## Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Christian G. Stief

## Die sekundäre Lymphadenektomie nach <sup>68</sup>Ga-PSMA oder <sup>18</sup>F-FEC PET/CT für das isolierte Lymphknotenrezidiv bei Patienten mit Prostatakarzinom

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

Vorgelegt von Lina El-Malazi

aus

Celle

Jahr

2022

## Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Annika Herlemann

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Christopher Übleis

Priv. Doz. Dr. med. Andrei Todica

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 04.05.2022

#### Inhaltsverzeichnis

1	Einleitu	ng	1
	1.1 Das	Prostatakarzinom	1
	1.1.1	Epidemiologie	1
	1.1.2	Risikofaktoren	2
	1.1.3	Diagnose	2
	1.1.3.1	Früherkennung und Symptome	2
	1.1.3.2	Das prostataspezifische Antigen (PSA)	3
	1.1.3.3	Stanzbiopsie und Gleason-Score	4
	1.1.4	Lokale Tumorausdehnung und Metastasierung	6
	1.1.5	Stadieneinteilung (TNM)	7
	1.1.6	Staging	9
	1.1.7	Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms	9
	1.1.7.1	Aktive Überwachung (Active Surveillance)	10
	1.1.7.2	Beobachtendes Zuwarten (Watchful Waiting)	11
	1.1.7.3	Radikale Prostatektomie (RP)	11
	1.1.7.4	Die Lymphadenektomie (LAE)	12
	1.1.7.5	Perkutane Strahlentherapie	13
	1.1.7.6	Interstitielle Strahlentherapie (Brachytherapie)	13
	1.2 Das	Rezidiv nach radikaler Prostatektomie	14
	1.2.1	Definition	14
	1.2.2	Diagnostik	15
	1.2.3	Therapie des Lymphknotenrezidivs	16
	1.2.3.1	Salvage-Strahlentherapie	16
	1.2.3.2	Hormonablative Therapie	16
	1.2.3.3	Sekundäre Lymphadenektomie (sLAE)	17
2	Fragest	ellung	19
3	Materia	l und Methoden	20
		entenkollektiv und Einschlusskriterien	
		itronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)	
		undäre Lymphadenektomie (sLAE)	
		opathologische Begutachtung	
	U. 1 11101		

3	5.5	Follow-up	24
3	3.6	Onkologische Parameter	24
3	3.7	Datenerhebung und Gliederung	25
3	8.8	Statistik	25
4	Erg	ebnisse	27
4	.1	Demographische und klinisch-pathologische Patientencharakteristika	27
4	.2	Demographische und klinisch-pathologische Patientencharakteristika	
s	tratifiz	ziert nach PET-Tracer	27
4	.3	Postoperative Parameter und onkologisches Follow-up stratifiziert nach	
F	PET-T	racer	32
4	.4	Prädiktoren eines kompletten biochemischen Ansprechens und einer klinischen	
F	Rekurr	enz	34
4	.5	Perioperative Parameter und Komplikationen in Zusammenhang mit der sLAE	36
4	.6	Überlebensraten nach sLAE	38
5	Disl	kussion	43
6	Zus	ammenfassung	51
7	Anh	nänge	56
7	'.1	Eidesstaatliche Versicherung	56
7	.2	Lebenslauf	
7	'.3	Danksagung	59
I.	Abk	kürzungsverzeichnis	I
II.		oildungsverzeichnis	
III.	Tab	ellenverzeichnis	<b>V</b>
IV.	Lite	raturverzeichnis	.VI

#### 1 Einleitung

#### 1.1 Das Prostatakarzinom

#### 1.1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) ist laut Robert-Koch-Institut die häufigste Krebserkrankung des Mannes und macht 22,7% aller Krebsneuerkrankungen aus. Das PCa ist mit 11,6% die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern, nach dem Bronchialkarzinom (23,5%) und vor dem kolorektalen Karzinom (10,8%) (Stand 2019). Es handelt es sich überwiegend um eine Erkrankung des höheren Alters, die in jüngeren Jahren selten auftritt. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 72 Jahren, das mittlere Sterbealter bei ca. 80 Jahren. Männer unter 35 Jahren haben eine <0,1%ige Wahrscheinlichkeit am PCa zu erkranken, während sie bei über 75 - jährigen bei etwa 5% liegt. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt derzeit bei 89%. [1]

Im Jahr 2016 betrug die Neuerkrankungsrate in Deutschland 58.780 mit einer absoluten Sterbezahl von 14.417. In den vergangenen Jahren zeichnete sich nach einer anfänglichen Konstanz der Erkrankungsrate seit 2008 nun ein Rückgang dieser ab, welcher vermutlich auf die prostataspezifisches Antigen (PSA)-basierte Früherkennungsuntersuchung zurückzuführen ist. Dies führte auch dazu, dass gerade der Anteil der lokal begrenzten Stadien anstieg ("stage-shift"). [1]

Bei der altersstandardisierten Inzidenz zeigen sich geographische Unterschiede. In Europa herrscht ein Nord-Süd-Gefälle mit einer höheren Inzidenz in Skandinavien als in den Mittelmeerländern und ein Ost-West-Gefälle zugunsten des asiatischen Raums. [1] Die höchste Inzidenz zeigt sich in den USA (124,8/100.000), wobei die Inzidenz bei der afroamerikanischen Bevölkerung am höchsten ist (185,4/100.000). [2, 3]

#### 1.1.2 Risikofaktoren

Die entscheidenden Risikofaktoren stellen ein höheres Lebensalter und eine positive Familienanamnese dar. [2] Es zeigte sich, dass sich das Erkrankungsrisiko bei der Erkrankung eines Verwandten 1. Grades verdoppelt, bei mehr als zwei Erkrankten steigt es sogar um das 5- bis 11-fache. Dementsprechend steigt das Erkrankungsrisiko mit der Anzahl der betroffenen Verwandten. Dabei liegt das Risiko bei einem erkrankten Bruder höher als bei einem erkrankten Vater. [4] Zudem deuten aktuelle Studien darauf hin, dass insbesondere Träger einer BRCA-2-Keimbahnmutation einen deutlich aggressiveren Krankheitsverlauf mit einer höheren Rate Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung aufweisen. [5] Auch die Ethnizität spielt eine Rolle. So haben afroamerikanische Männer ein höheres Risiko am PCa zu erkranken als Männer aus dem asiatischen Raum. [4] Neben den genannten erwiesenen Einflussgrößen werden auch exogene Risikofaktoren, wie Umwelt- und Ernährungsfaktoren, als mögliche Einflüsse eines PCa diskutiert.

#### 1.1.3 Diagnose

#### 1.1.3.1 Früherkennung und Symptome

Die aktuellen deutschen S3-Leitlinien für das PCa empfehlen eine Vorsorge bei Männern ab 45 Jahren und mit einer Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren. Bei erhöhtem Risiko für das PCa, z.B. bei familiärer Prädisposition, sollte die Vorsorgeuntersuchung, die eine digital-rektale Untersuchung (DRU) umfasst, um fünf Jahre vorgezogen werden. [2]

Da das PCa zu Beginn der Erkrankung meist keine Symptome hervorruft, dient besonders hier die Vorsorgeuntersuchung der rechtzeitigen Detektion lokal begrenzter Tumore, um frühzeitig eine kurative Therapie einleiten zu können. Lokal fortgeschrittene Tumore können unter anderem zu einer Obstruktion mit Komplikationen wie Harnverhalt und Harnstauungsniere, Blutungen, Inkontinenz oder Impotenz führen. Entstehen im weiteren Verlauf ossäre Metastasen, kann es zudem

zu Skelettschmerzen und pathologischen Frakturen kommen. Durch Infiltration des Lymphgewebes können außerdem Lymphödeme entstehen. [6, 7]

#### 1.1.3.2 Das prostataspezifische Antigen (PSA)

Das PSA, eine Serinprotease, wird von den prostatischen Epithelzellen gebildet. Physiologisch bewirkt es eine Verflüssigung des Samens. Eine Erhöhung des Wertes (Normwert <4 ng/ml) kann auf ein PCa hindeuten, aber auch bei akuter Prostatitis, benigner Prostatahyperplasie (BPH) und nach Manipulation durch z.B. DRU, Blasenkatheteranlage und Prostatastanzbiopsie auftreten. Der PSA-Wert ist also nicht krebsspezifisch. Bei der Interpretation des Wertes sind stets eine gründliche Anamnese und mögliche Einflussfaktoren zu berücksichtigen. So kann eine mindestens 6-monatige Therapie mit 5-alpha-Reduktasehemmern eine Senkung des PSA um 50% bewirken, während ein Harnverhalt zu einem PSA-Anstieg führen kann. [6, 7]

Wünscht der Patient eine Bestimmung des PSA-Wertes oder wird diese nach ausführlicher Aufklärung angeboten, so richten sich die Durchführung der Folgemessungen, unter Berücksichtigung des Alters und des aktuellen PSA-Wertes, nach den folgenden Intervallen:

Patienten ≥45 Jahre und Lebenserwartung >10 Jahre:

PSA <1 ng/ml: Intervall alle 4 Jahre</li>
 PSA 1-2 ng/ml: Intervall alle 2 Jahre
 PSA >2 ng/ml: Intervall jedes Jahr

Zur weiteren Entscheidungshilfe kann die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit ("PSA-Velocity") herangezogen werden. Dabei erfolgt eine mindestens dreimalige PSA-Bestimmung über zwei Jahre. Ein Anstieg >0,75 ng/ml/Jahr weist bei einem Gesamt-PSA von 4-10 ng/ml auf eine hohe PCa-Wahrscheinlichkeit hin. [8]

Ziel des PSA-Tests ist die frühzeitige Erkennung des PCa und die Reduzierung der Mortalität durch die rechtzeitige Einleitung einer Therapie. [9] Durch ein vermehrtes Screening steigt jedoch die Gefahr der Übertherapie von insignifikanten Tumoren und den damit eventuell einhergehenden Nebenwirkungen, wie Harninkontinenz oder erektile Dysfunktion, welche die Lebensqualität der Patienten reduzieren können.

#### 1.1.3.3 Stanzbiopsie und Gleason-Score

Bei einem verdächtigen Tastbefund in der DRU und/oder erhöhtem PSA-Wert (>4 ng/ml) sollte eine Prostatastanzbiopsie zur weiteren Abklärung erfolgen. Dabei erfolgt üblicherweise mit Hilfe des transrektalen Ultraschalls (TRUS) eine gezielte transrektale Biopsie der Prostata durch mindestens 10-12 Stanzzylindern. Alternativ kann eine transperineale Stanzbiopsie durchgeführt werden. Die Stanzbiopsien werden dabei systematisch Schema beiden jeweils nach aus den Prostataseitenlappen an Basis, Mitte und Apex jeweils medial und lateral entnommen. [2] Weitere suspekte Tastbefunde, hypoechogene Läsionen im TRUS oder die schwer erreichbaren anterioren Anteile können additiv biopsiert werden. [10] Alternativ bietet die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT)/TRUS-Fusionsbiopsie im Vergleich zu einer rein systematischen TRUS-gesteuerten Biopsie zusätzlich eine zielgerichtete Untersuchung von suspekten Areale in der mpMRT der Prostata. Studien zeigen dadurch eine verbesserte Sensitivität und einen höheren negativen prädiktiven Wert für die Detektion klinisch signifikanter Tumore. [11] Die mpMRT nach geltenden Qualitätsstandards kann in der Primärdiagnostik eingesetzt werden. [2]

Etwa 95% der PCa sind Adenokarzinome, welche von den Epithelzellen der Drüse ausgehen. [12] Bei der histopathologischen Beurteilung der Biopsien erfolgt die Einteilung der Tumoraggressivität anhand des Gleason-Scores. Dabei handelt es sich um eine von der Internationalen Gesellschaft für Urologie (ISUP) veröffentlichte Konsensempfehlung, welche sich seit 2005 als weltweit führendes Gradingsystem für das PCa etabliert hat und auch fortlaufend aktualisiert wird. [13, 14] Der Gleason-Score beschreibt die morphologische Veränderung der Drüsenarchitektur im Vergleich zum Ausgangsgewebe anhand von Form und Anordnung der Prostatadrüsen. [15, 16]

Man unterscheidet zwischen fünf Differenzierungsgraden (1=sehr gut differenziert, 5=am schlechtesten differenziert). Ein Gleason-Score von 6 ist dabei die niedrigste Punktzahl, die für ein Prostatakarzinom vergeben wird und bedeutet eine eher gute Differenzierung. Ein Gleason-Score von 10 steht für einen aggressiven Tumor mit einer schlechten Prognose. Bei der Stanzbiopsie berechnet sich der Gleason-Score aus dem vorherrschenden und dem am schlechtesten differenzierten Grad, bei einem Prostatektomiepräparat werden der vorherrschende und der zweithäufigste Gleason-Grad addiert. [15]

Die Bestimmung des Gleason-Scores ist für die Prognoseeinschätzung und weitere Therapieentscheidung des PCa eines der maßgebenden Kriterien. Dabei gilt je höher der Gleason-Score, desto schlechter die onkologische Prognose. [13, 16]

Tabelle 1: Gleason-Score Graduierung nach ISUP

Grad 1	Umschriebene Knoten, dicht liegend und einzeln gepackt, rund bis oval Drüsen mit mittelgroßen Azini (Gleason-Score ≤6)		
Grad 2	Wie bei Grad 1 noch umschrieben, jedoch minimale Stromainfiltration am Tumorknoten, lockerere und weniger uniforme Anordnung der Drüsen als bei Grad 1 (Gleason-Score 3+4=7)		
Grad 3	Diskrete Drüseneinheiten, Drüsen sind kleiner, Ausbreitung der Infiltrationen in das umgebende Gewebe, Drüsen variieren in Größe und Gestalt (Gleason-Score 4+3=7)		
Grad 4	Fusionierte mikroazinäre Drüsen, wenig differenzierte Drüsen mit gering geformten Drüsenlumen, kribiformes Wachstumsmuster (Gleason-Score 4+4=8, 3+5=8, 5+3=8)		
Grad 5	Keine Drüsendifferenzierung mehr vorhanden, stattdessen Wachstum in Form von soliden Nestern, strangförmig oder diffuse Einzelzellen. Außerdem Komedokarzinome mit zentraler Nekrose, welche von		

papillären,	kribiformen	oder	soliden	Tumormassen	umgeben	sind.
(Gleason-S	core 9-10)					

[13, 16]

#### 1.1.4 Lokale Tumorausdehnung und Metastasierung

Die Entstehung und Ausbreitung des PCa lässt sich anhand des Prostatamodells nach McNeal beschreiben. Demnach entstehen 10% in der zentralen Zone, 15-20% in der Transitionalzone und 70-75% in der peripheren oder posterolateralen Zone. [2]

Die Ausbreitung des PCa wird über drei Wege beschrieben: lymphogen, venös (Plexus Santorini) und über das Gefäßnervenbündel, wobei die lymphogene Metastasierung in pelvin und retroperitoneal unterteilt wird. [17, 18] Der pelvine Ausbreitungsweg der Lymphe verläuft, je nach Ausgangspunkt des Karzinoms in der Drüse, von kranial der Prostata in Richtung der Lymphknoten (LK) der externen Iliakalgefäße, von lateral ausgehend zu den hypogastrischen LK und von kaudal in Richtung der lateralen und subaortalen sakralen LK des Promontoriums. [17] Von dort erfolgt die weitere Ausbreitung über ein komplexes Lymphgefäßsystem zu den Vasa iliaca communis und schließlich weiter ins Retroperitoneum (paraaortal, paracaval und interaortocaval). [18] Die häufigsten Prädilektionsstellen des fernmetastasierenden PCa sind Knochen (osteoblastische Herde), Lunge, Pleura und Leber, welche über den venösen Weg entstehen. [19] Ossäre Metastasen sind vor allem in Wirbelsäule, Rippen, Sternum, Femur und Beckenknochen vorzufinden. [19]

#### 1.1.5 Stadieneinteilung (TNM)

**Tabelle 2:** TNM-Klassifikation für das Prostatakarzinom nach UICC (Union internationale contre le cancer), Stand 2017

Stadium	Beschreibung	
Т	Primärtumor	
Тх	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
ТО	Kein Anhalt für Primärtumor	
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, weder palpabel noch in Bildgebung sichtbar	
T1a	Zufälliger histologischer Befund in ≤5% des resezierten Gewebes	
T1b	Zufälliger histologischer Befund in >5% des resezierten Gewebes	
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert aufgrund von PSA-Elevation	
T2	Tumor befällt die Kapsel, geht jedoch nicht über die Prostata hinaus	
T2a	Tumorbefall eines Lappens zur Hälfte oder weniger	
T2b	Tumorbefall mehr als die Hälfte eines Lappens	
T2c	Tumorbefall beider Lappen	
Т3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel	
Т3а	Extrakapsuläre Tumorausbreitung ein- oder beidseitig	
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)	
T4	Tumor mit Infiltration benachbarter Strukturen (z.B. Rektum) und/oder Fixierung an der Beckenwand	
N	Regionäre Lymphknoten	
NX	Beurteilung nicht möglich	

N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden
М	Fernmetastasen
M0 Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen vorhanden
M1a	Nichtregionäre Lymphknoten
M1b	Knochen
M1c	Andere Lokalisation

[20]

Die TNM-Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC) ist eine international anerkannte Nomenklatur zur Einteilung von Tumorerkrankungen, welche regelmäßig überarbeitet wird (siehe Tab. 2). Die Klassifikation für maligne Tumore der Prostata gilt nur für Adenokarzinome. Zur Bestimmung der Stadien gehören u.a. klinische Untersuchungen, bildgebende Verfahren und die Biopsie. [20]

Das "T" steht für Tumor und beschreibt die lokale Ausbreitung und die zunehmende Größe des Primärtumors.

Die Kategorie "N" steht für das englische Wort "Node" (Lymphknoten) und beschreibt das Vorhandensein oder Fehlen von regionären Lymphknotenmetastasen. Zu den regionären LK des PCa gehören jene des kleinen Beckens unterhalb der Arteriae iliacae communes. [20]

Das "M" charakterisiert das Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen.

Anhand des TNM-Stadiums lässt sich das Stadium der Krebserkrankung klassifizieren, welches für die Prognose und anschließende Therapie herangezogen wird.

1.1.6 Staging

Zur Beurteilung der Tumorausbreitung erfolgt ein Staging durch zumeist bildgebende

Verfahren wie mpMRT, Computertomographie oder Skelettszintigraphie, welches bei

der Therapieentscheidung mitberücksichtigt wird. Die Einteilung entspricht der UICC-

Klassifikation:

Lokal begrenztes Prostatakarzinom: T1-2, N0, M0

Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom: T3-4, N0, M0

Fortgeschrittenes / Metastasiertes Prostatakarzinom: N1, M1

Für das PCa erfolgt eine Risikoeinteilung bezüglich der Aggressivität des Tumors in

Hinblick auf die Metastasierung und Rezidivwahrscheinlichkeit und dient der

Therapieentscheidung. Es stehen unterschiedliche Risikoklassifikationen zur

Verfügung, die u.a. die Tumorausdehnung, den PSA-Wert und den Gleason-Score

beinhalten.

Die traditionelle Risikostratifizierung nach D'Amico ist für das lokalisierte PCa am

verbreitetsten:

Niedriges Risiko: T1c/2a, PSA <10 ng/ml und Gleason-Score ≤6</li>

Intermediäres Risiko: T2b oder PSA 10-20 ng/ml oder Gleason-Score 7

Hohes Risiko: T2c/3a oder PSA >20 ng/ml oder Gleason-Score ≥8

[21]

1.1.7 Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Bei einem lokal begrenzten PCa liegen definitionsgemäß keine Metastasen vor, der

Tumor ist ausschließlich auf die Prostata begrenzt und hat die Kapsel noch nicht

überschritten (T1/T2 N0 M0). [2] Für eine Therapieentscheidung sind das Risikoprofil

des PCa, das Alter des Patienten, Komorbiditäten und der Patientenwunsch

9

einzubeziehen. Nach Berücksichtigung dieser Faktoren wird entschieden, ob eine aktive Überwachung, eine kurative Therapie oder ein beobachtendes Zuwarten eingeschlagen wird. [2]

#### 1.1.7.1 Aktive Überwachung (Active Surveillance)

Das Prinzip der aktiven Überwachung beim niedrig-aggressiven PCa ist ein Hinauszögern einer kurativen Therapie und der damit einhergehenden Nebenwirkungen bis zu dem Zeitpunkt, an dem die Therapie tatsächlich notwendig ist. Der Patient bedarf einer regelmäßigen ärztlichen Betreuung, um ein mögliches Fortschreiten der Erkrankung frühzeitig zu erkennen. In den ersten zwei Jahren erfolgt die Überwachung durch eine PSA-Wert-Bestimmung und DRU in dreimonatlichen Abständen. Bei unverändertem PSA-Wert ist die Untersuchung sechsmonatlich weiterzuführen. In den ersten drei Jahren sollte außerdem alle 12-18 Monate rebiopsiert werden, bei konstantem Befund alle drei Jahre. [2]

Als Voraussetzung für die aktive Überwachung gelten folgende Einschlusskriterien

- PSA <10 ng/ml</li>
- Gleason-Score ≤6
- cT1 und cT2a
- Tumornachweis in ≤2 Stanzen von 10-12 Stanzen
- ≤50% Tumoranteil pro Stanze

[2]

Bei klinischer Progression sollte die aktive Überwachung abgebrochen und eine Prostatektomie oder Radiatio durchgeführt werden. Die Kriterien für den Abbruch der aktiven Überwachung sind die folgenden Parameter:

- Nicht-Erfüllung der Einschlusskriterien
- Verkürzung der PSA-Verdopplungszeit auf weniger als 3 Jahre
- Patientenwunsch

#### 1.1.7.2 Beobachtendes Zuwarten (Watchful Waiting)

Das sogenannte Watchful Waiting (WW) ist ein palliativer Therapieansatz, bei der die Patienten erst beim Auftreten von Symptomen, z.B. ossären Schmerzen durch Knochenmetastasen, therapiert werden. [22] Besonders ältere Patienten mit vielen Komorbiditäten und einer deutlich reduzierten Lebenserwartung kommen für diesen Therapieansatz in Betracht. Erst bei einer Progression des PCa mit tumorbedingten Beschwerden kommt eine hormonablative Therapie zum Einsatz. [10]

#### 1.1.7.3 Radikale Prostatektomie (RP)

Die RP ist eine kurative Therapieoption, bei der die gesamte Prostata mit den Samenblasen möglichst nervschonend entfernt wird. Ziel der RP ist eine vollständige Resektion des Tumors im Gesunden ("R0-Resektion") mit Erhalt der Harnkontinenz und wenn möglich der Potenz. [22]

Der Eingriff kann dabei offen (perineal oder retropubisch), laparoskopisch (trans- oder extraperitoneal) oder roboterassistiert laparoskopisch (trans- und extraperitoneal) erfolgen. Obwohl der Kostenfaktor für eine roboterassistierte Operation deutlich höher ist als eine offene RP, wird diese aufgrund ihrer Minimalinvasivität immer mehr bevorzugt. [23]

Laut den Ergebnissen einer prospektiv-randomisierten Studie senkt die RP die lokale Tumorprogression, die Fernmetastasierung, die krebsspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität des PCa gegenüber des WW signifikant und verlängert dadurch das tumorfreie Überleben. [24, 25] Vor allem Patienten mit einer Lebenserwartung von >10 Jahren, einem PSA-Wert <50 ng/ml und einem lokalbegrenzten PCa (T1b-T2 N0 M0) profitieren von einer RP. [2]

#### 1.1.7.4 Die Lymphadenektomie (LAE)

Bei Patienten mit einem PCa des höheren Risikoprofils sollte im Rahmen der RP primär eine extendierte pelvine Lymphadenektomie (pLAE) durchgeführt werden. Die Indikation für die Durchführung einer primären LAE wird durch verschiedene Nomogramme (z.B. von Briganti [26] oder Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)) gestellt. Diese berechnen die Wahrscheinlichkeit eines positiven Lymphknotenbefalls u.a. anhand des PSA-Wertes zum Zeitpunkt der Diagnose, des lokalen Tumorstadiums, des Gleason-Scores, Prozent der positiven Stanzbiopsien und der PSA-Konzentration. [27] Bei einem Niedrigrisiko-PCa (cT1c und PSA <10 ng/ml und Gleason-Score ≤6) ist keine primäre LAE notwendig, da hier das Risiko für einen Lymphknotenbefall gering ist. [2] In einem aktuellen Vergleich der Briganti-Nomogramme von 2012 und 2017 sowie des MSKCC mit dem Briganti-Nomogramm von 2019 kann bei einem Cut-off Risikowert von 7% etwa der Hälfte der Patienten eine erweiterte Lymphadenektomie erspart werden. [27] Vorteilhaft gegenüber vorangegangener Nomogramme ist die Erweiterung der oben genannten Variablen durch die Einbeziehung der mpMRT in die klinische Einteilung des Karzinoms und bei der Stanzbiopsie. [27, 28] Die europäischen EAU-Leitlinien haben diese Empfehlung bereits übernommen. [22]

Obwohl heutzutage generell eine extendierte pLAE empfohlen wird, werden im klinischen Alltag häufig unterschiedlich ausgedehnte pLAE durchgeführt. Es wird zwischen limitierter ("limited") pLAE oder erweiterter ("extended") pLAE unterschieden.

Im Rahmen der erweiterten pLAE werden die LK entlang der A. und V.iliaca communis beginnend auf Höhe der Harnleiterkreuzung, die LK in der Fossa obturatoria den N. obturatorius umgebend, sowie bis zur A.iliaca interna entfernt. [22] Die limitierte pLAE umfasst die LK Entfernung entlang der V. iliaca externa und der Fossa obturatoria und wird nach posterior durch den N. obturatorius begrenzt. [29, 30] Laut Empfehlung der S3-Leitlinien sollen bei der pLAE mindestens 10 Lymphknoten entfernt werden. [2]

Dennoch konnte der endgültige Vorteil einer pLAE auf das Gesamtüberleben bis heute nicht ausreichend bewiesen werden. Studien konnten zwar einen kurativen Erfolg bei minimaler LK-Metastasierung, d.h. maximal ein positiver LK, aufzeigen, allerdings liegt diesbezüglich keine ausreichende Evidenz vor, um eine definitive Aussage abgeben zu können. [2]

#### 1.1.7.5 Perkutane Strahlentherapie

Die perkutane Strahlentherapie (engl. external beam radiation therapy, EBRT) ist neben der RP ebenfalls ein kurativer Therapieansatz des lokal begrenzten PCa. Die Standarddosierung beträgt mindestens 74-80 Gy, welche fraktioniert (1,8-2 Gy), präzise und mit geringer Strahlenbelastung der umliegenden Organe auf die gesamte Prostata appliziert wird, um die strahlenbedingte Toxizität möglichst gering zu halten. [2] Die Effektivität der Strahlentherapie wird dabei anhand des PSA-Nadirs beurteilt, welcher den tiefsten PSA-Wert nach Radiatio angibt.

#### 1.1.7.6 Interstitielle Strahlentherapie (Brachytherapie)

Bei der Brachytherapie (brachy, *griech*. = kurz) erfolgt die Verabreichung der radioaktiven Strahlung mittels sehr kurzer Reichweite innerhalb des Körpers. Durch die Implantation der Partikel (Seeds) in das Prostatagewebe, kann lokal und fokussiert appliziert werden und das umliegende Gewebe wird geschont. [31] Zu unterscheiden sind die Low-Dose-Rate (LDR)-Brachytherapie mittels permanenter Seeds-Implantation und die High-Dose-Rate (HDR)-Brachytherapie mittels temporärem Afterloading.

Die LDR-Brachytherapie wird ausschließlich bei einem lokal begrenztem Niedrigrisiko-PCa empfohlen. Dabei werden <sup>125</sup>Jod-Seeds mit einer Photonenstärke von 145 Gy transperineal unter TRUS-Kontrolle implantiert. [2, 32]

Die HDR-Brachytherapie kommt bei Patienten mit einem mittleren und hohen Risikoprofil zum Einsatz und ist eine effektive Methode zur Dosiseskalation. [32] Die

Brachytherapie in Afterloading-Technik erfolgt in zwei Sitzungen und wird mit einer perkutanen Strahlentherapie kombiniert. Es werden hochradioaktive Nuklide in Regionalanästhesie transperineal appliziert. Anschließend erfolgt die perkutane Strahlentherapie (z.B. 50-60 Gy) als Boost zur Aufsättigung. [2, 22]

#### 1.2 Das Rezidiv nach radikaler Prostatektomie

#### 1.2.1 Definition

Kommt es nach einer RP und postoperativ nicht nachweisbaren PSA-Wert zu einem erneuten PSA-Anstieg im Verlauf, so besteht der Verdacht auf ein Tumorrezidiv. Dies kann z.B. als Lokalrezidiv in der Prostataloge oder auch als Metastase (lymphogen oder Fernmetastasierung) vorliegen. Bei Patienten nach erfolgter RP, deren PSA-Wert drei Monate nach erfolgter RP >0,2 ng/ml (zweimalige Messung) misst, liegt definitionsgemäß ein biochemisches Rezidiv (BCR) vor. [33] Der zeitliche Abstand zwischen beiden Bestimmungen sollte mindestens zwei Wochen betragen. Zur Unterscheidung zwischen einem lokalen und systemischen Rezidiv können folgende Parameter herangezogen werden:

- PSA-Verdopplungszeit
- Latenzzeit zur RP
- Gleason-Score

[33]

Liegt die PSA-Verdopplungszeit unter drei Monate, so spricht dies eher für eine Metastasierung, bei mehr als drei Monate für ein Lokalrezidiv. [34] Ein Gleason-Score >7 deutet auf eine systemische Progression hin. Je kürzer die Dauer zwischen RP und BCR ist, desto wahrscheinlicher ist ein systemisches Ereignis. [2, 35]

#### 1.2.2 Diagnostik

In den aktuellen S3-Leitlinien wird empfohlen, eine Diagnostik nur dann durchzuführen, wenn daraus eine Therapie resultiert. In die Entscheidung fließen u.a. die Lebenserwartung des Patienten, Komorbiditäten und der Patientenwunsch ein. [2] Besonders bei älteren Patienten kann ein abwartendes Verhalten erwogen werden. Traditionell wurden bei einem PSA-Rezidiv konventionelle bildgebende Verfahren wie eine Computertomographie oder Skelettszintigraphie zum Metastasennachweis durchgeführt. [36]

Die Durchführung einer prostataspezifisches Membranantigen (PSMA) Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT), die als neuer Goldstandard in der Rezidivdiagnostik gilt, wird sowohl in den deutschen S3-Leitlinien als auch in den aktuellen EAU-Leitlinien jeweils mit einer schwachen Empfehlung bei einem PSA-Rezidiv nach Prostatektomie aufgeführt. [2, 37] Eine frühe Salvage-Therapie, z.B. als adjuvante Radiatio, sollte bei negativem Befund allerdings nicht verzögert werden. [33] Eine Re-Biopsie zur Diagnosesicherung ist nicht notwendig.

Bei der PET/CT handelt es sich um ein nuklearmedizinisches Bildgebungsverfahren, bei dem zwei unterschiedliche Untersuchungsmethoden kombiniert zum Einsatz kommen. Diese Fusion erfolgt mittels PET und CT. Bei der PET kommen geringste Mengen radioaktiver Marker (Tracer) als Positronenstrahler zum Einsatz, welche dem Körper vor der Untersuchung intravenös injiziert werden. Diese Tracer verteilen sich im Körper und werden von stoffwechselaktiven Zellen aufgenommen: Je größer die Stoffwechselaktivität der Zelle, desto größer die Aufnahme. Dieser Tracer-Uptake wird mittels Schnittbildtechnik mit der PET-Kamera als Signal erfasst. Die anatomische Eingrenzung dieses Signals erfolgt schließlich durch die CT. In der CT erfolgt die Darstellung der zu untersuchenden Regionen mittels Röntgenstrahlung in hoher dreidimensionaler, räumlicher Auflösung. [38] Durch diese sich ergänzenden Untersuchungsmethoden kann eine präzise Bildgebung und Auswertung erfolgen.

#### 1.2.3 Therapie des Lymphknotenrezidivs

#### 1.2.3.1 Salvage-Strahlentherapie

Die einzige kurativ intendierte Therapie eines Rezidivs nach RP ist eine perkutane Salvage-Strahlentherapie. Diese sollte möglichst frühzeitig (PSA <0,5 ng/ml) und mit einer Strahlendosis von mindestens 66 Gy begonnen werden. Beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen sind die Lymphabflusswege in den Strahlenbereich miteinzubeziehen. Eine ergänzende Hormontherapie zur Salvage-Radiatio wurde in einer Studie von Shipley et al analysiert. [39] Dabei wurde die tägliche Gabe von Bicalutamid plus Bestrahlung mit Placebo plus Bestrahlung verglichen. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Vorteil im metastasenfreien Überleben sowie im Langzeitüberleben mit einer begleitenden Hormontherapie, sodass ein adjuvante Hormontherapie zur Bestrahlung empfohlen werden sollte.

#### 1.2.3.2 Hormonablative Therapie

Die Entwicklung und Proliferation des PCa ist testosteronabhängig. Wird das Testosteron dem Körper entzogen, führt das in der Regel zu einer Wachstumshemmung des PCa und einem daraus resultierendem PSA-Abfall. Diese Androgendeprivationstherapie (ADT) kann sowohl medikamentös als auch chirurgisch erfolgen. Durch eine bilaterale Orchiektomie wird die testikuläre Androgenproduktion irreversibel unterbrochen. Alternativ und häufiger durchgeführt ist die medikamentöse Therapie. [33] Hier kommen zumeist nicht-steroidale Antiandrogene oder Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH)-Agonisten oder -Antagonisten zum Einsatz, die über unterschiedliche Angriffspunkte zu einer Senkung des Serum-Testosterongehalts führen. Die Folgen dieses Hormonentzugs können für die Patienten sehr belastend sein und umfassen u.a. erektile Dysfunktion, Libidoverlust, Hitzewallungen, Fatigue, Gewichtszunahme und Gynäkomastie aber auch erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse. [33]

Eine neoadjuvante Hormonentzugstherapie ist beim lokal begrenzten PCa nicht erforderlich. Bei Hochrisiko-Patienten zeigte sich hingegen ein Vorteil einer neoadjuvanten oder auch adjuvanten ADT vor bzw. nach Radiatio. Die Dauer kann bei adjuvanter ADT je nach Risikoprofil sechs Monate oder 2-3 Jahre betragen und zeigt in beiden Fällen einen signifikanten Überlebensvorteil. [2]

Beim PSA-Rezidiv nach RP ist die alleinige antiandrogene Therapie kein kurativer Ansatz. Studien zeigten jedoch einen signifikanten Vorteil gegenüber dem Gesamtüberleben und krankheitsspezifischen Überleben durch einen frühzeitigen Einsatz. Die Empfehlung für den Einsatz einer antiandrogenen Therapie beruht demnach auf den folgenden Kriterien:

- PSA-Verdopplungszeit <3 Monate</li>
- Symptomatische lokale Progression
- Nachgewiesene Fernmetastasierung

[2]

#### 1.2.3.3 Sekundäre Lymphadenektomie (sLAE)

Eine zurzeit noch nicht leitlinienkonforme Therapie des isolierten Lymphknotenrezidivs ist die sekundäre Lymphadenektomie (sLAE). Wird ein isoliertes Lymphknotenrezidiv nach RP ohne weitere viszerale und ossäre Metastasierung durch eine Bildgebung gesichert, so kann unter individueller Risiko-Nutzen-Abwägung eine sLAE erfolgen. Bei heutzutage jedoch noch insgesamt unzureichender Datenlage mit überwiegend retrospektiven Studien, handelt es sich bei der sLAE um einen noch individuellen Therapieansatz für die Patienten. Zwar konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit BCR größtenteils ein komplettes biochemisches Ansprechen durch eine sLAE erreicht werden kann, jedoch kommt es im Verlauf bei den meisten Männern zu einem erneuten PSA-Progress. [33] Um den bestmöglichen Nutzen des Eingriffs zu erzielen, sollte die sLAE möglichst einer sorgfältig ausgewählten Patientengruppe vorbehalten sein. [33] Obwohl die sLAE als eine sichere und mögliche Behandlungsoption eines isolierten Lymphknotenrezidivs beschrieben wird, ist der Langzeitüberlebensvorteil

noch nicht ausreichend belegt. [40] Auch die chirurgischen Grenzen im Rahmen der sLAE sind nicht klar definiert. So bleibt für die Zukunft festzulegen, ob man sich auf die bildmorphologisch gesicherten positiven Lymphknoten beschränkt, die sLAE einseitig oder beidseitig durchführt oder nur pelvine LK oder pelvine und retroperitoneale LK reseziert. [40, 41] Entscheidend vor der Durchführung einer sLAE ist die bildmorphologische Sicherung des Lymphknotenrezidivs. [42] Das Mittel der Wahl bleibt die Tracer-gestützte PET/CT (Cholin und PSMA), wobei die Cholin-PET/CT der PSMA-PET/CT in Spezifität und Sensitivität unterlegen ist. [42-44] Daher wird in den deutschen S3-Leitlinien zur Rezidivdiagnostik die PSMA-PET/CT empfohlen, während die europäischen Leitlinien sowohl die PSMA- als auch die Cholin-PET/CT empfehlen. [2, 37] Bezüglich des Einsatzes einer sLAE sehen beide Leitlinien in Hinblick auf die noch ungenügende Datenlage noch weiteren Forschungsbedarf und sprechen daher keine definitive Empfehlung aus.

#### 2 Fragestellung

Die sekundäre Lymphadenektomie (sLAE) ist ein derzeit noch individueller Therapieansatz mit noch unklarer Datenlage für das Lymphknotenrezidiv nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit Prostatakarzinom.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Beurteilung des onkologischen Nutzens einer sLAE bei Patienten mit biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie und Verdacht auf Lymphknotenmetastasen in der PET/CT unter Berücksichtigung der Patienten- und Tumorcharakteristika.

Zur Evaluation des onkologischen Outcomes werden Parameter, wie die biochemische Remission (BR), die klinische Rekurrenz (CR) und das krebsspezifische Überleben (CSS) evaluiert. Des Weiteren werden patientenspezifische Parameter, wie das Patientenalter, der PSA-Wert, der Gleason-Score, die TNM-Klassifikation, die Zeit bis zum biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie, der Lymphknotenbefall in der präoperativen PET/CT vor sLAE sowie der histologische Lymphknotenstatus nach sLAE mit Anzahl der positiven Lymphknoten und die Durchführung adjuvanter Therapien (Radiatio, Androgendeprivationstherapie) berücksichtigt.

Zur Beurteilung der sicheren Durchführbarkeit der sLAE werden zusätzlich perioperative Parameter, wie intraoperativer Blutverlust und Bluttransfusion, die Operationsdauer, der ASA-Score der Patienten und perioperative Komplikationen nach Clavien-Dindo erfasst.

Zusammenfassend soll diese Arbeit eine Empfehlung bezüglich der sLAE als potenzielle kurative Therapie bei Prostatakarzinom-Patienten mit einem isolierten Lymphknotenrezidiv nach radikaler Prostatektomie unter Berücksichtigung des onkologischen Nutzens und der chirurgischen Durchführbarkeit ermöglichen.

#### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Das Patientenkollektiv umfasste 104 männliche Patienten mit einem histopathologisch gesicherten PCa, die sich nach Erstdiagnose einer radikalen Prostatektomie als kurativen Therapieansatz unterzogen. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Lymphknotenmetastasierung wurde begleitend eine primäre pLAE durchgeführt. Im weiteren Verlauf wurde bei allen Patienten laborchemisch ein BCR durch einen ansteigenden PSA-Wert gesichert. Infolgedessen wurde eine PET/CT als Staging zur Detektion möglicher Lymphknotenmetastasen als Ursache für den PSA-Anstieg durchgeführt. Dabei wurde zwischen pelviner und retroperitonealer Lage unterschieden.

Entscheidend war dabei der bildmorphologische Verdacht auf mindestens eine Lymphknotenmetastase in der PET/CT. Definitionsgemäß handelt es sich dabei um einen Lymphknoten, welcher CT-morphologisch über die kurze Achse entweder einen Durchmesser von ≥15 mm oder ≥8 mm einschließlich des Verlustes des hilären Fettgewebes, einer fokalen Nekrose, eines Kapselbefalls oder einer erhöhten Kontrastmittelaufnahme aufweist oder einen vermehrten Tracer-Uptake im Vergleich zur Hintergrundaktivität in der PET-Sequenz zeigt. [45]

Patienten, welche bildmorphologisch ein Lokalrezidiv, viszerale oder ossäre Metastasen aufwiesen, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Anschließend erfolgte in dem Zeitraum zwischen Juni 2005 und Juli 2016 in der Urologischen Klinik des Klinikums Großhadern eine sLAE.

#### 3.2 Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)

Bei unseren Patienten wurden bis Oktober 2013 die PET/CT-Untersuchungen mit <sup>18</sup>F-FEC als Tracer durchgeführt. Ab November 2013 stand zusätzlich das <sup>68</sup>Ga-PSMA als Tracer zur Verfügung.

Beim <sup>18</sup>F-Fluoroetylcholin (<sup>18</sup>F-FEC) handelt es sich um ein Cholin-basiertes Positron. Studien zeigten nachweislich eine Erhöhung des Cholins beim PCa, aber auch beim Mammakarzinom und diversen Gehirntumoren. [46] Cholin ist neben der Synthese des Neurotransmitters Acetylcholin auch als Bestandteil der Phospholipidsynthese an der Zellmembranbildung beteiligt. [47] Aufgrund der gesteigerten Proliferationsrate von Tumorzellen wird für die Zellmembransynthese vermehrt Cholin benötigt. [34, 36] Dieser erhöhte Bedarf lässt sich als Cholin-Uptake bildmorphologisch erfassen. [47, 48] Dieser Vorgang kann beispielsweise durch Wachstumsfaktoren, Zytokine, Onkogene, Karzinogene, Entzündungsreaktionen oder Hypoxie stimuliert werden. [46] Der Einsatz cholinhaltiger Tracer, wie das <sup>18</sup>F-FEC, zum Nachweis eines PCa macht sich diesen Prozess zu Nutze.

Das PSMA ist ein Transmembran-Glykoprotein Typ II, welches physiologisch in benignem und malignem Prostatagewebe und auch bei kastrationsresistentem PCa und Tumorzellen von Metastasen vorkommt [49]. Außerdem wird es in geringen Mengen physiologisch auf der Dünndarmschleimhaut, im Hirn und im proximalen Tubulus der Niere exprimiert [50]. Bei Primärtumoren, Metastasen und Neovaskularisationen des PCa erfolgt eine deutliche PSMA-Überexpression und das oft bereits in niedrigen Krebsstufen. [51] Diese Eigenschaften können so eine gezielte Untersuchung und Therapie des PCa ermöglichen.

Beim <sup>68</sup>Ga-PSMA handelt es sich um ein "Small Molecule"- Radiopharmakon, welches mit einem Positronenstrahler Gallium-68 (<sup>68</sup>Ga) markiert wird. An der Tumorzelle heftet sich der Tracer-gekoppelte PSMA Ligand an die extrazelluläre PSMA-Bindungsstelle, wodurch die Aufnahme in die Zelle erfolgt. Durch diese Endozytose und Internalisierung kommt es zu einer Signalanreicherung und Retention, was durch die PET/CT dargestellt werden kann. [49, 51]

Der Vorteil des <sup>68</sup>Ga-PSMA liegt in der Ergänzung der hydrophilen Molekülgruppe Glutamat-Harnstoff-Lysin des PSMA mit dem azyklischen Chelator N,N'-bis[2-Hydroxy-5-(Carboxyethyl)Benzyl]Ethylenediamin-N,N'-Acetessigsäure (HBED-CC). Dies ermöglicht eine schnellere und spezifische Anreicherung in den Zielzellen,

Vergleicht man beide Tracer miteinander, so zeigt sich in Studien eine höhere Nachweisrate für positive Tumorzellen beim <sup>68</sup>Ga-PSMA im Vergleich zu <sup>18</sup>F-Cholin. [53] Ein Grund hierfür ist der kleinere Tumordurchmesser, der für das <sup>68</sup>Ga-PSMA bereits ausreicht, um ein positives Signal in der PET/CT zu erzeugen. Jilg et al. fanden hierzu jeweils Längs- bzw. Querdurchmesser von 6,3 mm und 4,9 mm für das <sup>68</sup>Ga-PSMA und 11,2 mm und 7,4 mm für das <sup>18</sup>F-Cholin, um eine Detektionsrate von 90% zu erreichen und jeweils 3,7 mm und 2,3 mm (<sup>68</sup>Ga-PSMA) und 5,5 mm und 3,3 mm (<sup>18</sup>F-Cholin) für eine 50%ige Detektionsrate. Mikrometastasen werden jedoch mit beiden Methoden noch nicht ausreichend detektiert. [53] Es zeigt sich demnach eine Unterlegenheit des Cholin-Tracers in der Diagnostik des Prostatakarzinomrezidivs gegenüber des <sup>68</sup>Ga-PSMA.

#### 3.3 Sekundäre Lymphadenektomie (sLAE)

Die Patienten wurden am Vortag der sLAE über den Ablauf dieses Eingriffs und über mögliche Risiken und Komplikationen aufgeklärt. Es wurde schriftlich ausdrücklich dokumentiert, dass die sLAE einen individuellen, experimentellen Therapieansatz darstellt, der von den Leitlinien in dieser Indikation nicht standardmäßig empfohlen wird. Nach erfolgter schriftlicher Einwilligung des Patienten wurde die sLAE in der Urologischen Klinik der LMU München, Campus Großhadern durchgeführt.

Der transabdominelle Zugang erfolgte offen mittels einer medianen Laparotomie. Patienten, die präoperativ eine <sup>18</sup>F-FEC PET/CT bekamen, erhielten die sLAE entlang der Dissektionsgrenzen, welche im nachfolgenden Absatz beschrieben sind. Die Patientengruppe der <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT erhielten ihre sLAE entsprechend der auffälligen Lymphknotenlokalisationen in der präoperativen PET/CT. Hierzu wurde zwischen der pLAE, retroperitonealen (rLAE) und der kombinierten (pelvin und retroperitoneal) sLAE unterschieden.

Das Dissektionsgebiet bei der pLAE umfasste jeweils die Lymphknoten im Bereich der Vasa iliaca interna, externa und communes, der Präsakralregion, der aortokavalen Region nach kranial bis zu der A. mesenterica inferior und falls in der PET/CT positiv, auch die Pararektalregion. Die laterale Resektionsgrenze bildete der N. genitofemoralis.

Bei der rLAE erfolgte die Resektion des lymphatischen Gewebes entlang der großen abdominellen Gefäße, der Aorta abdominalis und der Vena cava inferior. Die Resektionsgrenze nach kaudal bildet die Aortenbifurkation und nach kranial der obere Nierenpol. [54]

Die entnommenen Lymphknoten wurden entsprechend ihrer anatomischen Lage geordnet und getrennt zur histopathologischen Begutachtung eingesandt.

Perioperative Komplikationen wurden dokumentiert und entsprechend der Clavien-Dindo-Klassifikation dokumentiert. [55]

#### 3.4 Histopathologische Begutachtung

Die ersten histopathologischen Ergebnisse erfolgten bereits während der Operation anhand von Schnellschnitten.

Das lymphatische Gewebe wurde mittels Hämatoxylin-Eosin (HE)-Übersichtsfärbung gefärbt und anschließend mit Formalin fixiert. Die Schichtdicke betrug 1-3 µm. Die lichtmikroskopische Auswertung erfolgte in den Folgetagen.

Im Falle eines negativen Befundes trotz bestehenden Verdachts wurde eine immunhistochemische Bestimmung des Zytokeratins und PSA zum Ausschluss einer Mikrometastase durchgeführt. Dazu kam das BenchMark ULTRA der Firma Roche zum Einsatz. Die eingesetzten Antikörper wurden individuell nach Ermessen des Pathologen ausgewählt.

#### 3.5 Follow-up

Im Rahmen des Follow-ups wurde der PSA-Wert des Patienten 40 Tage nach Durchführung der sLAE und anschließend in 3- bis 6-monatlichen Abständen bestimmt. Bei erhöhten und/oder steigenden PSA-Werten, bei klinischer Symptomatik und/oder auf Wunsch des Patienten erfolgte eine postoperative PET/CT. Die Notwendigkeit einer ADT oder einer Salvage-Radiotherapie entschied sich in Abhängigkeit des PSA-Wertes, der Klinik des Patienten oder der Ergebnisse in der PET/CT. Im Rahmen einer ADT kamen LHRH-Agonisten oder -Antagonisten ± Antiandrogene zum Einsatz.

#### 3.6 Onkologische Parameter

Das onkologische Outcome nach sLAE wurde anhand folgender Parameter bestimmt:

- Biochemische Remission (BR)
- · Biochemisches Rezidiv (BCR) nach BR
- Klinische Rekurrenz (CR) nach sLAE
- Krebsspezifisches Überleben (CSS) nach sLAE

Patienten, bei denen 40 Tage nach der sLAE ein PSA Wert <0,2 ng/ml gemessen wurde, hatten definitionsgemäß eine komplette biochemische Remission (cBR). War der PSA-Wert postoperativ kleiner als präoperativ, so handelte es sich um eine partielle BR.

Ein BCR nach sLAE wurde als ein Anstieg des PSA-Wertes auf >0,2 ng/ml nach cBR in mindestens zwei Messungen definiert.

Wurde postoperativ eine PET/CT durchgeführt, so konnte anhand dieser Bildgebung die CR erfasst werden. Diese wurde definiert als eine neu aufgetretene suspekte Tracer-Anreicherung im Bereich der Prostataloge, von Lymphknoten oder ossären bzw. viszeralen Strukturen, welche vor der sLAE noch nicht bestand.

Die Bestimmung der Überlebensparameter, wie Todeszeitpunkt und -ursache, wurden unter Einbeziehung der Patientenakte, des weiter behandelnden Arztes (Urologe, Hausarzt) oder der Todesurkunde dokumentiert.

#### 3.7 Datenerhebung und Gliederung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv (Projektnummer 20-1022, Ethikkommission LMU München) mittels des klinikinternen elektronischen Datensystems (LAMP). Das LAMP dient der Speicherung von Arztbriefen, Befunden und Laborwerten. Anhand dieser Software war es möglich einen Großteil der benötigten Daten zu evaluieren. Ergänzend wurden die ambulanten und stationären Akten der Patienten hinzugezogen.

Fehlende Informationen von Patienten, die sich extern in Weiterbehandlung befanden, wurden telefonisch oder schriftlich vom Patienten selbst oder beim weiterbetreuenden Urologen bzw. Hausarzt eingeholt.

Zur Datenerhebung und -gliederung wurde eine Tabelle mittels Excel (Microsoft 356) angefertigt. Diese gliederte sich grob in zwei Abschnitte und dokumentierte Daten der RP sowie der sLAE.

#### 3.8 Statistik

Die kontinuierlichen deskriptiven Variablen wurden als Median mit Interquartilsabstand (IQR) dargestellt. Die kategorialen deskriptiven Variablen wurden durch die Anzahl (n) und ihre Häufigkeiten (%) beschrieben. Zum Vergleich der Gruppen wurde entsprechend der Mann-Whitney U-Test oder der Chi-Quadrat-Test herangezogen.

Für die Berechnung des BCR bei Patienten mit cBR und der Zeit bis zur CR und des CSS wurden Kaplan-Meier- Kurven und der Log-Rank Test verwendet.

Durch uni- und multivariable logistische Regressionsmodelle wurden Prädiktoren der cBR und CR bestimmt.

Ein p-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Die statistische Auswertung erfolgte mit den Statistikprogrammen SPSS Software Version 24.0 (IBM, Armonk, NY, USA) und STATISTICA 13 (Dell Statistica, Tulsa, OK, USA).

#### 4 Ergebnisse

#### 4.1 Demographische und klinisch-pathologische Patientencharakteristika

Tabelle 3 zeigt die demographischen und die klinisch-pathologischen Patientencharakteristika bei RP und sLAE. Bei 73 Patienten (71,6%) wurde das PCa als Hochrisiko (PSA >20 ng/ml, Gleason-Score ≥8, oder ≥pT3 bei RP) klassifiziert. Nach RP erhielten 13 Patienten (12,6%) eine Strahlentherapie (RT), 18 Patienten (17,5%) eine alleinige ADT und 55 Patienten (53,4%) eine kombinierte RT und ADT. Sechzehn Patienten (15,5%) haben keine weitere Anschlusstherapie erhalten. [56]

Vor der sLAE zeigten 49 (47,1%), 17 (16,3%), 18 (17,3%) und 20 (19,2%) Patienten eine unilateral pelvine, bilateral pelvine, retroperitoneale oder kombiniert pelvine + retroperitoneale pathologische Traceraufnahme in Lymphknoten in der PET/CT. Das mediane Patientenalter und der PSA-Wert bei sLAE lagen bei 64 Jahren und 4,1 ng/ml. Die sLAE wurde pelvin (n=50, 48,1%), retroperitoneal (n=7, 6,7%) oder kombiniert pelvin + retroperitoneal (n=47, 45,2%) durchgeführt. Im Median wurden 13 LK entfernt, die mediane Anzahl der positiven LK in der Histopathologie lag bei 3. Im Rahmen der sLAE zeigten sich bei 86 Patienten (82,7%) histopathologisch positive Lymphknotenmetastasen, von denen 51 Patienten (59,3%) nur positive pelvine LK und 35 Patienten (40,7%) positive LK retroperitoneal ± pelvin aufwiesen. [56]

## 4.2 Demographische und klinisch-pathologische Patientencharakteristika stratifiziert nach PET-Tracer

Patienten, die präoperativ eine <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT erhielten, zeigten eine niedrigere Rate an einem lokal begrenzten PCa bei RP (pT2: 14,7 vs. 37,9%, p= 0,007), eine niedrigere Rate an adjuvanten Therapien nach RP (67,6% vs. 92,8%, p<0,001), einen niedrigeren PSA-Wert bei sLAE (Median 2,8 vs. 5,9 ng/ml, p= 0,021), eine höhere Rate an ausschließlich pelviner sLAE (65,7 vs. 39,1%, p=0,033) und weniger entfernte LK bei sLAE (Median 10 vs. 14 LK, p=0,048, Tab. 3) im Vergleich zu Patienten, bei denen präoperativ eine <sup>18</sup>F-FEC PET/CT durchgeführt wurde (alle p<0,05; Tab. 3). [56]

**Tabelle 3:** Demographische und klinisch-pathologische Patientencharakteristika bei radikaler Prostatektomie und sekundärer Lymphadenektomie stratifiziert nach PET-Tracer (publiziert in Herlemann et al., Oncotarget, 2017) [56]

Variable	Alle Patienten n=104	<sup>18</sup> F-FEC PET/CT n=69	<sup>68</sup> Ga-PSMA PET/CT n=35	p-Wert				
PSA bei RP (ng/ml)								
Median	9,9	9,4	10,9	0,355				
IQR	6,5-18,6	6,2-18,4	6,8-20,2					
	pT-Stadiu	m bei RP, n (%	)					
pT2	30 (30,0)	25 (37,9)	5 (14,7)	0,007				
рТ3	65 (65,0)	36 (54,5)	29 (85,3)					
pT4	5 (5,0)	5 (7,6)	0 (0)					
	pN-Stadiu	m bei RP, n (%	<b>b</b> )					
pNx	8 (7,8)	5 (7,4)	3 (8,8)	0,284				
pN0	59 (57,8)	43 (63,2)	16 (47,1)					
pN1	35 (34,3)	20 (29,4)	15 (44,1)					
	Resektionsr	and bei RP, n	(%)					
Negativ (R0)	54 (55,1)	32 (50,0)	22 (64,7)	0,164				
Positiv (R1)	44 (44,9)	32 (50,0)	12 (35,3)					
	Gleason-Score bei RP, n (%)							
6	5 (5,2)	3 (4,8)	2 (5,9)	0,467				
7	40 (41,7)	29 (46,8)	11 (32,4)					

8-10	51 (53,2)	30 (48,4)	21 (61,8)			
Anzahl der Hochrisiko- Patienten, n (%) (PSA >20 ng/ml; GS ≥8; oder ≥pT3 bei RP	73 (71,6)	44 (65,7)	29 (82,9)	0,068		
	Anzahl der en	tfernten LK be	ei RP			
Median	8	6	10	0,167		
IQR	5-12,25	5-12	5-16			
	Anzahl der po	ositiven LK be	i RP			
Median	0	0	0	0,248		
IQR	0-1	0-1	0-2			
2	Zeit bis zum BC	R nach RP (M	onate)			
Median	26	23	34	0,137		
IQR	3,5-46	3-42	4,5-71,25			
1	Adjuvante Ther	apien nach RP	, n (%)			
Keine	16 (15,5)	5 (7,2)	11 (32,4)	<0,001		
RT	13 (12,6)	6 (8,7)	7 (20,6)			
ADT	18 (17,5)	16 (15,7)	2 (5,9)			
RT+ADT	56 (54,3)	42 (60,9)	14 (41,2)			
Loka	Lokalisation der PET/CT positiven LK, n (%)					
Pelvin unilateral	49 (47,1)	34 (49,3)	15 (42,9)	0,394		
Pelvin bilateral	17 (16,3)	9 (13,0)	8 (22,9)			

18 (17,3) 20 (19,2) it zwischen R	13 (20,3) 12 (17,4)	4 (11,4) 8 (22,9)						
	12 (17,4)	8 (22,9)						
it zwischen R		( ,-,						
Zeit zwischen RP und sLAE (Monate)								
44	44	45	0,889					
21,5-74	23,5-68,5	16-87						
schen BCR na	ach RP und sL	AE (Monate)						
7	7	4	0,137					
2-29	2-35	2-11,25						
Patientenalte	r bei sLAE (Ja	hre)						
64	64	64	0,858					
60-69	60,5-69	59-71						
ASA-Score	bei sLAE, n (º	<b>%</b> )	_					
9 (8,7)	7 (10,1)	2 (5,7)	0,010					
76 (73,1)	55 (79,7)	21 (60,0)						
19 (18,3)	7 (10,1)	12 (34,3)						
PSA bei	i sLAE, ng/ml	<u> </u>	_					
4,1	5,9	2,8	0,021					
2,0-7,4	2,2-9,8	1,8-5,1						
Lokalisation der sLAE, n (%)								
50 (48,1)	27 (39,1)	23 (65,7)	0,033					
7 (6,7)	6 (8,7)	1 (2,9)						
	44 21,5-74 schen BCR na 7 2-29 Patientenalte 64 60-69 ASA-Score 9 (8,7) 76 (73,1) 19 (18,3) PSA bei 4,1 2,0-7,4 Lokalisation 50 (48,1)	44 44  21,5-74 23,5-68,5  schen BCR nach RP und sL  7 7  2-29 2-35  Patientenalter bei sLAE (Ja  64 64  60-69 60,5-69  ASA-Score bei sLAE, n (9  9 (8,7) 7 (10,1)  76 (73,1) 55 (79,7)  19 (18,3) 7 (10,1)  PSA bei sLAE, ng/ml  4,1 5,9  2,0-7,4 2,2-9,8  Lokalisation der sLAE, n (9  50 (48,1) 27 (39,1)	44       44       45         21,5-74       23,5-68,5       16-87         schen BCR nach RP und sLAE (Monate)         7       7       4         2-29       2-35       2-11,25         Patientenalter bei sLAE (Jahre)         64       64       64         60-69       60,5-69       59-71         ASA-Score bei sLAE, n (%)         9 (8,7)       7 (10,1)       2 (5,7)         76 (73,1)       55 (79,7)       21 (60,0)         19 (18,3)       7 (10,1)       12 (34,3)         PSA bei sLAE, ng/ml         4,1       5,9       2,8         2,0-7,4       2,2-9,8       1,8-5,1         Lokalisation der sLAE, n (%)         50 (48,1)       27 (39,1)       23 (65,7)					

Pelvin + retroperitoneal	47 (45,2)	36 (52,2)	11 (31,4)			
Anzahl der entfernten LK bei sLAE						
Median	13	14	10	0,048		
IQR	7-24,75	9-28,5	4-18			
Patienten mit	histopathologi	isch positiven	LK bei sLAE, ı	n (%)		
	86 (82,7)	56 (81,2)	30 (85,7)	0,562		
Lokalisa	tion der histopa	athologisch na	chgewiesenen	l		
Lyr	nphknotenmeta	astasen bei sL	AE, n (%)			
Pelvin	51 (59,3)	31 (55,4)	20 (66,7)	0,309		
Retroperitoneal ± pelvin	35 (40,7)	25 (44,6)	10 (33,3)			
A	Anzahl der Lym	phknotenmeta	stasen			
Median	3	3	2	0,514		
IQR	1-7	1-7,5	1-5			
Anzahl der	Lymphknotenn	netastasen pro	Patienten, n (	<b>(%)</b>		
1-2 LK	33 (38,3)	19 (37,3)	14 (46,7)	0,361		
3-5 LK	23 (26,8)	14 (27,5)	9 (30,0)			
6-10 LK	15 (17,5)	12 (23,5)	3 (10,0)			
>10 LK	15 (17,5)	11 (21,6)	4 (13,3)			
Anzah	I der Patienten	mit ADT nach	sLAE, n (%)			
	77 (79,4)	60 (88,2)	17 (58,6)	0,001		

Ein p-Wert <0,05 wird als statistisch signifikant angesehen.

RP = radikale Prostatektomie, SD = Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand, PSA = prostataspezifisches Antigen, GS = Gleason-Score, LK = Lymphknoten, BCR = biochemisches Rezidiv, RT = Radiatio/Bestrahlung, ADT = Androgendeprivationstherapie, PET/CT = Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, sLAE = sekundäre Lymphadenektomie, ASA = engl.: American Society of Anaesthesiologists [56]

### 4.3 Postoperative Parameter und onkologisches Follow-up stratifiziert nach PET-Tracer

Präoperativ erhielten insgesamt 69 Patienten (66,3%) eine <sup>18</sup>F-FEC PET/CT und 35 Patienten (33,7%) eine <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT. In der Gesamtkohorte wiesen 86 Patienten (82,7%) histopathologisch nachgewiesene Lymphknotenmetastasen bei der sLAE auf (81,2% <sup>18</sup>F-FEC PET/CT vs. 85,7% <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT; p=0,562). In Anbetracht des PSA-Ansprechens war das cBR (n=31, 29,8%) signifikant höher in der <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT-Gruppe (n=16, 45,7%) im Vergleich zur <sup>18</sup>F-FEC PET/CT-Gruppe (n=15, 21,7%; p=0,040). 22 Patienten (71%) wiesen ein BCR nach cBR (93,3% <sup>18</sup>F-FEC vs. 50% <sup>68</sup>Ga-PSMA, p= 0,008) vor. Eine CR zeigte sich bei 73 Patienten (70,2%) mit einer PET/CT im Follow-up (75,4% <sup>18</sup>F-FEC vs. 60% <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT, p=0,106). Das mediane Follow-up nach sLAE war signifikant länger für die <sup>18</sup>F-FEC PET/CT-Patienten (58 Monate) als für die <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT-Gruppe (11 Monate, p<0,001). Insgesamt verstarben 20 Patienten (19,2%) im Verlauf am PCa (Tab. 3 und 4). [56]

**Tabelle 4:** Postoperative Parameter und onkologisches Follow-up nach sekundärer Lymphadenektomie für die Gesamtkohorte und stratifiziert nach PET-Tracer (publiziert in Herlemann et al., Oncotarget, 2017) [56]

	Alle Patienten n=104 (100%)	<sup>18</sup> F-FEC PET/CT n=69 (66,3%)	<sup>68</sup> Ga-PSMA PET/CT n=35 (33,7%)	p-Wert
PSA- Ansprechen nach sLAE, n (%)				0,040

cBR	31/104 (29,8)	15/69 (21,7)	16/35 (45,7)	
CDIX	31/104 (29,0)	13/09 (21,7)	10/33 (43,7)	
pBR	59/104 (56,7)	44/69 (63,8)	15/35 (42,9)	
Kein PSA- Abfall, n (%)	14/104 (13,5)	10/69 (14,5)	4/35 (11,4)	
BCR nach cBR, n (%)	22/31 (71,0)	14/15 (93,3)	8/16 (50,0)	0,008
CR während Follow-up, n (%)	73/104 (70,2)	52/69 (75,4)	21/35 (60,0)	0,106
Prostataloge, n (%)	11/73 (15,1)	10/52 (19,2)	1/21 (4,8)	
LK, n (%)	52/73 (71,2)	35/52 (67,3)	17/21 (81,0)	
Ossär, n (%)	25/73 (34,2)	21/52 (40,4)	4/21 (19,0)	
Viszeral, n (%)	2/73 (2,7)	2/52 (3,8)	0/21 (0)	
Follow-up nach sLAE (Monate)				<0,001
Median	39,5	58	11	
IQR	21,25-70	39,5-77	8-22	
CSM während Follow-up, n (%)	20/104 (19,2)	20/69 (29,0)	0/35 (0)	<0,001

Ein p-Wert <0,05 wird als statistisch signifikant angesehen.

PET/CT = Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, IQR = Interquartilsabstand, LK = Lymphknoten, sLAE = sekundäre Lymphadenektomie, PSA = prostataspezifisches Antigen, BCR = biochemisches Rezidiv, CR = klinische Rekurrenz, IQR = Interquartilsabstand, CSM = krebsspezifische Mortalität [56]

## 4.4 Prädiktoren eines kompletten biochemischen Ansprechens und einer klinischen Rekurrenz

In der univariablen logistischen Regressionsanalyse zur Beurteilung möglicher Prädiktoren zeigte sich, dass die Höhe des präoperativen PSA-Wertes bei sLAE, ein PSA ≤4 ng/ml bei sLAE und eine präoperative Bildgebung mit <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT signifikant mit einem cBR assoziiert waren (alle p<0,03, Tab. 5). In der multivariablen logistischen Regressionsanalyse waren lediglich der präoperative PSA-Wert bei sLAE (Odds Ratio (OR) 0,74; 95% Konfidenzintervall (KI) 0,57-0,97, p=0,031), und <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT (OR 2,61; 95% KI 1,01-6,76, p=0,048) unabhängige Prädiktoren des cBR nach sLAE. Zusätzlich zeigte sich in der univariablen logistischen Regressionsanalyse, dass das cBR signifikant mit einer CR nach sLAE assoziiert war (p=0,026, Tab. 5). [56]

**Tabelle 5:** Uni- und multivariable logistische Regressionsanalysen der klinischpathologischen Parameter nach komplettem biochemischem Ansprechen (cBR) und bei klinischer Rekurrenz (CR) für Patienten nach sekundärer Lymphadenektomie (publiziert in Herlemann et al., Oncotarget, 2017) [56]

	Komplettes biochemisches Ansprechen (cBR)			Klinische Rekurrenz (CR)	
	univariabel	univariabel multivariabel		univariabel	
Präoperative Variablen	p-Wert	p-Wert	Odds Ratio	95% KI	p-Wert
PSA bei sLAE, ng/ml	0,001	0,031	0,74	0,57- 0,97	0,178
PSA bei sLAE, ng/ml ≤4 vs. >4	0,021	0,235	2,57	0,54- 12,21	0,145
Gleason-Score bei RP					

6 vs. 7	0,796				0,999
6 vs. 8-10	0,892				0,724
Zeit, Monate von RP bis BCR	0,345				0,621
LK-Status bei RP (pN0 vs. pN1)	0,258				0,196
Risikoklassifizierung (niedriges/intermediäres Risiko vs. Hochrisiko)	0,387				0,698
PET/CT Tracer ( <sup>18</sup> F-FEC vs. <sup>68</sup> Ga- PSMA)	0,012	0,048	2,61	1,01- 6,76	0,106
Auffällige pelvine Lymphknotenmetastasen in der präoperativen PET/CT	0,304				0,884
Auffällige retroperitoneale Lymphknotenmetastasen in der präoperativen PET/CT	0,168				0,846
RT nach RP	0,573				0,153
Postoperative Variablen		1	I	1	
cBR	-				0,026
Anzahl der entfernten LK bei sLAE	0,194				0,957

Positive LK bei sLAE (ja vs. nein)	0,439		0,719
Lokalisation der histopathologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen bei sLAE (pelvin vs. retroperitoneal ± pelvin)	0,059		0,293
Anzahl der Lymphknotenmetastasen bei sLAE	0,100		0,101

Ein p-Wert <0,05 wird als statistisch signifikant angesehen.

CR = klinische Rekurrenz, OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, PSA = prostataspezifisches Antigen, sLAE = sekundäre Lymphadenektomie, RP = radikale Prostatektomie, BCR = biochemisches Rezidiv, LK = Lymphknoten, RT = Radiatio/Bestrahlung, PET/CT = Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie [56]

## 4.5 Perioperative Parameter und Komplikationen in Zusammenhang mit der sLAE

Die mediane Dauer einer sLAE betrug inklusive intraoperativer Schnellschnittanalyse 120 Minuten. Der mediane Blutverlust lag bei 200 ml. Lediglich ein Patient benötigte aufgrund einer Blutung eine Bluttransfusion. In Tabelle 6 sind die perioperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo zusammengefasst. Die häufigsten Komplikationen waren eine Lymphorrhoe (n=8, 7,7%) und ein Ileus (n=5, 4,8%). [56]

**Tabelle 6:** Perioperative Parameter und Komplikationen innerhalb von 30 Tagen nach sekundärer Lymphadenektomie (publiziert in Herlemann et al., Oncotarget, 2017) [56]

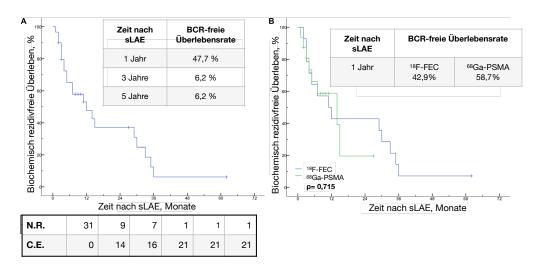
Variablen	Wert			
Dauer der sLAE*, min				
Median	120			
IQR	95-163,25			
Blutverlust während s	sLAE, ml			
Median	200			
IQR	100-300			
Bluttransfusion während/nach sLAE, n (%)	1 (1,0)			
Komplikationen (nach Clavie	en-Dindo), n (%)			
Grad I				
Lymphorrhoe	8 (7,7)			
Hämatom	2 (1,9)			
Grad II				
lleus	5 (4,8)			
Blutung mit Bluttransfusion	1 (1,0)			
Tiefe Beinvenenthrombose	2 (1,9)			
Lungenembolie	2 (1,9)			
Grad IIIa				
Lymphozele mit Drainagenanlage	2 (1,9)			
Grad IIIb				

Revision	3 (2,9)
Wunddehiszenz	1 (1,0)
Harnblasenverletzung	1 (1,0)
Laparoskopische Lymphozelenfensterung	1 (1,0)

sLAE = sekundäre Lymphadenektomie, IQR = Interquartilsabstand, \*inklusive der intraoperativen Schnellschnittuntersuchungen [56]

#### 4.6 Überlebensraten nach sLAE

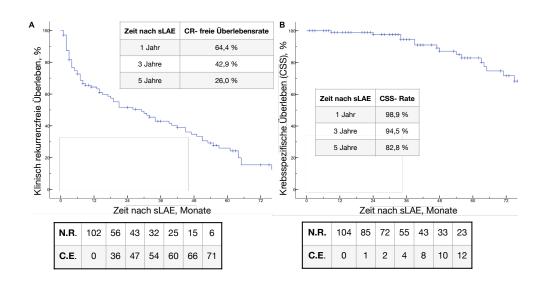
Von den 31 Patienten mit cBR nach sLAE betrug die 1-Jahres, 3-Jahres und 5-Jahres–BCR-freie Überlebensrate 47,7%, 6,2% und 6,2% (Abb. 1A). Die mediane Zeit nach einem cBR bis zum BCR betrug 12 Monate. Nach Stratifizierung der Patienten entsprechend des präoperativen PET-Tracers betrug die 1-Jahres BCR-freie Überlebensrate 42,9% für die <sup>18</sup>F-FEC- und 58,7% für die <sup>68</sup>Ga-PSMA-Gruppe, ohne damit eine statistische Signifikanz erreicht zu haben (p=0,715, Abb. 1B). [56]



**Abbildung 1 (A-B):** Darstellung der Zeit bis zum biochemischen Rezidiv (BCR) bei allen Patienten mit komplettem biochemischem Ansprechen (cBR) nach sekundärer Lymphadenektomie (sLAE) (n=31, Abb.1A) und mit Stratifizierung nach PET-Tracer (Abb. 1B) mittels Kaplan-Meier-Analysen.

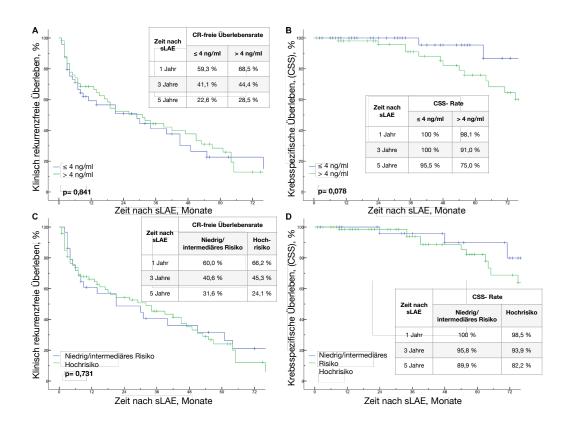
N.R.= engl.: Number at risk; C.E.= engl.: cumulative events, kumulative Ereignisse. Quelle: Modifiziert nach Herlemann et al. Oncotarget 2017, Vol.8 (No.48), S. 84183 [56]

Das 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-CR-freie Überleben der Gesamtkohorte lag bei 64,4%, 42,9% und 26,0% und das 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-CSS bei 98,9%, 94,5%, 82,8% (Abb. 2A-2B). [56]



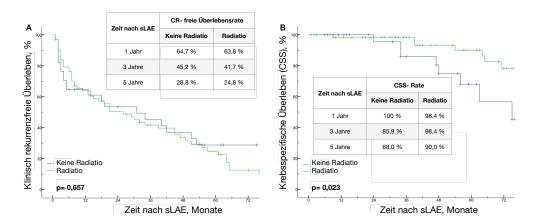
**Abbildung 2 (A-B):** Darstellung der Zeit bis zur klinischen Rekurrenz (CR, Abb.2A) und des krebsspezifischen Überlebens (CSS, Abb. 2B) nach sekundärer Lymphadenektomie (sLAE) (n=104) mittels Kaplan-Meier-Analysen. N.R.=Number at Risk, C.E.: engl. cumulative events, kumulative Ereignisse. Quelle: Modifiziert nach Herlemann et al. Oncotarget 2017, Vol.8 (No.48), S. 84184 [56]

Die mediane Zeit zur CR betrug 29 Monate und das mediane CSS 104 Monate. Die Stratifizierung der Patienten entsprechend des PSA-Wertes (≤4 vs. >4 ng/ml) bei sLAE und der Risikogruppe (niedrig- oder intermediäres Risiko vs. Hochrisiko) bei RP zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen dem CR-freien Überleben (p= 0,841 und p= 0,078) und dem CSS (p= 0,731 und p= 0,302, Abb. 3A-3D). [56]



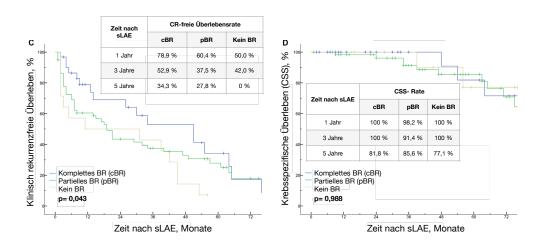
**Abbildung 3 (A-D):** Darstellung der Zeit bis zur klinischen Rekurrenz (CR) und des krebsspezifischen Überlebens (CSS) bei Patienten nach sekundärer Lymphadenektomie (sLAE) mittels Kaplan-Meier-Analysen. Die Patienten wurden stratifiziert nach Höhe des PSA-Wertes ≤4 ng/ml (n=49) und >4 ng/ml (n=55, Abb.3A-B) und nach Risikogruppen (niedrig/intermediäres Risiko n=29 vs. Hochrisiko n=73, Abb. 3C-D). Quelle: Modifiziert nach Herlemann et al. Oncotarget 2017, Vol.8 (No.48), S. 84187 [56]

Obwohl Patienten mit einer Radiatio nach RP kein verbessertes CR-freies Überleben aufwiesen (p=0,657), zeigte diese Gruppe ein signifikant besseres CSS (p= 0,023, Abb. 4A-4B). [56]



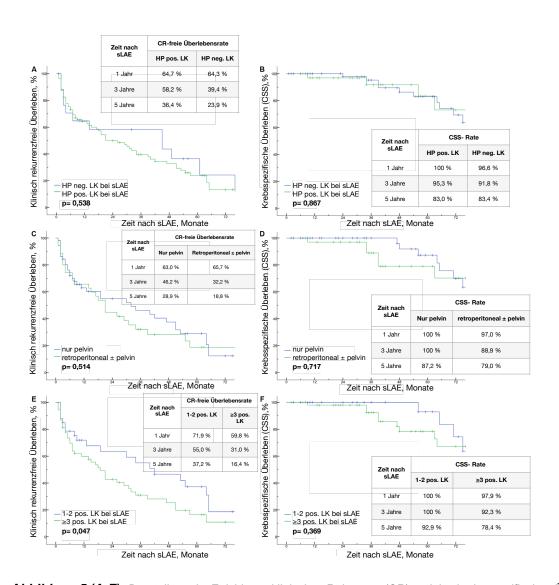
**Abbildung 4 (A-B):** Darstellung der Zeit bis zur klinischen Rekurrenz (CR) und des krebsspezifischen Überlebens (CSS) bei Patienten nach sekundärer Lymphadenektomie (sLAE) mittels Kaplan-Meier-Analysen. Die Patienten wurden stratifiziert nach Durchführung einer Radiatio (RT) nach radikaler Prostatektomie (RP) (keine RT n=34 vs. RT n=68, Abb. 4A-B). Quelle: Modifiziert nach Herlemann et al. Oncotarget 2017, Vol.8 (No.48), S. 84188 [56]

Patienten mit cBR nach sLAE demonstrierten ein signifikant verbessertes CR-freies Überleben im Vergleich zu Patienten mit nur partiellem oder ohne biochemisches Ansprechen postoperativ (p= 0,043). Die CSS-Rate hingegen unterschied sich nicht signifikant (p=0,988, Abb. 4C-4D). [56]



**Abbildung 4 (C-D):** Darstellung der Zeit bis zur klinischen Rekurrenz (CR) und des krebsspezifischen Überlebens (CSS) bei Patienten nach sekundärer Lymphadenektomie (sLAE) mittels Kaplan-Meier-Analysen. Die Patienten wurden stratifiziert nach biochemischem Ansprechen (BR) nach sLAE. Komplettes (n=31), partielles (n=59) und kein biochemisches Ansprechen (n=14) wurden definiert als PSA <0,2 ng/ml, PSA postoperativ < PSA präoperativ, und kein PSA-Abfall 40 Tage nach sLAE (Abb. 4C-D). Quelle: Modifiziert nach Herlemann et al. Oncotarget 2017, Vol.8 (No.48), S. 84188 [56]

Eine Stratifizierung der Patienten nach histopathologisch negativen / positiven Lymphknoten und nach Lokalisation der positiven Lymphknoten (nur pelvin vs. retroperitoneal ± pelvin) zeigte keinen signifikanten Unterschied in den Überlebensraten zwischen den Gruppen (Abb. 5A-5D). Stattdessen fand sich bei Patienten mit maximal 1-2 Lymphknotenmetastasen eine signifikant bessere CR-freie-Überlebensrate im Vergleich zu Patienten mit ≥3 Lymphknotenmetastasen bei der sLAE (p=0,047, Abb. 5E-5F). [56]



**Abbildung 5 (A-F):** Darstellung der Zeit bis zur klinischen Rekurrenz (CR) und des krebsspezifischen Überlebens (CSS) bei Patienten nach sekundärer Lymphadenektomie (sLAE) mittels Kaplan-Meier-Analysen. Die Patienten wurden stratifiziert nach histopathologisch (HP) negativen (n=18) und positiven Lymphknoten (LK) (n=86, Abb. 5A-B), nach Lokalisation (nur pelvin n=51 vs. retroperitoneal ± pelvin n=35, Abb. 5C-D) und nach Anzahl der histopathologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen (1-2 positive LK n=33 vs. ≥3 positiven LK n=53, Abb. 5E-F) bei der sLAE. Quelle: Modifiziert nach Herlemann et al. Oncotarget 2017, Vol.8 (No.48), S. 84189 [56]

#### 5 Diskussion

Der onkologische Nutzen einer sekundären Lymphadenektomie beim isoliert lymphogen metastasierten Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie als Therapieoption ist nach wie vor nicht hinreichend belegt. Obwohl sich bereits einige wissenschaftliche Studien mit dieser Fragestellung befasst haben, sprechen die aktuellen urologischen Leitlinien keine konkrete Empfehlung für die sekundäre Lymphadenektomie aus und sehen für diesen individuellen Therapieansatz weiteren Forschungsbedarf. Dabei steht vor allem die Bestimmung prädiktiver Faktoren im Vordergrund, um zu eruieren, welche Patientengruppe besonders von diesem Vorgehen profitieren könnte.

Die etablierten Therapieoptionen eines isolierten Lymphknotenrezidivs nach radikaler Prostatektomie beinhalten derzeit die Durchführung einer Androgendeprivationstherapie, Strahlentherapie oder Kombination aus beiden. [2] Um gerade den Einsatz einer Androgendeprivationstherapie, die damit einhergehenden Nebenwirkungen des Testosteronentzugs und eine Kastrationsresistenz im Verlauf möglichst lange hinauszuzögern, ziehen immer mehr Patienten ein zunächst chirurgisches Vorgehen im Sinne einer sekundären Lymphadenektomie den üblichen Standardtherapien vor.

Mit dieser Arbeit sollen der onkologische Nutzen einer sekundären Lymphadenektomie beim biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie und mögliche prädiktive Faktoren für ein erfolgreiches onkologisches Ansprechen untersucht werden. Zudem wird die sichere Durchführbarkeit dieser chirurgischen Methode evaluiert.

Im Rahmen unserer retrospektiven Datenerhebung wurden 104 Patienten mit einem isolierten Lymphknotenrezidiv nach radikaler Prostatektomie innerhalb eines Zeitraums von elf Jahren erfasst. Die Sicherung des Rezidivs erfolgte bildgebend für alle Patienten vor sekundärer Lymphadenektomie mittels PET/CT. Zum Einsatz kamen dabei zwei verschiedene Tracer (<sup>18</sup>F-FEC und <sup>68</sup>Ga-PSMA). Anschließend

wurden die bildmorphologisch suspekten Lymphknoten im Rahmen einer sekundären Lymphadenektomie entfernt und das onkologische Outcome zwischen den Patientengruppen verglichen. Nach einem medianen Follow-up von 39,5 Monaten zeigte sich, dass trotz eines zunächst guten biochemischen Ansprechens nach sekundärer Lymphadenektomie, die Mehrheit der Patienten einen erneuten PSA-Anstieg mit einer klinischen Rekurrenz aufwies. Ein komplettes biochemisches Ansprechen postoperativ war in der PSMA PET/CT-Gruppe häufiger zu detektieren im Vergleich zur <sup>18</sup>F-FEC PET/CT-Gruppe.

Im Vergleich zu den bisher publizierten Studien vergleicht unsere Arbeit erstmals das biochemische Ansprechen nach sekundärer Lymphadenektomie bei Patienten, welche präoperativ eine <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT erhalten haben. Im Vergleich zur Cholin PET/CT, welche auch bei Suardi et al. und Rigatti et al. als präoperative Bildgebung eingesetzt wurde, zeigt die <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT bereits bei niedrigen PSA-Werten in der Rezidivsituation eine verbesserte Tracer-Anreicherung und ermöglicht somit eine schnellere Diagnosestellung. [57, 58] Studien wie Eiber et al. fanden Detektionsraten von 96,8%, 93%, 72,7% und 57,9% für PSA-Werte ≥2, 1 bis <2, 0,5 bis <1, und 0,2 bis <0,5 ng/ml bei Patienten mit nachweislichem biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie. [59] Bei Bluemel et al. wurden im direkten Vergleich 43,8% der Bildgebungen im Rahmen einer Rezidivdiagnostik nach radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie, welche in der Cholin PET/CT als negativ (kein Rezidiv) beschrieben wurden, in der PSMA PET/CT als positiv erkannt. [60]

Durch die verbesserte Detektionsrate in der PSMA PET/CT kann ein Lymphknotenrezidiv früher erkannt, frühzeitiger eine gezielte Therapie (z.B. durch eine sekundäre Lymphadenektomie) eingeleitet und damit potentiell auch ein verbessertes onkologisches Outcome erreicht werden. Dies spiegelt sich in unseren Ergebnissen wider. Etwa die Hälfte der Patienten der <sup>68</sup>Ga-PSMA -Gruppe erreichte ein komplettes biochemisches Ansprechen, während die Rate in der <sup>18</sup>F-FEC-Gruppe signifikant geringer war (47,5% vs. 21,7%, p=0,040, Tab. 4). Zudem war die 1 Jahres-BCR-freie Überlebensrate nach einem kompletten biochemischen Ansprechen nach <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT höher als nach <sup>18</sup>F-FEC PET/CT (Abb. 1B). Es bleibt hierbei jedoch zu

berücksichtigen, dass 2/3 unserer Patienten eine <sup>18</sup>F-FEC PET/CT und nur 1/3 eine <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT erhalten haben. Zudem hatten Patienten mit präoperativer <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT ein signifikant niedrigeres PSA, eine höhere Rate an pelviner Lymphadenektomie und eine geringere Anzahl an entfernten Lymphknoten verglichen mit den Patienten mit präoperativer <sup>18</sup>F-FEC PET/CT. Hierdurch kam es zu unterschiedlichen onkologischen Voraussetzungen und einem unterschiedlich langen Follow-up mit möglichen Bias, was hauptsächlich der noch nicht allzu langen Verfügbarkeit des <sup>68</sup>Ga-PSMA Tracers (angewandt seit 2013) geschuldet ist.

Das geeignete Template im Rahmen einer sekundären Lymphadenektomie wird nach wie vor diskutiert. Es ist unklar, ob die suspekten Lymphknoten großflächig und beidseits ausgeräumt werden sollen oder ob es ausreicht, nur die in der PSMA-PET/CT beschriebenen suspekten Lymphknoten zu exstirpieren. Jilg et al. beschrieben, dass in einigen Fällen Lymphknoten in unmittelbarer Umgebung zum detektierten Bereich in der histologischen Aufarbeitung positiv waren, während der eigentliche PSMA-PET/CT-Befund als negativ beschrieben worden war. So empfehlen die Autoren neben einer entscheidenden Lymphknotengröße (mind. ≥2,3 mm) zur adäquaten Detektion in der PET/CT, eine Lymphknotenentfernung über den Tracerexprimierenden Bereich hinaus, da so falsch negative Lymphknoten (z.B. "Mikrometastasen") miterfasst werden könnten. [61] Dennoch sind weitere Studien notwendig, die eine unilaterale vs. bilaterale und eine gezielt regionenbasierte vs. erweiterte Lymphadenektomie vergleichen.

Um eine genauere Aussage bezüglich des geeigneten Templates treffen zu können, wird zurzeit an der Martini-Klinik am UKE in Hamburg die ProSTone Studie initiiert. Dabei handelt es sich um eine randomisiert-prospektive Studie, die 397 Patienten mit biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie und unilateral pelviner lymphogener Metastasierung in der PSMA-PET/CT erfassen soll. Die ProSTone Studie soll das onkologische Outcome einer bilateralen vs. unilateralen Lymphadenektomie bei einseitig positiver PSMA-PET/CT untersuchen und die Gleichwertigkeit beider Eingriffe erforschen. [62] Die Studie befindet sich derzeit in der Patientenrekrutierung, weshalb noch keine Daten vorliegen. Ein deutlicher Vorteil

dieser Studie ist der randomisiert-prospektive Ansatz, der eine bessere Aussagequalität ermöglicht.

Vergleicht man nun unsere Ergebnisse mit denen anderer Studien [58, 63] sind unsere Daten bezüglich des kompletten biochemischen Ansprechens nach sekundärer Lymphadenektomie (29,8%) sowie das BCR-freie Überleben (6,2%) und CR-freie Überleben (26%) nach fünf Jahren deutlich niedriger (Tab. 4, Abb. 1A, 2A). Lediglich eine Studie von Jilg et al. weist ähnliche onkologische Ergebnisse auf. Hier wurde jedoch trotz unilateraler positiver Lymphknoten in der PET/CT eine bilaterale Lymphadenektomie durchgeführt. Außerdem waren der mediane PSA (11,1 ng/ml), die Rate an präoperativer Androgendeprivationstherapie (78,7%) und ausschließlich pelvin durchgeführter Lymphadenektomie (54,0%) ebenfalls höher. [64] Insgesamt ist zu berücksichtigen, dass wir in unserer Studie einen deutlich höheren Anteil an fortgeschrittenen, Hochrisiko-Prostatakarzinom-Patienten (71,6%) eingeschlossen haben und lediglich 17,5% unserer Patienten präoperativ hormonell vortherapiert waren (Tab. 3), was die Diskrepanz des onkologischen Outcomes im Vergleich zu den anderen Studien erklären kann. [56, 58, 63]

Die Auswahl einer geeigneten Patientengruppe für die sekundäre Lymphadenektomie ist demnach entscheidend für den onkologischen Erfolg und die weitere Prognose. Eine multizentrische Studie hat hierzu 654 Patienten mit einem biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie evaluiert und dabei das frühe klinische Rezidiv ein Jahr nach sekundärer Lymphadenektomie erfasst. Ziel war die Auswahl eines geeigneten Patientenkollektivs, welches von einer sekundären Lymphadenektomie profitieren würde. Dazu wurde eine Risikostratifizierung anhand präoperativer Parameter durchgeführt. Hier zeigten Patienten mit einem Gleason-Score von 9-10 (Hazard ratio [HR]: 2,04; p<0,0001), die Durchführung einer Androgendeprivationstherapie bei PSA-Anstieg nach radikaler Prostatektomie (HR: 1,47; p=0,0005), ein retroperitonealer Tracer-Uptake in der PET/CT (HR: 1,24, P=0,038), ≥3 positive Läsionen in der PET/CT (HR: 1,26; P=0,019) und ein hoher PSA-Wert vor sekundärer Lymphadenektomie (HR: 1,05; p<0,0001) ein erhöhtes Risiko für ein frühes klinisches Rezidiv. Diese Patienten wiesen nach drei Jahren eine höhere krebsspezifische Mortalität auf als Patienten

ohne ein frühes klinisches Rezidiv (20% vs. 1,4%, p<0,0001). Diese Patienten, so diskutieren die Autoren, würden anstelle einer sekundären Lymphadenektomie eher von einer Androgendeprivationstherapie oder Bestrahlung profitieren. [65]

Vergleicht man unsere prädiktiven Werte mit Daten anderer Studien [41, 54, 58, 63, 64], so finden sich teilweise ähnliche Ergebnisse: Patienten mit ≤2 positiven Lymphknoten bei sekundärer Lymphadenektomie und postoperativ komplettem biochemischen Ansprechen zeigten ebenfalls ein signifikant besseres CR-freies Überleben in unserem Follow-up (Abb. 5E). Bezogen auf das krebsspezifische Überleben hatten Patienten mit Bestrahlung nach radikaler Prostatektomie eine signifikant bessere Überlebensrate (Abb. 4B). In unseren Daten hingegen hatten die Höhe des PSA-Wertes (<4 vs. ≥4 ng/ml), die Risikostratifizierung Prostatakarzinoms radikaler Prostatektomie (Abb. 3A-D) bei oder die histopathologischen Ergebnisse bei sekundärer Lymphadenektomie (Abb. 5A-D) keinen signifikanten Einfluss auf das klinisch progressionsfreie Überleben und krebsspezifische Überleben. Stattdessen waren der absolute PSA-Wert bei sekundärer Lymphadenektomie und eine präoperative Bildgebung mit <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT unabhängige prädiktive Faktoren für ein komplettes biochemisches Ansprechen in der multivariablen logistischen Regressionsanalyse (Tab. 5). [56]

In Hinblick auf die Komplikationsraten decken sich unsere Daten mit anderen Studienergebnissen. [40, 66] Die häufigsten Komplikationen waren eine Lymphorrhoe und ein Ileus (Tab. 6). Insgesamt zeigte sich jedoch eine niedrige Komplikationsrate ohne perioperative Mortalität. Daher kann die sekundäre Lymphadenektomie als eine mögliche, sichere Therapieoption beim isolierten Lymphknotenrezidiv angeboten werden. Dennoch fehlt, wie bei anderen vorangegangenen Arbeiten auch, eine Kontrollgruppe.

Ost et al. evaluierten in einer randomisierten Phase II-Studie erstmals die metastasengerichtete Therapie bei Patienten mit biochemischem Rezidiv und oligometastasiertem Prostatakarzinom im Vergleich zu Patienten unter Surveillance mit PSA-Kontrollen im Kontrollarm. Im Interventionsarm wurde nicht zwischen Operation (z.B. sekundäre

Lymphadenektomie) oder Bestrahlung unterschieden. Zudem wurden nicht nur Patienten mit Lymphknotenrezidiv, sondern auch Patienten mit viszeralen und ossären Metastasen miteingeschlossen, welche operiert oder bestrahlt wurden. Als präoperative Bildgebung wurde die Cholin-basierte PET/CT eingesetzt. Trotz dieser Limitationen und der Tatsache, dass einige Patienten zusätzlich zu der Bestrahlung eine temporäre Androgendeprivationstherapie erhalten haben, zeigte sich ein Vorteil des Androgendeprivationstherapie-freien Überlebens im Interventionsarm gegenüber der alleinigen Surveillance-Gruppe mit 21 Monaten vs. 13 Monate. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant (HR: 0,60; p=0,11). [67] In zukünftigen Studien sollte die weitaus sensitivere und spezifischere PSMA PET/CT zum Einsatz kommen, da so beispielsweise auch Lymphknotenmetastasen mit kleinerem Tumordurchmesser ("Mikrometastasen") miterfasst werden können. [53]

Auch Steuber et al. zeigten mit ihrer Phase II-Studie einen Vorteil in der metastasengerichteten Therapie beim oligometastasierten Rezidivpatienten gegenüber der Androgendeprivationstherapie. [68] Im Gegensatz zu Ost et al. wurden in dieser Studie ausschließlich lymphogen metastasierte Patienten eingeschlossen. [67, 681 Von insgesamt 2079 Männern erhielten 1816 eine Androgendeprivationstherapie und 263 eine metastasengerichtete Therapie im Sinne einer stereotaktischen Radiatio (n=97) oder einer sekundären Lymphadenektomie (n=166). Nach einem medianen Follow-up von 70 Monaten zeigte sich ein Vorteil des krebsspezifischen Überlebens für den Interventionsarm. Das 5-Jahreskrebsspezifische Überleben der Gruppen betrug 98,6% (95% KI: 94,3-99,6) bei der metastasengerichteten Therapie und 95,7% (95% KI: 93,2-97,3) bei der Androgendeprivationstherapie. [68] Trotz des Vorteils einer Kontrollgruppe, die mit dem Therapiestandard einer Androgendeprivation behandelt wurde, zeigt diese Arbeit Limitationen durch u.a. durch ihr retrospektives Studienmodell und die nichtstandardisierte Durchführung der Androgendeprivationstherapie (sofort vs. verzögert). [68] Letztlich lässt sich sagen, dass eine metastasengerichtete Therapie, wie die sekundäre Lymphadenektomie oder Radiatio, für die Patienten ein Zugewinn an Lebensqualität durch die Verlängerung des androgendeprivatonsfreien Intervalls darstellen könnte. [68]

Als Unterform der sekundären Lymphadenektomie ist die "radioguided surgery" (RGS) eine weitere Therapieoption des isolierten Lymphknotenrezidivs. Hier erfolgt nach Verabreichung einer radioaktiven Substanz die Detektion der tumorbefallenen Lymphknoten intraoperativ mit einer Gammasonde. Dadurch wird eine zielgerichtete Lymphadenektomie ermöglicht, wodurch sich die Frage nach einem Template und somit die lokale Ausdehnung einer sekundären Lymphadenektomie erübrigen könnten. Die ersten Daten sind vielversprechend, jedoch sind Langzeitergebnisse ausstehend. [43, 66]

Knipper et al. verglichen erstmals die RGS mit der konventionellen Lymphadenektomie beim Lymphknotenrezidiv mit max. sechs positiven Läsionen in der <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT. [69] Von insgesamt 42 Patienten erhielten 29 Patienten die konventionelle Lymphadenektomie und 13 Patienten eine RGS. Das Ausmaß der Lymphadenektomie beschränkte sich bei beiden Gruppen auf die PSMA-positive Region mit bilateraler Ausweitung des Eingriffs. Postoperativ konnte nach 6 Wochen bereits ein signifikanter PSA-Abfall in beiden Gruppen verzeichnet werden, jedoch mit deutlichem Vorteil der radioguided surgery gegenüber der konventionellen Lymphadenektomie. So zeigte sich ein genereller PSA-Abfall, ein PSA-Abfall >50% und ein PSA-Abfall >90% bei 50%, 29% und 7% der Patienten der konventionellen Gruppe vs. 100%, 92% und 53% der Patienten der RGS-Gruppe. [69] Die intraoperative Detektion der Lymphknotenmetastasen mittels Gammasonde scheint laut dieser Daten einen kurzfristigen onkologischen Vorteil gegenüber der konventionellen Lymphadenektomie zu bieten, dennoch sind Langzeitergebnisse ausstehend.

Folgende Limitationen sind bei unseren Studienergebnissen zu berücksichtigen: Das retrospektive Studiendesign bedingt häufig unvollständige Dokumentationen und fehlende Befunde zu den einzelnen Patienten als auch Datenschutzbeschränkungen beim Kontaktieren der Patienten. Dies bedingt eine z.T. eingeschränkte Datenerhebung. Auch die unterschiedlich großen Patientengruppen und die verschiedenen Patientencharakteristika innerhalb der zwei PET/CT-Gruppen sowie die breiten Einschlusskriterien führten zu einer großen Heterogenität innerhalb des Patientenkollektivs und somit zu einem Selektionsbias. So haben sich, neben einem

großen Anteil von Hochrisiko-Patienten, auch Patienten mit geringerer Tumorlast einer sekundären Lymphadenektomie unterzogen. Auch gab es keine Einschlussbeschränkungen bezüglich einer Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie oder Androgendeprivationstherapie vor und nach sekundärer Lymphadenektomie. Das unterschiedlich lange Follow-up zwischen den beiden PET/CT-Gruppen bedingt ebenfalls einen Bias, der bei der Auswertung der onkologischen Ergebnisse berücksichtigt werden sollte.

Interessant wird in Zukunft auch der Vergleich unterschiedlicher Tracer oder PSMA-Liganden untereinander sein. So fanden Giesel et al. heraus, dass <sup>18</sup>F-PSMA-1007 noch bessere Detektionsraten aufweist als das <sup>68</sup>Ga-PSMA. Außerdem erfolgt die Exkretion von <sup>18</sup>F-PSMA-1007 hauptsächlich hepatobilär und nicht renal. Hierdurch wird eine Anreicherung in der Harnblase vermieden, wodurch Lokalrezidive und pelvine Signale besser und störungsfrei erkannt werden können. Weitere Vorteile sind die bessere Auflösung und Detektion bei bereits niedrigen PSA-Werten, wodurch bereits kleine Tumore sichtbar werden. [70]

Trotz der oben genannten Limitationen ist unsere Arbeit die Erste, die die <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT zur Detektion eines Lymphknotenrezidivs vor sekundärer Lymphadenektomie evaluiert und mit der <sup>18</sup>F-FEC PET/CT vergleicht. Onkologisch betrachtet kam es zwar bei den meisten Patienten nach sekundärer Lymphadenektomie zu einem PSA-Ansprechen, allerdings entwickelten die meisten dieser Patienten im Verlauf einen erneuten PSA-Anstieg und ein klinisches Rezidiv. Daher kann zurzeit noch keine Empfehlung für die sekundäre Lymphadenektomie als Alternative zur Strahlentherapie beim isolierten Lymphknotenrezidiv ausgesprochen werden. Prospektive erforderlich, Datenerhebungen sind dringend um diesen experimentellen Therapieansatz weiter evaluieren zu können und einen möglichen onkologischen Nutzen zu untersuchen.

#### 6 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist mit einer jährlichen Inzidenz von 58.780 und Mortalität von 14.417 der häufigste solide Tumor des Mannes. Eine jährliche Vorsorgeuntersuchung kann helfen, das Prostatakarzinom frühzeitig zu erkennen und so eine Therapie rechtzeitig einzuleiten. Hierzu werden vor allem die PSA-Wert-Bestimmung und die digital-rektale Untersuchung eingesetzt. Bei einer Erhöhung des PSA-Wertes und/oder einem suspekten Tastbefund ist zur Diagnosesicherung eine Stanzbiopsie der Prostata notwendig. Zeigt sich hierbei ein lokal begrenzter Tumor, so ist unter Berücksichtigung der Lebenserwartung eine kurative Therapie mittels OP (radikale Prostatektomie) oder Bestrahlung indiziert.

Trotz Durchführung einer kurativen Therapie kann es in einigen Fällen zu einem PSA-Rezidiv kommen. Zur Detektion und genauen Lokalisierung des Rezidivs eignen sich die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie und die Knochenszintigraphie. Neben diesen konventionellen Bildgebungsmethoden hat die Positronen-Emissions-Tomographie (PET)/CT seit einigen Jahren durch ihre verbesserten Detektionsraten bei schon geringer PSA-Wert-Erhöhung zunehmend an Bedeutung gewonnen und ist beim biochemischen Rezidiv inzwischen die bildgebende Methode der Wahl. Dabei werden dem Patienten radioaktive Tracer injiziert, die an die Tumorzelle binden und ein positives Signal in der PET-Sequenz hervorrufen.

Zeigt sich in der Bildgebung ein Progress durch eine lymphogene Metastasierung, so wird laut aktueller Leitlinien eine Androgendeprivationstherapie, Strahlentherapie oder eine Kombination beider Verfahren empfohlen. Um eine Androgendeprivationstherapie mit den damit einhergehenden Nebenwirkungen und eine Kastrationsresistenz im Verlauf möglichst hinauszuzögern, tendieren immer mehr Patienten zu einem individuellen Heilversuch im Sinne einer operativen Entfernung der Lymphknotenmetastasen, die sogenannte sekundäre Lymphadenektomie. Allerdings wird die Empfehlung zu diesem Eingriff in den deutschen und europäischen Leitlinien noch sehr zurückhaltend diskutiert. Dies liegt vor allem an der noch ungenügenden

Datenlage mit überwiegend kleinen, monozentrischen Studien, heterogenen Kohorten und kurzem Follow-up. Der onkologische Nutzen ist daher noch unklar und das ideale Patientenkollektiv, welches am meisten von diesem operativen Vorgehen profitieren würde, noch nicht klar definiert.

Im Rahmen unserer Datenerhebung wurde nun der onkologische Nutzen einer sekundären Lymphadenektomie beim lymphogenen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie weiter evaluiert. Hierzu wurden die biochemische Remission (BR), das biochemische Rezidiv (BCR) nach BR, die klinische Rekurrenz (CR) und das krebsspezifische Überleben (CSS) nach sekundärer Lymphadenektomie herangezogen. Außerdem wurden mögliche prädiktive Faktoren für ein erfolgreiches onkologisches Ansprechen und die perioperative Sicherheit dieses Eingriffs untersucht.

Insgesamt wurden 104 Patienten nach radikaler Prostatektomie, die im Verlauf ein biochemisches Rezidiv durch eine PSA-Wert-Erhöhung aufwiesen, retrospektiv eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde eine PET/CT (<sup>18</sup>F-FEC PET/CT oder <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT) zur weiteren Rezidivdiagnostik durchgeführt. Zeigte sich hier ausschließlich ein Lymphknotenrezidiv, so wurde eine sekundäre Lymphadenektomie durchgeführt.

Nach Aufklärung der Patienten über den experimentellen Ansatz dieser Therapie, wurde die sekundäre Lymphadenektomie zwischen 2005 und 2016 im Klinikum Großhadern in München durchgeführt. Der Zugang erfolgte transabdominell mittels medianer Laparatomie. Patienten, die präoperativ eine <sup>18</sup>F-FEC PET/CT bekamen, erhielten die sLAE entlang anatomisch festgelegter Dissektionsgrenzen. Die Patientengruppe der <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT erhielt ihre sekundäre Lymphadenektomie entsprechend der auffälligen Lymphknotenlokalisationen in der präoperativen PET/CT. Es wurde zwischen einer pLAE, retroperitonealen (rLAE) und kombinierten (pelvin und retroperitoneal) sLAE unterschieden. Alle entnommenen Lymphknoten wurden entsprechend ihrer Lokalisation zugeordnet und histopathologisch aufgearbeitet.

Im anschließenden Follow-up erfolgte die PSA-Wert-Bestimmung 40 Tage nach sekundärer Lymphadenektomie und anschließend in 3- bis 6-monatlichen Abständen. Die perioperativ erfassten Komplikationen wurden nach Clavien-Dindo klassifiziert. Weitere Daten wurden retrospektiv aus dem klinikinternen elektronischen Datensystem (LAMP), den archivierten Patientenakten sowie über telefonische und schriftliche Auskünfte von den Patienten, dem Hausarzt oder weiterbehandelnden Urologen zusammengetragen.

Das mediane Follow-up betrug 39,5 Monate (18F-FEC PET/CT: 58 Monate vs. 68Ga-PSMA PET/CT: 11 Monate). Das mediane Patientenalter und der mediane PSA-Wert vor der sekundären Lymphadenektomie waren 64 Jahre und 4,1 ng/ml. Im Median wurden pro Patient 13 Lymphknoten entfernt, davon waren drei positiv. Die häufigsten perioperativen Komplikationen umfassten eine Lymphorrhoe (7,7%) und einen Ileus (4,8%). Clavien-Dindo Grad III-Komplikationen traten mit 4,8% sehr selten auf. 29,8% der Patienten zeigten ein komplettes biochemisches Ansprechen postoperativ, 56,7% ein partielles Ansprechen. Die Rate von Patienten mit einem kompletten biochemischen Ansprechen war höher mit einer präoperativen <sup>68</sup>Ga-PSMA als mit einer <sup>18</sup>F-FEC PET/CT (45,7% vs. 21,7%, p=0,040). Als prädiktive Faktoren eines kompletten biochemischen Ansprechens konnten wir die Höhe des präoperativen PSA-Wertes, ein PSA-Wert ≤4 ng/ml bei sekundärer Lymphadenektomie und eine präoperative Bildgebung mit <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT bestimmen. Die 5-Jahres-BCR-freie 6,2%, Überlebensrate der Gesamtkohorte betrug die 5-Jahres-CR-freie Überlebensrate 26,0% und das 5-Jahres-krebsspezifische Überleben 82,8%.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die sekundäre Lymphadenektomie bei selektierten Patienten aufgrund der niedrigen Komplikationsrate als eine mögliche Therapieoption zur Behandlung eines Lymphknotenrezidivs beim lokal metastasierten Prostatakarzinom angesehen werden kann und postoperativ meist zu einem PSA-Ansprechen führt. Um eine klare Empfehlung unter Berücksichtigung der onkologischen Langzeitergebnisse aussprechen zu können, besteht jedoch noch weiterer Forschungsbedarf. Hierbei sollten insbesondere die Selektion des geeigneten Patientenkollektivs durch die Festlegung prädiktiver Faktoren als auch das geeignete

Template im Rahmen einer sekundären Lymphadenektomie detaillierter untersucht werden.

#### **Anmerkung**

Teile der Methodik und Ergebnisse dieser Arbeit wurden 2017 nach einem internationalen Peer-Review-Verfahren wie folgt publiziert:

Herlemann, A., A. Kretschmer, A. Buchner, A. Karl, S. Tritschler, L. El-Malazi, W.P. Fendler, V. Wenter, H. Ilhan, P. Bartenstein, C.G. Stief and C. Gratzke, *Salvage lymph node dissection after (68)Ga-PSMA or (18)F-FEC PET/CT for nodal recurrence in prostate cancer patients.* Oncotarget, 2017. **8**(48): p. 84180-84192.

#### 7 Anhänge

#### 7.1 Eidesstaatliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation zu dem Titel

# Die sekundäre Lymphadenektomie nach <sup>68</sup>Ga-PSMA oder <sup>18</sup>F-FEC PET/CT für das isolierte Lymphknotenrezidiv bei Patienten mit Prostatakarzinom

selbstständig 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 ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Hamburg, 12.05.2022	Lina El-Malazi
Ort, Datum	Unterschrift

#### 7.3 Danksagung

Mein größter Dank gilt meinem Vater, der mir meinen Traum Ärztin zu werden ermöglicht hat und der stets motivierend und unterstützend hinter mir steht.

Besonderer Dank gilt auch meiner Mutter und meinen Schwestern für die ausdauernde Unterstützung während meines Medizinstudiums und der Arbeit an meiner Dissertation.

Ich danke meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Annika Herlemann, sowohl für die geduldige und gewissenhafte Betreuung als auch für die zielführenden Korrekturen und Hilfestellungen.

### I. Abkürzungsverzeichnis

A.	lat.: arteria, Arterie
ADT	Androgendeprivationstherapie
BCR	Biochemisches Rezidiv
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BR	engl.: Biochemical Response, biochemisches Ansprechen
C.E.	engl. cumulative events, kumulative Ereignisse
cBR	engl.: Complete Biochemical Response, komplettes biochemisches Ansprechen
CR	engl.: Clinical Recurrence, klinische Rekurrenz / klinisches Rezidiv
CSM	engl.: Cancer-specific Mortality, krebsspezifische Mortalität
CSS	engl.: Cancer-specific Survival, krebsspezifisches Überleben
СТ	Computertomographie
cT-Stadium	Klinisches Tumorstadium
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRU	Digital-rektale Untersuchung
EAU	engl: European Association of Urology, Europäische Gesellschaft für Urologie
FEC	Fluoroetylcholin
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
fPSA	Freies prostataspezifisches Antigen
GnRH	Gonadotropine Releasing Hormone
Gy	Grey, radiologische Einheit

HDR- Brachytherapie	High-Dose-Rate-Brachytherapie
HE	Hämatoxylin-Eosin
HR	Hazard ratio
IQR	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
LAMP-IS	LAMP-Informationssystem
LDR- Brachytherapie	Low-Dose-Rate-Brachytherapie
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	engl.: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
LN, LK	engl.: Lymph Node, Lymphknoten
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
N.	lat.: nervus, Nerv
n	lat. numerus, Anzahl
N.R.	engl.: Number at risk
pBR	engl.: Partial Biochemical Response, partielles biochemisches Ansprechen
PCa	Prostatakarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pLAE	Pelvine Lymphadenektomie
pN-Status	Pathologischer Lymphknotenstatus

PSMA	Prostataspezifisches Membranantigen
pT-Stadium	Pathologisches Tumorstadium
PSA	Prostataspezifisches Antigen
R-Status	Resektionsstatus
RT	lat.: radiatio, Bestrahlung
rLAE	Retroperitoneale Lymphadenektomie
RP	Radikale Prostatektomie
sLAE	Sekundäre Lymphadenektomie
TNM	Tumor, Lymphknoten, Metastasen
UICC	Union internationale contre le cancer
V.	lat.: vena, Vene
WHO	engl: World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation

#### II. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 (A-B): Darstellung der Zeit bis zum biochemischen Rezidiv (BCR) bei allen Patienten mit komplettem biochemischem Ansprechen (cBR) nach sekundärer Lymphadenektomie und mit Stratifizierung nach PET-Tracer mittels Kaplan-Meier-Analysen.
- Abbildung 2 (A-B): Darstellung der Zeit bis zur klinischen Rekurrenz (CR) und des krebsspezifischen Überlebens (CSS) nach sekundärer Lymphadenektomie mittels Kaplan-Meier-Analysen.
- Abbildung 3 (A-D): Darstellung der Zeit bis zur klinischen Rekurrenz (CR) und des krebsspezifischen Überlebens (CSS) bei Patienten nach sekundärer Lymphadenektomie mittels Kaplan-Meier-Analysen.
- 4. Abbildung 4 (A-B): Darstellung der Zeit bis zur klinischen Rekurrenz (CR) und des krebsspezifischen Überlebens (CSS) bei Patienten nach sekundärer Lymphadenektomie (sLAE) mittels Kaplan-Meier-Analysen. Stratifizierung der Patienten nach Durchführung einer Radiatio (RT) nach Radikaler Prostatektomie (RP)
- 5. Abbildung 4 (C-D): Darstellung der Zeit bis zur klinischen Rekurrenz (CR) und des krebsspezifischen Überlebens (CSS) bei Patienten nach sekundärer Lymphadenektomie (sLAE) mittels Kaplan-Meier-Analysen. Stratifizierung der Patienten nach biochemischen Ansprechen (BR) nach sLAE.
- Abbildung 5 (A-F): Darstellung der Zeit bis zur klinischen Rekurrenz (CR) und des krebsspezifischen Überlebens (CSS) bei Patienten nach sekundärer Lymphadenektomie (sLAE) mittels Kaplan-Meier-Analysen

#### III. Tabellenverzeichnis

- 1. Tabelle 1: Gleason-Score Graduierung nach ISUP
- 2. Tabelle 2: TNM-Klassifikation für das Prostatakarzinom (nach Union internationale contre le cancer (UICC), Stand 2017)
- Tabelle 3: Demographische und klinisch-pathologische Patientencharakteristika bei radikaler Prostatektomie und sekundärer Lymphadenektomie stratifiziert nach PET-Tracer
- Tabelle 4: Postoperative Parameter und onkologisches Follow-up nach sekundärer Lymphadenektomie für die Gesamtkohorte und stratifiziert nach PET-Tracer
- Tabelle 5: Uni- und multivariable logistische Regressionsanalysen der klinischpathologischen Parameter nach komplettem biochemischem Ansprechen (cBR) und bei klinischer Rekurrenz (CR) für Patienten nach sekundärer Lymphadenektomie
- 6. Tabelle 6: Perioperative Parameter und Komplikationen innerhalb von 30 Tagen nach sekundärer Lymphadenektomie

#### IV. Literaturverzeichnis

- 1. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2019. 2019. **12**: p. 16-17,98-101.
- Leitlinienprogramm Onkologe (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 6.0., Mai 2021 AWMF. 2021. Langversion 6.0.
- 3. Haas, G.P., N. Delongchamps, O.W. Brawley, C.Y. Wang,G. de la Roza, *The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies.*Can J Urol, 2008. **15**(1): p. 3866-71.
- Zeegers, M.P., A. Jellema, H. Ostrer, Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. Cancer, 2003.
   97(8): p. 1894-903.
- Castro, E., C. Goh, D. Olmos, E. Saunders, D. Leongamornlert, M. Tymrakiewicz, N. Mahmud, T. Dadaev, K. Govindasami, M. Guy, E. Sawyer, R. Wilkinson, A. Ardern-Jones, S. Ellis, D. Frost, S. Peock, D.G. Evans, M. Tischkowitz, T. Cole, R. Davidson, D. Eccles, C. Brewer, F. Douglas, M.E. Porteous, A. Donaldson, H. Dorkins, L. Izatt, J. Cook, S. Hodgson, M.J. Kennedy, L.E. Side, J. Eason, A. Murray, A.C. Antoniou, D.F. Easton, Z. Kote-Jarai, R. Eeles, Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. J Clin Oncol, 2013. 31(14): p. 1748-57.
- 6. Hautmann, R.,J. Geschwend, E., *Urologie*. Vol. 5. 2014, Heidelberg: Springer Verlag. 571.
- 7. Schmelz, H.-U., C. Sparwasser, W. Weidner, *Facharztwissen Urologie*. 3 ed. 2014, Heidelberg: Springer Verlag. 720.
- 8. Carter, H.B., J.D. Pearson, E.J. Metter, L.J. Brant, D.W. Chan, R. Andres, J.L. Fozard, P.C. Walsh, *Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease*. JAMA, 1992. **267**(16): p. 2215-20.

- 9. Arkes, H.R.,W. Gaissmaier, *Psychological research and the prostate-cancer screening controversy.* Psychol Sci, 2012. **23**(6): p. 547-53.
- 10. Manski, D., *Urologielehrbuch.de*. 2017, Stadtbergen. 773.
- Ahmed, H.U., A. El-Shater Bosaily, L.C. Brown, R. Gabe, R. Kaplan, M.K. Parmar, Y. Collaco-Moraes, K. Ward, R.G. Hindley, A. Freeman, A.P. Kirkham, R. Oldroyd, C. Parker, M. Emberton, P.s. group, *Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study.* Lancet, 2017. 389(10071): p. 815-822.
- 12. Routh, J.C.,B.C. Leibovich, Adenocarcinoma of the prostate: epidemiological trends, screening, diagnosis, and surgical management of localized disease.

  Mayo Clin Proc, 2005. **80**(7): p. 899-907.
- 13. Epstein, J.I., W.C. Allsbrook, Jr., M.B. Amin, L.L. Egevad, I.G. Committee, *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma.* Am J Surg Pathol, 2005. **29**(9): p. 1228-42.
- van Leenders, G., T.H. van der Kwast, D.J. Grignon, A.J. Evans, G. Kristiansen, C.F. Kweldam, G. Litjens, J.K. McKenney, J. Melamed, N. Mottet, G.P. Paner, H. Samaratunga, I.G. Schoots, J.P. Simko, T. Tsuzuki, M. Varma, A.Y. Warren, T.M. Wheeler, S.R. Williamson, K.A. Iczkowski, I.G.W.P. Members, *The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2020. 44(8): p. e87-e99.
- 15. Sauter, G., S. Steurer, T.S. Clauditz, T. Krech, C. Wittmer, F. Lutz, M. Lennartz, T. Janssen, N. Hakimi, R. Simon, M. von Petersdorff-Campen, F. Jacobsen, K. von Loga, W. Wilczak, S. Minner, M.C. Tsourlakis, V. Chirico, A. Haese, H. Heinzer, B. Beyer, M. Graefen, U. Michl, G. Salomon, T. Steuber, L.H. Budaus, E. Hekeler, J. Malsy-Mink, S. Kutzera, C. Fraune, C. Gobel, H. Huland, T. Schlomm, Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. Eur Urol, 2016. 69(4): p. 592-598.
- Epstein, J.I., L. Egevad, M.B. Amin, B. Delahunt, J.R. Srigley, P.A. Humphrey, C. Grading, The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol, 2016. 40(2): p. 244-52.

- 17. Gil-Vernet, J.M., *Prostate cancer: anatomical and surgical considerations.* Br J Urol, 1996. **78**(2): p. 161-8.
- 18. Briganti, A., N. Suardi, P. Capogrosso, N. Passoni, M. Freschi, E. di Trapani, A. Gallina, U. Capitanio, F. Abdollah, M. Tutolo, M. Bianchi, A. Salonia, L.F. Da Pozzo, F. Montorsi, P. Rigatti, *Lymphatic spread of nodal metastases in high-risk prostate cancer: The ascending pathway from the pelvis to the retroperitoneum.* Prostate, 2012. **72**(2): p. 186-92.
- 19. Bubendorf, L., A. Schopfer, U. Wagner, G. Sauter, H. Moch, N. Willi, T.C. Gasser, M.J. Mihatsch, *Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients.* Hum Pathol, 2000. **31**(5): p. 578-83.
- 20. Wittekind, C., *TNM Klassifikation Maligner Tumore*. 8 ed. 2017, Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH &Co. KGaA. 336.
- 21. D'Amico, A.V., R. Whittington, S.B. Malkowicz, K. Cote, M. Loffredo, D. Schultz, M.H. Chen, J.E. Tomaszewski, A.A. Renshaw, A. Wein, J.P. Richie, *Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era.* Cancer, 2002. 95(2): p. 281-6.
- 22. Mottet, N., R.C.N. van den Bergh, E. Briers, T. Van den Broeck, M.G. Cumberbatch, M. De Santis, S. Fanti, N. Fossati, G. Gandaglia, S. Gillessen, N. Grivas, J. Grummet, A.M. Henry, T.H. van der Kwast, T.B. Lam, M. Lardas, M. Liew, M.D. Mason, L. Moris, D.E. Oprea-Lager, H.G. van der Poel, O. Rouviere, I.G. Schoots, D. Tilki, T. Wiegel, P.M. Willemse, P. Cornford, EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol, 2021. 79(2): p. 243-262.
- 23. Joseph, J.V., A. Leonhardt,H.R. Patel, *The cost of radical prostatectomy:* retrospective comparison of open, laparoscopic, and robot-assisted approaches. J Robot Surg, 2008. **2**(1): p. 21-4.
- 24. Bill-Axelson, A., L. Holmberg, M. Ruutu, M. Haggman, S.O. Andersson, S. Bratell, A. Spangberg, C. Busch, S. Nordling, H. Garmo, J. Palmgren, H.O. Adami, B.J. Norlen, J.E. Johansson, N. Scandinavian Prostate Cancer Group Study, *Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer*. N Engl J Med, 2005. 352(19): p. 1977-84.

- Bill-Axelson, A., L. Holmberg, M. Ruutu, H. Garmo, J.R. Stark, C. Busch, S. Nordling, M. Haggman, S.O. Andersson, S. Bratell, A. Spangberg, J. Palmgren, G. Steineck, H.O. Adami, J.E. Johansson, S.-. Investigators, Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med, 2011. 364(18): p. 1708-17.
- 26. Briganti, A., A. Larcher, F. Abdollah, U. Capitanio, A. Gallina, N. Suardi, M. Bianchi, M. Sun, M. Freschi, A. Salonia, P.I. Karakiewicz, P. Rigatti, F. Montorsi, 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): p. 480-7.
- Gandaglia, G., A. Martini, G. Ploussard, N. Fossati, A. Stabile, P. De Visschere, H. Borgmann, I. Heidegger, F. Steinkohl, A. Kretschmer, G. Marra, R. Mathieu, C. Surcel, D. Tilki, I. Tsaur, M. Valerio, R. Van den Bergh, P. Ost, P. Gontero, F. Montorsi, A. Briganti, E.-Y.P.C.W. Group, External Validation of the 2019 Briganti Nomogram for the Identification of Prostate Cancer Patients Who Should Be Considered for an Extended Pelvic Lymph Node Dissection. Eur Urol, 2020. 78(2): p. 138-142.
- 28. Gandaglia, G., G. Ploussard, M. Valerio, A. Mattei, C. Fiori, N. Fossati, A. Stabile, J.B. Beauval, B. Malavaud, M. Roumiguie, D. Robesti, P. Dell'Oglio, M. Moschini, S. Zamboni, A. Rakauskas, F. De Cobelli, F. Porpiglia, F. Montorsi, A. Briganti, A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. Eur Urol, 2019. 75(3): p. 506-514.
- 29. Mattei, A., F.G. Fuechsel, N. Bhatta Dhar, S.H. Warncke, G.N. Thalmann, T. Krause, U.E. Studer, *The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study.* Eur Urol, 2008. **53**(1): p. 118-25.
- 30. Bivalacqua, T.J., P.M. Pierorazio, M.A. Gorin, M.E. Allaf, H.B. Carter, P.C. Walsh, *Anatomic extent of pelvic lymph node dissection: impact on long-term cancer-specific outcomes in men with positive lymph nodes at time of radical prostatectomy.* Urology, 2013. **82**(3): p. 653-8.

- 31. Langley, S.E.,R. Laing, *Prostate brachytherapy has come of age: a review of the technique and results.* BJU Int, 2002. **89**(3): p. 241-9.
- 32. Nag, S., D. Beyer, J. Friedland, P. Grimm,R. Nath, *American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **44**(4): p. 789-99.
- 33. Cornford, P., J. Bellmunt, M. Bolla, E. Briers, M. De Santis, T. Gross, A.M. Henry, S. Joniau, T.B. Lam, M.D. Mason, H.G. van der Poel, T.H. van der Kwast, O. Rouviere, T. Wiegel, N. Mottet, *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer.* Eur Urol, 2017. **71**(4): p. 630-642.
- 34. Treglia, G., L. Ceriani, R. Sadeghi, G. Giovacchini, L. Giovanella, *Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis.* Clin Chem Lab Med, 2014. **52**(5): p. 725-33.
- 35. Pound, C.R., A.W. Partin, M.A. Eisenberger, D.W. Chan, J.D. Pearson, P.C. Walsh, *Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy.* JAMA, 1999. **281**(17): p. 1591-7.
- 36. Beresford, M.J., D. Gillatt, R.J. Benson, T. Ajithkumar, A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2010. **22**(1): p. 46-55.
- 37. Mottet, N., R. Conford, N.S. van den Berg, E. Briers, M. De Santis, S. Fanti, S. Gillessen, J. Grummet, A.M. Henry, T.B. Lam, M.D. Mason, T.H. van der Kwast, H.G. van der Poel, O. Rouviere, I.G. Schoots, D. Tilki, T. Wiegel, *European Association of Urology (EAU). Guidelines on Prostate Cancer*. 2020, EAU Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.
- 38. Fonti, R., M. Conson,S. Del Vecchio, *PET/CT in radiation oncology.* Semin Oncol, 2019. **46**(3): p. 202-209.
- 39. Shipley, W.U., W. Seiferheld, H.R. Lukka, P.P. Major, N.M. Heney, D.J. Grignon, O. Sartor, M.P. Patel, J.P. Bahary, A.L. Zietman, T.M. Pisansky, K.L. Zeitzer, C.A. Lawton, F.Y. Feng, R.D. Lovett, A.G. Balogh, L. Souhami, S.A. Rosenthal, K.J. Kerlin, J.J. Dignam, S.L. Pugh, H.M. Sandler, N.R.G.O. RTOG, Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. N Engl J Med, 2017. 376(5): p. 417-428.

- 40. Ploussard, G., G. Gandaglia, H. Borgmann, P. de Visschere, I. Heidegger, A. Kretschmer, R. Mathieu, C. Surcel, D. Tilki, I. Tsaur, M. Valerio, R. van den Bergh, P. Ost, A. Briganti, E.-Y.P.C.W. Group, Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2019. 76(4): p. 493-504.
- 41. Abdollah, F., A. Briganti, F. Montorsi, A. Stenzl, C. Stief, B. Tombal, H. Van Poppel,K. Touijer, *Contemporary role of salvage lymphadenectomy in patients with recurrence following radical prostatectomy.* Eur Urol, 2015. **67**(5): p. 839-49.
- 42. Passoni, N.M., N. Suardi, F. Abdollah, M. Picchio, G. Giovacchini, C. Messa, M. Freschi, F. Montorsi, A. Briganti, *Utility of [11C]choline PET/CT in guiding lesion-targeted salvage therapies in patients with prostate cancer recurrence localized to a single lymph node at imaging: results from a pathologically validated series.*Urol Oncol, 2014. **32**(1): p. 38 e9-16.
- 43. Maurer, T., S. Robu, M. Schottelius, K. Schwamborn, I. Rauscher, N.S. van den Berg, F.W.B. van Leeuwen, B. Haller, T. Horn, M.M. Heck, J.E. Gschwend, M. Schwaiger, H.J. Wester, M. Eiber, (99m) Technetium-based Prostate-specific Membrane Antigen-radioguided Surgery in Recurrent Prostate Cancer. Eur Urol, 2019. 75(4): p. 659-666.
- 44. Pfister, D., D. Porres, A. Heidenreich, I. Heidegger, R. Knuechel, F. Steib, F.F. Behrendt, F.A. Verburg, Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with (68)Ga-PSMA-HBED-CC than with (18)F-Fluoroethylcholine PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. 43(8): p. 1410-7.
- 45. Herlemann, A., V. Wenter, A. Kretschmer, K.M. Thierfelder, P. Bartenstein, C. Faber, F.J. Gildehaus, C.G. Stief, C. Gratzke, W.P. Fendler, 68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. Eur Urol, 2016. 70(4): p. 553-557.
- 46. Ackerstaff, E., K. Glunde, Z.M. Bhujwalla, *Choline phospholipid metabolism: a target in cancer cells?* J Cell Biochem, 2003. **90**(3): p. 525-33.
- 47. Muller, S.A., K. Holzapfel, C. Seidl, U. Treiber, B.J. Krause, R. Senekowitsch-Schmidtke, *Characterization of choline uptake in prostate cancer cells following*

- bicalutamide and docetaxel treatment. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36**(9): p. 1434-42.
- 48. Casciani, E.,G.F. Gualdi, *Prostate cancer: value of magnetic resonance spectroscopy 3D chemical shift imaging.* Abdom Imaging, 2006. **31**(4): p. 490-9.
- 49. Hellwig, D., J. Moosbauer, C. Eilles, [Ga-68-PSMA PET/CT for prostate cancer]. Aktuelle Urol, 2014. **45**(6): p. 457-63.
- 50. Ghosh, A.,W.D. Heston, *Tumor target prostate specific membrane antigen* (*PSMA*) and its regulation in prostate cancer. J Cell Biochem, 2004. **91**(3): p. 528-39.
- 51. Schwarzenboeck, S.M., I. Rauscher, C. Bluemel, W.P. Fendler, S.P. Rowe, M.G. Pomper, A. Afshar-Oromieh, K. Herrmann, M. Eiber, *PSMA Ligands for PET Imaging of Prostate Cancer.* J Nucl Med, 2017. **58**(10): p. 1545-1552.
- 52. Eder, M., M. Schafer, U. Bauder-Wust, W.E. Hull, C. Wangler, W. Mier, U. Haberkorn, M. Eisenhut, 68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. Bioconjug Chem, 2012. 23(4): p. 688-97.
- 53. Jilg, C.A., V. Drendel, H.C. Rischke, T.I. Beck, K. Reichel, M. Kronig, U. Wetterauer, W. Schultze-Seemann, P.T. Meyer, W. Vach, Detection Rate of (18)F-Choline PET/CT and (68)Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT for Prostate Cancer Lymph Node Metastases with Direct Link from PET to Histopathology: Dependence on the Size of Tumor Deposits in Lymph Nodes. J Nucl Med, 2019. 60(7): p. 971-977.
- 54. Tilki, D., P. Mandel, F. Seeliger, A. Kretschmer, A. Karl, S. Ergun, M. Seitz, C.G. Stief, *Salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy.* J Urol, 2015. **193**(2): p. 484-90.
- 55. Dindo, D., N. Demartines, P.A. Clavien, Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
- Herlemann, A., A. Kretschmer, A. Buchner, A. Karl, S. Tritschler, L. El-Malazi,
   W.P. Fendler, V. Wenter, H. Ilhan, P. Bartenstein, C.G. Stief, C. Gratzke,
   Salvage lymph node dissection after (68)Ga-PSMA or (18)F-FEC PET/CT for

- nodal recurrence in prostate cancer patients. Oncotarget, 2017. **8**(48): p. 84180-84192.
- 57. Rigatti, P., N. Suardi, A. Briganti, L.F. Da Pozzo, M. Tutolo, L. Villa, A. Gallina, U. Capitanio, F. Abdollah, V. Scattoni, R. Colombo, M. Freschi, M. Picchio, C. Messa, G. Guazzoni, F. Montorsi, *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.* Eur Urol, 2011. 60(5): p. 935-43.
- 58. Suardi, N., G. Gandaglia, A. Gallina, E. Di Trapani, V. Scattoni, D. Vizziello, V. Cucchiara, R. Bertini, R. Colombo, M. Picchio, G. Giovacchini, F. Montorsi, A. Briganti, 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, 2015. **67**(2): p. 299-309.
- 59. Eiber, M., T. Maurer, M. Souvatzoglou, A.J. Beer, A. Ruffani, B. Haller, F.P. Graner, H. Kubler, U. Haberkorn, M. Eisenhut, H.J. Wester, J.E. Gschwend, M. Schwaiger, Evaluation of Hybrid (6)(8)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. J Nucl Med, 2015. 56(5): p. 668-74.
- 60. Bluemel, C., M. Krebs, B. Polat, F. Linke, M. Eiber, S. Samnick, C. Lapa, M. Lassmann, H. Riedmiller, J. Czernin, D. Rubello, T. Bley, S. Kropf, H.J. Wester, A.K. Buck, K. Herrmann, 68Ga-PSMA-PET/CT in Patients With Biochemical Prostate Cancer Recurrence and Negative 18F-Choline-PET/CT. Clin Nucl Med, 2016. 41(7): p. 515-21.
- 61. Jilg, C.A., V. Drendel, H.C. Rischke, T. Beck, W. Vach, K. Schaal, U. Wetterauer, W. Schultze-Seemann, P.T. Meyer, *Diagnostic Accuracy of Ga-68-HBED-CC-PSMA-Ligand-PET/CT before Salvage Lymph Node Dissection for Recurrent Prostate Cancer.* Theranostics, 2017. **7**(6): p. 1770-1780.
- 62. Stolzenbach, L.F., S. Knipper,T. Maurer, [Salvage lymph node dissection for nodal recurrent prostate cancer]. Aktuelle Urol, 2020. **51**(3): p. 258-264.
- 63. Karnes, R.J., C.R. Murphy, E.J. Bergstralh, G. DiMonte, J.C. Cheville, V.J. Lowe, L.A. Mynderse, E.D. Kwon, *Salvage lymph node dissection for prostate cancer nodal recurrence detected by 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography.* J Urol, 2015. **193**(1): p. 111-6.

- 64. Jilg, C.A., H.C. Rischke, S.N. Reske, K. Henne, A.L. Grosu, W. Weber, V. Drendel, M. Schwardt, A. Jandausch, W. Schultze-Seemann, Salvage lymph node dissection with adjuvant radiotherapy for nodal recurrence of prostate cancer. J Urol, 2012. 188(6): p. 2190-7.
- 65. Fossati, N., N. Suardi, G. Gandaglia, C.A. Bravi, M. Soligo, R.J. Karnes, S. Shariat, A. Battaglia, W. Everaerts, S. Joniau, H. Van Poppel, N. Rajarubendra, I.S. Gill, A. Larcher, A. Mottrie, M. Schmautz, A. Heidenreich, A. Kalz, D. Osmonov, K.P. Juenemann, A. Herlemann, C. Gratzke, C. Stief, F. Montorsi, A. Briganti, *Identifying the Optimal Candidate for Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer: Results from a Large, Multi-institutional Analysis.* Eur Urol, 2019. **75**(1): p. 176-183.
- 66. Horn, T., M. Kronke, I. Rauscher, B. Haller, S. Robu, H.J. Wester, M. Schottelius, F.W.B. van Leeuwen, H.G. van der Poel, M. Heck, J.E. Gschwend, W. Weber, M. Eiber, T. Maurer, Single Lesion on Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron Emission Tomography and Low Prostate-specific Antigen Are Prognostic Factors for a Favorable Biochemical Response to Prostate-specific Membrane Antigen-targeted Radioguided Surgery in Recurrent Prostate Cancer. Eur Urol, 2019. 76(4): p. 517-523.
- 67. Ost, P., D. Reynders, K. Decaestecker, V. Fonteyne, N. Lumen, A. De Bruycker, B. Lambert, L. Delrue, R. Bultijnck, T. Claeys, E. Goetghebeur, G. Villeirs, K. De Man, F. Ameye, I. Billiet, S. Joniau, F. Vanhaverbeke, G. De Meerleer, Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol, 2018. 36(5): p. 446-453.
- 68. Steuber, T., C. Jilg, P. Tennstedt, A. De Bruycker, D. Tilki, K. Decaestecker, T. Zilli, B.A. Jereczek-Fossa, U. Wetterauer, A.L. Grosu, W. Schultze-Seemann, H. Heinzer, M. Graefen, A. Morlacco, R.J. Karnes, P. Ost, Standard of Care Versus Metastases-directed Therapy for PET-detected Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer Following Multimodality Treatment: A Multi-institutional Casecontrol Study. Eur Urol Focus, 2019. 5(6): p. 1007-1013.
- 69. Knipper, S., D. Tilki, J. Mansholt, C. Berliner, C. Bernreuther, T. Steuber, T. Maurer, M. Graefen, *Metastases-yield and Prostate-specific Antigen Kinetics Following Salvage Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: A Comparison*

- Between Conventional Surgical Approach and Prostate-specific Membrane Antigen-radioguided Surgery. Eur Urol Focus, 2019. **5**(1): p. 50-53.
- Giesel, F.L., K. Knorr, F. Spohn, L. Will, T. Maurer, P. Flechsig, O. Neels, K. Schiller, H. Amaral, W.A. Weber, U. Haberkorn, M. Schwaiger, C. Kratochwil, P. Choyke, V. Kramer, K. Kopka, M. Eiber, *Detection Efficacy of (18)F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy*. J Nucl Med, 2019. 60(3): p. 362-368.