

Aus der
Urologischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Christian Stief

**Evaluation des perioperativen Managements von
Patienten nach radikaler Prostatektomie**

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

vorgelegt von
Doan Tuong-Linh Le

aus
München

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

PD Dr. Giuseppe Magistro

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Annika Herlemann-Tilke

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan:

Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung:

06.10.2025

Anmerkung

Teile der vorliegenden Dissertation wurden bereits publiziert:

Titel: Occurrence of symptomatic lymphocele after open and robot-assisted radical prostatectomy

Autoren: Magistro G, Tuong-Linh Le D, Westhofen T, Buchner A, Schlenker B, Becker A, Stief CG

Journal: Central European Journal of Urology 2021;74(3):341-347.
doi: 10.5173/cej.2021.3.150. Epub 2021 Sep 9.

PMID: 34729223

Inhaltsverzeichnis

Anmerkung	3
Inhaltsverzeichnis	4
Zusammenfassung.....	7
Abstract.....	9
Abbildungsverzeichnis	10
Tabellenverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
1. Einleitung.....	13
1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms	13
1.2 Ätiologie des Prostatakarzinoms	13
1.3 Diagnostik.....	15
1.3.1 Digital-rektale Untersuchung (DRU)	15
1.3.2 Prostataspezifisches Antigen.....	15
1.3.3 Bildgebung	16
1.3.3.1PI-RADS Bewertung in der T2-gewichteten Bildgebung	18
1.3.3.2PI-RADS Bewertung in der diffusionsgewichteten Bildgebung ..	19
1.3.4 Stanzbiopsie	20
1.4 Einteilung des Prostatakarzinoms	21
1.4.1 Staging.....	21
1.4.2 Grading	22
1.5 Therapieoptionen beim Prostatakarzinom	23
1.5.1 Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms.....	23
1.5.1.1Active Surveillance (AS).....	24
1.5.1.2Watchful Waiting (WW)	24
1.5.1.3Perkutane Strahlentherapie.....	24
1.5.1.4Low-Dose-Rate (LDR)-Brachytherapie	25
1.5.1.5Fokale Therapien	25
1.5.1.6Radikale Prostatektomie als operative Therapieoption	26
1.5.1.7Lymphadenektomie (LNE).....	27
1.5.2 Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms	27
1.5.2.1Radikale Prostatektomie	27
1.5.2.2Primäre perkutane Strahlentherapie	27
1.5.2.3High-Dose-Rate (HDR)-Brachytherapie	27
1.5.2.4Lymphadenektomie	28
1.5.2.5Adjuvante Strahlentherapie	28
1.5.3 Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms.....	28

1.5.3.1	Androgendeprivationstherapie (ADT).....	28
1.5.3.2	Chemotherapie.....	29
1.5.3.3	Perkutane Strahlentherapie und radikale Prostatektomie	29
1.6	Operationstechnik.....	29
1.6.1	Radikale retropubische Prostatektomie (RRP)	29
1.6.2	Roboter-assistierte radikale Prostatektomie (RARP).....	30
1.7	Komplikationen der radikalen Prostatektomie	31
1.7.1	Erektile Dysfunktion	31
1.7.2	Harninkontinenz	32
1.7.3	Anastomosenstriktur	32
1.7.4	Lymphozelen.....	33
1.8	Fragestellung.....	34
2.	Patienten und Methoden	35
2.1	Studiendesign und chirurgische Verfahren	35
2.2	Untersuchte Parameter.....	35
2.2.1	Patientenalter	35
2.2.2	Body-Maß-Index (BMI).....	36
2.2.3	Gesamtserum PSA (ng/ml)	36
2.2.4	Histopathologische Merkmale einschließlich Gleason-Score und TNM-Klassifikation	36
2.3	Statistische Testverfahren	36
2.3.1	Shapiro-Wilk-Test	37
2.3.2	Mann-Whitney-U-Test.....	37
2.3.3	Chi-Quadrat-Test	37
2.3.4	Univariate und multivariate Analyse.....	37
2.4	Statistische Auswertung	37
3.	Ergebnisse.....	39
3.1	Basiseigenschaften	39
3.1.1	Alter des Patienten.....	40
3.1.2	BMI des Patienten.....	40
3.1.3	PSA-Wert	40
3.1.4	Gleason-Score und pT-Wert	40
3.1.5	Anzahl entfernter Lymphknoten	40
3.1.6	Lymphozelen.....	41
4.	Screening auf Prädiktoren	42
5.	Diskussion	45
6.	Schlussfolgerung.....	52
	Literaturverzeichnis	53

Danksagung	60
Affidavit	61

Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom (PCa) ist in Deutschland die häufigste Tumorerkrankung des Mannes. Bei der Therapie hat sich vor allem die radikale Prostatektomie als Goldstandard beim lokal begrenzten PCa bewährt, welche mit unterschiedlichen Operationstechniken durchgeführt werden kann. Dennoch gehört die Entwicklung von Lymphozelen zu eines der häufigsten Komplikationen nach einer radikalen Prostatektomie.

Ziel dieser Dissertation ist es, die Prävalenz sowie die Prädiktoren symptomatischer Lymphozelen zu bewerten. Hierzu wurden die beiden Operationstechniken der offenen retropubischen radikalen Prostatektomie (RRP) und der roboterassistierten radikalen Prostatektomie (RARP) miteinander verglichen. Dabei wurden Daten aus einem 2-Jahres-Follow-up mit 472 Patienten, die sich einer RRP (n=241) oder RARP (n=231) unterzogen, retrospektiv auf Alter, Body-Maß-Index (BMI), Gesamtserum des prostataspezifischen-Antigens (PSA), Lymphozelenbildung und histopathologische Merkmale analysiert. Es wurden univariate und multivariate logistische Regressionsmodelle verwendet, um unabhängige Prädiktoren der symptomatischen Lymphozelenbildung zu identifizieren. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten nach einer RRP insgesamt signifikant weniger Lymphozelen entwickelten als nach einer RARP (8,2% vs. 16,7%; $p=0,049$). Dennoch war für symptomatische Lymphozelen, die eine Intervention erforderten, kein signifikanter Unterschied feststellbar (7,4% vs. 11,7%, $p=0,315$). Obwohl in der RARP-Gruppe mehr pelvine Lymphadenektomien (PLND) durchgeführt wurden (70,1% vs. 50,6%; $p<0,001$), sind signifikant mehr Fälle mit lymphatischer Invasion nach einer RRP aufgetreten (18% vs. 6,2%, $p=0,002$).

Die mediane Lymphknotenausbeute betrug bei der RRP 11 und bei der RARP 10 ($p=0,381$). In der multivariaten logistischen Regression konnten die Anzahl der entfernten Lymphknoten ($n\geq 11$), der Gleason-Score ≥ 8 und das Gesamt-PSA ≥ 10 ng/ml als unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung einer symptomatischen Lymphozele identifiziert werden. Neben einer höheren Lymphknotenausbeute war die high-risk Erkrankung unabhängig vom technischen Ansatz mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer symptomatischen Lymphozele verbunden.

Die Identifizierung von Risikofaktoren könnte sich in der klinischen Praxis als wertvoll erweisen, wenn es um die Behandlung und Beratung von Patienten geht, die eine chirurgische Therapie des Prostatakarzinoms in Betracht ziehen.

Abstract

Prostate cancer (PCa) is the most common tumor disease among men in Germany. Radical prostatectomy has proven to be the gold standard for localized PCa. This can be performed with different surgical techniques. Nevertheless, the development of lymphoceles is one of the most frequent complications after radical prostatectomy.

The aim of this dissertation was to evaluate the prevalence as well as predictors of symptomatic lymphoceles. The two surgical techniques of open retropubic radical prostatectomy (RRP) and robot-assisted radical prostatectomy (RARP) were compared.

Data from a 2-year follow-up of 472 patients who underwent RRP (n=241) or RARP (n=231) were retrospectively analyzed for age, body mass index (BMI), total serum PSA, lymphocele formation, and histopathologic features. Univariate and multivariate logistic regression models were used to identify independent predictors of symptomatic lymphoceles formation.

Results showed that patients developed significantly fewer lymphoceles overall after RRP than after RARP (8.2% vs. 16.7%; $p=0.049$).

Nevertheless, no difference was detectable for symptomatic lymphoceles requiring intervention (7.4% vs. 11.7%, $p=0.315$). Although more pelvic lymphadenectomies (PLND) were performed in the RARP arm (70.1% vs. 50.6%; $p<0.001$), significantly more cases with lymphatic invasion occurred after RRP (18% vs. 6.2%, $p=0.002$).

The median lymph node yield was 11 with the RRP and 10 with the RARP ($p=0.381$). Multivariate logistic regression identified the number of lymph nodes removed ($n\geq 11$), Gleason score ≥ 8 , and total PSA ≥ 10 ng/ml as independent predictors of developing a symptomatic lymphocele.

In addition to higher lymph node yield, high-risk disease was associated with a higher risk of developing a symptomatic lymphocele regardless of technical approach. Identification of risk factors could prove valuable in clinical practice when treating and counseling patients considering surgical therapy for prostate cancer.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wahrscheinlichkeit der Lymphozelenbildung in Abhängigkeit von der Anzahl resezierter Lymphknoten und dem Gleason-Score [60]	44
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der Prostatatumoren [26] S. 507	22
Tabelle 2: Risiko-Stratifizierung nach D'Amico [29].....	23
Tabelle 3: Einteilung der Belastungsinkontinenz nach Stamey [38] S. 116	32
Tabelle 4: Altersgrenzen des PSA-Spiegels [56] S. 561	36
Tabelle 5: Stratifizierung der klinisch-pathologischen und onkologischen Parameter nach chirurgischem Ansatz (RRP vs. RARP) [61]	39
Tabelle 6: Screening der Prädiktoren für symptomatische Lymphozelen [61]	42
Tabelle 7: Diagnostische Genauigkeit der Prädiktion symptomatischer Lymphozyten [61]	43

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria (Arterie)
ADC	apparent diffusion coefficient
ADT	Androgendeprivationstherapie
AS	Active Surveillance
BMI	Body-Maß-Index
BPH	benigne Prostatahypertrophie
c PSA	Komplexiertes/gebundenes Prostata-spezifische Antigen
CBCT	Cone-beam-CT
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
CZ	zentrale Zone
DCE	dynamische Kontrastmittelverstärkung
DRU	Digital-rektale Untersuchung
DWI	Diffusion-weighted imaging
EAU	European Association of Urology
EBRT	External Beam Radiotherapie = perkutane Strahlentherapie
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
f PSA	Freies Prostata-spezifisches Antigen
Gy	Gray (Maßeinheit der Energiedosis)
HDR	High-Dose Rate
HIFU	Hochintensiver Fokussierter Ultraschall
IGRT	Image-guided radiation therapy (bildgesteuerte Strahlentherapie)
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IQR	Interquartilbereich
IRE	irreversible Elektroporation
LDR	Low-Dose Rate
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
LN	Lymph Nodes = Lymphknoten
LNE	Lymphadenektomie
LRP	laparoskopischen Prostatektomie
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
MRS	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	negativer prädiktiver Wert
NVB	neurovaskulären Bündels
OR	Odds Ratio
PCa	Prostatakarzinom
PCPT	Prostate Cancer Prevention Trial

PDE	Phosphodiesterase
PET-CT	Positronenemissionstomographie-Computertomographie
PI-RADS	Prostate Imaging – Reporting and Data System
PLND	Pelvic Lymph Node Dissection = pelvine Lymphadenektomie
PPV	positiver prädiktiver Wert
PRECISION	Prostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Image Guidance or Not
PSA	Prostataspezifisches Antigen
PSMA	Prostataspezifisches Membranantigen
PZ	Periphere Zone
RARP	Roboter-assistierte radikale Prostatektomie
REDUCE	Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events
RPP	radikale perineale Prostatektomie
RRP	radikale retropubische Prostatektomie
t PSA	Gesamt-PSA
T2w	T2-gewichtet
TRUS	Transrektale Ultraschalluntersuchung
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
TZ	Transitionszone
V.	Vena (Vene)
VTP	vaskulär-gezielte photodynamische Therapie
WHO	World Health Organization
WW	Watchful Waiting

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Die Inzidenzen des Prostatakarzinoms werden weltweit unterschiedlich beschrieben. Während Deutschland eine Inzidenz von 91,6 Erkrankte/100.000 Männer zeigt, liegt diese in Griechenland bei 34,2 Erkrankte/100.000 Männer. Die USA weist mit einer Inzidenz von 124,8/100.000 die höchste Rate an Neuerkrankungen auf.

Bezogen auf Malignome erkranken Männer deutschlandweit am häufigsten am Prostatakarzinom (PCa). Nichtsdestotrotz zeigt die altersstandardisierte Inzidenz zwischen 2011 und 2016 eine fallende Tendenz mit insgesamt 58.780 Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2016.

Gleichzeitig wurden im selben Jahr 14.417 Todesfälle beschrieben, welches einer Mortalität von 19,5/100.000 Männer entspricht. Das Prostatakarzinom führt in drei Prozent der Fälle zum Tode. Die epidemiologische Entwicklung zeigt eine steigende Inzidenz bei fallender Mortalität, das einerseits auf einer höheren Lebenserwartung des Mannes und andererseits auf ein verbessertes Screening sowie Weiterentwicklung der Therapiekonzepte zurückzuführen ist.

Insbesondere lässt sich ein Tumor heutzutage mithilfe des prostataspezifischen Antigens (PSA) in frühen und somit meist kurativ behandelbaren Tumorstadien erkennen.

Aktuell erkranken Betroffene durchschnittlich im Alter von 72 Jahren. Bis zum Jahr 2050 wird mit einem Anstieg in der Bevölkerung bei den über 60-Jährigen um 37%, auf etwa 28 Millionen Männer, ausgegangen.

Infolge der Inzidenz- als auch Prävalenzerhöhung gewinnen Diagnostik, Therapie und Nachsorge zunehmend an Bedeutung. [1, 2]

1.2 Ätiologie des Prostatakarzinoms

Obwohl die genauen Ursachen für die maligne Entartung bislang noch nicht vollständig geklärt wurden, lassen sich Risikofaktoren für die Entstehung des Prostatakarzinoms beschreiben. Hierbei spielen vor allem Alter, ethnische Herkunft und familiäre Prädisposition eine wichtige Rolle.

In der Altersgruppe der 45- bis 49-Jährigen wurde in Deutschland eine PCa-Inzidenz von 17,3/100.000 Männer beschrieben, während diese bei den 70- bis 74-Jährigen und über 85-Jährigen auf 653,7/100.000 bzw. 692,7/100.000 stieg. [1] Bezüglich ethnischer Relation konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Männer afrikanischer Abstammung eine höhere Inzidenz von PCa aufwiesen und im Allgemeinen einen aggressiveren Krankheitsverlauf hatten.

Die Wahrscheinlichkeit einer PCa-Erkrankung korreliert mit der Anzahl erkrankter Angehöriger sowie dem Verwandtschaftsgrad. Liegt bei der Verwandtschaft ersten Grades (Vater, Bruder) ein Prostatakarzinom vor, so ist das PCa-Risiko mindestens doppelt so hoch. Des Weiteren steigt das Erkrankungsrisiko, je jünger die betroffenen Angehörigen sind.

Auch exogene Einflüsse wie Essgewohnheiten oder Umweltfaktoren können sich auf die PCa-Inzidenz und das Risiko einer Progression auswirken. Dies zeigte sich beispielsweise bei japanischen Männern, die im Vergleich zu westlichen ein geringeres PCa-Risiko hatten. Nach Umzug von Japan nach Kalifornien stieg das PCa-Risiko und näherte sich dem der Amerikaner an. Ebenfalls hoher Alkoholkonsum, aber auch völlige Alkoholabstinenz wurden mit einem höheren Risiko für PCa und PCa-spezifische Mortalität in Verbindung gebracht.

In der Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE)-Studie wurde Adipositas mit einem erhöhten Risiko einer high-risk Erkrankung in Verbindung gebracht. [2]

Den bisher identifizierten Assoziationen fehlt jedoch der Nachweis einer Kausalität. Folglich gibt es keine Daten, die auf wirksame Präventionsstrategien hinweisen. Mögliche Ansätze präventiver Maßnahmen lieferte die 2003 begonnene REDUCE-Studie, die ebenfalls wie die 2003 veröffentlichte Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) untersuchte, ob eine regelmäßige Einnahme eines 5-Alpha-Reduktase-Hemmers das Risiko einer PCa-Erkrankung senkt.

Die PCPT-Studie zeigte, dass die tägliche Einnahme von Finasterid (5-alpha-Reduktase Hemmer Typ-II) über sieben Jahre einen Rückgang der Prostatakrebsfälle um 24,8% erzielte.

Die REDUCE-Studie beschäftigte sich mit der Wirksamkeit von Dutasterid, das im Unterschied zu Finasterid zusätzlich das Isoenzym Typ-I hemmt. Nach einer Dauer von vier Jahren wurde auch hier eine Reduktion der Prostatakarzinome

von 22,8% beobachtet. Zur Prävention des Prostatakarzinoms sind jedoch beide Medikamente bislang noch nicht zugelassen. [1, 3, 4]

1.3 Diagnostik

Aufgrund seines meist langsamen Wachstums kann das Prostatakarzinom insbesondere im Anfangsstadium beschwerdefrei bleiben. Erst mit fortschreitendem Wachstum treten Symptome wie beispielsweise Miktionsbeschwerden oder Hämaturie auf. Um schwerwiegende Folgen zu vermeiden, ist die Früherkennung des Prostatakarzinoms von entscheidender Bedeutung. Es wird empfohlen, sich ab dem 45. Lebensjahr einer jährlichen Vorsorgeuntersuchung zu unterziehen. [5, 6] Hierfür gibt es verschiedene Diagnoseverfahren.

1.3.1 Digital-rektale Untersuchung (DRU)

Der Großteil der Prostatakarzinome entsteht in der peripheren Zone der Drüsen, die bei einem Volumen von mehr als 0,2 ml über das Rektum gut zu ertasten sind. Aus diesem Grund stellt die digital-rektale Untersuchung ein unverzichtbares Verfahren beim Screening dar. In etwa 18% der Fälle wird allein mithilfe der DRU und somit unabhängig vom PSA-Wert das Vorliegen eines PCa erkannt. Dabei wird vor allem auf Größe, Konsistenz, Begrenzung und Oberflächenbeschaffenheit untersucht. Knotige, härtere Prostatabereiche gelten als karzinomsuspekt und müssen weiter abgeklärt werden. [2, 6-8]

1.3.2 Prostataspezifisches Antigen

Das prostataspezifische Antigen wird in den Epithelzellen der Prostata sezerniert und hat als Serinprotease die Aufgabe, die Samenflüssigkeit zu verflüssigen. Ein erhöhter PSA-Wert tritt sowohl bei gutartigen als auch bei bösartigen Veränderungen auf. Daher eignet er sich als Gewebemarker, jedoch nicht als tumorspezifischer Marker. Dennoch eignet sich die Bestimmung des PSA-Wertes zur Früherkennung des PCa, da malignes Gewebe den PSA-Wert um das zehnfache erhöht als gutartige Prostataerkrankungen wie etwa der benignen Prostatahypertrophie (BPH). Derzeit wird ein oberer Grenzwert für einen normalen PSA-Wert von 4 ng/ml beschrieben. Ab 10 ng/ml sollte eine genauere Abklärung erfolgen. [6, 7]

1994 führten Catalona et al. eine prospektive Studie mit 6630 Patienten im Alter von über 50 Jahren durch, um die Wirksamkeit von DRU und Serum-PSA zu vergleichen. Sie wollten untersuchen, ob das PSA die Erkennungsrate erhöht, wenn es mit der DRU kombiniert wird. Bei 15% der Patienten wurde eine PSA-Erhöhung (> 4 ng/ml), bei 15% wurden verdächtige Läsionen durch die DRU festgestellt, während 26% einen verdächtigen Befund bei einem oder beiden Tests vorwiesen. Sie stellten fest, dass der Cut-off von 4 ng/l für alle Altersgruppen optimal war. Es wurden Quadranten-Biopsien durchgeführt, wenn der PSA-Wert über 4 ng/ml oder die Palpation krebsverdächtig war. Die Studie zeigte, dass mithilfe des PSA-Wertes deutlich mehr Tumore entdeckt wurden als bei der digital-rektalen Untersuchung. Die Kombination von DRU und PSA als Früherkennungstest für Prostatakrebs verbesserte die Erkennung einer organbegrenzten Erkrankung um 78% gegenüber der alleinigen DRU. [9]

Catalona et al. untersuchten 1998 das Verhältnis des freien PSA (fPSA) im Verhältnis zum gesamten PSA (tPSA) und erkannten für den Nachweis von PCa einen Cut-off von 25% fPSA bei Patienten mit PSA-Werten von 4 bis 10 ng/ml. Je geringer der prozentuale Anteil des fPSA war, desto höher war die Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms. Somit konnte die Spezifität verbessert und die Zahl unnötiger Biopsien reduziert werden. Insgesamt mussten 20% weniger Biopsien durchgeführt werden. Die Detektionsrate für das PCa lag weiterhin bei 95%. [10]

1.3.3 Bildgebung

Als Bildgebungsmodalität zur Diagnostik des Prostatakarzinoms wurde bislang vorwiegend die transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) angewandt, mit deren Hilfe die Lokalisation unklarer Palpationsbefunde ermöglicht wird. Sie soll als ergänzende Methode zur DRU genutzt werden. Aufgrund ihrer doch geringen Sensitivität und Spezifität werden auch andere bildgebende Untersuchungsmethoden wie die Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) angeboten. Für die Erkennung von Fernmetastasen gilt bislang die Knochenszintigraphie als eine der wichtigsten Untersuchungen. [6, 11]

Abuzallouf et al. führten 2004 eine Metaanalyse mit 23 Studien durch, die die Rolle der Knochenszintigraphie untersuchten und kamen zu dem Ergebnis, dass

die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung und somit eines positiven Knochenscans deutlich anstieg, wenn der PSA-Wert über 20ng/ml beträgt, ein Gleason-Score von mindestens 8 vorliegt oder eine lokal fortgeschrittene Erkrankung (T3 und T4) vermutet wird. Daher sollte in solchen Fällen eine Knochenszintigraphie in Erwägung gezogen werden. Zudem wird bei beschriebenen Knochenschmerzen ebenfalls eine Knochenszintigraphie empfohlen. Es wurde diskutiert, ob für die Indikationsstellung einer Knochenszintigraphie der PSA-Wert auf 20ng/ml gesetzt werden sollte. Den Auswertungen von Abuzallouf et al. zufolge lagen bei einem PSA-Wert von 10 bis 19,9 ng/ml die Entdeckungsraten von Knochenmetastasen immernoch bei 5,3% [12], welches zu hoch war, um toleriert zu werden. Daher wurde ein Grenzwert von 10ng/ml für eine Knochenszintigraphie festgelegt, die auch die aktuellen Empfehlungen unterstützen. Demnach empfiehlt die aktuelle Leitlinie die Durchführung einer Skelettszintigraphie bei PCa-Patienten, wenn ein PSA-Wert über 10 ng/ml, ein Gleason-Score von mindestens 8, ein Stadium cT3/4 oder Knochenschmerzen vorliegt. [1]

Zunehmend wird auch die Darstellung des prostataspezifischen Membranantigens (PSMA) mithilfe der kombinierten Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Computertomographie (CT) eingesetzt. Durch ihr hervorragendes Kontrast-Rausch-Verhältnis können Läsionen besser und früher erkannt werden. Zwar hat das PSMA-PET/CT eine höhere Sensitivität für Metastasen von Lymphknoten (LN), jedoch könnten bei der räumlichen Auflösung von PET (ca. 5mm) immer noch kleine LN-Metastasen übersehen werden. [2]

Derzeit wird jedoch die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) als das genaueste Verfahren in der Bildgebung der Prostata angesehen. Hierbei werden verschiedene magnetresonanztomographische Techniken verwendet und ihre Ergebnisse kombiniert. Zusätzlich zur üblichen T2-Wichtung (T2w) sollte mindestens ein weiterer Parameter aus eines der anderen MRT-Techniken wie die Diffusion (DWI), die dynamische Kontrastmittelverstärkung (DCE) oder die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) ausgewertet werden. [13, 14] Die Auswertung der mpMRT-Bilder erfolgt gemäß der Prostate Imaging – Reporting and Data System (PI-RADS)-Klassifikation. Die erste Publizierung dieses strukturierten Befundungssystems erfolgte 2012 durch die European Society of

Urogenital Radiology (ESUR). [15] In dieser ersten Version der PI-RADS-Klassifikation wurde jede suspekte Läsion in der T2w, der DWI, der DCE und der MRS nach einem Punktesystem 1-5 bewertet. Der gebildete Summenscore gibt Aufschluss über das mögliche Vorliegen eines klinisch signifikanten PCa. [16] Nach mehreren Validierungen wurden jedoch einige Einschränkungen gefunden, sodass man zum Entschluss kam, dass die erste Leitlinie aktualisiert werden musste. Aus der Überarbeitung entstand schließlich die zweite Version der PI-RADS-Klassifikation (PI-RADS-V2). In dieser aktuellen Version verzichtet man für die Beurteilung auf die MRS, da sie bei der Erkennung eines PCa keinen zusätzlichen Nutzen zeigte. Da der Summenscore keine Wichtung der jeweiligen Sequenzen erlaubt, wird auch auf die Bildung eines Summenscores verzichtet. Die Bewertung der Scores von 1 bis 5 bleibt jedoch erhalten. [17-19] In der Befundung unterscheidet man die periphere Zone (PZ) der Prostata von der zentralen Zone (CZ) sowie der Transitionszone (TZ). Da auf MR-Bildern die Transitionszone aufgrund einer benignen Prostatahypertrophie, die mit zunehmendem Alter häufiger auftritt, oftmals nicht von der zentralen Zone abzugrenzen ist, werden die beiden Zonen als zentrale Drüse zusammengefasst. [20] Gemäß PI-RADS-V2 sollen DWI-Sequenzen für Läsionen der peripheren Region und die T2-Wichtung für Läsionen der Transitionszone/zentrale Zone als dominanter Parameter betrachtet werden. Die DCE hat bei der Klassifizierung eher einen geringeren Stellenwert und wird lediglich zur besseren Einstufung bei peripheren PI-RADS-3-Läsionen herangezogen. Eine positive DCE bei einer verdächtigen Läsion in der DWI-Sequenz führt zu einer Neubewertung und Hochstufung der PI-RADS-3 auf eine PI-RADS-4-Läsion. [17]

1.3.3.1 PI-RADS Bewertung in der T2-gewichteten Bildgebung

T2W-Bilder bilden die Grundlage der mpMRT und werden in erster Linie verwendet, um anatomische Strukturen der Prostata zu erkennen. So können Anomalien innerhalb der Drüse oder der Samenbläschen beurteilt werden oder ob bereits eine Lymphknotenbeteiligung oder ein kapselüberschreitendes Wachstum vorliegt. Die Bewertung der T2-gewichteten Sequenzen erfolgt anhand einer 5-Punkte-Skala.

Etwa 75% der Prostatakarzinome befinden sich in der peripheren Zone. Klinisch signifikante Krebsarten in dieser Zone erscheinen auf T2-gewichteten Bildern als runde hypointense fokale Läsionen. Dieses Erscheinungsbild ist dennoch nicht

spezifisch, sondern kann auch bei anderen Erkrankungen der Prostata, wie der Prostatitis oder benignen Hyperplasie, auftreten. Tumoren in der Transitionszone lassen sich ebenfalls als hypointense Läsion darstellen, wobei sie zusätzlich durch eine linsenförmige Form, das Fehlen einer vollständigen hypointensen Kapsel oder durch eine Invasion im anterioren fibromuskulären Stroma gekennzeichnet sind. Je mehr Merkmale vorhanden sind, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit eines klinisch signifikanten Karzinoms in der Transitionszone. Da die Transitionszone oft unterschiedliche Mengen von T2-hyperintensem Drüsen- sowie hypointensem Stromagewebe aufweist, wird die Erkennung von TZ-Tumoren teilweise erschwert. Damit kann die Transitionszone die gleiche Signalintensität wie die eines klinisch signifikanten Tumors aufweisen und diesen vortäuschen oder verdecken. [17]

1.3.3.2 PI-RADS Bewertung in der diffusionsgewichteten Bildgebung

Die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) misst die Bewegung der Wassermoleküle in den Zellzwischenräumen. Die meisten klinisch signifikanten Tumore weisen durch ihre erhöhte Zelldichte im Gegensatz zu gesundem Gewebe eine eingeschränkte Diffusion auf. Diese Diffusionsveränderung wird durch den apparent diffusion coefficient (ADC)-Wert ausgedrückt. Je höher die Zelldichte, desto geringer fällt die Molekularbewegung des Wassermoleküls aus, das wiederum zu einer ADC-Absenkung führt. Die Stärke der Diffusionswichtung ist abhängig vom Diffusionsfaktor (b-Wert). Je höher der b-Wert, desto stärker ist die Diffusionswichtung und desto besser wird die Abgrenzbarkeit eines klinisch signifikanten Tumors von einem unauffälligen Prostatagewebe. Daher sollten für eine bessere Tumordiagnostik DWI-Bilder mit höherem b-Wert ($b \geq 800 \text{ s/mm}^2$) und den entsprechenden ADC-Parameterbildern ausgewertet werden. Die Auswertung erfolgt auch hier anhand eines 5-Punkte-Systems. Liegen weder eine ADC-Absenkung noch eine Signalsteigerung vor, wird dies mit einem Punktwert von 1 gekennzeichnet. Diffuse Hyperintensitäten mit entsprechender ADC-Reduktion entsprechen dem Punktwert 2. Ein Wert von 3 spiegelt sich in einer unilateralen und diffusen Signalsteigerung mit korrespondierender diffuser ADC-Reduktion wider. Fokale Areale mit einer ADC-Absenkung, die aber isointens in der DWI sind, werden mit 4 Punkten gewertet. Einen Punktwert 5 erhalten fokale Läsionen mit reduziertem ADC bei entsprechender fokaler Signalsteigerung in der DWI. [16, 17]

1.3.4 Stanzbiopsie

Die definitive Diagnose ist vom histopathologischen Nachweis des Karzinoms in Prostatabiopsien abhängig. Die Notwendigkeit einer Prostatabiopsie basiert auf dem PSA-Wert und/oder einer verdächtigen DRU und/oder der Bildgebung. Alter, mögliche Komorbidität und therapeutische Folgen sollten ebenfalls im Vorfeld berücksichtigt und mit dem Patienten diskutiert werden. Eine alleinige PSA-Erhöhung sollte keine sofortige Biopsie veranlassen. Der PSA-Wert sollte nach einigen Wochen nochmals überprüft werden. [2]

Zur Diagnosesicherung galt bislang die transrektal durchgeführte Ultraschall (TRUS)-gesteuerte Biopsie als Standard. Hierbei werden anhand eines festen Schemas zehn bis zwölf Proben entnommen. Viele Männer, bei denen letztendlich kein Krebs diagnostiziert wurde, müssen sich infolgedessen oftmals unnötigen Biopsien unterziehen. Nicht nur klinisch nicht-signifikante Krebsarten werden erkannt, sondern auch klinisch signifikante Krebsarten teilweise übersehen. Zusätzlich ist die TRUS-Biopsie mit Komplikationen wie Blutung oder Infektionen verbunden. Daher kam man zur Schlussfolgerung, dass unter Zuhilfenahme einer Bildgebung sowohl unnötige Biopsien verhindert als auch diagnostische Genauigkeiten verbessert werden können. [21, 22] Bei der sog. MRT/TRUS Fusionsbiopsie werden zuvor erfasste mpMRT-Bilder über die TRUS-Bilder, die während der Biopsie angefertigt werden, computergestützt projiziert. Die Fusion ermöglicht eine dreidimensionale Rekonstruktion der Prostata und somit eine gezielte Biopsie der im mpMRT verdächtig erscheinenden Befunde. [23]

Ergebnisse der Studie Prostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Image Guidance or Not? (PRECISION), in der die TRUS-Biopsie mit der Fusionsbiopsie verglichen wurde, zeigten eine höhere Detektionsrate klinisch signifikanter Tumore bei der mpMRT-basierten Diagnostik gegenüber der TRUS-gesteuerten Diagnostik. Für diese Studie wurden 500 Männer randomisiert, wobei 252 Teilnehmer der mpMRT-Gruppe und 248 der TRUS-Gruppe zugeordnet wurden. Bei der MRT-gerichteten Gruppe wurde erst ab dem Vorliegen einer PI-RADS Score 3 biopsiert. Bei 71 von den 252 Teilnehmern (28%) lag ein unauffälliger mpMRT-Befund mit einem Pi-RADS Score von maximal 2 vor, sodass bei ihnen keine Biopsie durchgeführt wurde. Bei jenen mit auffälligem MRT-Befund hatten 38% einen Tumor mit Behandlungsbedarf.

Verglichen dazu lag der Prozentsatz behandlungsrelevanter Tumore bei der TRUS-gesteuerten Biopsie bei 26%. Dadurch wurde gezeigt, dass sich mithilfe vorheriger MRT die Gesamtzahl der Biopsien reduzieren ließ und sie gleichzeitig bessere Ergebnisse versprach. [24] Aufgrund der zunehmenden antimikrobiellen Multiresistenz in den letzten Jahren sind trotz Antibiotikaprophylaxe die infektiösen Komplikationen nach transrektaler Biopsie signifikant angestiegen. Daher wird mittlerweile der perineale Zugangsweg empfohlen, der sich in diesem Aspekt als sicherer erwiesen hat. [25]

1.4 Einteilung des Prostatakarzinoms

Für eine zuverlässige Prognose des Prostatakarzinoms ist die Kenntnis über Ausbreitung und Stadium des Tumors (Staging) sowie die Einstufung seiner Malignität (Grading) unerlässlich. [26]

1.4.1 Staging

Die Einteilung (Staging) wird anhand der TNM-Klassifikation vorgenommen. Hierbei wird die Ausbreitung des Tumors (T) sowie das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen (N) sowie Fernmetastasen (M) beurteilt. Die nachfolgende Tabelle 1 verdeutlicht die TNM-Klassifikation.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der Prostata Tumoren [26] S. 507

T	Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	
T1	Klinisch inapparenter Tumor, nicht palpabel, in bildgebenden Verfahren nicht darstellbar	
	T1a	Inzidenteller Tumor in 5% oder weniger des histologischen Resektionspräparates
	T1b	Inzidenteller Tumor in mehr als 5% des histologischen Resektionspräparates
	T1c	Durch Nadelbiopsie identifizierter Tumor (durchgeführt z.B. wegen PSA-Erhöhung)
T2	Tumor auf die Prostata begrenzt	
	T2a	Tumor infiltriert die Hälfte oder weniger eines Lappens
	T2b	Tumor infiltriert mehr als die Hälfte eines Lappens
	T2c	Tumor infiltriert beide Lappen
T3	Tumor breitet sich über die Prostatakapsel hinaus aus	
	T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (ein- und/oder beidseitig)
	T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen (Blasenhal, Sphincter externus, Rektum, Levator-Muskulatur, Beckenwand)	
N	Regionale Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen	
N1	Regionärer Lymphknotenbefall	
M	Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden	
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	
	M1a	Extraregionärer Lymphknotenbefall
	M1b	Knochenmetastasen
	M1c	Andere Manifestation

1.4.2 Grading

Beim Gleason-Grading-System wird das histologische Anordnungsmuster der Karzinomzellen untersucht und eine Abweichung der Tumorzellen von dem gesunden Prostatagewebe beurteilt. Je nach Wachstumsmuster und somit deren Differenzierungsgrad werden die Gewebeproben einer Kategorie von 1 bis 5 zugeordnet. Bei geringen Abweichungen liegt ein hoch differenzierter (Gleason 1), bei starken Abweichungen ein schlecht differenzierter (Gleason 5) Tumor vor. Die Malignität eines Tumors steigt mit dem Grad der Entdifferenzierung. Der

Gleason-Score beschreibt die Aggressivität eines Prostatakarzinoms, indem er die Wachstumstendenz bewertet. Ein steigender Punktwert beschreibt eine zunehmende Abweichung von der ursprünglichen Drüsenstruktur. Bildet man bei der Gewebeprobe die Summe des häufigsten und zweithäufigsten vorkommenden Wachstumsmusters, so erhält man den Gleason-Score, der zwischen 2 (1+1) und 10 (5+5) betragen kann. Mit steigendem Gleason-Score geht eine größere Entdifferenzierung und damit Aggressivität mit einer schlechteren Prognose einher. Somit weist das geringste differenzierte Karzinom mit der höchsten Malignität einen Gleason-Score von 10 auf. [27, 28]

1.5 Therapieoptionen beim Prostatakarzinom

Die Prognose des Behandlungserfolges hängt insbesondere von der Tumorausdehnung ab. Hierbei unterscheidet man das lokal begrenzte PCa vom lokal fortgeschrittenen sowie dem metastasierten PCa. Ist das Karzinom innerhalb der Prostata lokalisiert, d.h. organbegrenzt, wird mit der Absicht einer vollständigen Heilung vorrangig auf kurative Therapieansätze zurückgegriffen. In bestimmten Situationen steht nicht mehr die kurative Intention im Vordergrund, sondern vielmehr eine Verbesserung der Lebensqualität des Betroffenen. [1]

1.5.1 Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom umfasst die Tumorstadien T1b-T2 N0 M0 und bezeichnet einen Tumor, bei dem die Kapsel der Prostata noch nicht durchbrochen wurde. Um eine geeignete Therapie zu finden, wird in Bezug auf die Entstehung eines Rezidivs das lokal begrenzte PCa in Risikogruppen unterteilt. Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt die Einteilung, die nach D'Amico erfolgt. Dabei bestimmen sowohl klinische Aspekte als auch der PSA-Wert und der Gleason-Score die jeweilige Zugehörigkeit. [1]

Tabelle 2: Risiko-Stratifizierung nach D'Amico [29]

Risiko-Profil	T-Stadium		PSA-Level (ng/ml)		Gleason-Score
Low-risk	T1c, 2a	und	≤ 10	und	≤ 6
Intermediate-risk	T2b	oder	> 10 ≤ 20	oder	7
High-risk	T2c	oder	> 20	oder	≥ 8

1.5.1.1 Active Surveillance (AS)

Bei low-risk-Patienten kann im Rahmen der Aktiven Überwachung (Active Surveillance) vorerst mit einer invasiven Therapie abgewartet und der Krankheitsverlauf durch regelmäßige PSA-Bestimmung sowie Biopsien überwacht werden.

Diese Strategie setzt allerdings voraus, dass folgende Kriterien erfüllt sind:

- PSA maximal 10 ng/ml
- Gleason-Score ≤ 6
- Tumorstadium T1 oder T2a
- Tumorgewebe in maximal 2 aus den entnommenen 10-12 Stenzen
- maximal 50 % Tumorgewebe in einer Stanze

Innerhalb der ersten zwei Jahre sollte in einem regelmäßigen Abstand von drei Monaten eine Kontrolle des Tumors mittels PSA und DRU erfolgen. Bei stabilen Ergebnissen sind halbjährliche Kontrollen möglich. Eine Intervention wird notwendig, sobald die Erfüllung eines Kriteriums nicht mehr gegeben ist oder der PSA-Wert innerhalb von drei Jahren auf das Doppelte gestiegen ist. [1]

1.5.1.2 Watchful Waiting (WW)

Bei Patienten mit einer höheren Komorbidität oder einer Lebenserwartung von unter 10 Jahren wird das palliative Konzept des beobachtenden Abwartens (Watchful Waiting), bei dem zunächst der Tumor über einen längeren Zeitraum beobachtet wird, in Erwägung gezogen. Die Behandlung beginnt erst bei Auftreten von Beschwerden und erfolgt symptomorientiert. Dabei sollte unabhängig vom T-Stadium und PSA-Wert ein Gleason-Score ≤ 7 vorliegen. [1]

1.5.1.3 Perkutane Strahlentherapie

Die perkutane Strahlentherapie („external beam radiotherapy“, EBRT) mit hochenergetischen Photonen wird als eine der primären Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom jeder Risikogruppe angesehen. Durch die technologische Weiterentwicklung wird die EBRT mittlerweile als intensitätsmodulierte Strahlentherapie („intensity modulated radiation therapy“, IMRT) durchgeführt. Sie ermöglicht eine Verteilung der abzugebenden Strahlendosis und zielt somit auf eine Dosissteigerung im Tumorgewebe unter

bestmöglicher Schonung benachbarter Strukturen, insbesondere von Rektum und Harnblase ab. Patienten sollen mit einer Gesamtdosis von mindestens 74-80 Gray (Gy) bestrahlt werden. Die Einzeldosis soll dabei 1,8-2,0 Gy betragen. Um eine hohe Bestrahlungspräzision zu erreichen, werden zur Lagekontrolle der Prostata bildgebende Verfahren eingesetzt („image-guided radiation therapy“, IGRT). [1, 2]

1.5.1.4 Low-Dose-Rate (LDR)-Brachytherapie

Die Brachytherapie nutzt radioaktive Stoffe als Strahlenquelle (sog. Seeds), die transperineal in die Prostata platziert werden. Somit erfolgt eine Bestrahlung der Prostata von innen. Bei Patienten niedrigen Risikoprofils ist eine (LDR)-Brachytherapie mit Jod-125-Seeds mit einer Dosis von 145Gy bzw. Palladium-103-Seeds mit einer Dosis von 125Gy indiziert. [1]

1.5.1.5 Fokale Therapien

Fokale Therapien zielen auf die Behandlung des karzinombefallenen Anteils der Prostata ab. Für einen angemessenen Einsatz wird daher eine genaue Diagnostik der befallenen Areale vorausgesetzt. Zusätzlich sind nach ihrer Anwendung Kontrollbiopsien erforderlich. Sie sollten als Alternative angeboten werden, wenn Patienten die Active Surveillance oder die Standardtherapien ablehnen. Dennoch müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Vorliegen eines Gleason-Score von 6
- PSA unter 10 ng/ml
- DRU unauffällig
- Tumorstadium nach der TNM-Klassifikation von T1 oder T2a
- diagnostische Abklärung durch mpMRT, Fusionsbiopsie und systematischer Biopsie

Für die Behandlung durch Verfahren wie die hochintensiv fokussierte Ultraschalltherapie (HIFU), die Kryotherapie oder die irreversible Elektroporation (IRE) ist die aktuelle Datenlage für eine Bewertung des onkologischen Nutzens noch zu gering. Bislange liegen lediglich Daten für die vaskuläre gezielte photodynamische Therapie (VTP) vor. Laserfasern werden in das betroffene

Gebiet eingeführt und aktivieren die intravenös verabreichte photoaktive Substanz Padeliporfin und ermöglichen dadurch eine gezielte Behandlung. [1]

1.5.1.6 Radikale Prostatektomie als operative Therapieoption

Beim klinisch lokalisierten Prostatakarzinom aller Risikogruppen sowie einer Lebenserwartung von über 10 Jahren hat sich als Therapie der Wahl die radikale Prostatektomie etabliert. Sie beinhaltet die operative Entnahme der gesamten Prostata, der Samenblasen sowie eines Bereichs der Samenleiter. Nach Entfernung der Prostata wird eine Anastomose zwischen Harnblase und -röhre wiederhergestellt. Sie ist vor allem bei Patienten indiziert, bei denen eine R0-Resektion mit hoher Wahrscheinlichkeit erreicht wird. [1, 30]

Klassischerweise wurde bei der radikalen Prostatektomie offen-chirurgisch vorgegangen, wobei je nach Wahl des Zugangs die radikale perineale Prostatektomie (RPP) von der heute bevorzugten radikalen retropubischen Prostatektomie (RRP) unterschieden wird. Mit Einführung der laparoskopischen Prostatektomie (LRP) sowie des roboterassistierten DaVinci-Systems, bei denen der Zugang intra- oder extraperitoneal erfolgen kann, stehen alternativ minimalinvasive Therapieoptionen zur Verfügung. [1, 2]

Bei der perinealen Prostatektomie erfolgt der von Hugh Hampton Young beschriebene Zugang oberhalb des Sphincter ani externus mit direktem Zugang zur Prostata. Dabei wird eine bogenförmige Inzision zwischen Anus und Skrotum gesetzt. Gegenüber der retropubischen Prostatektomie bietet der perineale Zugang den Vorteil der geringeren Invasivität sowie des geringeren intraoperativen Blutverlustes. Jedoch ist vor allem bei größere Prostata (> 100g) dessen Entfernung erschwert, sodass sie gegebenenfalls vorher geteilt werden muss. Auch wird im Falle einer notwendigen Lymphadenektomie ein zweiter, meist laparoskopischer Zugang gelegt. [1, 31]

Die retropubische radikale Prostatektomie hat sich als Goldstandard beim lokalisierten Prostatakarzinom etabliert. Dabei wird die Prostata mittels medianem Unterbauchschnitt aufgesucht. Die RRP hat gegenüber der perinealen Prostatektomie den Vorteil, dass während der Operation zeitgleich eine pelvine Lymphadenektomie (PLND) durchführbar ist. Dadurch kann eine zusätzliche Belastung durch einen separaten Eingriff vermieden werden. [1, 32]

Die laparoskopische sowie Roboter-assistierte radikale Prostatektomie (RARP) bieten trotz längerer Lernkurve sowie Operationszeit gegenüber den offenen

Operationen den Vorteil eines geringeren Blutverlustes und damit einer niedrigeren Transfusionsrate. Auch die Häufigkeit des Auftretens postoperativer Komplikationen scheint geringer zu sein. Der Zugangsweg kann transperitoneal oder extraperitoneal erfolgen, wobei der transperitoneale Ansatz ein größeres Operationsfeld mit optimierter Sicht bietet und daher bevorzugt wird. [1, 33]

1.5.1.7 Lymphadenektomie (LNE)

Die Durchführung einer Lymphadenektomie während der radikalen Prostatektomie ist ein wesentliches Staging-Verfahren zum Nachweis von Lymphknotenmetastasen und liefert gleichzeitig wichtige Informationen für die Prognose. Die EAU Guideline empfiehlt für Patienten der mittleren sowie hohen Risikogruppe die Durchführung einer extendierten Lymphadenektomie, wenn das Risiko einer Lymphknotenbeteiligung über 5% liegt. Bei Karzinomen niedrigen Risikos kann auf die Durchführung verzichtet werden. [2]

1.5.2 Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Das lokal fortgeschrittene PCa umfasst das Stadium T3-4 N0 M0. [1]

1.5.2.1 Radikale Prostatektomie

Auch beim lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom findet die radikale Prostatektomie Anwendung, wobei mit positiven Resektionsrändern von 37,5% bis 66% zu rechnen ist. [34] Daraus ergibt sich ein erhöhtes Rezidivrisiko. [1]

1.5.2.2 Primäre perkutane Strahlentherapie

Liegt ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom des mittleren und hohen Risikoprofils vor, sollte eine perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer Hormontherapie erfolgen. Für die hormonablativen Therapie wird bei intermediate-risk-PCa eine Dauer von 4 bis 6 Monaten und bei high-risk-PCa von mindestens 24 Monaten empfohlen. [1]

1.5.2.3 High-Dose-Rate (HDR)-Brachytherapie

Dieses Verfahren setzt Seeds in Form von Iridium-192 ein. Die Kombination mit einer perkutanen Bestrahlung wird bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom einer T3-Klassifikation empfohlen, beim Vorliegen eines T4-Karzinoms dagegen nicht mehr. [1, 2]

1.5.2.4 Lymphadenektomie

Bei einer lymphogenen Metastasierung sind zuerst die Lymphknoten der Fossa obturatoria sowie der Iliakalgefäße betroffen. Die Fossa obturatoria wird begrenzt durch die Symphyse, der Arteria sowie Vena iliaca externa, der Arteria iliaca interna und dem Nervus obturatorius. [6] Bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom wird die Durchführung einer erweiterten Lymphadenektomie empfohlen. Sie beinhaltet neben der Entfernung der Lymphknoten aus der Fossa obturatoria sowie entlang der A. iliaca externa (Standard-LNE) zusätzlich das Entfernen lymphatischen Gewebes entlang der A. iliaca interna und der V. iliaca externa. [1, 2]

1.5.2.5 Adjuvante Strahlentherapie

Nach erfolgter radikaler Prostatektomie kann im Rahmen der adjuvanten Strahlentherapie eine zusätzliche postoperative Bestrahlung erfolgen, die zur Verbesserung der biochemischen Progressionsfreiheit führt. Zielgruppe sind Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa im pT2-Stadium mit positivem Schnittrand oder pT3/4-Stadium sowie einem Gleason Score 8-10. Die adjuvante Strahlentherapie setzt das postoperative Erreichen des PSA-Wertes im definierten Nullbereich voraus. Die Definition des Nullbereichs wird in der Literatur meist als $PSA < 0,1 \text{ ng/ml}$ beschrieben, wobei andere Leitlinien teilweise auch $0,2 \text{ ng/ml}$ als Grenzwert angeben. [1]

1.5.3 Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Als metastasiertes PCa werden die Stadien N1 und/oder M1 bezeichnet, bei denen die Therapie als palliativ anzusehen ist. Ein oligometastasiertes Prostatakarzinom liegt vor, wenn bis zu vier Knochenmetastasen mittels Bildgebung (CT, MRT, Skelettszintigraphie) nachgewiesen werden. Ausgenommen sind hier extraossäre viszerale Metastasen (Leber, Lunge, Hirn). [1]

1.5.3.1 Androgendeprivationstherapie (ADT)

Bei diesem Ansatz wird die Produktion der für das Tumorwachstum benötigten Androgene gehemmt und das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt. Dies kann chirurgisch mittels Orchiektomie oder medikamentös mithilfe von Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (LHRH)-Analogon, LHRH-Blocker

oder Antiandrogenen erfolgen. Bei Patienten mit einem hormonsensitivem, metastasiertem PCa soll die ADT in Kombination mit einer Hormontherapie mit Apalutamid, Enzalutamid oder Abirateron angeboten werden. [1, 2]

1.5.3.2 Chemotherapie

Eine Chemotherapie wurde bislang erst bei einem Tumor im kastrationsresistenten Stadium empfohlen. Neuere Studien, unter anderem die Chemohormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer (CHAARTED) und Systemic Therapy in Advancing and Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE), wiesen einen bedeutsamen Überlebensvorteil nach, wenn Patienten mit metastasiertem PCa begleitend zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel erhielten. [1, 35]

1.5.3.3 Perkutane Strahlentherapie und radikale Prostatektomie

Zusätzlich zur systemischen Behandlung sollte bei Patienten mit oligometastasiertem PCa eine perkutane Strahlentherapie durchgeführt werden. Dabei soll jeweils mit 2,0 Gy bei einer Gesamtdosis von 72 Gy bestrahlt werden. Die radikale Prostatektomie als Therapieoption kann bei oligometastasiertem PCa zwar in Erwägung gezogen werden, sollte jedoch vorher im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz ausführlich besprochen werden. [1]

1.6 Operationstechnik

Nachfolgend werden aufgrund der späteren Datenanalyse lediglich die radikale retropubische Prostatektomie (RRP) sowie die robotergestützte radikale Prostatektomie (RARP) ausführlicher beschrieben.

1.6.1 Radikale retropubische Prostatektomie (RRP)

Nach Positionierung des Patienten in Rückenlage erfolgt der Zugang mittels Unterbauchlaparotomie durch einen Schnitt unterhalb des Nabels bis zur Symphyse, wodurch die Darstellung des Cavum retzii ermöglicht wird. Über diesen Unterbaucheinschnitt werden je nach Ausgangsbefund des Tumors zunächst für die Histologie die Lymphknoten aus der Fossa obturatoria sowie entlang der Arteria iliaca externa und interna entnommen. Das Cavum Retzii wird nun stumpf nach kranial erweitert. Nach Entfernung des aufliegenden

Fettgewebes lassen sich die endopelvinen Faszien darstellen, die beidseitig bis zu den Ligamenta puboprostaticum inzidiert werden. Für die Freilegung des Prostataapex werden die puboprostatischen Ligamente symphysennah durchtrennt. Nachdem der Plexus Santorini dargestellt und mittels Ligatur versorgt wurde, erfolgt dessen Durchtrennung, bis der Musculus sphincter externus zu sehen ist. Um die intrafasziale Nervenschonung zu gewährleisten, wird die Prostatafaszie in Richtung Apex präpariert, sodass die Mobilisation und Lateralisation des neurovaskulären Bündels (NVB) ermöglicht wird. Somit kann ohne Gefahr einer Nervenschädigung die Urethra durchtrennt werden. Zunächst wird die membranöse Urethra durchtrennt und fünf bis sechs Nähte zur Anastomose in die Harnröhre vorgelegt. Nach vorangegangenem Abklemmen folgt die Durchtrennung des transurethralen Katheters, der perioperativ angelegt wurde. Zeitgleich wird der dorsale Teil des Musculus sphincter urethrae externus durchtrennt. Durch Inzision der Denonvillier-Faszie erfolgt die Freilegung der Samenblase. Die Ducti deferentes werden mit Clips versorgt und durchtrennt. Nach Eröffnung der Harnblase erfolgt die Absetzung der Prostata am Blasenhals und ihre vollständige Entfernung. Der Blasenhals wird rekonstruiert und im Anschluss wird die Blasenschleimhaut an diesem evertiert. Nach Einlage eines Katheters und Verknüpfung der vorgelegten vesikourethralen Anastomose wird die Operation nach Blutstillung sowie Drainageeinlage durch einen schichtweisen Wundverschluss abgeschlossen. [32]

1.6.2 Roboter-assistierte radikale Prostatektomie (RARP)

Die roboterassistierte laparoskopische Prostatektomie wird ebenfalls in der Trendelenburg-Lagerung des Patienten durchgeführt. Aufgrund eines größeren Platzangebotes wird vorzugsweise der transperitoneale Zugang für die Trokare gewählt, die über vier bis fünf kleine Schnitte eingebracht werden.

Zu Beginn wird der Bauchraum des Patienten mit Kohlenstoffdioxid gefüllt, wodurch ein Kapnoperitoneum geschaffen wird. Mittels medianer Minilaparotomie nach Hasson wird zunächst der Kameratrokar in die Bauchhöhle eingebracht. Rechts und links werden stets unter Sicht je zwei weitere Trokare gesetzt, über die die Arbeitsinstrumente eingeführt werden. Nach Andocken des Roboters wird zunächst das Peritoneum am Ligamentum umbilicale medianum nach lateral inzidiert bis man zum Ductus deferens gelangt. Es erfolgt die

Präparation des Cavum retzii und die Inzision der endopelvinen Faszien sowie nach Darstellung der membranösen Harnröhre die Durchtrennung der pubovesikalen Bänder. Die Blase wird nun von der Prostata abpräpariert. Dabei ist vor allem ein möglichst blasenhalsschonendes Präparieren vorgesehen, um die spätere Anastomose zu erleichtern. Durch Inzision und Abschieben der Denonvillier-Faszie erfolgt die Freilegung der Samenblase und des Ductus deferens, der durchtrennt wird. Im Anschluss wird nun der Prostataapex dargestellt und freigelegt. Bei beabsichtigtem Nervenerhalt wird der Musculus levator ani ventrolateral auf der Prostata inzidiert. Erst nach vollständiger Mobilisation der umgebenden Strukturen (Faszien, Blase, Prostatapfeilern und Gefäß-Nerven-Bündeln) kann apikal abgetrennt werden. Entlang des Apex prostatae erfolgt die Darstellung der Harnröhre, die apexnah durchtrennt wird, sodass die Prostata nun vollständig gelöst ist. Nach durchgeführter Lymphadenektomie werden die Lymphknoten zusammen mit der Prostata mithilfe eines Begebeutels entfernt. Abschließend wird die vesikourethrale Anastomose hergestellt und nach Abdocken des Roboters erfolgt der Wundverschluss. [33, 36]

Der Operationsablauf der roboterassistierten Prostatektomie gleicht im Großen und Ganzen dem der retropubischen radikalen Prostatektomie. Ein wesentlich erkennbarer Unterschied ist die Reihenfolge der Operationsschritte. Die roboterassistierte radikale Prostatektomie beginnt mit der Durchtrennung der Harnblase und Samenleiter und erfolgt somit von dorsal nach anterior, während die offene retropubische Prostatektomie in anterior-posteriorer Richtung durchgeführt wird.

1.7 Komplikationen der radikalen Prostatektomie

1.7.1 Erektile Dysfunktion

Die für die Erektionsfähigkeit entscheidenden Nervi erigentes verlaufen jeweils dorsolateral auf der Prostatakapsel. Eine während der radikalen Prostatektomie verursachte Nervenschädigung hat eine erektile Dysfunktion zur Folge. Grundsätzlich wird ein nerv- und somit potenzerhaltendes Verfahren angestrebt, das jedoch auch von der Ausdehnung des Tumors abhängt und daher nicht immer realisierbar ist. Hat der Tumor bereits die Kapsel penetriert, ist eine Nervenerhaltung auf der betroffenen Seite kontraindiziert. Zur Behandlung der

erektilen Dysfunktion werden Phosphodiesterase(PDE)-5-Inhibitoren eingesetzt, die eine Durchblutungssteigerung der Schwellkörper bewirken und damit eine Erektion erleichtern. Die Regenerationsdauer der Potenz kann über ein Jahr dauern. Bei Versagen des PDE-5-Inhibitors können intrakavernöse Injektionen, Vakuumerektionshilfesysteme oder intraurethrale Prostaglandine zum Einsatz kommen. [1, 6, 37]

1.7.2 Harninkontinenz

Ein unbeabsichtigter Harnverlust wird durch Verletzung des Musculus sphincter externus verursacht. Meist liegt hier infolge des insuffizienten Blasenverschlusses eine Belastungsinkontinenz vor. Es kommt ohne spürbaren Harndrang bei körperlicher Anstrengung zum Harnverlust. [38]

Tabelle 3 zeigt die Unterteilung der Belastungsinkontinenz nach Stamey.

Tabelle 3: Einteilung der Belastungsinkontinenz nach Stamey [38] S. 116

Grad I	Urinverlust beim Husten, Niesen, Pressen oder schweren Heben
Grad II	Urinverlust beim Gehen, Bewegen oder Aufstehen
Grad III	Urinverlust in Ruhe und Liegen

Zusätzlich leiden einige Patienten an der Dranginkontinenz, bei der ein durch unwillkürliche Detrusorkontraktionen bedingter starker Harndrang mit unbeabsichtigtem Urinverlust vorliegt. [38] Die Therapie erfolgt zunächst konservativ in Form von Beckenbodentraining zur Stärkung des Schließmuskels, die gegebenenfalls durch Elektrostimulation unterstützt werden kann. Lässt sich die Harninkontinenz damit nicht ausreichend bewerkstelligen, kann mithilfe des endoskopischen Video-Biofeedbacks das Beckenbodentraining optimiert werden. Bei unzureichender Verbesserung kann eine minimal-invasive Schlingenchirurgie bis hin zur künstlichen Sphinkterprothese in Erwägung gezogen werden. [1, 2]

1.7.3 Anastomosenstriktur

Nach radikaler Prostatektomie kann es zu einer narbigen Verengung der Verbindung zwischen Harnblase und -röhre kommen. Typische Symptome einer Striktur sind obstruktive Miktionsbeschwerden mit abgeschwächtem Harnstrahl, verbunden mit einer verlängerten Miktionszeit. Im ausgeprägten Zustand kann

dies beim Betroffenen sogar zum Harnverhalt führen. Aufschluss über eine bestehende Verengung gibt die Harnflussmessung (Uroflowmetrie), die Sonographie oder die Anfertigung eines Röntgenbildes mithilfe der Urethrografie oder des Miktionszysturethrogramms. [39] Die hintere Harnröhre umfasst die prostatistische und membranöse Urethra, während der bulbäre und penile Abschnitt mit der Fossa navicularis die vordere Harnröhre bilden. Die Behandlung einer Anastomosenstriktur erfolgt operativ, wobei je nach Lage bzw. Länge der Verengung und bei Rezidiven unterschiedliche Verfahren nötig sind. Bei kurzen Strikturen (< 1 cm) kann die Therapie in Form der endoskopischen Schlitzung (Urethrotomie) oder Ballon-Dilatation, die für eine Lumenvergrößerung sorgen, erfolgen. Eine Resektion der Striktur mit einer End-zu-End-Anastomose bietet sich bei bulbären Strikturen von maximal 2 cm Länge an. Hier wird nach Mobilisation der Urethra vom umliegenden Gewebe die Striktur entfernt und eine Anastomose geschaffen. Bei längeren oder penilen Strikturen liefert die Urethroplastik gute Resultate, bei der die verengte Urethra eröffnet und durch Einlage eines entnommenen Gewebetransplantats (Graft) oder gestielten Hautlappens erweitert wird. Insbesondere haben sich die Mundschleimhaut und Vorhaut als vielversprechende Grafts durchgesetzt. [40, 41]

1.7.4 Lymphozelen

Zu den häufigsten Komplikationen infolge einer ausgedehnten pelvinen Lymphadenektomie nach offener retropubischer radikaler Prostatektomie und robotergestützter gehört die Lymphozele, eine Ansammlung der Lymphflüssigkeit. [42, 43] In der Literatur werden Inzidenzwerte von 2% bis 61% beschrieben. [44, 45] Dabei steigt das Risiko der Lymphozelenbildung mit der Anzahl entnommener Lymphknoten. [46] Meist liegen asymptomatische Lymphozelen vor und werden zunächst konservativ in Form von Bettruhe, Kompressionsverband oder Schmerzmittel behandelt. Oftmals scheinen sich diese jedoch spontan zurückzubilden. [42] Eine Lymphozele kann mit zunehmender Größe, aufgrund einer bakteriellen Superinfektion oder durch Kompression auf benachbarte Strukturen symptomatisch werden. Dies kann zu klinischen Symptomen wie Fieber, Unterleibs- oder Beckenschmerzen, Hydronephrose, Ödeme der unteren Extremitäten oder tiefe Venenthrombose oder im schlimmsten Fall zu einer Lungenembolie oder Urosepsis führen. In

diesen Fällen ist die Behandlung der Lymphozele dringend erforderlich. [42, 47] Die Inzidenz symptomatischer Lymphozelen ist gering und beträgt 2% bis 9,1%. [48-51] Sterile Lymphozelen werden zunächst mittels Punktion und anschließender Drainageeinlage, ggf. in Kombination mit einer Sklerosierung, behandelt. Bei persistierenden, sterilen Lymphozelen wird der Abfluss durch laparoskopische Marsupialisation (Fensterung) sichergestellt. Infizierte Lymphozelen sollten nach Punktion und Drainage laparoskopisch oder offen chirurgisch behandelt werden. [42]

1.8 Fragestellung

Bei intermediate-risk- und high-risk-PCa ist die pelvine Lymphadenektomie für das Staging-Verfahren unerlässlich und liefert wichtige Informationen bezüglich Risikobewertung und Prognose. Dennoch stellt die Lymphozelenbildung die häufigste Komplikation dar, die teilweise zu schwerwiegenden Komplikationen führt. Daher sollten Patienten präoperativ über das Risiko der lymphvaskulären Invasion sowie die Anzahl möglicher Nebenwirkungen aufgeklärt werden. Im Rahmen der Patientenberatung soll die klinische Pathologie dabei helfen, diese Risikopatienten zu ermitteln. Es wurden bereits diverse Studien zur Risikobewertung durchgeführt, die jedoch bislang zu keinem eindeutigen Ergebnis führten. [52]

In der vorliegenden Arbeit soll bei Patienten, die sich an der Urologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München einer offenen retropubischen radikalen Prostatektomie (RRP) sowie einer roboterunterstützten radikalen Prostatektomie (RARP) unterzogen haben, die Prävalenz und Prädiktoren der symptomatischen Lymphozele untersucht werden.

Von den gewonnenen Erkenntnissen bezüglich der Identifizierung der Risikofaktoren könnten Patienten, die einen chirurgischen Eingriff in Erwägung ziehen, profitieren. Dies würde die Beratung und Behandlung im klinischen Alltag erleichtern.

2. Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign und chirurgische Verfahren

Im Rahmen dieser retrospektiven Single-Center-Studie wurden 472 Patienten aufgenommen, die sich von Januar 2013 bis Dezember 2014 an der Urologischen Klinik der LMU München einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Bei 241 Patienten wurde die offene retropubische radikale Prostatektomie durchgeführt, während 231 Patienten durch die roboterunterstützte radikale Prostatektomie unter transperitonealem Ansatz behandelt wurden. Dabei war die Aufteilung der Patienten nach der Operationstechnik nicht zufällig. Die Durchführung der Operationen unterlag erfahrenen Chirurgen (RRP: C.G.S.; RARP: A.B.). Die Entscheidung für die Durchführung einer bilateralen pelvinen Lymphadenektomie basierte auf den zum Zeitpunkt der Operation aktuellen Leitlinien. [53, 54]

Die Nachbeobachtung der Patienten in Hinblick auf die Lymphozelenbildung erfolgte in einem Zeitraum von zwei Jahren, in dem potenzielle Prädiktoren evaluiert wurden. Lymphozelen wurden entweder im Ultraschall während den Nachsorgeuntersuchungen entdeckt oder äußerten sich klinisch anhand von Symptomen wie Beckenschmerzen, Infektion, Entleerungsstörungen oder Ödemen. Symptomatische und sonografisch bestätigte Lymphozelen wurden im Anschluss nochmals mittels Computertomographie untersucht. Nach Drainage wurde die Lymphozele schließlich entfernt. Rezidivierende Lymphozelen wurden minimal-invasiv, vorzugsweise durch laparoskopische Marsupialisation, behandelt.

2.2 Untersuchte Parameter

Für die statistische Auswertung wurden aus den Patientenakten die klinisch-pathologische Parameter Alter, Body-Maß-Index (BMI), Gesamtserum PSA sowie die histopathologischen Merkmale erhoben.

2.2.1 Patientenalter

Die Angabe des Patientenalters erfolgt in Jahren zum Zeitpunkt des Eingriffes.

2.2.2 Body-Maß-Index (BMI)

Der Body-Maß-Index beschreibt das Körpergewicht eines vom Geschlecht unabhängigen Menschen verglichen mit seiner Größe:

$$BMI = \frac{\text{Gewicht [kg]}}{\text{Größe [m}^2\text{]}}$$

Dabei erfolgt die Gewichtsklassifikation anhand des BMI nach der World Health Organization (WHO, Stand 2000). [55]

2.2.3 Gesamtserum PSA (ng/ml)

Das Gesamt-PSA (tPSA) setzt sich aus freien molekularen PSA-Formen (fPSA) sowie aus komplexierter PSA (cPSA) zusammen.

Tabelle 4 zeigt die nach Oesterling et al. festgelegten, altersabhängigen Grenzwerte für das Gesamt-PSA festgelegt, bei deren Überschreitung eine Biopsie empfohlen wird:

Tabelle 4: Altersgrenzen des PSA-Spiegels [56] S. 561

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

2.2.4 Histopathologische Merkmale einschließlich Gleason-Score und TNM-Klassifikation

Die Analyse aller chirurgisch entnommenen Proben erfolgte durch einen bestimmten Uropathologen.

2.3 Statistische Testverfahren

Abhängig von der Parameterverteilung wurden verschiedene statistische Tests verwendet.

2.3.1 Shapiro-Wilk-Test

Parametrische Tests setzen in der Regel eine Normalverteilung voraus. Mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests wird überprüft, ob die vorliegenden Daten mit der Annahme einer Normalverteilung zu vertreten sind. [57, 58]

2.3.2 Mann-Whitney-U-Test

Bei Variablen, deren Verteilung unbekannt ist, wird der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test genutzt. Dabei werden die zu prüfenden Parameter nicht aus den Originalmesswerten berechnet, sondern aus ihren gebildeten Rängen. Der Mann-Whitney-U-Test vergleicht anschließend die mittleren Ränge zweier unabhängiger Stichproben auf signifikante Unterschiede. [59]

2.3.3 Chi-Quadrat-Test

Für kategoriale Variablen mit nominaler oder ordinaler Skalierung wird der Chi-Quadrat-Test, der zwei oder mehrere Variablen auf statistische (Un-) Abhängigkeit prüft, angewendet. Weiterhin dient er der Prüfung, ob die beobachtete Häufigkeitsverteilung einer bestimmten Verteilung unterliegt. [59]

2.3.4 Univariate und multivariate Analyse

Eine univariate Statistik befasst sich mit der Auswertung einer einzelnen Variablen. Univariate Analysen verschaffen einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung eines Merkmals und liefern zusätzlich statistische Maßzahlen wie die Lage- oder Streuungsmaße. Die wichtigsten Lagemaße stellen Mittelwert und Median dar, die denjenigen Bereich beschreiben, in dem sich die Stichprobenwerte konzentrieren. Die Streuungsmaße, unter die Varianz und Standardabweichung fallen, beschreiben die Variabilität der Messdaten. Um Beziehungen zwischen mehreren Variablen herauszufinden, kommen multivariate Analysemethoden wie beispielsweise Regressionsanalysen zur Anwendung. Diese erfassen Zusammenhänge zwischen abhängigen und unabhängigen Variablen und ermöglichen es, Prognosen aufzustellen. [60]

2.4 Statistische Auswertung

Für die Endauswertung wurden alle 472 Patienten in die Analyse einbezogen. Klinisch-pathologische Daten wurden jeweils für die RRP-Gruppe (n = 241) und

die RARP-Gruppe (n = 231) erhoben und miteinander verglichen. Kontinuierliche Werte wurden als Median (Interquartilbereich, IQR) und kategorische Variablen als Häufigkeiten (%) dargestellt. Mithilfe des Shapiro-Wilk-Testes wurde die Normalverteilung der Variablen bestimmt. Im Rahmen univariater Analysen wurden kategorische Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht, während der Mann-Whitney U-Test für kontinuierliche Variablen verwendet wurde. Klinisch-pathologische Parameter unterlagen uni- und multivariaten logistischen Regressionsanalysen, um potenzielle Prädiktoren im Zusammenhang mit der Entwicklung von Lymphozelen zu identifizieren. Die folgende Gleichung, die auf einem logistischen Regressionsmodell basiert, soll die Wahrscheinlichkeit einer Lymphozele berechnen:

$$\frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 \times n_{LN} + b_2 \times risk_group)}}$$

Dabei nutzte man die Regressionskoeffizienten b_0 , b_1 und b_2 (0 oder 1 für die beiden Risikogruppen mit Gleason-Score < 8 bzw. ≥ 8). Die Anzahl entnommener Lymphknoten wird als Parameter n_{LN} bezeichnet. Der Parameter n_{LN} stellt die Anzahl der resezierten Lymphknoten dar.

Die Software-Programme SPSS Statistics, Version 25.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) und STATISTICA 13 (Dell Statistica, Tulsa, OK, USA) wurden für alle Berechnungen durchgeführt. Statistisch signifikant war ein p-Wert unter 0,05.

3. Ergebnisse

3.1 Basiseigenschaften

Sowohl für die 241 Patienten im RRP-Arm als auch für die 231 Patienten im RARP-Arm standen vollständige Datensätze zur Verfügung, die in dieser Studie analysiert werden konnten (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Stratifizierung der klinisch-pathologischen und onkologischen Parameter nach chirurgischem Ansatz (RRP vs. RARP) [61]

Eigenschaften	RRP (n=241)	RARP (n=231)	-p - Wert
Alter (Jahre)			
Median	66	64	0.022
IQR	60.0 – 71.0	59.0 – 69.0	
BMI			
Median	26.3	26.5	0.854
IQR	24 – 28.4	23.6 – 29.1	
PSA total (ng/ml)			
Median	7.86	7.43	0.600
IQR	5.2 – 12.9	5.12 – 11.45	
Gleason score, <i>n</i> (%)			
Gleason 6	62 (25.7)	44 (19.0)	0.098
Gleason 7a	81 (33.6)	100 (43.3)	0.037
Gleason 7b	43 (17.8)	34 (14.7)	0.385
Gleason ≥8	55 (22.8)	53 (22.9)	1.0
pT-stage, <i>n</i> (%)			
≤ pT2c	153 (63.5)	151 (65.4)	0.701
≥ pT3	88 (36.5)	80 (34.6)	0.701
Lymphknoten, <i>n</i> (%)			
dissection	122 (50.6)	162 (70.1)	<0.001
pN1	22 (18)	10 (6.2)	0.002
pN0	100 (82)	152 (93.8)	
number, <i>n</i>			
Median	11	10	0.381
IQR	7 - 15	6 - 14	
Lymphozele (%)			
gesamt	8.2 (10/122)	16.7 (27/162)	0.049
symptomatic	7.4 (9/122)	11.7 (19/162)	0.315

Anmerkung: Kontinuierliche Werte werden als Median (IQR) angegeben; kategorische Werte werden als Zahl (%) angegeben. IQR = interquartiler Bereich; BMI = Body-Mass-Index; PSA = Prostata-spezifisches Antigen; RRP = offene radikale Prostatektomie; RARP = roboterassistierte radikale Prostatektomie; Fettgedruckte Werte zeigen statistisch signifikante p-Werte an ($p < 0,05$)

3.1.1 Alter des Patienten

Das Medianalter lag im RRP-Arm bei 66 Jahren (IQR 60 – 71) und im RARP-Arm bei 64 Jahren (IQR 59 – 69) zeigte. Durch einen Unterschied von 2 Jahren in der Altersverteilung wiesen beide Kohorten einen signifikanten Unterschied auf ($p=0,022$).

3.1.2 BMI des Patienten

Der mediane BMI-Wert hingegen zeigte in beiden Gruppen eine vergleichbare Verteilung ($p=0,854$). Hier wurde ein Median-BMI von 26,3 (IQR 24 – 28,4) in der RRP-Gruppe und ein Median von 26,5 (IQR 23,6 - 29,1) in der RARP-Gruppe ermittelt.

3.1.3 PSA-Wert

Im RRP-Arm lag ein medianer PSA-Wert von 7,86 ng/ml (IQR 5,2 - 12,9) und im RARP-Arm von 7,43 ng/ml (IQR 5,2 - 11,45) vor. Bezogen auf die präoperativen PSA-Gesamtwerte wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt ($p=0,600$).

3.1.4 Gleason-Score und pT-Wert

Die Verteilung der Gleason-Werte nach histopathologischer Auswertung waren nahezu vergleichbar. Eine Ausnahme bildet der Gleason-Score 7a, der häufiger in der RARP-Gruppe identifiziert wurde ($p=0,037$).

Die Unterteilung der pT-Stufen erfolgte in organbegrenzte Stufen $pT \leq 2c$ und lokal fortgeschrittene Stufen $pT \geq 3$. Auch hier war kein signifikanter Unterschied feststellbar ($p=0,701$).

3.1.5 Anzahl entfernter Lymphknoten

Bei zwei Drittel aller Patienten wurde eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt, wobei 50,6% die RRP-Patienten und 70,1% die RARP-Patienten betrafen ($p<0,001$). Die mediane Anzahl entfernter Lymphknoten betrug 11 (IQR 7 - 15) im RRP-Arm und 10 (IQR 7 - 15) im RARP-Arm ($p=0,381$).

Obwohl während der RARP mehr Lymphknoten entnommen wurden, wurden mehr Lymphknotenmetastasen nach der RRP entdeckt. Die Klassifikation einer pN1 lag bei 18% nach der RRP und bei 6,2% nach der RARP ($p=0,002$). Nach RARP war die Prävalenz der Lymphknoten höher als nach RRP.

3.1.6 Lymphozelen

Lymphozelen waren im Allgemeinen postoperativ in den ersten 3 bis 6 Monaten erkennbar. Während eine Lymphozelenbildung nach RARP bei 16,7% der Patienten festgestellt wurde, war sie nach RRP mit 8,2% wesentlich geringer ($p=0,049$). Der Vergleich bezüglich symptomatischer Lymphozelen lieferte keinen relevanten Unterschied. Zwar ist mit einer Prävalenz von 11,7% nach RARP gegenüber 7,4% nach RRP ein Trend zur unerwünschten Lymphozelenbildung erkennbar, jedoch war diese statistisch nicht signifikant ($p=0,315$).

4. Screening auf Prädiktoren

Die Qualität eines Screenings hängt von der Sensitivität, der Spezifität, dem positiven sowie dem negativen prädiktiven Wert ab. Unter Sensitivität versteht man die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass Erkrankte ein positives Testergebnis aufweisen, während die Spezifität die Wahrscheinlichkeit beschreibt, dass das Ergebnis bei Nicht-Erkrankten auch negativ ausfällt. Bedeutsamer für die statistische Auswertung sind vielmehr die Vorhersagewerte (prädiktive Werte), mit denen bestimmt wird, ob ein Testergebnis auch zuverlässig ist. Sie beschreiben die Wahrscheinlichkeit, dass einem Testergebnis auch der korrekte Krankheitsstatus zugeordnet wird. Ein positiver Vorhersagewert (PPV) ist die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass ein positives Testergebnis einer Person diese tatsächlich als krank erkennt, während der negative prädiktive Wert (NPV) Nichterkrankte als solche erfasst. [5, 62]

Tabelle 6 zeigt die aufgelisteten Parameter auf ihren prädiktiven Wert für das Risiko einer Lymphozele.

Tabelle 6: Screening der Prädiktoren für symptomatische Lymphozelen [61]

Parameter	Univariate	Logistic Regression
Lymphknoten, $n \geq 11$	$p=0.001$	$p=0.001$ (OR 1.1; CI 95% 1.055 – 1.147)
Gleason score ≥ 8	$p=0.001$	$p=0.001$ (OR 4.7; CI 95% 2.365 – 9.363)
PSA (≥ 10 ng/ml)	$p=0.007$	$p=0.001$ (OR 1.05; CI 95% 1.02 – 1.074)
Alter	$p=0.163$	-
BMI	$p=0.757$	-
pT-stage (pT $\leq 2c$ vs. pT ≥ 3)	$p=0.108$	-

Anmerkung: BMI = Body-Mass-Index; PSA = Prostata-spezifisches Antigen; OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall; fettgedruckte Werte zeigen statistisch signifikante p-Werte an ($p < 0,05$)

So zeigte sich nach univariater logistischer Regression, dass folgende Punkte mit der Entwicklung einer Lymphozele signifikant assoziiert waren:

- Anzahl entfernter Lymphknoten ≥ 11
- Gleason-Score ≥ 8
- Gesamt-PSA ≥ 10 ng/ml

Diese positiven Faktoren wurden im Anschluss einer multivariaten logistischen Regression unterzogen, die alle drei Parameter als unabhängige Prädiktoren identifizierte. Die Analyse führte zum Ergebnis, dass die PLND-Ausdehnung, ein Gleason-Score ≥ 8 und ein Gesamt-PSA ≥ 10 ng/ml unabhängig voneinander mit dem Auftreten symptomatischer Lymphknoten verbunden waren. Die stärkste Assoziation für die Anzahl resezierter Lymphknoten wurde mit einem Cut-off ≥ 11 gefunden.

Als nächstes sollte die Diagnosequalität dieser Parameter beurteilt werden (Tabelle 7).

Tabelle 7: Diagnostische Genauigkeit der Prädiktion symptomatischer Lymphozyten [61]

Parameter	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Lymph nodes, $n \geq 11$	67.6%	68.7%	15.5%	96.1%
Gleason score ≥ 8	54.1%	79.8%	18.5%	95.3%
PSA (≥ 10 ng/ml)	55.9%	68.3%	12.8%	94.9%
Lymph nodes, $n \geq 11$ + Gleason score ≥ 8	33.3%	91.5%	24.5%	94.3%

Anmerkung: PSA = prostataspezifisches Antigen; PPV = positiver Vorhersagewert; NPV = negativer Vorhersagewert

Die Ausdehnung der PLND zeigte eine Sensitivität von 67,6% und eine Spezifität von 68,7%. Der positive Vorhersagewert (PPV) mit 15,5% war zwar recht niedrig, hatte aber dafür einen hohen negativen Vorhersagewert (NPV) von 96,1%.

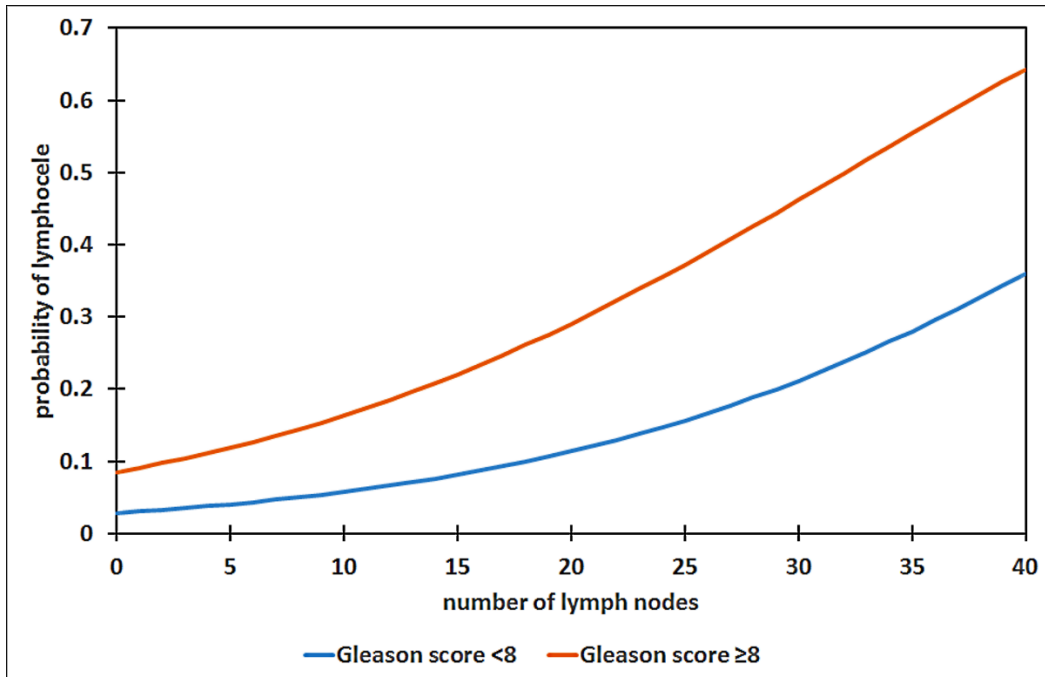
Der Gleason-Score ≥ 8 zeigte mit 54,1% eine geringere Sensitivität, aber eine höhere Spezifität mit 79,8% und hatte mit 18,5% ebenfalls einen niedrigen PPV und mit 95,3% einen hohen NPV. Die Sensitivität der Gesamt-PSA ≥ 10 ng/ml lag bei 55,9% und die Spezifität bei 68,3%. Auch hier war der PPV mit 12,8% niedrig und der NPV mit 94,9% hoch.

Für die Anwendung im klinischen Alltag war die positive Vorhersage für das Risiko von Lymphknoten insgesamt zu niedrig. Daher wurde die PLND-Ausdehnung in Kombination mit dem Gleason-Score ausgewertet, was zu einer hohen Spezifität von 91,5%, aber zu einer niedrigen Sensitivität von 33,3% führte. Eine Verbesserung des PPV war nur auf 24,5% möglich.

Die Wahrscheinlichkeit der Lymphknotenbildung wurde basierend auf einem logistischen Regressionsmodell berechnet. Abbildung 1 zeigt, dass mit

zunehmender Anzahl resezierter Lymphknoten die Wahrscheinlichkeit einer Lymphozele bei Patienten mit einem high-risk-PCa höher ist als mit einem intermediate-risk-PCa.

Abbildung 1: Wahrscheinlichkeit der Lymphozelenbildung in Abhängigkeit von der Anzahl resezierter Lymphknoten und dem Gleason-Score [61]



Anmerkung: In der uni- und multivariaten logistischen Regressionsanalyse waren die Anzahl von 11 resezierten Lymphknoten und ein Gleason-Score ≥ 8 mit der Entwicklung symptomatischer Lymphozyten assoziiert. Wie dargestellt, führte die Kombination beider Parameter zu einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Erkennung von Lymphozelen.

5. Diskussion

Trotz der zunehmenden klinischen Evidenz und der Einführung verschiedener Vorhersagemodelle ist die Rolle der PLND für das Management von Prostatakrebs nicht abschließend geklärt. Präoperativ sollte genau abgewogen werden, ob die Indikation einer Lymphadenektomie vorliegt, da mit der Anzahl entnommener Lymphknoten auch ihre Komplikationsrate steigt. Den EAU-Richtlinien zufolge soll bei notwendiger Lymphadenektomie diese in erweiterter Ausführung erfolgen, da dies zu einer optimalen Beurteilung möglicher Lymphknotenmetastasen führt. [2]

Die Entwicklung von Nomogrammen zur Vorhersage von Lymphknotenmetastasen soll bei der Entscheidung einer PLND helfen. Briganti et al. entwickelten bereits Nomogramme, die sich auf dem klinischen Stadium, dem PSA-Wert, dem Gleason-Score sowie dem prozentualen Anteil positiver Stanzbiopsien stützten. Dadurch konnte die Genauigkeit der Vorhersage von Lymphknotenmetastasen bereits deutlich verbessert werden. [63, 64] In der klinischen Praxis könnte die Anwendung eines solchen Nomogramms eine Hilfestellung bei der Patientenauswahl sein, für die eine PLND in Frage kämen. Den übrigen Patienten bliebe dann ein solcher Eingriff erspart.

Briganti et al. zeigten, dass der Cut-off-Wert des Risikos einer Lymphknotenmetastase bei 5% liegt. Hier würden etwa zwei Drittel der Patienten von einer PLND verschont bleiben und der Prozentsatz übersehender Metastasen würde bei etwa 1,5% liegen. [63] Auch gemäß den aktuellen Richtlinienempfehlungen sollte bei mittleren und Hochrisikopatienten ein erweitertes PLND durchgeführt werden, wenn das geschätzte Risiko für eine Lymphknoteninfiltration mindestens 5% beträgt. [2] Dennoch werden technische Unklarheiten und der onkologische Wert noch kontrovers diskutiert. Die Grundlage dieser Diskussionen bilden unter anderem das Fehlen standardisierter Definitionen des optimalen PLND-Template und die korrekte Verarbeitung der Probe.

Die erweiterte PLND konnte eine Verbesserung der Staging-Genauigkeit um bis zu 94% erreichen. [65] Es liegen jedoch noch keine spezifischen Ergebnisse der PLND für die verschiedenen Untergruppen (low-, intermediate-, high-risk-PCa) vor. [66] Ein erweitertes PLND optimiert zwar die Stagingqualität zur Beurteilung des Vorhandenseins von Lymphknotenmetastasen [67, 68], jedoch werden die

therapeutische Rolle sowie der onkologische Nutzen in Frage gestellt. Fossati et al. werteten in einer aktuellen Metaanalyse insgesamt 275.269 Patienten aus 66 Studien aus. Ziel seiner Studie war es, den Nutzen und Schaden der PLND im Vergleich zur fehlenden PLND zu bewerten, die einzelnen PLND-Ausmaße miteinander zu vergleichen sowie herauszufinden, welche Patienten am ehesten von einer PLND profitieren. Die onkologischen Ergebnisse ergaben jedoch keinen Hinweis darauf, dass die Durchführung einer PLND jeglichen Ausmaßes zu besseren Ergebnissen führte. Der therapeutische Nutzen der PLND ist somit nach wie vor noch nicht abschließend geklärt. Einerseits könnte sie zu einem kurativen Ergebnis führen, wenn bei Patienten mit begrenztem Lymphknotenmetastasen diese im Rahmen der PLND operativ entfernt werden. Andererseits ist die PLND offensichtlich der sicherste Ansatz für die genaue Beurteilung der Tumorausbreitung. Davon könnten vermutlich Patienten mit metastasierenden Erkrankungen profitieren, die man gegebenenfalls einer adjuvanten Behandlung zuführt. Die Analyse zeigte zudem, dass eine ausgedehnte PLND gleichzeitig einen größeren negativen Einfluss auf intra- und perioperative Ergebnisse wie Operationszeit, Blutverlust, Aufenthaltsdauer und postoperative Komplikationen hatte. Es konnte ein Zusammenhang zwischen der PLND und dem höheren Risiko einer Lymphozele festgestellt werden. [66] Demzufolge ist nach radikaler Prostatektomie die Behandlung von Lymphozelen eine der häufigsten Interventionen.

Mehrere Studien versuchten Risikofaktoren für symptomatische Lymphozelen zu identifizieren, die sich in patientenbezogene und chirurgische Faktoren unterteilen lassen. Zu den wichtigsten Prädiktoren gehört unter anderem das Patientenalter. Mit jedem weiteren Lebensjahr erhöht sich das Risiko für symptomatische Lymphozelen um 5%. [69] Das Patientenalter ≥ 65 Jahre war der akkurateste Cutoff. Andere Studien bestätigten jedoch nicht immer das Alter als unabhängigen Prädiktor. [49, 70-72]

Da die Ableitung der interstitiellen Flüssigkeit über die Lymphgefäße erfolgt, wäre ein höherer Lymphfluss bei adipösen Patienten zu erwarten. Dies könnte auf einen relevanten Einfluss des BMI auf die Lymphozelenbildung hindeuten, doch veröffentlichte Daten unterstützen diese Theorie nicht. [73]

Die standardmäßige perioperative Verabreichung von niedermolekularem Heparin könnte zu einem verzögerten Verschluss durchtrennter Lymphgefäße

führen. Infolgedessen erhöht sich das Risiko eines verlängerten Lymphabflusses und damit einer Lymphozelenbildung. [74, 75] Dieser Zusammenhang wird jedoch von aktuellen Studien nicht belegt. [70, 76] Darüber hinaus wurde dieser Parameter in der vorliegenden Analyse nicht berücksichtigt, da allen Patienten prophylaktisch niedermolekulares Heparin verabreicht wurde.

Unter die chirurgischen Risikofaktoren fallen die Operationsmethode (RRP vs. RARP), die Versiegelungstechniken und die Ausdehnung der PLND.

Die RARP bevorzugt den transperitonealen Ansatz, der den Peritonealraum mit den afferenten Lymphgefäßen verbindet und somit eine persistierende Lymphstauung verhindern könnte. Eine retrospektive Analyse mittels Propensity-Score Matching verglich die transperitoneale und extraperitoneale RARP und konnte keinen signifikanten Unterschied für die Prävalenz symptomatischer Lymphozelen (1,49% vs. 2,83%, $p=0,09$) nachweisen. [77]

Zorn et al. führten eine retrospektive Single-Center-Studie durch, in der sie die RRP mit der RARP verglichen und kamen zum Ergebnis, dass es keinen Unterschied in Hinblick auf lymphovaskuläre Komplikationen gab. (2% vs. 2,5%, $p=0,9$). [44] Andere Studien kamen zur selben Schlussfolgerung. [78]

Detaillierte Beschreibungen über die Versorgung im Rahmen der PLND sind bislang noch nicht veröffentlicht. Neben der technischen Ausführung ist eine präzise und sichere Vorbereitung während der PLND essenziell. Zweifelsohne liegt die korrekte Ausführung in der Verantwortung des Chirurgen.

Es werden zahlreiche Ansätze zur Vorbeugung der Lymphozelenbildung beschrieben. Darunter fallen unter anderem das Clipping, die Koagulation, Rekonstruktionen mittels Lappenplastik oder der Einsatz hämostatischer Substanzen. Dennoch wurden die verschiedenen Techniken mit widersprüchlichen Ergebnissen untersucht. Grande et al. führten eine prospektiv randomisierten Studie und verwendeten bei Patienten mit transperitonealer RARP entweder Titan-Clips oder eine bipolare Koagulation zum Verschluss der Lymphgefäße nach erweiterter PLND. In der Lymphozelenbildung war kein Unterschied feststellbar. [79] Davis et al. hingegen berichteten, dass zur Vermeidung postoperativer Lymphozelen ein umfangreiches Clipping ausschlaggebend ist. [80] Auch Orvieto et al. wechselten aufgrund einer hohen Lymphozelenrate von 51% die Versiegelungstechnik von der reinen Koagulation zu Hemo-Lock-Clips. [72]

Lebeis et al. stellten in einer 2015 veröffentlichten Studie eine Modifikation der RARP vor. Durch Abhängen der Harnblase von der Bauchdecke wird der sog. Peritonealflap gebildet, der nach Abschluss der vesikourethralen Anastomose an der seitlichen Blasenwand befestigt wird und das perivesikale Fettgewebe bedeckt, um den Kontakt zum PLND-Bett zu unterbinden. Mithilfe dieser Technik sollte ein kontinuierlicher Abfluss der Lymphe in die Peritonealhöhle ermöglicht und eine Lymphozelenbildung verhindert werden. In der Studie traten nach diesem Ansatz während der RARP keine Lymphozelen mehr auf, während bei 11,6% der Patienten ohne Peritonealflap Lymphozelen beobachtet wurden. [81] Die Bewertung sklerosierender Substanzen lieferte im Rahmen erster Studien vielversprechende Ergebnisse. Simonato et al. führten eine prospektiv randomisierte Studie durch und untersuchten die Wirkung von TachoSil, einem Produkt zur intraoperativen Hämostase. Sie zeigten, dass die zusätzliche Anwendung von TachoSil zur signifikanten Reduktion der Lymphozelen führte. [82] Auch Waldert et al. konnten den Nutzen von FloSeal, einer hämostatischen Matrix, feststellen. Diese besteht aus einer Gelatinematrix, die vor Anwendung mit humanem Thrombin gemischt wird. [83] Um ihren Nutzen neben standardisierten Techniken zu belegen, bedarf es jedoch weiterer Studien. [82-84]

Da eine PLND in erweiterter Form zeitgleich einen größeren Einfluss auf den afferenten Lymphstrom hat, steigt damit auch das Risiko lymphovaskulärer Komplikationen. In einigen Studien wird bereits auf eine starke Assoziation zwischen der Lymphozelenbildung und der Anzahl entnommener Lymphknoten während des PLND hingewiesen. Hier lag der Cut-Off bei mindestens 20 entnommenen Lymphknoten, wobei das Risiko mit jedem zusätzlich entfernten Lymphknoten um 5% anstieg. [69] Die von Naselli et al. publizierte Studie bestätigt diesen Zusammenhang. Die Inzidenz einer Lymphozele stieg von 2% unter Standard-PLND auf 9,6% bei einer erweiterten PLND an. [71]

Auch Liss et al. entdeckten eine höhere Lymphozelenrate nach RARP mit PLND, sodass mehr Interventionen zur Behandlung symptomatischer Lymphozelen nach dem Standard-PLND (3,4%) als ohne PLND (0%) erforderlich waren. [85] Andere Studien wiederum beobachteten Lymphozelen bei 14% ohne Lymphadenektomie und bei 28% nach einer PLND. Auch hier mussten nur die Lymphozelen nach PLND behandelt werden (0% vs. 5,9%). [70]

Es sollte betont werden, dass es anderen Studien nicht gelungen ist, eine Verbindung zwischen der erweiterten PLND und dem Auftreten von Lymphozelen zu bestätigen. [86]

Zusammenfassend erscheint die PLND als ein Prädiktor für die Entwicklung symptomatischer Lymphozelen, jedoch müssen weitere Störfaktoren in Betracht gezogen werden, deren genaue Rolle noch nicht im Detail untersucht wurde.

In unserem Projekt betrachteten wir zwei nahezu vergleichbare Gruppen, die sich lediglich durch eine mediane Altersdifferenz von zwei Jahren unterschieden. Dabei war die Prävalenz der nachgewiesenen Lymphozelen nach RARP mit 16,7% höher als nach RRP mit 8,2% ($p=0,049$). Allerdings wurde für symptomatische Lymphozelen, die eine Intervention erforderten, kein Unterschied beobachtet. Beide chirurgischen Ansätze verwendeten im Rahmen der PLND als Versiegelungstechnik eine Kombination aus Clipping und bipolarer Koagulation.

Obwohl die Anzahl entfernter Lymphknoten in beiden Gruppen vergleichbar war und die Häufigkeit durchgeführter PLND im RARP-Arm signifikant höher war, wurden dennoch mehr Lymphknotenmetastasen im Rahmen der RRP entdeckt (22% vs. 10%; $p=0,002$). Dieser ungewöhnliche Zusammenhang hält die offene Diskussion über die Definition eines optimalen Lymphknotenfeldes sowie über die Anzahl entnommener Lymphknoten aufrecht.

Obwohl die Durchführung einer erweiterten PLND zwar die Staging-Genauigkeit verbessern könnte [65], stellt sich die Frage, welcher onkologische Benefit die größere Anzahl entnommener Lymphknoten und damit den invasiveren Ansatz rechtfertigt. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen in Übereinstimmung mit veröffentlichten Berichten, dass bei der Auswahl einer PLND-Variante die Vor- und Nachteile berücksichtigt werden müssen.

Die Identifizierung von Risikofaktoren ist ein wertvolles Instrument zur Risikoabschätzung vor einem operativen Eingriff. Wie bereits erwähnt, lieferten alle veröffentlichten Daten kein schlüssiges Bild. Die einfache Tatsache, dass die Durchführung einer PLND zu schweren lymphovaskulären Komplikationen führen kann, stellt für die klinische Praxis keine besondere Hilfestellung dar.

In diesem Zusammenhang haben wir als unabhängigen Prädiktor für die Entwicklung symptomatischer Lymphozelen eine Ausbeute von mindestens 11

resezierten Lymphknoten identifiziert. Darüber hinaus konnten wir das Grading des Primärtumors mit der Lymphozelenbildung in Verbindung bringen.

Nach unserem Kenntnisstand wird durch diesen Bericht die Bedeutung des Gleason-Scores für das Auftreten von Lymphozelen erstmalig hervorgehoben.

Die Kombination beider Parameter führte zu einem signifikanten Risiko der Lymphozelenbildung, doch reichte für ein valides Prädiktionsmodell die diagnostische Sensitivität der einzelnen Variablen oder in Kombination nicht aus. Lediglich die negativen prädiktiven Werte ($> 90\%$), waren aussagekräftig. Prädiktive Biomarker sollen bei der Erstellung eines Tumorprofils helfen und damit den Ärzten ermöglichen, hiervon eine patientenindividuelle Therapieentscheidung abzuleiten, doch sind für die Erkennung solcher Marker weitere Studien erforderlich.

Die Abwägung des onkologischen Nutzens sollte immer gegen die Sicherheit der einzelnen Ansätze erfolgen. Dies spiegelt sich in unserer Analyse wider, bei der im Rahmen der RARP zwar mehr PLNDs auf Kosten von mehr Lymphozelen durchgeführt wurden, die Identifikation der Patienten mit Lymphknotenmetastasen jedoch niedriger war als bei der RRP. Die Entschlüsselung dieser Beobachtung war zwar nicht das Ziel der vorliegenden Arbeit, doch könnte mit ihrer Hilfe zukünftig die Identifikation derjenigen Patienten erleichtert werden, die den größten Nutzen einer PLND haben.

Nichtsdestotrotz müssen gewissen Einschränkungen in der aktuellen Studie berücksichtigt werden wie die Tatsache, dass hier eine retrospektive Single-Center-Studie vorliegt. Ein Vergleich risikostratifizierter PCa-Patienten mit bevorstehender Operation im Rahmen einer Multi-Center-Studie würde hingegen den onkologischen Nutzen der PLND umfassender darstellen und eine kritischere Indikationsstellung erlauben. Jedoch war die Bestimmung dieses onkologischen Nutzens nicht Ziel dieser vorliegenden Studie.

Weiterhin war für die Einschreibung der Probanden keine Randomisierung vorgesehen. Eine Randomisierung definierter Techniken, die in einem Multi-Center von verschiedenen Chirurgen durchgeführt wird, würde zu mehr Erkenntnissen bezüglich der Vorteile bestimmter Techniken und der optimalen PLND-Vorlage führen. Gleichzeitig könnte dieser Aspekt ursächlich für die widersprüchlichen Ergebnisse verschiedener Publikationen zu diesem Thema sein. Diese Studie wurde basierend auf einem hohen Patientenaufkommen in

einem High-Volume-Center durchgeführt, in der alle Eingriffe von zwei fachkompetenten Chirurgen durchgeführt wurden.

Des Weiteren konnten in der Studie zwei unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung symptomatischer Lymphozelen identifiziert werden. Für die klinische Praxis könnte diese Information für eine umfassende Patientenberatung vor geplanter Operation hilfreich sein. Die diagnostische Genauigkeit reichte jedoch noch nicht für die Erstellung eines verlässlichen Vorhersagemodells aus.

Beide Kohorten wiesen vergleichbare klinisch-pathologische Parameter auf, aber es wurde vor der Auswertung kein Matching durchgeführt. Dadurch wurden jedoch mögliche Störfaktoren der Studie nicht ausgeschlossen. [87]

Im Rahmen der PLND werden die entnommenen Lymphknoten gesammelt zur pathologischen Begutachtung gegeben, wodurch die einzelne Bestimmung des Ursprungs erschwert wurde. Zusätzliche Informationen dieser Art könnten in der Lage sein, mögliche Grenzen zwischen RRP und RARP aufzuzeigen.

6. Schlussfolgerung

Entgegen bereits veröffentlichter Daten ist es uns gelungen, die Bedeutung des Tumorgradings hinsichtlich lymphovaskulärer Komplikationen erstmalig aufzuzeigen. Es konnte demonstriert werden, dass das erhöhte Risiko einer symptomatischen Lymphozele im Zusammenhang mit einem Cut-off von 11 resezierten Lymphknoten und einem high-risk PCa (Gleason-Score ≥ 8) steht. Diese Erkenntnis zeigte sich unabhängig vom chirurgisch-technischen Ansatz. Für die klinische Praxis könnten sich diese Informationen bei der Behandlung und Beratung von Patienten vor einem operativen Eingriff als wertvoll erweisen. Dies ermöglicht eine bessere Evaluation der Vor- und Nachteile bezüglich einer PLND bei radikaler Prostatektomie.

Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

- [1] S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.0, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL, D. K. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF), 2021.
- [2] N. Mottet *et al.*, "EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG," *Guidelines on Prostate Cancer*, 2020.
- [3] R. L. Grubb, G. L. Andriole, M. C. Somerville, C. Mahoney, M. J. Manyak, and R. Castro, "The REDUCE Follow-Up Study: Low Rate of New Prostate Cancer Diagnoses Observed During a 2-year, Observational, Followup Study of Men Who Participated in the REDUCE Trial," *The Journal of urology*, vol. 189, no. 3, pp. 871-877, 2013, doi: 10.1016/j.juro.2012.09.099.
- [4] M. Musquera, N. E. Fleshner, A. Finelli, and A. R. Zlotta, "The REDUCE trial: chemoprevention in prostate cancer using a dual 5 α -reductase inhibitor, dutasteride," *Expert review of anticancer therapy*, vol. 8, no. 7, pp. 1073-1079, 2008, doi: 10.1586/14737140.8.7.1073.
- [5] R. Hautmann and H. Huland, "Tumoren," in *Urologie*, vol. 3, R. Hautmann and H. Huland Eds. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006, ch. 9, pp. 181-257.
- [6] L. Hertle *et al.*, "Tumoren," in *Urologie*, vol. 5, R. Hautmann and J. Gschwend Eds. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2014, ch. 9, pp. 169-247.
- [7] T. Gasser, "Neubildungen des Urogentialsystems (Tumoren)," in *Basiswissen Urologie*, vol. 6. Auflage, T. Gasser Ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2015, ch. 6, pp. 93-127.
- [8] W. Weidner, D. Jocham, C. Doehn, B. Volkmer, B. Amend, and A. Stenzl, "Urologische Diagnostik," in *Urologie*, vol. 5, R. Hautmann and J. E. Gschwend Eds. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2014, ch. 4, pp. 35-93.
- [9] W. J. Catalona *et al.*, "Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men," *The Journal of urology*, vol. 151, no. 5, pp. 1283-1290, 1994, doi: 10.1016/j.juro.2016.10.073.
- [10] W. J. Catalona *et al.*, "Use of the Percentage of Free Prostate-Specific Antigen to Enhance Differentiation of Prostate Cancer From Benign Prostatic Disease: A Prospective Multicenter Clinical Trial," *Jama*, vol. 279, no. 19, pp. 1542-1547, 1998.
- [11] R. Hautmann and H. Huland, "Urologische Diagnostik," in *Urologie*, vol. 3, R. Hautmann and H. Huland Eds. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006, ch. 4, pp. 37-74.
- [12] S. Abuzallouf, I. Dayes, and H. Lukka, "Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature," *The Journal of urology*, vol. 171, no. 6, pp. 2122-2127, 2004, doi: 10.1097/01.ju.0000123981.03084.06.
- [13] L. Dickinson *et al.*, "Magnetic Resonance Imaging for the Detection, Localisation, and Characterisation of Prostate Cancer: Recommendations

- from a European Consensus Meeting," *European urology*, vol. 59, no. 4, pp. 477-494, 2011, doi: 10.1016/j.eururo.2010.12.009.
- [14] A. Bockisch, M. Forsting, L. S. Freudenberg, T. Loch, H. Rübben, and J. Statta, "Moderne Bildgebung," in *Uroonkologie*, vol. 6, H. Rübben Ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2014, ch. 10, pp. 145-173.
- [15] J. O. Barentsz *et al.*, "ESUR prostate MR guidelines 2012," *European radiology*, vol. 22, no. 4, pp. 746-757, 2012, doi: 10.1007/s00330-011-2377-y.
- [16] M. Röthke, D. Blondin, H.-P. Schlemmer, and T. Franiel, "PI-RADS-Klassifikation: Strukturiertes Befundungsschema für die MRT der Prostata," in *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, vol. 185, no. 03). Stuttgart New York: © Georg Thieme Verlag KG, 2013, pp. 253-261.
- [17] J. C. Weinreb *et al.*, "PI-RADS Prostate Imaging–Reporting and Data System: 2015, Version 2," *European urology*, vol. 69, no. 1, pp. 16-40, 2016, doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.052.
- [18] M. Roethke *et al.*, "Evaluation of the ESUR PI-RADS scoring system for multiparametric MRI of the prostate with targeted MR/TRUS fusion-guided biopsy at 3.0 Tesla," *European radiology*, vol. 24, no. 2, pp. 344-352, 2014, doi: 10.1007/s00330-013-3017-5.
- [19] L. Schimmöller *et al.*, "MR-sequences for prostate cancer diagnostics: validation based on the PI-RADS scoring system and targeted MR-guided in-bore biopsy," *European radiology*, vol. 24, no. 10, pp. 2582-2589, 2014, doi: 10.1007/s00330-014-3276-9.
- [20] P. Boonsirikamchai *et al.*, "MR Imaging of Prostate Cancer in Radiation Oncology: What Radiologists Need to Know," *Radiographics*, vol. 33, no. 3, pp. 741-761, 2013, doi: 10.1148/rg.333125041.
- [21] H. U. Ahmed *et al.*, "Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): A paired validating confirmatory study," *Lancet*, vol. 389, no. 10071, pp. 815-822, 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1.
- [22] O. W. Hakenberg, *Prostatakarzinom* (Facharztwissen Urologie: Differenzierte Diagnostik und Therapie). Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2010, pp. 313-375.
- [23] P. A. Pinto *et al.*, "Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging," *The Journal of urology*, vol. 186, no. 4, pp. 1281-1285, 2011, doi: 10.1016/j.juro.2011.05.078.
- [24] V. Kasivisvanathan *et al.*, "MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis," *The New England Journal of Medicine*, vol. 378, no. 19, pp. 1767-1777, 2018.
- [25] J. F. Alidjanov *et al.*, "The negative aftermath of prostate biopsy: prophylaxis, complications and antimicrobial stewardship: results of the global prevalence study of infections in urology 2010–2019," *World Journal of Urology*, vol. 39, pp. 3423-3432, 2021, doi: 10.1007/s00345-021-03614-8.
- [26] K. Miller and S. Hinz, "TNM und andere Prognosesysteme," in *Urologie*, vol. 5, R. Hautmann and J. E. Gschwend Eds. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2014, ch. 18, pp. 505-515.

- [27] P. A. Humphrey, "Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate," *Modern pathology*, vol. 17, no. 3, pp. 292-306, 2004, doi: 10.1038/modpathol.3800054.
- [28] C. Wittekind and A. Tannapfel, *Prinzipien der Pathologie in der Onkologie* (Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie: Teil 1: Epidemiologie, Tumorbilogie, Zytostatika, Prinzipien der Tumorthherapie, Supportive Maßnahmen). Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006, pp. 351-382.
- [29] A. V. D'Amico *et al.*, "Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer," *Jama*, vol. 280, no. 11, pp. 969-974, 1998.
- [30] M. Saar, C. Ohlmann, M. Janssen, M. Stöckle, and S. Siemer, "Die radikale Prostatektomie. Intra-und postoperative Komplikationen erkennen und behandeln," *Der Urologe*, vol. 53, pp. 976-83, 2014, doi: 10.1007/s00120-014-3500-x.
- [31] J. Fichtner, W. Stackl, and J. W. Thüroff, "Radikale perineale Prostatektomie," in *Standardoperationen in der Urologie*, vol. 2, P. Albers and A. Heidenreich Eds. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2014, pp. 254 - 262.
- [32] A. Heidenreich and P. Hammerer, "Nervschonende radikale retropubische Prostatektomie und pelvine Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom," in *Standardoperationen in der Urologie*, vol. 2, P. Albers and A. Heidenreich Eds. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2014, pp. 225 - 243.
- [33] C. Wagner, M. Addali, and J. H. Witt, "Roboterassistierte radikale Prostatektomie," in *Standardoperationen in der Urologie*, vol. 2, P. Albers and A. Heidenreich Eds. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2014, pp. 244 - 253.
- [34] H. Van Poppel *et al.*, "Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001)," *European Journal of Cancer*, vol. 42, no. 8, pp. 1062-1067, 2006, doi: 10.1016/j.ejca.2005.11.030.
- [35] C. E. Kyriakopoulos *et al.*, "Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED trial," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 36, no. 11, pp. 1080-1087, 2018, doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
- [36] A. Mottrie, N. Suardi, J. Rehmann, and M. Sangalli, *Roboterassistierte transperitoneale radikale Prostatektomie* (Laparoskopische und roboterassistierte Chirurgie in der Urologie Atlas der Standardeingriffe). Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2011, pp. 300-312.
- [37] S. Kliesch, D. K. Osmonov, C. M. Naumann, and K.-P. Jünemann, "Andrologie, Infertilität und erektile Dysfunktion," in *Urologie*, vol. 5, R. Hautmann and J. E. Gschwend Eds. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2014, ch. 12, pp. 305-343.
- [38] K. Gust, G. Bartsch, and A. Haferkamp, "Funktionsstörungen des unteren Harntraktes," in *Urologie*, vol. 5, R. Hautmann and J. E. Gschwend Eds. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2014, ch. 6, pp. 111-130.

- [39] S. Wille, *Urethrastrikturen* (Atlas der diagnostischen Endourologie). Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2009, pp. 34-36.
- [40] H. Wessells *et al.*, "Male Urethral Stricture: American Urological Association Guideline," *The Journal of urology*, vol. 197, no. 1, pp. 182-190, 2017, doi: 10.1016/j.juro.2016.07.087.
- [41] M. Demir and K. Taken, "Approaches In The Treatment of Urethral Strictures," *Eastern Journal of Medicine*, vol. 24, no. 4, pp. 484-489, 2019, doi: 10.5505/ejm.2019.71473.
- [42] W. Y. Khoder, C. Gratzke, N. Haseke, A. Herlemann, C. G. Stief, and A. J. Becker, "Laparoscopic marsupialisation of pelvic lymphoceles in different anatomic locations following radical prostatectomy," *European urology*, vol. 62, no. 4, pp. 640-648, 2012, doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.060.
- [43] F. Rabbani *et al.*, "Comprehensive Standardized Report of Complications of Retropubic and Laparoscopic Radical Prostatectomy," *European urology*, vol. 57, no. 3, pp. 371-386, 2010, doi: 10.1016/j.eururo.2009.11.034.
- [44] K. C. Zorn *et al.*, "Pelvic Lymphadenectomy During Robot-assisted Radical Prostatectomy: Assessing Nodal Yield, Perioperative Outcomes, and Complications," *Urology*, vol. 74, no. 2, pp. 296-302, 2009, doi: 10.1016/j.urology.2009.01.077.
- [45] A. Solberg, A. Angelsen, U. Bergan, O. A. Haugen, T. Viset, and O. Klepp, "Frequency of Lymphoceles after Open and Laparoscopic Pelvic Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer," *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, vol. 37, no. 3, pp. 218-221, 2003, doi: <https://doi.org/10.1080/00365590310008082>.
- [46] G. T. Gotto *et al.*, "Predictors of symptomatic lymphocele after radical prostatectomy and bilateral pelvic lymph node dissection," *International journal of urology*, vol. 18, no. 4, pp. 291-296, 2011.
- [47] X. Ma *et al.*, "Risk factors, microbiology and management of infected lymphocyst after lymphadenectomy for gynecologic malignancies," *Archives of gynecology and obstetrics*, vol. 298, no. 6, pp. 1195-1203, 2018, doi: 10.1007/s00404-018-4914-2.
- [48] R. J. Pepper, J. Pati, and A. V. Kaisary, "The incidence and treatment of lymphoceles after radical retropubic prostatectomy," *BJU international*, vol. 95, no. 6, pp. 772-775, 2005, doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05398.x.
- [49] M. Musch, V. Klevecka, U. Roggenbuck, and D. Kroepfl, "Complications of Pelvic Lymphadenectomy in 1,380 Patients Undergoing Radical Retropubic Prostatectomy Between 1993 and 2006," *The Journal of urology*, vol. 179, no. 3, pp. 923-929, 2008, doi: 10.1016/j.juro.2007.10.072.
- [50] H. Augustin *et al.*, "Intraoperative and Perioperative Morbidity of Contemporary Radical Retropubic Prostatectomy in a Consecutive Series of 1243 Patients: Results of a Single Center between 1999 and 2002," *European urology*, vol. 43, no. 2, pp. 113-118, 2003, doi: 10.1016/s0302-2838(02)00495-5.
- [51] A. Briganti *et al.*, "Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer," *European urology*, vol. 50, no. 5, pp. 1006-1013, 2006, doi: 10.1016/j.eururo.2006.08.015.

- [52] I. Tsaur and C. Thomas, "Risk factors, complications and management of lymphocele formation after radical prostatectomy: A mini-review," *International Journal of Urology*, vol. 26, no. 7, pp. 711-716, 2019, doi: 10.1111/iju.13964.
- [53] N. Mottet *et al.*, "EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer," *Actas Urológicas Españolas*, vol. 35, no. 10, pp. 565-579, 2011, doi: <https://doi.org/10.1016/j.acuroe.2012.01.001>.
- [54] A. Heidenreich *et al.*, "EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease," *Actas Urológicas Españolas*, vol. 35, no. 9, pp. 501-514, 2011, doi: <https://doi.org/10.1016/j.acuroe.2011.12.003>.
- [55] W. Stremmel and H. Hauner, "Adipositas und Unterernährung," in *Medizinische Therapie 2007 | 2008*, vol. 3, J. Schölmerich Ed. Berlin Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007, p. 436.
- [56] C. Börgemann *et al.*, "Prostatakarzinom," in *Uroonkologie*, H. Rübber Ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2014, ch. Diagnostik, pp. 513-642.
- [57] T. Schäfer, "Glossar," in *Statistik II: Inferenzstatistik*, T. Schäfer Ed. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften | Springer Fachmedien 2011, pp. 157-161.
- [58] S. S. Shapiro and M. B. Wilk, "An analysis of variance test for normality (complete samples)," *Biometrika*, vol. 52, no. 3/4, pp. 591-611, 1965.
- [59] T. Schäfer, "Testverfahren für nominalskalierte und ordinalskalierte Daten," in *Statistik II: Inferenzstatistik*, T. Schäfer Ed. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften | Springer Fachmedien 2011, pp. 139-154.
- [60] J. Bortz and C. Schuster, *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 2010.
- [61] G. Magistro *et al.*, "Occurrence of symptomatic lymphocele after open and robot-assisted radical prostatectomy," *Central European Journal of Urology*, vol. 74, no. 3, pp. 341-347, 2021, doi: 10.5173/cej.2021.3.150.
- [62] C. Weiß, "Studien zu Diagnostik und Prävention," in *Basiswissen Medizinische Statistik*, vol. 7, C. Weiß Ed.: Springer-Verlag, 2019, ch. 16, pp. 237-249.
- [63] A. Briganti *et al.*, "Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores," *European urology*, vol. 61, no. 3, pp. 480-487, 2012, doi: 10.1016/j.eururo.2011.10.044.
- [64] A. Briganti *et al.*, "Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer," *BJU international*, vol. 98, no. 4, pp. 788-793, 2006, doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06318.x.
- [65] A. Mattei *et al.*, "The Template of the Primary Lymphatic Landing Sites of the Prostate Should Be Revisited: Results of a Multimodality Mapping Study," *European urology*, vol. 53, no. 1, pp. 118-125, 2008, doi: 10.1016/j.eururo.2007.07.035.
- [66] N. Fossati *et al.*, "The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review," *European urology*, vol. 72, no. 1, pp. 84-109, 2017, doi: 10.1016/j.eururo.2016.12.003.

- [67] A. Briganti *et al.*, "Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer," *European urology*, vol. 55, no. 6, pp. 1251-1265, 2009, doi: 10.1016/j.eururo.2009.03.012.
- [68] T. Budiharto *et al.*, "Prospective Evaluation of 11C-Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for the Nodal Staging of Prostate Cancer with a High Risk of Lymph Node Metastases," *European urology*, vol. 60, no. 1, pp. 125-130, 2011, doi: 10.1016/j.eururo.2011.01.015.
- [69] U. Capitanio *et al.*, "How can we predict lymphorrhoea and clinically significant lymphocoeles after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy? Clinical implications," *BJU international*, vol. 107, no. 7, pp. 1095-1101, 2011, doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09580.x.
- [70] W. Y. Khoder *et al.*, "Risk factors for pelvic lymphoceles post-radical prostatectomy," *International Journal of Urology*, vol. 18, no. 9, pp. 638-643, 2011, doi: 10.1111/j.1442-2042.2011.02797.x.
- [71] A. Naselli, R. Andreatta, C. Introini, V. Fontana, and P. Puppo, "Predictors of Symptomatic Lymphocele After Lymph Node Excision and Radical Prostatectomy," *Urology*, vol. 75, no. 3, pp. 630-635, 2010, doi: 10.1016/j.urology.2009.03.011.
- [72] M. A. Orvieto, R. F. Coelho, S. Chauhan, K. J. Palmer, B. Rocco, and V. R. Patel, "Incidence of lymphoceles after robot-assisted pelvic lymph node dissection," *BJU international*, vol. 108, no. 7, pp. 1185-1190, 2011, doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10094.x.
- [73] J. Mundhenk *et al.*, "Influence of Body Mass Index, Surgical Approach and Lymphadenectomy on the Development of Symptomatic Lymphoceles after Radical Prostatectomy," *Urologia Internationalis*, vol. 90, no. 3, pp. 270-276, 2013, doi: 10.1159/000347043.
- [74] W. J. Catalona, D. Kadmon, and D. B. Crane, "Effect of mini-dose heparin on lymphocele formation following extraperitoneal pelvic lymphadenectomy," *The Journal of urology*, vol. 123, no. 6, pp. 890-892, 1980, doi: 10.1016/s0022-5347(17)56180-7.
- [75] R. Tomic, T. Granfors, J.-G. Sjödin, and L. Öhberg, "Lymph leakage after staging pelvic lymphadenectomy for prostatic carcinoma with and without heparin prophylaxis," *Scandinavian journal of urology and nephrology*, vol. 28, no. 3, pp. 273-275, 1994, doi: <https://doi.org/10.3109/00365599409181277>.
- [76] J. Schmitges *et al.*, "Influence of low-molecular-weight heparin dosage on red blood cell transfusion, lymphocele rate and drainage duration after open radical prostatectomy," *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, vol. 38, no. 11, pp. 1082-1088, 2012, doi: 10.1016/j.ejso.2012.08.002.
- [77] D. Horovitz, X. Lu, C. Feng, E. M. Messing, and J. V. Joseph, "Rate of Symptomatic Lymphocele Formation after Extraperitoneal vs Transperitoneal Robot Assisted Radical Prostatectomy and Bilateral Pelvic Lymphadenectomy," *Journal of endourology*, vol. 31, no. 10, pp. 1037-1043, 2017, doi: 10.1089/end.2017.0153.
- [78] C. Thomas *et al.*, "Development of symptomatic lymphoceles after radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection is independent of surgical approach: a single-center analysis," *International urology and nephrology*, vol. 51, no. 4, pp. 633-640, 2019, doi: 10.1007/s11255-019-02103-7.

- [79] P. Grande *et al.*, "Prospective Randomized Trial Comparing Titanium Clips to Bipolar Coagulation in Sealing Lymphatic Vessels During Pelvic Lymph Node Dissection at the Time of Robot-assisted Radical Prostatectomy," *European urology*, vol. 71, no. 2, pp. 155-158, 2017, doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.006.
- [80] J. W. Davis, J. B. Shah, and M. Achim, "Robot-assisted extended pelvic lymph node dissection (PLND) at the time of radical prostatectomy (RP): a video-based illustration of technique, results, and unmet patient selection needs," *BJU international*, vol. 108, no. 6b, pp. 993-998, 2011, doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10454.x.
- [81] C. Lebeis, D. Canes, A. Sorcini, and A. Moinzadeh, "Novel Technique Prevents Lymphoceles After Transperitoneal Robotic-assisted Pelvic Lymph Node Dissection: Peritoneal Flap Interposition," *Urology*, vol. 85, no. 6, pp. 1505-1509, 2015, doi: 10.1016/j.urology.2015.02.034.
- [82] A. Simonato, V. Varca, M. Esposito, F. Venzano, and G. Carmignani, "The Use of a Surgical Patch in the Prevention of Lymphoceles After Extraperitoneal Pelvic Lymphadenectomy for Prostate Cancer: A Randomized Prospective Pilot Study," *The Journal of urology*, vol. 182, no. 5, pp. 2285-2290, 2009, doi: 10.1016/j.juro.2009.07.033.
- [83] M. Waldert, M. Remzi, T. Klatte, and H. C. Klingler, "FloSeal reduces the incidence of lymphoceles after lymphadenectomies in laparoscopic and robot-assisted extraperitoneal radical prostatectomy," *Journal of endourology*, vol. 25, no. 6, pp. 969-973, 2011, doi: 10.1089/end.2010.0635.
- [84] D. R. Gilbert, J. Angell, and R. Abaza, "Evaluation of Absorbable Hemostatic Powder for Prevention of Lymphoceles Following Robotic Prostatectomy with Lymphadenectomy," *Urology*, vol. 98, pp. 75-80, 2016, doi: 10.1016/j.urology.2016.06.071.
- [85] M. A. Liss, K. Palazzi, S. P. Stroup, R. Jabaji, O. A. Raheem, and C. J. Kane, "Outcomes and complications of pelvic lymph node dissection during robotic-assisted radical prostatectomy," *World Journal of Urology*, vol. 31, no. 3, pp. 481-488, 2013, doi: 10.1007/s00345-013-1056-9.
- [86] M. A. Liss, D. Skarecky, B. Morales, K. Osann, L. Eichel, and T. E. Ahlering, "Preventing perioperative complications of robotic-assisted radical prostatectomy," *Urology*, vol. 81, no. 2, pp. 319-323, 2013.
- [87] C. Weiß, "Risikostudien," in *Basiswissen Medizinische Statistik*, vol. 7, C. Weiß Ed.: Springer-Verlag, 2019, pp. 221-235.

Danksagung

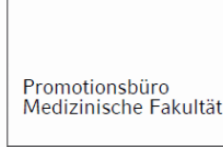
An dieser Stelle möchte ich allen Menschen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben, einen großen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Giuseppe Magistro, für seine Bereitschaft und Unterstützung bei der Betreuung der Arbeit.

Ebenfalls möchte ich den Mitarbeitern aus der urologischen Klinik für die freundliche Hilfsbereitschaft im Rahmen der Datenerhebung und Datenauswertung danken.

Meinen Eltern und meiner Familie danke ich für ihre Geduld, ihren Zuspruch und emotionalen Rückhalt während des Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation.

Affidavit

				
Eidesstattliche Versicherung				

Le, Doan Tuong-Linh

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

Evaluation des perioperativen Managements von Patienten nach radikaler Prostatektomie

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

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

München, 08.10.2025

Doan Tuong-Linh Le

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin