure 6). Nevertheless, patients with more than 3 positive LN in sLND trended to have  
8 worse CSS (5-year CSS 83% vs. 51%, Figure 5,  $p = 0.07$ ).

9

#### 10 **Biochemical response (BR) and Clinical recurrence (CR)**

11 13 patients (22.4%) experienced BR after sLND (Table 2). When excluding 6 patients  
12 (10.3%) with indeterminate extralymphatic lesions prior to sLND the percentage of  
13 patients with BR slightly increased to 23.1%. Only one patient (7.7% of patients with  
14 BR) sustained free of BCR through the whole follow-up period. The 5-year biochemical  
15 recurrence-free survival was 0% in our sample (Figure 7). At the end of follow-up, 13  
16 patients (22.4%) had a PSA-level below  $0.2 \text{ ng/ml}$ , while only one of them did not  
17 receive ADT. Overall, eleven patients (19%) neither received ADT after RP nor after  
18 sLND, 8 (14%) patients only received ADT after RP, 20 (34%) patients only received  
19 ADT after sLND and 19 (33%) patients received ADT after RP and sLND.

20 In the uni- and multivariate binary logistic regressions no factor influencing BR after  
21 sLND could be identified (Table 3).

22 Clinical recurrence occurred in 25 patients (48.1%) after sLND (5-year CR-free survival  
23 was 35.9). Patients with BR showed a lower rate of CR, this however was not

1 statistically significant ( $p=0.20$ , Figure 8). In the uni- and multivariate Cox-regressions  
2 the only factor influencing CR was LN density (Table 3).

### 3 **DISCUSSION**

4 Salvage lymph node dissection after radical prostatectomy is an alternative treatment  
5 option for nodal recurrence of prostate cancer. However, the benefit of sLND has not  
6 been proven in clinical trials. When comparing our findings in the present study with  
7 other published salvage lymphadenectomy series, we observed a lower rate of  
8 complete BR (22.4%) and worse BCR-free survival and CSS.<sup>12</sup> Included patients had  
9 more advanced disease when compared with other series published so far.<sup>11, 13-17</sup> Mean  
10 PSA at sLND was 9.8 ng/mL, the majority of the patients had multiple LN locations and  
11 6 patients had indeterminate extralymphatic findings on PET/CT prior to sLND.

12 Winter et al. reported results of 6 patients with durable PSA remission without adjuvant  
13 therapy in 3 of these patients, but only included patients with a single PET/CT-positive  
14 LN and a mean PSA of 2 ng/ml.<sup>17</sup> Rinnab et al. retrospectively analyzed data of 15  
15 patients with a mean PSA of 1.7 ng/ml. Only 8 had histological proof of positive LN,  
16 one of these had a PSA nadir of <0.1 ng/ml after salvage lymph node dissection.<sup>15</sup>

17 Jilg et al. evaluated the outcome of 52 patients undergoing sLND, of which 27 patients  
18 received additional adjuvant radiotherapy after sLND.<sup>13</sup> Median PSA-level at sLND was  
19 5.2 ng/ml. Complete BR was achieved in 46% of the patients. The 5-year BCR-free  
20 survival rate was 8.7%, 5-year clinical progression-free survival was 25% and cancer-  
21 specific survival was 77.7%.

22 Rigatti et al. analyzed 72 patients only including patients without any suspicion of local  
23 recurrence or metastases other than LN.<sup>14</sup> Moreover, patients with more than two  
24 positive LN sites at PET/CT scan were excluded from the analysis. Mean PSA at sLND

1 was 3.7 ng/ml. 57% of the patients achieved BR, the 5-year BCR-free survival rate was  
2 19%, CR at follow up was 48.6%, 5-year cancer-specific survival 75%. These results  
3 were updated by Suardi and colleagues, who analyzed the data of 59 of these patients  
4 with a follow-up of at least 5 years.<sup>11</sup> BR was achieved in 35 patients (59.3%). Median  
5 PSA at sLND was 2.0 ng/ml. The 5-yr BCR-free survival rate in patients with complete  
6 BR was 29.4%. CR at follow up was 57.6%, cancer-specific mortality at follow up was  
7 13.6%. Overall, the 8-yr CR- and CSM-free survival rates were 38% and 81%,  
8 respectively. Suardi et al. identified lower PSA, pelvic nodal recurrent disease only and  
9 complete BR as predictors of CR after salvage LND and concluded that sLND is  
10 feasible in selected patients with BCR and nodal pathologic uptake in PET/CT scan.  
11 Our study confirmed the value of these predictors. Patients with more than three  
12 positive lymph nodes at sLND or PSA > 4ng/ml had a worse cancer-specific survival  
13 after sLND. As both, extralymphatic lesions and a high number of positive LN might  
14 alter PSA-level, the negative effects of a PSA-level above 4 ng/mL is not surprising.  
15 These three variables indicate a high risk of an undetected systemic spread which  
16 cannot be cured solely by a sLND. Patients with complete BR showed a trend towards  
17 a lower rate of CR. Moreover, a high LN density at sLND was a predictor for a higher  
18 rate of CR.  
19 Compared to previous studies, the rates of complete BR and BCR-free survival were  
20 lower in the present study. We assume that this is due to the differing inclusion criteria.  
21 We included patients with more advanced disease. Our study population was  
22 comprised of patients with PET/CT positive lymph nodes irrespectively of number of  
23 positive lymph nodes and patients with higher PSA level. A high proportion of patients  
24 had received adjuvant ADT (47% in our sample) and adjuvant radiotherapy (60% in our

1 sample) after RP. Furthermore, six patients (10.3%) had extralymphatic findings with  
2 non-specific uptake in at least one extralymphatic location prior to sLND. However, CR-  
3 free survival in our series was comparable with prior studies.<sup>12</sup> Our results underline  
4 the necessity of careful selection of candidates for sLND.

5 There are several important limitations to our study. First and foremost are the  
6 limitations inherent to retrospective analyses, the lack of a control group and the  
7 heterogeneity of patients. Furthermore, the population in this study underwent surgery  
8 by multiple surgeons. Moreover the sample size (n=58) is small and only 6 patients  
9 died due to a progress of their disease. Finally, information on relevant comorbidities  
10 was missing. These covariates may have influenced analyzed outcome variables.

11 Despite these limitations, this study adds important knowledge to the literature about  
12 outcomes and benefit of sLND in patients with nodal recurrence of prostate cancer  
13 after RP.

14

#### 15 **CONCLUSIONS**

16 Salvage lymph node dissection in patients with BCR and positive LN in PET/CT scan  
17 leads to BR in a certain proportion of patients, although most patients progress to BCR  
18 after sLND. Nevertheless, almost half of the patients remained free of CR. CSM  
19 predominantly occurred in patients with prior suspicion of extralymphatic lesions.  
20 Salvage LND might delay ADT and CR without compromising further therapeutic  
21 options in selected patients. Especially patients with only a few positive LN and PSA <  
22 4 ng/ml might benefit from sLND. A final assessment cannot be made, mainly due to  
23 the lack of a control group. A prospective randomized trial is needed.

24

ACCEPTED MANUSCRIPT

1 **ACKNOWLEDGEMENTS**

- 2 Funding was provided by the German Research Foundation (DFG) (D.T., S.E.) and the  
3 Bavarian Academy of Sciences and Humanities (D.T.).  
4

ACCEPTED MANUSCRIPT

## 1 REFERENCES

- 2
- 3 1. A. Heidenreich, A. c., P.J. Bastian, J. Bellmunt, et al.: Guidelines on Prostate  
4 Cancer: European Association of Urology, 2013
- 5 2. Thompson, I. C., JB Thrasher (Co-Chair), A Gunnar, et al.: Guideline for the  
6 Management of Clinically Localized Prostate Cancer: American Urological  
7 Association, 2007
- 8 3. Simmons, M., Stephenson, AJ, Klein, EA: Natural history of biochemical  
9 recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol*,  
10 **51**: 1175, 2007
- 11 4. Boorjian, S., RH, Thompson, MK, Tollefson, et al.: Long-term risk of clinical  
12 progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of  
13 time from surgery to recurrence. *Eur Urol*, **59**, 2011
- 14 5. Suardi, N., CR Porter, AM Reuther, et al.: A nomogram predicting long-term  
15 biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Cancer*, **112**: 1254, 2008
- 16 6. Pound , C., AW Partin, MA Eisenberger: Natural history of progression after  
17 PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, **281**: 1591, 1999
- 18 7. Thompson, I, R Valicenti, PC Albertsen, et al.: Adjuvant and Salvage  
19 Radiotherapy after Prostatectomy: ASTRO/AUA Guideline: American Urological  
20 Association, 2013
- 21 8. Tilki, D., Reich, O., Graser, A. et al.: 18F-Fluoroethylcholine PET/CT identifies  
22 lymph node metastasis in patients with prostate-specific antigen failure after radical  
23 prostatectomy but underestimates its extent. *Eur Urol*, **63**: 792, 2013
- 24 9. Pond, G. R., Sonpavde, G., de Wit, R. et al.: The prognostic importance of  
25 metastatic site in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, **65**:  
26 3, 2014
- 27 10. Picchio, M., Briganti, A., Fanti, S. et al.: The role of choline positron emission  
28 tomography/ computer tomography in the management of patients with prostate-specific  
29 antigen preogression after radical treatment of prostate cancer. *Eur Urol*, **59**: 51, 2011
- 30 11. Suardi, N., Gandaglia, G., Gallina, A. et al.: Long-term Outcomes of Salvage  
31 Lymph Node Dissection for Clinically Recurrent Prostate Cancer: Results of a Single-  
32 institution Series with a Minimum Follow-up of 5 Years. *Eur Urol*, 2014
- 33 12. Abdollah, F., Briganti, A., Montorsi, F. et al.: Contemporary Role of Salvage  
34 Lymphadenectomy in Patients with Recurrence Following Radical Prostatectomy. *Eur*  
35 *Urol*, 2014

- 1 13. Jilg, C. A., Rischke, H., Reske, S., et al.: Salvage Lymph Node Dissection with  
2 Adjuvant Radiotherapy for Nodal Recurrence of Prostate Cancer. *J Urol*, **188**: 2190,  
3 2012
- 4 14. Rigatti, P., N Suardi, A Briganti, et al.: Pelvic/retroperitoneal salvage lymph  
5 node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical  
6 recurrence and nodal recurrence detected by [11C]choline positron emission  
7 tomography/computed tomography. *Eur Urol*, **60**: 935, 2011
- 8 15. Rinnab, L., J Simon, RE Hautmann, et al.: [(11)C]choline PET/CT in prostate  
9 cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *World J Urol*,  
10 **27**: 619, 2009
- 11 16. Schilling, D., HP Schlemmer, PH Wagner, et al.: Histological verification of  
12 11C-choline-positron emission/computed tomography-positive lymph nodes in patients  
13 with biochemical failure after treatment for localized prostate cancer. *BJU Int.*, **102**:  
14 446, 2008
- 15 17. Winter, A., J Uphoff, RP Henke, et al.: First results of [11C]choline PET/CT-  
16 guided secondary lymph node surgery in patients with PSA failure and single lymph  
17 node recurrence after radical retropubic prostatectomy. *Urol Int*, **84**: 418, 2010  
18  
19

Table 1. Baseline characteristics of 58 patients treated with salvage lymph node dissection for biochemical and lymph node recurrence after radical prostatectomy

	Sample	Subgroups				P
		(A) No death of prostate cancer	(B) Death of prostate cancer	(C) No suspicious extralymphatic lesions	(D) Suspicious (indeterminate) extralymphatic lesions	
Patients	58 (100%)	52 (89.7%)	6 (10.3%)	52 (89.7%)	6 (10.3%)	
Age at RP, mean (range)	61.0 (48-76)	61.0 (48-76)	61.0 (51-67)	60.9 (48-76)	62.0 (54-67)	0.99
Age at sLND, mean (range)	65.2 (49-78)	65.2 (49-78)	65.0 (52-73)	65.0 (49-78)	67.0 (58-73)	0.94
pT stages, %						0.69
2	35.7%	35.3%	40.0%	37.3%	20.0%	
3	57.1%	56.9%	60.0%	55.9%	80.0%	
4	7.1%	7.8%	0%	7.8%	0%	0.65
pN stage at RP (%)						
pNx	12.1%	11.5%	16.7%	11.5%	16.7%	0.72
pN0	60.3%	61.5%	50.0%	61.5%	50.0%	0.58
pN1	27.6%	26.9%	33.3%	26.9	33.3	0.74
Gleason grade>7a, (%)	68%	65.9%	83.3%	66.7%	80.0%	0.54
Gleason grade (%)						0.21
2-6	4.0%	4.4%	---	4.4%	---	
7	48.0%	44.4%	80.0%	48.9%	40.0%	
8-10	48.0%	51.1%	20.0%	46.7%	60.0%	
Positive surgical margin status (%)						0.77
Time to BCR after RP (month), mean (range)	36.4 (2-160)	53.7%	60.0%	53.1%	60.0%	
Adjuvant ADT after RP (%)	46.6%	34.8 (2-160)	49.8 (2-143)	34.0 (2-160)	56.7 (9-143)	0.39
ADT after RP (%)	46.6%	42.3%	83.3%	42.3%	83.3%	0.06
ADT after RP (%)	46.6%	67.3%	0%	63.5%	33.3%	<0.01
PSA level at sLND (ng/mL), mean (range)	9.8 (0.03-115)	9.4 (0.03-115)	12.8 (4.3-29)	9.8 (0.03-115)	9.8 (1.47-29.2)	0.65
PSA-Level >4ng/ml at to sLND	62.1%	57.7%	100%	61.5%	66.7%	0.99
18F-Cholin PET/CT at sLND						0.81
Positive pelvic LN, (%)	81.0%	80.8%	83.3%	82.7%	66.7%	0.88
Positive retroperitoneal LN, (%)	34.5%	36.5%	16.7%	34.6%	33.3%	0.33
Indeterminate extralymphatic lesions, (%)	10.3%	3.9%	66.7%	-	-	<0.01

RP: Radical Prostatectomy; sLND: salvage lymphadenectomy; ADT: Androgen-Deprivation Therapy; BCR: biochemical recurrence; PSA: Prostate-Specific Antigen; LN: Lymph Node; CSS: Cancer-specific survival; CSM: Cancer-specific mortality. P-values were determined by t-tests, chi-squared or Kruskal Wallis tests, respectively

Table 2. Histopathologic results and follow-up data of patients treated with salvage lymph node dissection for nodal recurrence prostate cancer after radical prostatectomy

	Sample	Subgroups				P	
		(A) No death of prostate cancer	(B) Death of prostate cancer	(C) No suspicious extralymphatic lesions	(D) Suspicious (indeterminate) extralymphatic lesions	A vs. B	C vs. D
Patients	58 (100%)	52 (89.7%)	6 (10.3%)	52 (89.7%)	6 (10.3%)		
ADT after sLND, n (%)	39 (67.2%)	35 (67.3%)	4 (66.7%)	35 (67.3%)	4 (66.7%)	0.98	0.98
Total number of lymph nodes removed, mean (range)	18.6 (1-88)	19.2 (1-88)	13.7 (4-35)	19.1 (1-88)	14.5 (2-35)	0.42	0.50
Histologically positive LN in sLND, n (%)	45 (77.6%)	40 (76.9%)	5 (83.3%)	40 (76.9%)	5 (83.3%)	0.39	0.39
Number of positive LN, mean	6.3	5.9	9.4	5.9	9.4	0.20	0.20
LN density, mean	0.38	0.36	0.55	0.36	0.54	0.15	0.15
Site sLND, n (%)							
Pelvic only	23 (39.7%)	19 (36.5%)	4 (66.7%)	21 (40.4%)	2 (33.3%)	0.15	0.74
Retropitoneal only	3 (5.2%)	3 (5.8%)	0 (0%)	2 (3.8%)	1 (16.7%)	0.55	0.18
Pelvic plus retropitoneal	32 (55.2%)	30 (57.7%)	2 (33.3%)	29 (55.8%)	3 (50.0%)	0.26	0.79
Biochemical response after sLND, n (%)	13 (22.4%)	12 (23.1%)	1 (16.7%)	12 (23.1%)	1 (16.7%)	0.72	0.72
Clinical recurrence at follow-up, n (%)	25 (48.1%)	23 (46.0%)	2 (100%)	--	--	0.13	--
Cancer-specific mortality at follow-up, n (%)	6 (10.3%)	--	--	2 (3.8%)	4 (66.7%)	--	<0.01

sLND: salvage lymphadenectomy; LN: Lymph Node, CSS: Cancer-specific survival, CSM: Cancer-specific mortality, p-values were determined by t-tests or chi-squared, respectively

Table 3. Results binary logistic and cox-regressions showing influence on BR and CR.

Variable	BR			CR		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
1 Positive surgical margin status at RP	0.54	0.14-1.99	0.35	0.49	0.10-2.34	0.37
2 pT stage at RP	1.14	0.29-4.45	0.85	0.54	0.06-5.20	0.59
3 Negative lymph node status at RP	0.47	0.13-1.67	0.24	0.59	0.12-3.01	0.53
4 Gleason score >7a at RP	2.92	0.55-15.5	0.21	3.78	0.28-50.5	0.31
5 Time to BCR after RP <24months	0.86	0.25-3.00	0.81	0.32	0.07-1.37	0.12
6 PSA-Level >4ng/ml prior to sLND	0.64	0.18-2.27	0.49	1.04	0.23-4.69	0.96
7 Positive retroperitoneal LN in PET-Scan	1.90	0.53-6.76	0.32	2.42	0.52-11.3	0.26
8 Indeterminate extralymphatic findings in PET-Scan	0.67	0.07-6.40	0.73	0.62	0.09-4.11	0.62
9 Histologically positive LN in sLND	--	--	--	--	--	--
10 Number of positive LN in sLND	0.95	0.86-1.05	0.32	--	--	--
11 LN density >30%	0.70	0.13-3.75	0.68	0.35	0.08-1.49	0.15
12 ADT	0.77	0.17-3.59	0.74	0.35	0.08-1.56	0.17
13 Biochemical response (BR)	--	--	--	--	--	--
				HR	95% CI	P
				1.09	0.49-2.45	0.82
				0.77	0.34-1.73	0.53
				0.49	0.22-1.09	0.08
				1.32	0.49-3.50	0.58
				1.39	0.63-3.07	0.81
				0.97	0.43-2.20	0.94
				0.93	0.37-2.33	0.87
				Excluded from analysis	Excluded from analysis	Excluded from analysis
				0.99	0.41-2.37	0.98
				1.03	0.95-1.12	0.51
				2.72	1.07-6.88	0.04
				1.54	0.49-4.89	0.46
				0.50	0.19-1.30	0.15
				0.54	0.15-1.96	0.35
				--	--	--
				2.59	1.01-6.66	0.05
				1.63	0.53-4.98	0.39
				0.56	0.20-1.53	0.26

BR: Biochemical response; CR: Clinical recurrence; OR: Odds ratio; HR: Hazard Ratios; CI: Confidence interval; RP: Radical Prostatectomy; sLND: salvage lymphadenectomy; ADT: Androgen-Deprivation Therapy; BCR: biochemical recurrence; PSA: Prostate-Specific Antigen; LN: Lymph Node.

Due to the small sample size in multivariate analysis one preoperative model (1-8) and one postoperative model (9-13) was run. LN density was used and number of positive LN in sLND was omitted.

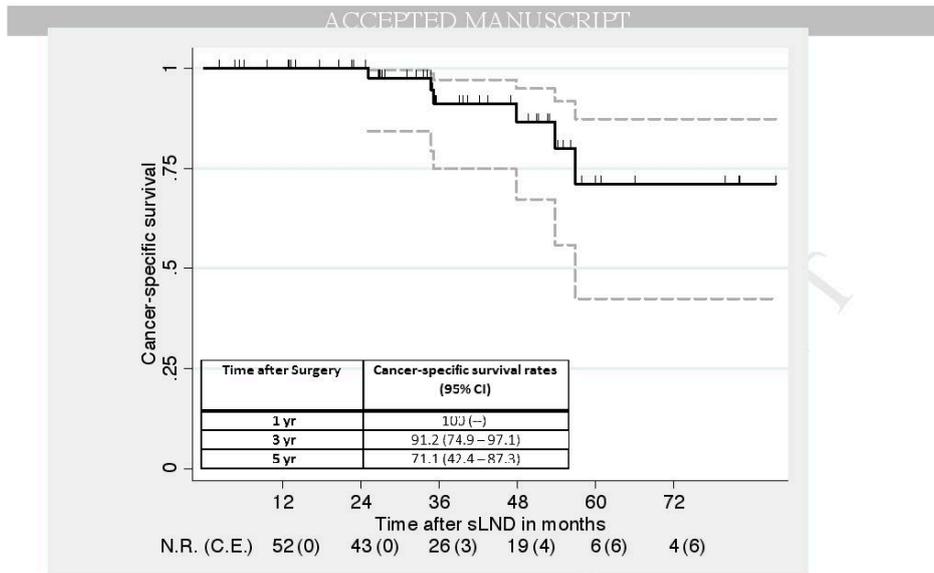


Figure 1: Cancer-specific survival of all patients (N=58)

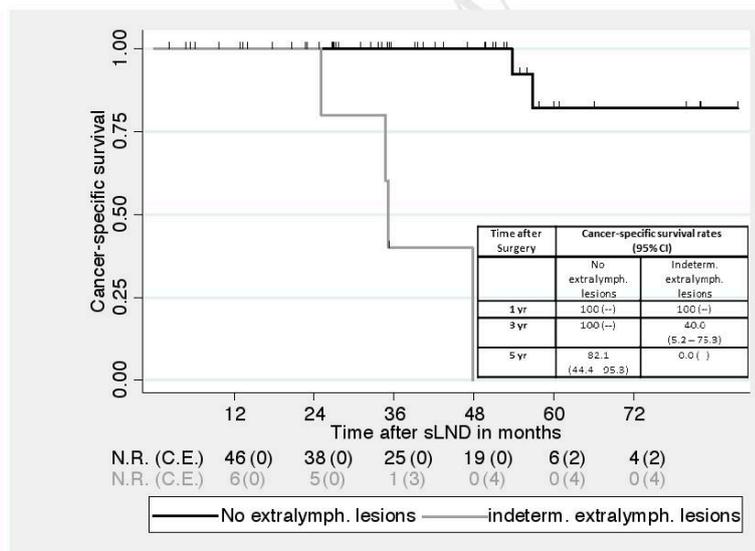


Figure 2: Patients stratified by existence of indeterminate extralymphatic lesions in PET/CT prior to sLND (log-rank:  $p < 0.01$ )

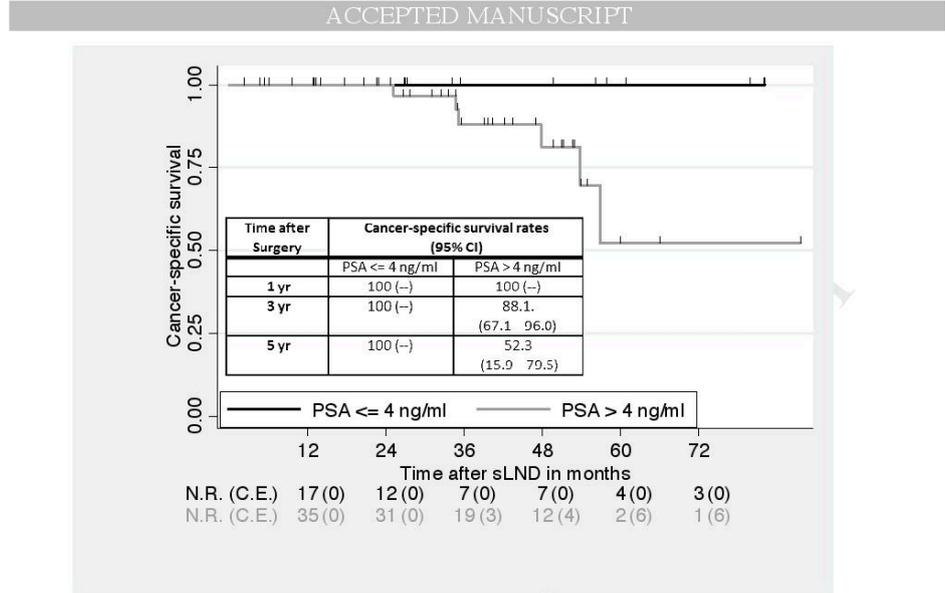


Figure 3: Patients stratified by PSA-Level prior to sLND (log-rank: p=0.05)

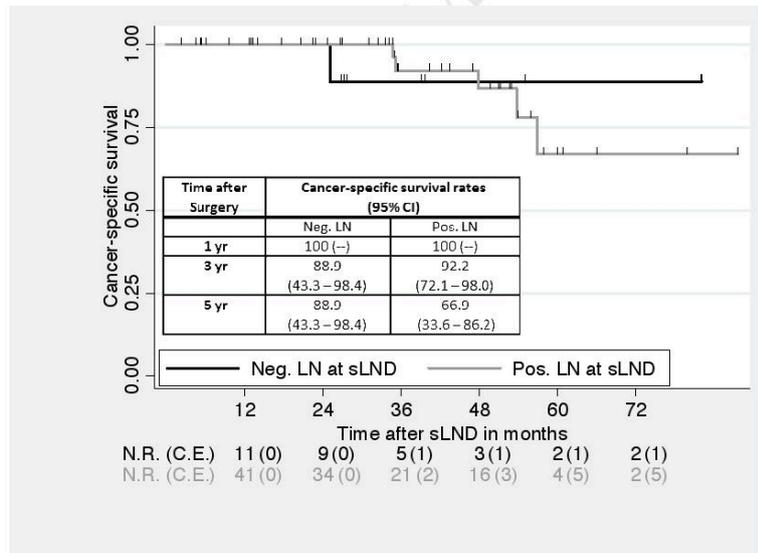
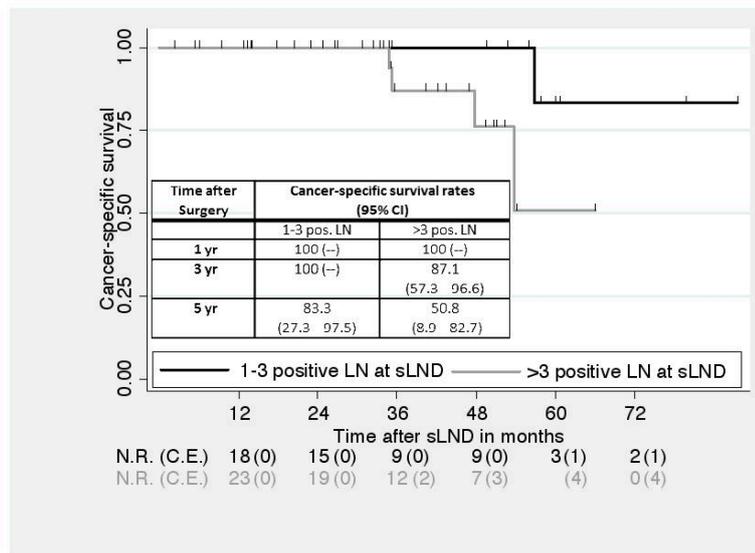
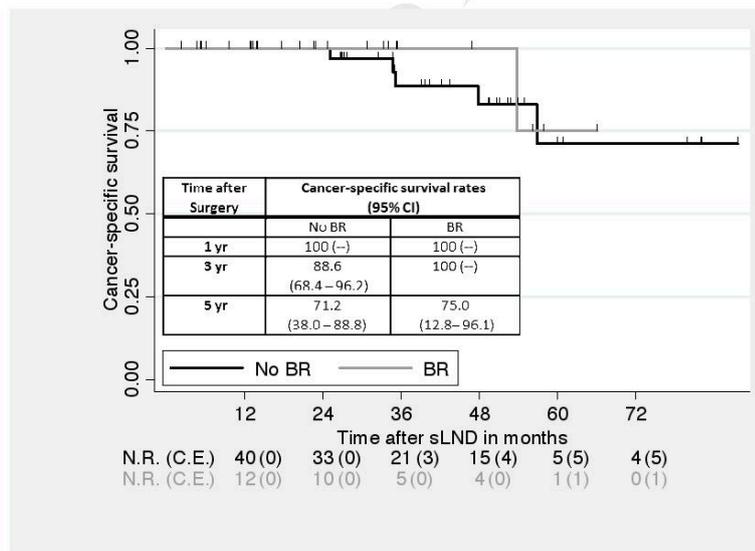


Figure 4: Patients stratified by histological LN-status at sLND (log-rank: p=0.88)

ACCEPTED MANUSCRIPT

Figure 5: Patients stratified by number of histologically positive LN (log-rank:  $p=0.07$ )Figure 6: Patients stratified by presence of Biochemical Response (BR) (log-rank:  $p=0.68$ )

ACCEPTED MANUSCRIPT

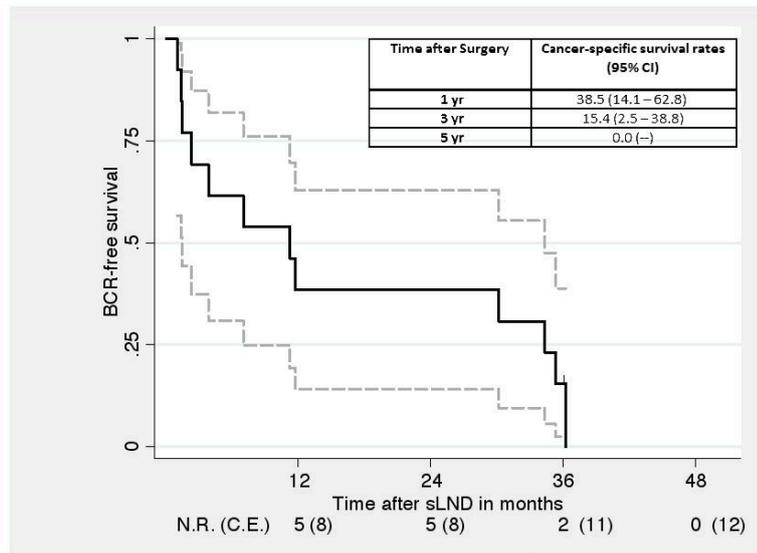


Figure 7: Biochemical recurrence after sLND in Patients with complete BR (13 patients)

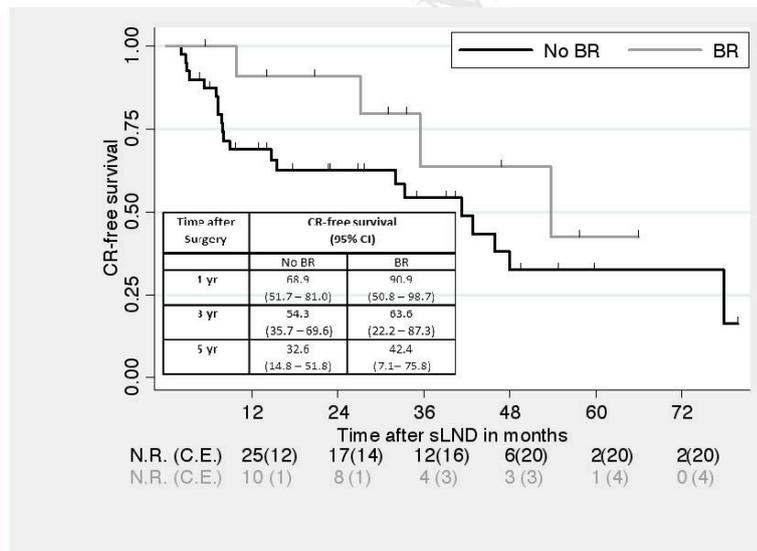


Figure 8: Clinical Recurrence (CR) in patients with and without complete Biochemical Response (BR) (log-rank: p=0.20)

ACCEPTED MANUSCRIPT

sLND	salvage lymph node dissection
BCR	biochemical recurrence
RP	Radical Prostatectomy
CSS	cancer specific survival
PSA	prostate-specific antigen
BR	Biochemical response
CR	Clinical recurrence

## 8 Quellen

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(1):43-66.
2. Priv.-Doz. Dr. med. Hans U. Schmelz, Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Sparwasser, Prof. Dr. med. Wolfgang Weidner. *Facharztwissen Urologie Differenzierte Diagnostik und Therapie.* 1. korr. Nachdruck 2007. Heidelberg: Springer Medizin Verlag
3. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. RKI Krebs in Deutschland 2007/2008 Erscheinungsdatum 29.01.2013. [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2012/krebs\\_in\\_deutschland\\_2012.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.html). Published Ausgabe 2012. Accessed March 12, 2013.
4. Kataja VV, Bergh J. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer. *Ann Oncol.* 2005;16 Suppl 1:i34-i36. doi:10.1093/annonc/mdi826.
5. Oliver SE, May MT, Gunnell D. International trends in prostate-cancer mortality in the "PSA ERA." *Int J Cancer.* 2001;92(6):893-898. doi:10.1002/ijc.1260.
6. Baade PD, Coory MD, Aitken JF. International trends in prostate-cancer mortality: the decrease is continuing and spreading. *Cancer Causes Control.* 2004;15(3):237-241. doi:10.1023/B:CACO.0000024212.66334.26.

7. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz 2001 und 2002 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters. Jahresbericht 2005.  
[http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/jahresberichte/jb\\_2001\\_02.pdf](http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/jahresberichte/jb_2001_02.pdf). Accessed March 12, 2013.
8. Eeles RA, Dearnaley DP, Arden-Jones A, et al. Familial prostate cancer: the evidence and the Cancer Research Campaign/British Prostate Group (CRC/BPG) UK Familial Prostate Cancer Study. *Br J Urol*. 1997;79 Suppl 1:8-14.
9. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol*. 1993;150(2 Pt 1):379-385.
10. Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*. 2003;97(8):1894-1903. doi:10.1002/cncr.11262.
11. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*. 2003;91(9):789-794.
12. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol*. 2002;168(3):906-913. doi:10.1097/01.ju.0000024402.67529.ca.
13. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology*. 2002;60(1):78-83.
14. Dennis LK, Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology*. 2002;13(1):72-79.
15. Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. October 2014.  
[www.dgu.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa\\_091002.pdf](http://www.dgu.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa_091002.pdf). Accessed March 12, 2013.
16. Sökeland J, Schulze H, Rübbe H. *Urologie Verstehen-Lernen-Anwenden*. 12th ed. Thieme; 2002.

17. Hautmann RE, Huland H. *Urologie*. 3. komplett überarbeitete Auflage. Heidelberg: Springer Verlag; 2006.
18. Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol*. 1992;148(1):83-86.
19. Effect of digital rectal examination on serum prostate-specific antigen in a primary care setting. The Internal Medicine Clinic Research Consortium. *Arch Intern Med*. 1995;155(4):389-392.
20. Kawakami J, Siemens DR, Nickel JC. Prostatitis and prostate cancer: implications for prostate cancer screening. *Urology*. 2004;64(6):1075-1080. doi:10.1016/j.urology.2004.07.017.
21. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994;151(5):1283-1290.
22. Harris R, Lohr KN, Beck R, Fink K, Godley P, Bunton AJ. *Screening for Prostate Cancer*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK42732/>. Accessed August 24, 2013.
23. Bangma CH, Rietbergen JB, Kranse R, Blijenberg BG, Petterson K, Schröder FH. The free-to-total prostate specific antigen ratio improves the specificity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population. *J Urol*. 1997;157(6):2191-2196.
24. McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC. Benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment. Agency for Health Care Policy and Research. *Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin*. 1994;(8):1-17.
25. Guess HA, Arrighi HM, Metter EJ, Fozard JL. Cumulative prevalence of prostatism matches the autopsy prevalence of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1990;17(3):241-246.

26. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*. 1993;270(7):860-864.
27. Hussain NS. Routine PSA testing: an analysis of the controversy concerning its use. *ScientificWorldJournal*. 2005;5:147-150.  
doi:10.1100/tsw.2005.21.
28. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. The American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 1997;126(5):394-406.
29. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2239-2246.  
doi:10.1056/NEJMoa031918.
30. Bonkhoff H. [Differential diagnosis of prostate cancer: impact of pattern analysis and immunohistochemistry]. *Pathologe*. 2005;26(6):405-421.  
doi:10.1007/s00292-005-0794-x.
31. Walsh, Retik, Stamey, Vaughan. *Campbell's Urology*. Vol 2. 6. ed. Saunders
32. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*. 2004;17(3):292-306.  
doi:10.1038/modpathol.3800054.
33. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. 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.
34. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006;175(5):1605-1612.  
doi:10.1016/S0022-5347(05)00957-2.

35. Manfred Wirth, Lothar Weißbach, Rolf Ackermann. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. October 2014.  
[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2014-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2014-12.pdf). Accessed November 9, 2015.
36. Böcker, Denk, Heitz Moch. *Pathologie*. 4. ed. München: Elsevier GmbH; 2008.
37. S.E. Mills, D. Carter, J.K. Greenson, V.E. Reuter. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 4. ed. Lippincott Williams & Wilkins
38. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000;31(5):578-583.
39. Christian Wittekind, Hans-Joachim Meyer, ed. *TNM Klassifikation Maligner Tumoren*. 7. ed.; 2010.
40. Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2004;5(2):101-106.  
doi:10.1016/S1470-2045(04)01384-1.
41. Morris DE, Emami B, Mauch PM, et al. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(1):3-19.  
doi:10.1016/j.ijrobp.2004.07.666.
42. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(1):25-33.
43. Sharkey J, Chovnick SD, Behar RJ, et al. Evolution of techniques for ultrasound-guided palladium 103 brachytherapy in 950 patients with prostate cancer. *Tech Urol*. 2000;6(2):128-134.
44. Hatzinger M, Hubmann R, Moll F, Sohn M. [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urol*. 2012;43(4):228-230.

45. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1708-1717. doi:10.1056/NEJMoa1011967.
46. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. 2001;58(6):843-848.
47. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2004;172(5 Pt 1):1840-1844.
48. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014;65(1):124-137. doi:10.1016/j.eururo.2013.09.046.
49. 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.
50. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol*. 2003;169(3):849-854. doi:10.1097/01.ju.0000049032.38743.c7.
51. Catalona WJ, Miller DR, Kavoussi LR. Intermediate-term survival results in clinically understaged prostate cancer patients following radical prostatectomy. *J Urol*. 1988;140(3):540-543.
52. Hyndman ME, Mullins JK, Pavlovich CP. Pelvic node dissection in prostate cancer: extended, limited, or not at all? *Curr Opin Urol*. 2010;20(3):211-217. doi:10.1097/MOU.0b013e328338405d.
53. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*. 2012;61(3):480-487. doi:10.1016/j.eururo.2011.10.044.

54. Stein A, deKernion JB, Dorey F. Prostatic specific antigen related to clinical status 1 to 14 years after radical retropubic prostatectomy. *Br J Urol.* 1991;67(6):626-631.
55. Morgan WR, Bergstralh EJ, Zincke H. Long-term evaluation of radical prostatectomy as treatment for clinical stage C (T3) prostate cancer. *Urology.* 1993;41(2):113-120.
56. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. *Urology.* 2003;61(2):365-369.
57. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol.* 2001;165(4):1146-1151.
58. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3973-3978. doi:10.1200/JCO.2005.04.0756.
59. Picchio M, Briganti A, Fanti S, et al. The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 2011;59(1):51-60. doi:10.1016/j.eururo.2010.09.004.
60. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2013;38(5):305-314. doi:10.1097/RLU.0b013e3182867f3c.
61. Fuccio C, Rubello D, Castellucci P, Marzola MC, Fanti S. Choline PET/CT for prostate cancer: main clinical applications. *Eur J Radiol.* 2011;80(2):e50-e56. doi:10.1016/j.ejrad.2010.07.023.
62. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, et al. The use of F-18 choline PET in the assessment of bone metastases in prostate cancer: correlation with morphological changes on CT. *Mol Imaging Biol.* 2010;12(1):98-107. doi:10.1007/s11307-009-0239-7.

63. Tilki D, Reich O, Graser A, et al. 18F-Fluoroethylcholine PET/CT Identifies Lymph Node Metastasis in Patients with Prostate-Specific Antigen Failure After Radical Prostatectomy but Underestimates Its Extent. *Eur Urol*. August 2012. doi:10.1016/j.eururo.2012.08.003.
64. Anscher MS, Clough R, Dodge R. Radiotherapy for a rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy: the first 10 years. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 2000;48(2):369-375. doi:10.1016/S0360-3016(00)00645-3.
65. Conn PM, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Annu Rev Med*. 1994;45:391-405. doi:10.1146/annurev.med.45.1.391.
66. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2000;132(7):566-577.
67. Kovacs M, Schally AV, Csernus B, Rekasi Z. Luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist Cetrorelix down-regulates the mRNA expression of pituitary receptors for LH-RH by counteracting the stimulatory effect of endogenous LH-RH. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(4):1829-1834. doi:10.1073/pnas.98.4.1829.
68. S.B. Strum, J.E. McDermed, M.C. Scholz, H. Johnson, G. Tisman. Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. 1997;79(6):933-941.
69. Dhillon T, Waxman J. Osteoporosis and prostate cancer. *British Journal of Cancer*. 2003;89(5):779-780. doi:10.1038/sj.bjc.6601191.
70. Tammela T. Endocrine treatment of prostate cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2004;92(4):287-295. doi:10.1016/j.jsbmb.2004.10.005.

71. Basch EM, Somerfield MR, Beer TM, et al. American Society of Clinical Oncology Endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on Nonhormonal Therapy for Men With Metastatic Hormone-Refractory (castration-resistant) Prostate Cancer. *JCO*. 2007;25(33):5313-5318. doi:10.1200/JCO.2007.13.4536.
72. Di Muzio N, Fodor A, Berardi G, et al. Lymph nodal metastases: diagnosis and treatment. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;56(5):421-429.
73. Stenzl A. Salvage Lymph Node Dissection in Recurrent Prostate Cancer Patients. *European Urology*. 2011;60(5):944-945. doi:10.1016/j.eururo.2011.08.027.
74. Rigatti P, Suardi N, Briganti A, et al. Pelvic/Retroperitoneal Salvage Lymph Node Dissection for Patients Treated With Radical Prostatectomy With Biochemical Recurrence and Nodal Recurrence Detected by [11C]Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *European Urology*. 2011;60(5):935-943. doi:10.1016/j.eururo.2011.07.060.
75. Rinnab L, Mottaghy FM, Simon J, et al. [11C]Choline PET/CT for targeted salvage lymph node dissection in patients with biochemical recurrence after primary curative therapy for prostate cancer. Preliminary results of a prospective study. *Urol Int*. 2008;81(2):191-197. doi:10.1159/000144059.
76. Ohlmann C-H, Siemer S, Stöckle M. [Resection of metastases from prostate cancer]. *Urologe A*. 2012;51(3):363-367. doi:10.1007/s00120-012-2827-4.
77. Winter A, Uphoff J, Henke R-P, Wawroschek F. First results of [11C]choline PET/CT-guided secondary lymph node surgery in patients with PSA failure and single lymph node recurrence after radical retropubic prostatectomy. *Urol Int*. 2010;84(4):418-423. doi:10.1159/000296298.
78. Martini T, Mayr R, Trenti E, et al. The Role of C-Choline-PET/CT-Guided Secondary Lymphadenectomy in Patients with PSA Failure after Radical Prostatectomy: Lessons Learned from Eight Cases. *Adv Urol*. 2012;2012:601572. doi:10.1155/2012/601572.

79. Schilling D, Schlemmer HP, Wagner PH, et al. Histological verification of 11C-choline-positron emission/computed tomography-positive lymph nodes in patients with biochemical failure after treatment for localized prostate cancer. *BJU Int.* 2008;102(4):446-451. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.07592.x.
80. Keegan KA, Cookson MS. Complications of pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *Curr Urol Rep.* 2011;12(3):203-208. doi:10.1007/s11934-011-0179-z.
81. Jilg CA, Rischke HC, Reske SN, et al. Salvage lymph node dissection with adjuvant radiotherapy for nodal recurrence of prostate cancer. *J Urol.* 2012;188(6):2190-2197. doi:10.1016/j.juro.2012.08.041.
82. Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, et al. Long-term Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Clinically Recurrent Prostate Cancer: Results of a Single-institution Series with a Minimum Follow-up of 5 Years. *Eur Urol.* February 2014. doi:10.1016/j.eururo.2014.02.011.
83. Abdollah F, Briganti A, Montorsi F, et al. Contemporary Role of Salvage Lymphadenectomy in Patients with Recurrence Following Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* March 2014. doi:10.1016/j.eururo.2014.03.019.
84. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol.* 2007;177(6):2106-2131. doi:10.1016/j.juro.2007.03.003.
85. Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol.* 2007;51(5):1175-1184. doi:10.1016/j.eururo.2007.01.015.
86. Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol.* 2011;59(6):893-899. doi:10.1016/j.eururo.2011.02.026.

87. Suardi N, Porter CR, Reuther AM, et al. A nomogram predicting long-term biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Cancer*. 2008;112(6):1254-1263. doi:10.1002/cncr.23293.
88. Valicenti RK, Thompson I, Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/American Urological Association guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(5):822-828. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.05.029.
89. Pond GR, Sonpavde G, de Wit R, Eisenberger MA, Tannock IF, Armstrong AJ. The prognostic importance of metastatic site in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(1):3-6. doi:10.1016/j.eururo.2013.09.024.
90. Tilki D, Mandel P, Seeliger F, Kretschmer A, Karl A, Ergün S, Seitz M, Stief CG, Salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol*. 2015;193(2):484-90. doi:10.1016/j.juro.2014.08.096.

## **Danksagung**

Für die Überlassung der Arbeit und die gute Betreuung danke ich besonders meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Derya Tilki. Für die geleistete Vorarbeit, die Unterstützung bei der Datensammlung und die geduldigen Korrekturen danke ich recht herzlich meinem Betreuer Herrn Dr. med. Dr. rer. pol. Philipp Mandel.

Nicht zuletzt bin ich meiner Familie und meinen engen Freunden für die geduldige Unterstützung während meines Studiums und meiner Dissertation dankbar.

## Eidesstattliche Versicherung

Seeliger geb. Stark, Flora

---

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Sekundäre Lymphadenektomie beim nodal metastasierten  
Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand