

Aus der
Urologischen Klinik des Klinikums Augsburg
Direktor: Prof. Dr. R. Harzmann

**Sentinellymphknotendiagnostik beim lokoregionären
Prostatakarzinom**

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

vorgelegt von

Marc Klaus Eberhard Trefz

aus Bayreuth

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Harzmann

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. M. Siebels
Prof. Dr. A. Schilling

Mitbetreuung durch den
Promovierten Mitarbeiter: PD. Dr. med. D. Weckermann

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 19.07.2007

Meiner Mutter

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Konzept der Sentinellymphknoten	6
1.2	Epidemiologie des Prostatakarzinoms	7
1.3	Lymphknotenstatus	8
1.4	Evaluation des Lymphknotenstatus.....	9
1.5	Lymphadenektomie	10
1.6	Klinische Konsequenzen	12
1.7	Fragestellung	13
2	Material und Methodik.....	14
2.1	Patientenkollektiv	14
2.2	Intraprostatische Tracerinjektion.....	15
2.3	Lymphabflußszintigraphie	16
2.4	Intraoperative SLN – Detektion	17
2.5	Histopathologische Aufbereitung.....	18
2.6	SLN	19
2.7	Non–SLN (NSLN)	20
2.8	Statistik.....	21
3	Ergebnisse	22
3.1	Gesamtkollektiv	22
3.2	Altersverteilung.....	22
3.3	Ausgeschlossene Patienten.....	23
3.4	Präoperative Parameter	23
3.5	PSA-Wert	24
3.6	Klinisches Tumorstadium (cTNM)	25
3.7	Bioptischer Gleason-Score.....	25
3.8	Postoperative Parameter	26
3.9	Pathohistologisches Tumorstadium (pTNM).....	27
3.10	Pathohistologischer Gleason-Score (Prostatektomiepräparat)	29
3.11	Positiver Schnitttrand	32
3.12	Lymphknotenstatus	34

Inhaltsverzeichnis

3.13	Verteilung der positiven LK (SLN / Non-SLN).....	35
3.14	Häufigkeit lymphknotenpositiver Patienten (pN+) in Abhängigkeit von präoperativen Parametern.....	36
3.15	Das „low risk Prostatakarzinom“	41
3.16	Metastasierungsregionen.....	42
4	Diskussion	48
5	Zusammenfassung.....	58
6	Literaturverzeichnis.....	60
7	Abbildungsverzeichnis	72
8	Verzeichnis der Abkürzungen.....	74
9	Danksagung.....	75
10	Lebenslauf.....	77

Einleitung

1 Einleitung

Bösartige Erkrankungen spielen nicht zuletzt wegen der zunehmenden Lebenserwartung eine immer größere Rolle. Dies zeigt sich auch an der Zahl der an einem Malignom verstorbenen Patienten. Bei fast einem Viertel (24,5%) aller 2003 in der Bundesrepublik Deutschland verstorbenen Menschen wurde als Todesursache eine maligne Erkrankung angegeben [Statistisches Bundesamt – Todesursachenstatistik, 2003]. Frühzeitige Diagnostik sowie adäquate und rechtzeitige Behandlung sind daher besonders wichtig. Durch neue diagnostische Verfahren werden Tumorerkrankungen heute in den meisten Fällen in einem frühen, organbegrenzten (lokoregionären) Stadium erkannt. Die Therapie (radikale Entfernung mit oder ohne Bestrahlung oder Chemotherapie) basiert auf dem Verständnis der regionalen Tumorausbreitung und Metastasierung [Hermanek, 2000]. Hermanek konnte zeigen, dass Malignome lange Zeit auf das Ursprungsorgan begrenzt bleiben. Erst später breiten sich die Tumoren in der Regel in die regionalen Lymphknoten und danach in andere Organe aus (Generalisierung). Hermanek sieht keine Einschränkung dieser Metastasierungsphasen in der schon seit langem bekannten Dissemination von isolierten Tumorzellen in das Lymph – und Blutsystem. Nach seiner Ansicht gehen über 99% dieser Zellen zugrunde.

Betrachtet man die Lymphabflussgebiete, dann zeigt sich in den meisten Fällen eine regelhafte Metastasierung. Dabei treten zuerst Metastasen in den den Primärtumor drainierenden Lymphknoten auf. Diese erste(n) Lymphknotenstation(en) wird (werden) als Schildwächterlymphknoten (Sentinellymphknoten, SLN) bezeichnet. Die weitere Ausbreitung erfolgt dann von dem (den) Schildwächterlymphknoten auf weiter entfernt gelegene Lymphknotenstationen. Nach dem SLN-Konzept beginnt die Metastasierung in andere Lymphknoten erst, wenn der (die)Wächterlymphknoten tumorinfiltriert ist (sind). (Ein) tumorfreie(r) Wächterlymphknoten bedeuten(et) demnach ein Fehlen von Lymphknotenmetastasen. Untersuchungen des (der) Wächterlymphknoten(s) lassen somit Rückschlüsse auf den Metastasierungsgrad des gesamten Lymphsystems zu.

Einleitung

Eine Besonderheit stellen so genannte Skip-Metastasen dar. Sie überspringen die primären Lymphknotenstationen und treten zuerst in entfernteren, nachgeschalteten Lymphknoten auf [Hermanek, 2000]. Skip-Metastasen sind äußerst selten, weswegen dieses Phänomen die Aussagekraft der Sentinellymphknotendiagnostik nicht einschränkt.

In den letzten Jahren hat sich die Sentinellymphadenektomie (SLNE) als vielversprechendes Verfahren zur Diagnostik und Behandlung operativ therapierbarer onkologischer Erkrankungen erwiesen [Heidenreich et al., 2001].

1.1 Konzept der Sentinellymphknoten

In den 50er Jahren wurden erstmals Darstellungen des Lymphabflusses von Tumoren durchgeführt [Borgstein und Meijer, 1998]. Zeidmann und Buss injizierten gefärbte Tumorzellen in Lymphbahnen und beobachteten deren Ausbreitung [Zeidmann und Buss, 1954]. Anfang der 90er Jahre wurde dieses Konzept erstmals beim malignen Melanom klinisch angewandt. Morton et al. nutzten die intraoperative Darstellung der Lymphbahnen zur selektiven Lymphadenektomie bei frühen Stadien des malignen Melanoms [Morton et al., 1990; Morton et al., 1992]. Durch intraoperative Farbstoffinjektionen (Patentblau) gelang die Lokalisation von Sentinellymphknoten. Allerdings verblieb der Farbstoff nicht im Wächterlymphknoten, sondern floss in nachgeschaltete Lymphknoten ab. Dies führte zur Verwendung radioaktiv markierter Kolloide, welche durch Makrophagen zum größten Teil in den Wächterlymphknoten phagozytiert werden und daher dort bleiben [Ivancevic und Munz, 2001]. Durch szintigraphische Aufnahmen werden der Lymphabfluss und die Lokalisation der Wächterlymphknoten dargestellt. Der intraoperative Einsatz von Gammasonden verbesserte die intraoperative SLN-Detektion [Alex und Krag, 1993; Bachter et al., 1999; Pijpers et al., 1997]. Dies führte zur weiteren Verbreitung des SLN-Konzepts beim malignen Melanom. Heute ist die Sentinellymphadenektomie bei dieser Erkrankung ein etabliertes Stagingverfahren [Cochran et al., 2000; Gipponi, 2005; Heidenreich et al., 2001].

Mitte der 90er Jahre wurde das Konzept der Sentinellymphadenektomie (SLNE) vom malignen Melanom auf das Mammakarzinom übertragen. 1993 zeigte Krag, dass eine Gammasondengesteuerte Detektion und selektive Resektion von Sentinellymphknoten auch

Einleitung

beim Mammakarzinom gelingt. Der histologische Status der axillären Lymphknoten wurde anhand des Sentinellymphknotens bestimmt [Krag et al., 1993]. Albertini kam zu ähnlichen Ergebnissen [Albertini et al., 1996]. Seine und andere Untersuchungen zeigten, dass die Sentinellymphadenektomie nicht nur zu einer Staging-Verbesserung, sondern auch zu einer Senkung der Morbidität der axillären Lymphadenektomie führt [Buchels et al., 1997]. Das SLN-Verfahren trug dazu bei, dass Patientinnen ohne axilläre Lymphknotenmetastasen eine komplette Lymphadenektomie erspart werden konnte. Die Morbidität wurde dadurch wesentlich gesenkt [Reintgen et al., 1997]. Heute wird die Sentinellymphknotendiagnostik beim Mammakarzinom in vielen Kliniken als Standardverfahren angewandt [Buchels et al., 1999; Veronesi et al., 1997].

Ob die SLN-Methode auch auf andere lymphatisch metastasierende Tumorentitäten wie das Bronchialkarzinom [Liptay, 2005; Rzyman et al., 2006], Kolonkarzinom [Codignola et al., 2005; Pasquini et al., 2005; Pocard et al., 2006; Sticca, 2006], Magenkarzinom [Aikou et al., 2006; Mochiki et al., 2006; Rabin et al., 2006] und Schilddrüsenkarzinom [Pelizzo et al., 2006; Rubello et al., 2006] übertragen werden kann, wird derzeit geprüft [Chen et al., 2006].

Ausgehend von den Erfahrungen beim Melanom und Mammakarzinom wurde – einer Anregung und einem Konzept von R. Harzmann folgend - 1998 in Augsburg damit begonnen, dass Wächterlymphknotenkonzept auf das Prostatakarzinom zu übertragen [Wawroschek et al., 1999].

1.2 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

In Deutschland werden jährlich etwa 48.650 Prostatakarzinome neu diagnostiziert. Mit 22,3% ist dieses Malignom der häufigste bösartige Tumor des Mannes. Es liegt damit vor dem kolorektalen Karzinom und dem Bronchialkarzinom. Statistiken belegen einen kontinuierlichen Anstieg der Neuerkrankungsrate (Inzidenz) auch in der Bundesrepublik Deutschland [GEKID, 2006]. Dieser Anstieg wird größtenteils dem zunehmenden Alter der Patienten, der Verbreitung der Früherkennungsuntersuchung und vor allem der besseren Diagnostik zugeschrieben.

Einleitung

Jährlich sterben ca. 11.400 Männer an den Folgen des Prostatakarzinoms. Damit steht dieser Tumor bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen mit 10,4% an dritter Stelle hinter dem Bronchial- und dem kolorektalen Karzinom [GEKID, 2006].

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren und damit 2 Jahre über dem Erkrankungsalter von Krebserkrankungen insgesamt. Die höchste Inzidenz und Mortalität bestehen ab dem 75ten Lebensjahr. Vor dem 60ten Lebensjahr ist diese Tumorerkrankung eher selten, vor dem 45ten Lebensjahr kaum nachweisbar [GEKID, 2006; Ruska et al., 1999].

1.3 Lymphknotenstatus

Beim Prostatakarzinom ist der Lymphknotenstatus von großer Bedeutung. Eine lymphogene Metastasierung gilt als schlechter Prognosefaktor [Cheng et al., 2005; Herman et al., 2000]. Patienten mit multiplen regionalen Lymphknotenmetastasen haben im Vergleich zu Männern ohne Lymphknotenmetastasen ein höheres Risiko, an den Folgen des Tumors zu sterben [Cheng et al., 2001]. Cheng konnte zeigen, dass sich bei Lymphknotenmetastasen das progressionsfreie Intervall und die tumorspezifische Überlebenszeit verkürzen. Patienten, bei denen nur ein Lymphknoten betroffen war, hatten eine günstigere Prognose. Bader et al. haben nachgewiesen, dass bei lymphknotenpositiven Patienten die Länge des progressionsfreien Intervalls mit der Anzahl befallener Lymphknoten korreliert. Je mehr Lymphknoten positiv waren, desto kürzer war das progressionsfreie Intervall [Bader et al., 2003].

Aus dem Lymphknotenstatus ergeben sich therapeutische Konsequenzen. Bei Lymphknotenmetastasen reicht eine lokale Therapie in den meisten Fällen nicht mehr aus. Darüber hinaus richtet sich die Entscheidung für eine kurative oder palliative Therapie auch nach dem Grad der Lymphknotenmetastasierung. Verschiedene Therapieoptionen (Operation, Bestrahlung, Hormontherapie) sind vom Lymphknotenstatus abhängig [Huland, 1998; Meng und Carroll, 2000]. Ein möglichst exakter Lymphknotenstatus ist daher von besonderem Interesse.

Einleitung

1.4 Evaluation des Lymphknotenstatus

Derzeit gibt es mehrere Möglichkeiten, den Lymphknotenstatus zu erfassen. Man unterscheidet nicht-operative von operativen Verfahren. Nicht-operative Verfahren sind radiologische und nuklearmedizinische Methoden. Daneben werden Nomogramme, die auf präklinischen Parametern basieren, eingesetzt.

In der bildgebenden Diagnostik von Lymphknotenmetastasen haben Computertomographie (CT) und Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) eingeschränkte Bedeutung [Parker et al., 1999]. Beide Verfahren sind nicht ausreichend sicher in der Lage, Lymphknotenmetastasen bei fehlender gleichzeitiger Lymphknotenvergrößerung zu detektieren. Da Lymphknotenvergrößerungen jedoch nicht tumorspezifisch sind, sondern auch physiologischerweise vorkommen, liefert die Lymphknotengröße allein keine sichere Aussage hinsichtlich Malignität oder Benignität. Tiguert et al. stellten fest, dass bei Patienten mit klinisch organbegrenztem Prostatakarzinom tumorfreie Lymphknoten in der Regel größer waren als metastatisch befallene [Tiguert et al., 1999]. Borre zeigte, dass die Magnet-Resonanz-Tomographie für das präoperative Staging des klinisch organbegrenzten Prostatakarzinoms ungeeignet ist [Borre et al., 2005]. Grund sind die geringe Sensitivität und Spezifität. Borley bestätigte dies. Bei Hochrisikopatienten konnten CT und MRT Lymphknotenmetastasen mehrheitlich nicht detektieren [Borley et al., 2003]. Daher werden zur Primärdiagnostik des Lymphknotenstatus CT und MRT heute vernünftigerweise nicht mehr eingesetzt. Eine Indikation für die Computertomographie gibt es allenfalls beim high risk Prostatakarzinom, bei dem präoperativ eine fortgeschrittene Erkrankung ausgeschlossen werden sollte.

Eine weitere Möglichkeit, den Lymphknotenstatus präoperativ zu evaluieren, sind Nomogramme. Sie beschreiben ausgehend von klinischen Daten (PSA-Wert, klinisches Tumorstadium, bioptischer Gleason-Score) die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung. Das am häufigsten verwandte Nomogramm ist das von Partin [Partin et al., 1997; Partin et al., 2001]. Mehr als 4000 Patienten wurden in 14 Jahren (1982 – 1996) in 3 unterschiedlichen Institutionen untersucht und behandelt. Basierend auf PSA, klinischem Tumorstadium (cTNM) und bioptischem Gleason-Score wurde das Nomogramm entwickelt. 2001 wurden die Partin-Tabellen aktualisiert, weil aktuell häufiger niedrige

Einleitung

Tumorstadien diagnostiziert werden (Stadiumsshift) [Partin et al., 2001]. Viele Urologen verwenden die Partin-Tabellen, um das pathologische Tumorstadium von Patienten mit klinisch organbegrenztem Prostatakarzinom einzuschätzen und dann über die Therapie sowie die Indikation zur Lymphadenektomie zu entscheiden. Folgt man den Partin-Tabellen, kann bei Patienten mit günstigen Ausgangsparametern (PSA < 10ng/ml, klinisches Tumorstadium \leq T2b, bioptischer Gleason-Score < 7) angeblich auf eine pelvine Lymphadenektomie verzichtet werden. Präoperatives Undergrading und Understaging schränken die Aussagekraft der Partin-Tabellen allerdings ein. Hinzu kommt, dass die Daten zur Lymphknotenmetastasierung auf den Ergebnissen einer eingeschränkten Lymphadenektomie beruhen und daher zu niedrige Metastasierungsraten angegeben werden.

1.5 Lymphadenektomie

Die exaktesten Angaben zum Lymphknotenstatus liefert die pelvine Lymphadenektomie. Unterschiedliche Lymphadenektomietechniken wurden beschrieben. Bei der minimalen Lymphadenektomie werden lediglich die obturatorischen Lymphknoten, bei der modifizierten oder Standard-Lymphadenektomie zusätzlich die Vena iliaca externa-Lymphknoten reseziert. Bei der ausgedehnten (extendierten) Lymphadenektomie erfolgt eine komplette Lymphknotendissektion entlang der Vasa iliaca externa, interna und des Nervus obturatorius. Manche Operateure entfernen zusätzlich Lymphknoten entlang der Vasa iliaca communis und aus dem Präsakral-Bereich.

Die Lymphdrainage der Prostata erfolgt größtenteils entlang der Gefäße des kleinen Beckens (Vasa iliaca externa und interna, Abbildung 1-1). Entlang dieser Gefäße ziehen die Lymphbahnen nach kranial bis zu Ihrer Einmündung in das venöse System. Die Lymphknotenregionen werden nach den begleitenden Gefäßen benannt [Heidenreich et al., 2001]. Eine Ausnahme bildet die Fossa obturatoria, welche das Gebiet, das durch den Nervus obturatorius und die Vena iliaca externa begrenzt wird, bezeichnet.

Einleitung

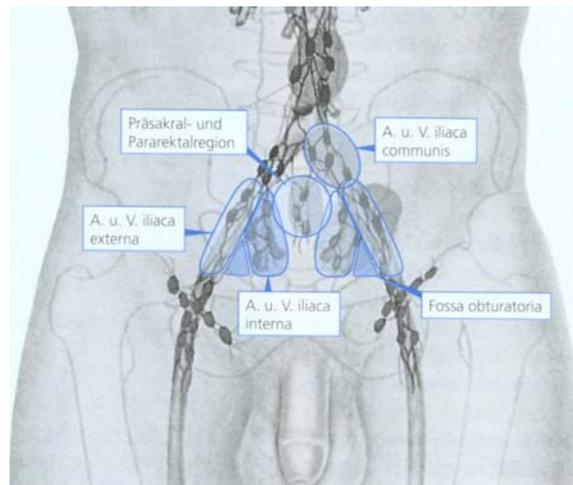


Abbildung 1-1 - Darstellung der Lymphknotenregionen der Prostata

Seit langem ist der Zusammenhang zwischen der Ausdehnung der Lymphknotendisektion und der Anzahl entnommener Lymphknoten bekannt. Je umfangreicher die Lymphadenektomie ist, desto mehr Lymphknoten und - daraus resultierend – mehr Lymphknotenmetastasen werden entfernt. Dies bedeutet, dass die Limitierung der Lymphadenektomie zwangsläufig zu einer Reduktion der Zahl entfernter Lymphknotenmetastasen führt [Golimbu et al., 1979;McDowell et al., 1990;Schuesseler et al., 1993]. Barth zeigte, dass eine Entfernung von 13 und mehr Lymphknoten zu einer Verdoppelung der Zahl lymphknotenpositiver Patienten (pN+) führt [Barth et al., 1999]. Golimbu und Mc Dowell stellten fest, dass Lymphknotenmetastasen auch außerhalb limitierter Dissektionsgebiete liegen [Golimbu et al., 1979;McDowell et al., 1990]. Malmstrom zeigte, dass bei ausgedehnter Resektion mehr als die Hälfte der Lymphknotenmetastasen außerhalb des Standard-Dissektionsgebietes nachweisbar sind [Malmstrom, 2005]. Daraus resultiert, dass einzelne Autoren die ausgedehnte Lymphadenektomie vor radikaler Prostatektomie empfehlen [Schumacher et al., 2005]. Trotzdem hat sich diese Technik nicht als Standardverfahren durchgesetzt. Sie wird auch in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) nicht gefordert. Die DGU empfiehlt stattdessen die Lymphknotendisektion entlang des Nervus obturatorius und der Vasa iliaca interna [Urologe; 1999].

Einleitung

Gegen die ausgedehnte Lymphadenektomie als Routineverfahren sprechen vor allem die hohe Komplikations- und Morbiditätsrate. Stone zeigte, dass die Komplikationen mit der Anzahl entnommener Lymphknoten korrelieren. Wenn durchschnittlich 9 Lymphknoten reseziert werden, resultieren Komplikationen in 2,1% der Fälle. Bei 17,8 Lymphknoten steigt die Komplikationsrate auf 35,9% an [Stone et al., 1997].

In der Literatur variieren die Angaben zu den Therapiefolgeerscheinungen nach ausgedehnter pelviner Lymphadenektomie erheblich. Dabei werden Komplikationsraten von 22% bis 51% genannt [Fahlenkamp et al., 1997; Paul et al., 1983; Schuesseler et al., 1993]. Am häufigsten treten Lymphozelen, Beinvenenthrombosen und - daraus resultierend - thrombembolische Komplikationen auf [Augustin et al., 2003]. Seltene Komplikationen sind Läsionen von Bauchgefäßen und Verletzungen des Nervus obturatorius. Trotz erhöhter Lymphozelenraten sind klinisch schwerwiegende Komplikationen selten [Solberg et al., 2003].

Dennoch wird die Indikation zur pelvinen Lymphadenektomie von vielen Autoren streng gestellt [Augustin et al., 2003; Briganti et al., 2006b]. Gründe sind der hohe operationstechnische Aufwand, Zeit, Kosten, potentielle Nebenwirkungen und die verbesserte präoperative Diagnostik [Meng und Carroll, 2001]. Die European Urological Association (EUA) empfiehlt bei PSA-Werten < 20 ng/ml, einem bioptischen Gleason-Score ≤ 6 und bei klinisch organbegrenztem Befund keine Lymphadenektomie [Bishoff et al., 1995; Meng und Carroll, 2000].

1.6 Klinische Konsequenzen

Demgegenüber sind Vorteile der ausgedehnten Lymphadenektomie der exakte Lymphknotenstatus und die potentielle Prognoseverbesserung. Nachteile sind der Zeitaufwand und die erhöhten Komplikations- und Morbiditätsraten. Einen Ausweg aus diesem Dilemma könnte das Konzept der Sentinellymphknoten sein, dass auf Anregung von R. Harzmann für das Prostatakarzinom 1998 in Augsburg entwickelt worden ist [Wawroschek et al., 1999]. Es berücksichtigt den individuellen Lymphabfluss der Prostata und hilft bei der Lokalisation und Entfernung von Lymphknotenmetastasen, die außerhalb des Standarddissektionsgebietes liegen. Die SLNE reduziert die Ausdehnung des Eingriffs – es

Einleitung

werden nicht die Lymphknoten der gesamten Region, sondern gezielt detektierbare Lymphknoten entfernt und dadurch die Nebenwirkungsrate reduziert. Die geringere Zahl entfernter Lymphknoten bietet zudem die Möglichkeit, diese Lymphknoten aufwendigeren und sensitiveren histopathologischen Untersuchungsverfahren zuzuführen.

1.7 Fragestellung

Die im Folgenden vorgenommene retrospektive Auswertung der Daten von Patienten mit radikaler Prostatektomie und SLNE zeigt die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen beim klinisch lokoregionären Prostatakarzinom und die Korrelation zu Prognosefaktoren (PSA, Tumorstadium, Tumordifferenzierung). Dabei wurde untersucht, ob durch eine Sentinellymphadenektomie die Detektion und Entfernung von Lymphknotenmetastasen verbessert werden können.

Material und Methodik

2 Material und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Untersucht wurden 1055 Patienten mit histologisch gesichertem, klinisch lokoregionären Prostatakarzinom. Bei allen Patienten wurde über eine mediane Unterbauchlaparatomie eine radikale retropubische Prostatektomie (RRP) mit pelviner Sentinellymphadenektomie (SLNE) durchgeführt. Präoperative Tracerinjektion, Lymphabflußszintigraphie und Gammasondengesteuerte intraoperative Sentinellymphknotendetektion erfolgten nach ausführlicher Aufklärung der Patienten, die hierfür Ihr schriftliches Einverständnis erklärt hatten. Die Operationen wurden zwischen Juli 1998 und März 2005 durchgeführt. Alle Patienten wurden präoperativ in typischer Weise untersucht (EKG, Rö-Thorax, Labor, Ultraschall). Bei PSA-Werten über 10 ng/ml wurde zum Ausschluß ossärer Metastasen eine Skelettszintigraphie durchgeführt. Bei PSA-Werten > 20 ng/ml erfolgte zusätzlich eine Computertomographie des Unterbauchs.

Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen vor radikaler Prostatektomie eine transurethrale Resektion der Prostata (TURP) durchgeführt worden war.

Die Patienten waren zwischen 46,5 und 79,1 Jahren alt (medianes Alter 66,1 Jahre, im Mittel 65,5 Jahre). Die Prostatabiopsien wurden größtenteils von niedergelassenen Urologen durchgeführt. Die pathohistologische Aufarbeitung und Begutachtung der Biopsate erfolgte durch niedergelassene Pathologen oder das Pathologische Institut des Klinikums Augsburg. Die Prostatektomiepräparate wurden ausschließlich im Pathologischen Institut des Klinikums (Direktor: Prof. Dr. H. Arnholdt) beurteilt.

Das in Augsburg entwickelte Verfahren der Gammasondengesteuerten Schildwächterlymphknoten - Identifikation beim Prostatakarzinom wurde erstmals von Wawroschek et al. beschrieben [Wawroschek et al., 1999].

Material und Methodik

2.2 Intraprostatische Tracerinjektion

Einen Tag vor der Lymphadenektomie wird radioaktives Nanokolloid unter transrektaler Ultraschallkontrolle in die Prostata injiziert (Abbildung 2-1). Die Aktivitätsmenge des Kolloides beträgt ca. 200 - 300 MBq. Volumenabhängig erfolgen bis zu 4 Applikationen pro Prostataseitenlappen. So werden bei Prostatavolumina bis 30 ml 2 Applikation und bei höheren 3 Applikationen vorgenommen. Im Einzelfall werden bei sehr hohen Volumina > 60 ml 4 Infiltrationen durchgeführt. Das injizierte Gesamtvolumen liegt zwischen 1,4 und 3 ml. Das zeitliche Intervall zwischen Tracerinjektion und Operation variiert zwischen 20 und 24 Stunden im Sinne eines 2 Tages-Protokolls. Als Tracer wird ^{99m}Tc markiertes Nanokolloid (Nanocoll ®; Firma Nycomed Amersham Sorin) verwendet. Die Partikelgröße des Kolloides liegt in 95% < 80 nm. 1% der Partikel sind > 100 nm [Ivancevic und Munz, 2001]. Das Kolloid ist an radioaktives ^{99m}Tc gebunden, dass mit einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden zu ^{99}Tc zerfällt. Anhand der emittierten Gammastrahlung (Photonenenergie 140,5keV) wird die Verteilung des Kolloides registriert. Für die Verwendung dieses Tracers sprechen der rasche Transport und die hohe Aktivität in den Lymphknoten. Dadurch wird eine szintigraphische Darstellung der Sentinellymphknoten möglich. Tierversuche dokumentieren eine zuverlässige Tracerverteilung in den regionären Lymphknoten.

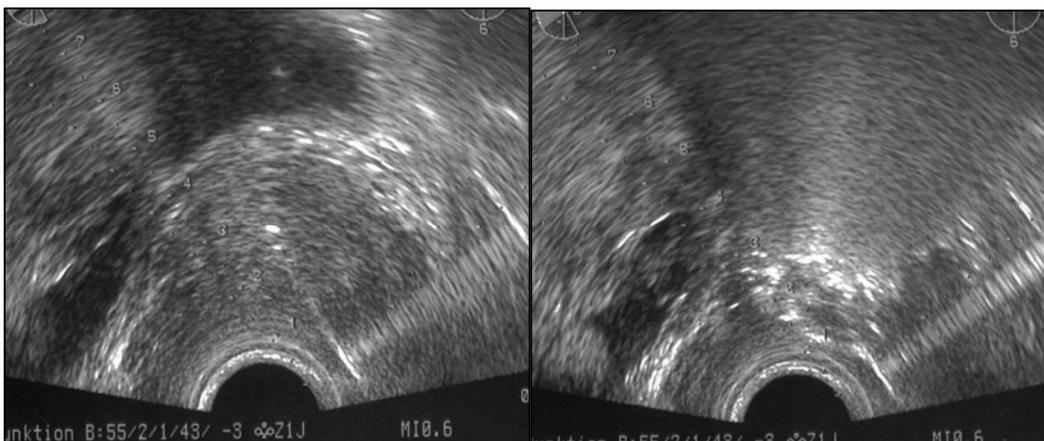


Abbildung 2-1 – Sonographisch kontrollierte Tracerinjektion

Material und Methodik

2.3 Lymphabflußszintigraphie

2 Stunden nach Tracerinjektion werden Szintigramme in anteriorer und posteriorer Projektion (Abbildung 2-2) mit und ohne Prostataabdeckung angefertigt. Die Aufnahmen erfolgen mit Hilfe einer Gammakamera (Sophy DSX, GE Medical Systems). Aufnahmeparameter sind hierbei der „Low-Energy-All-Purpose“ – Kollimator (LEAP) und die Scangeschwindigkeit von 14cm/min bzw. 10 min/Bild.

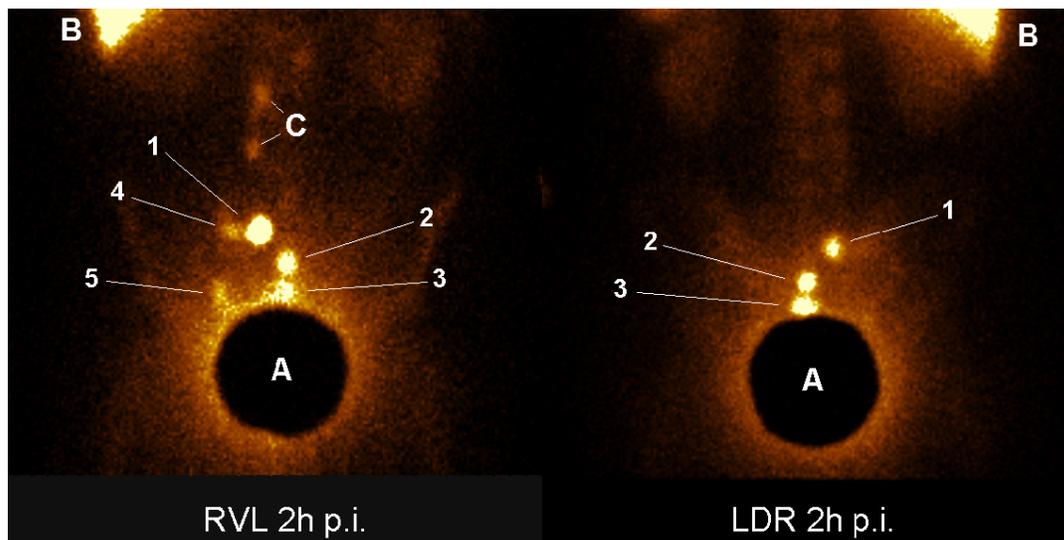


Abbildung 2-2 – Lymphabflußszintigraphie. Ventrale (RVL) und dorsale (LDR) Aufnahme 2 Stunden nach Tracerapplikation (Aufnahmezeit jeweils 10 min). Abschirmung der Prostatastrahlung mittels 2mm dicker Bleischeibe (A). Darstellung der Kolloidanreicherung in der Leber (B), den paracavalen Lymphknoten (C) und den Sentinellymphknoten (1 – 5)

Eine in der Anfangsphase durchgeführte Frühaufnahme nach 15 min wurde nach Auswertung der ersten 50 Patienten nicht mehr angefertigt. Es zeigten sich Überlagerungen der SLN durch in den Urin übertretende Radioaktivität. Außerdem wurden dadurch keine zusätzlichen Informationen gewonnen.

Material und Methodik

2.4 Intraoperative SLN – Detektion

Die während der Operation durchgeführte Messung der Radioaktivität erfolgt mit einer speziellen für $99m^{Tc}$ geeigneten Gammasonde (Abbildung 2-3: C-Trak, Care Wise; Morgan Hill, California, USA).



Abbildung 2-3 - Gammasonde (C-Trak, Care Wise)

Die Gammasonde erfüllt alle Anforderungen hinsichtlich der geforderten Qualitätskriterien (Nachweisempfindlichkeit, Abschirmung, Sensitivität, Selektivität).

In der Anfangsphase wurde intraoperativ eine Wolframplatte zwischen Prostata und Lymphknoten gelegt, um die von der Prostata ausgehende Strahlung zu minimieren und damit eine Beeinflussung der Lymphknotenmessung zu verhindern. Später wurde diese Messtechnik verlassen, da sich durch die abgewinkelte Gammasonde die von der Prostata ausgehende Strahlung weitgehend vermeiden lässt. Zur intraoperativen Identifikation der SLN wird das

Material und Methodik

Becken schematisch nach Radioaktivität abgesucht. Dabei hat sich eine von dorsal nach ventral gerichtete Vorgehensweise bewährt. Alle radioaktiven Lymphknoten, die intraoperativ nicht eindeutig als nachgeschaltete SLN zu identifizieren sind, werden als SLN deklariert.

Bei den ersten 1055 Patienten wurden bei PSA-Werten ≤ 20 ng/ml und bioptischem Gleason-Score ≤ 7 nur die Sentinellymphknoten entfernt. Wenn Nicht-Sentinellymphknoten (Non-SLN) in enger Nachbarschaft zu den SLN lagen und intraoperativ nicht getrennt werden konnten, wurden sie mitentfernt.

Bei high risk Patienten mit PSA-Werten > 20 ng/ml oder bioptischem Gleason-Score > 7 wurde zusätzlich eine ausgedehnte Lymphadenektomie vorgenommen. Dabei wurden zusätzlich zu den Sentinellymphknoten aus der Fossa obturatoria und entlang der Vasa Iliaca externa und interna beidseits reseziert.

2.5 Histopathologische Aufbereitung

Zur Festlegung des regionären Nodalstatus galten als Mindestanforderungen an die Untersuchung aller Lymphknoten bzw. Lymphknotendissektate die makroskopische Identifikation aller Lymphknoten ohne Zuhilfenahme von Hilfsmitteln, die komplette Paraffineinbettung der Lymphknoten und die Anfertigung mindestens eines Schnittes von jedem isolierten Lymphknoten im Bereich des größten Durchmessers. Lymphknoten > 1 cm wurden vor der Paraffineinbettung halbiert oder in mehrere Scheiben lamelliert [Lawrence, 2001]. Die Färbung der Schnitte erfolgte mit Hämatoxylin-Eosin (HE). Als Makrometastasen wurden alle Metastasen > 2 mm, als Mikrometastasen solche von 0,2 – 2mm definiert. Alle Patienten, deren Präparate Makro- oder Mikrometastasen enthielten, wurden als lymphknotenpositiv (pN+) gewertet. Isolierte Tumorzellen oder Tumorzellcluster wurden zwar erfasst, aber nicht als Metastasen gewertet [pN0(i+)]. Zielsetzung der erweiterten konventionellen histopathologischen Aufarbeitung der SLN war zum Einen, durch die Erhöhung der Schnittanzahl alle Makrometastasen sicher zu erfassen, und zum Anderen, auch möglichst viele Mikrometastasen zu detektieren. Durch die abwechselnde Kombination konventioneller H.E.-Färbung mit immunhistologischer Untersuchungstechnik jeder 5. Schnittstufe unter Verwendung eines Panzytokeratinantikörpers (z.B. KL1) zur

Material und Methodik

Markierung aller Zellen epithelialer Herkunft im Lymphknoten (was in der Regel metastasierten Karzinomzellen entspricht), kann eine konventionell nachgewiesene Metastase zusätzlich bestätigt werden. Darüber hinaus lassen sich fragliche oder schwer erkennbare Metastasen sichern bzw. ausschließen. Generell wird aber die Metastasendetektion am Mikroskop aufgrund der stärkeren Kontrastierung der Tumorzellen bei Immunfärbung gegenüber der H.E.-Färbung wesentlich erleichtert und beschleunigt, zumal Tumorzellen und Metastasen bereits in der Übersichtsvergrößerung leicht erkennbar sind.

2.6 SLN

Ziel der histopathologischen Aufarbeitung der SLN war die Detektion aller Makrometastasen (> 2mm) und Mikrometastasen (0,2 - 2mm) sowie einzelner Tumorzellen oder Tumorzellcluster. Dazu wurden alle SLN mit einer modifizierten Stufen- und Serienschchnitttechnik sowie einem immunhistologischen Verfahren untersucht. Jeder SLN wurde nach 1-tägiger Fixierung in gepuffertem 4%-igem Formalin in parallele Scheiben bei maximaler Schichtdicke von 2 mm geschnitten. Nach Einbettung aller Lymphknotenscheiben in - in der Regel - einem einzigen Paraffinblock wurden von jeder Scheibe 5 Paraffinschnitte im Abstand von ca. 50 µm angefertigt. 4 Schnitte wurden mit HE und ein Schnitt immunhistologisch mit einem geeigneten Breitspektrum-Zytokeratinantikörper (z.B. KL1) untersucht (Abbildung 2-4).

Material und Methodik

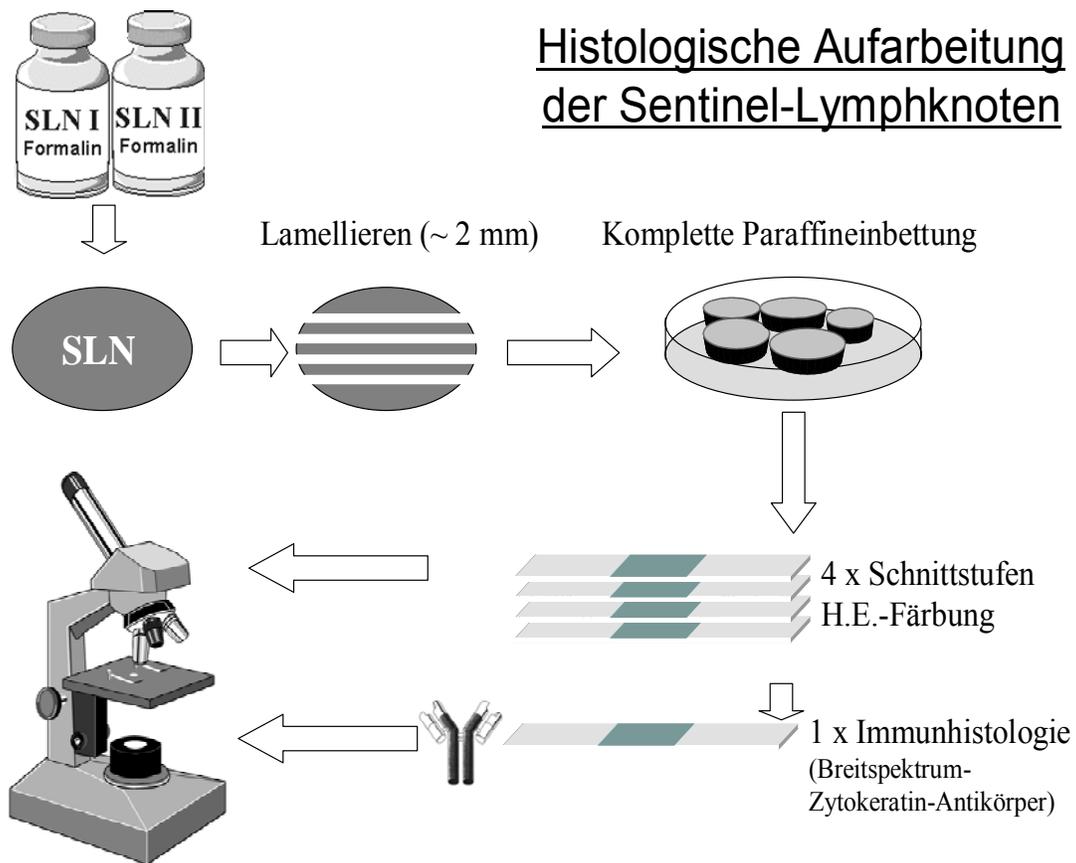


Abbildung 2-4 – Histopathologische Aufarbeitung der Sentinellymphknoten (Augsburger Schema)
(Quelle: Th. Wagner, Pathologie Klinikum Augsburg, persönliche Mitteilung)

2.7 Non-SLN (NSLN)

Non-SLN bis zu einer Größe von 1 cm wurden komplett eingebettet. Größere Lymphknoten wurden halbiert oder mehrfach lamelliert, so dass von jedem Non-SLN mindestens 1 bis 2 Schnitte mit HE gefärbt und untersucht werden konnten.

Material und Methodik

2.8 Statistik

Die statistischen Auswertungen wurden durch den Statistiker des Klinikum Augsburg (K. Haude) durchgeführt. Um bei allen Untersuchungen eine statistische Signifikanz feststellen zu können, wurde der Fisher's Exact-Test verwendet. Unterschiede wurden als signifikant angenommen, wenn der ermittelte Testwert unter 5% lag (Signifikanzniveau 0,05). Für alle untersuchten Variablenpaare galt, dass das Messniveau wenigstens einer Variablen nominal war (pSLN-Status, pNon-SLN-Status, Lymphknotenstatus), wobei die Unabhängigkeit der jeweils untersuchten Variablenpaare vorausgesetzt wurde. Für den Test von klinischem Stadium und pSLN+-Status (cTNM – pSLN+) und klinischem Stadium und pNon-SLN+-Status (cTNM – pNon-SLN+) wurde das korrigierte Chi-Quadrat nach Yates angewandt, da jede der beiden Variablen zweiwertig war und alle Ausprägungen eine erwartete Häufigkeit von 5% oder mehr hatten. Für den Test von [PSA-Gruppen - pSLN+-Status / PSA-Gruppen – pNon-SLN+-Status / Gleason-Score-Gruppen (Biopsat) - pSLN+-Status / Gleason-Score-Gruppen (Biopsat) – pNon-SLN+-Status / Gleason-Score-Gruppen (Prostatektomiepräparat) - pSLN+-Status / Gleason-Score-Gruppen (Prostatektomiepräparat) – pNon-SLN+-Status / Pathologisches Stadium - pSLN+-Status / Pathologisches Stadium – pNon-SLN+-Status] wurde das Pearson-Chi-Quadrat (χ^2 – Test nach Pearson) errechnet, da die Ausprägung mindestens einer Variablen wenigstens dreiwertig war. Die Berechnung aller Daten erfolgte mit dem statistischen Programm SPSS 13.0 (Chicago, Illinois)

Ergebnisse

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv

Die Ergebnisse der 1055 Männer, bei denen eine radikale retropubische Prostatektomie und Sentinellymphadenektomie durchgeführt worden waren, wurden retrospektiv ausgewertet. Alle hatten ein histologisch gesichertes, klinisch lokal begrenztes Prostatakarzinom. Die Operationen erfolgten im Zeitraum von Juli 1998 bis März 2005. Bei jedem Eingriff wurde eine Gammasondengesteuerte Sentinellymphadenektomie (SLNE) durchgeführt.

Die Tumorklassifikation erfolgte nach dem TNM-System (TNM – Klassifikation der UICC) in der Version von 2002. Prä- und postoperative Parameter wurden erhoben und retrospektiv ausgewertet.

3.2 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 65,5 Jahren. Der jüngste Patient war 46,5 Jahre alt (OP 09/04), der älteste 79,1 Jahre (OP 10/02). Das mediane Alter lag bei 66,1 Jahren. Die Patienten wurden in 34 Altersgruppen unterteilt, wobei jede Altersgruppe einem vollen Lebensjahr entspricht (46 bis 79 Jahre). Die meisten Patienten (n = 77) waren 66 Jahre alt, die wenigsten (n = 1) 46 bzw. 79 (Abbildung 3-1).

Ergebnisse

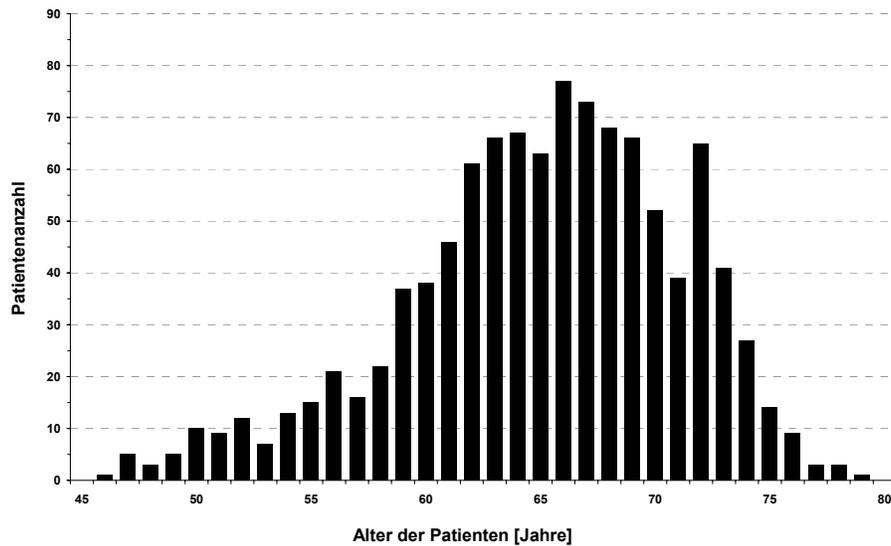


Abbildung 3-1 - Altersverteilung der Patienten

3.3 Ausgeschlossene Patienten

30 Patienten wurden ausgeschlossen. Bei Ihnen wurde vor der radikalen Prostatektomie eine transurethrale Resektion der Prostata (TURP) durchgeführt. Der Zeitraum zwischen TURP und radikaler Prostatektomie variierte zwischen 6 und 254 Wochen (4,9 Jahre). Bei 6 der 30 Patienten (20%) waren keine Sentinellymphknoten (SLN) nachweisbar.

3.4 Präoperative Parameter

Bei allen Patienten wurden vor der Operation Parameter zur Risikoeinschätzung des Prostatakarzinoms bestimmt. Dabei wurden PSA-Wert, klinisches Tumorstadium (cTNM) und bioptischer Gleason-Score ermittelt. Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Verteilung der einzelnen Parameter im Gesamtkollektiv (Abbildung 3-2 bis Abbildung 3-4).

Ergebnisse

3.5 PSA-Wert

Bei allen Patienten wurde der PSA-Wert ermittelt. Das Gesamtkollektiv wurde in 4 PSA-Gruppen unterteilt. Abbildung 3-2 zeigt die quantitative Verteilung der Patienten.

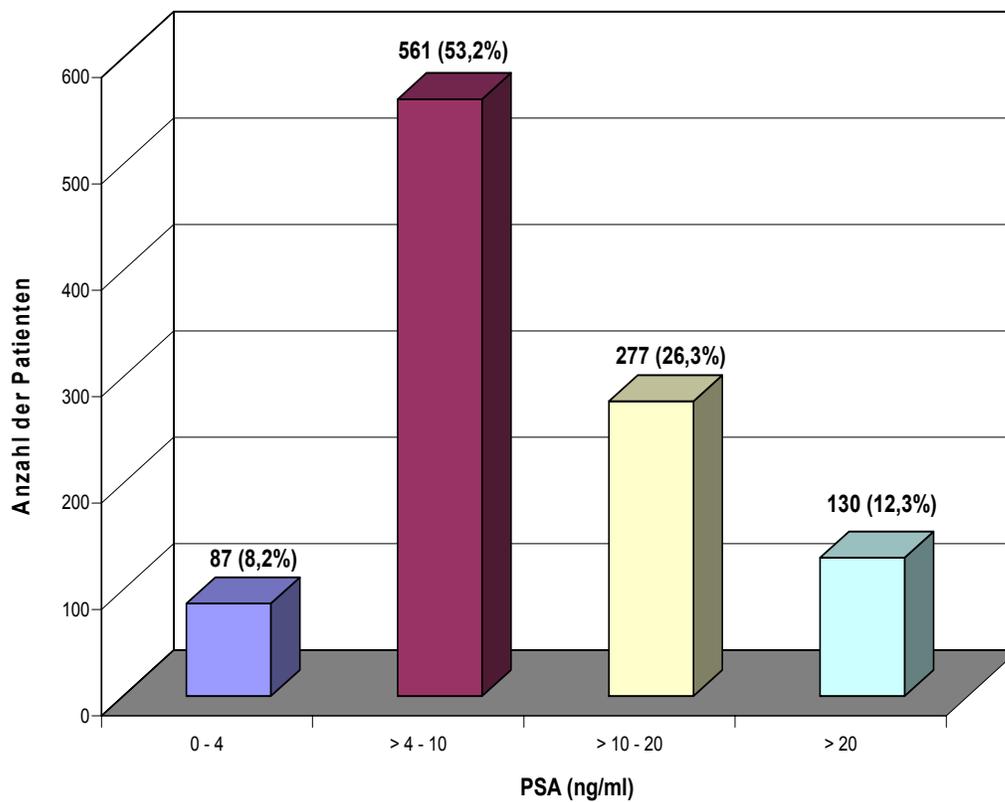


Abbildung 3-2 - Verteilung der Patienten auf 4 PSA-Gruppen

Ergebnisse

3.6 Klinisches Tumorstadium (cTNM)

Vor jeder Operation wurde das klinische Tumorstadium (cTNM) ermittelt. Dies erfolgte durch den zuweisenden Urologen und/oder einen Mitarbeiter der Urologischen Klinik Augsburg. Da der Tastbefund als Grundlage des klinischen Tumorstadiums subjektiv und daher äußerst variabel ist, wurde in dieser Auswertung zusätzlich die Lokalisation positiver Stanzbiopsate berücksichtigt. 560 Patienten (53,1%) hatten ein klinisches Stadium \leq cT2b, 495 Patienten (46,9 %) ein Stadium \geq cT2c (Abbildung 3-3).

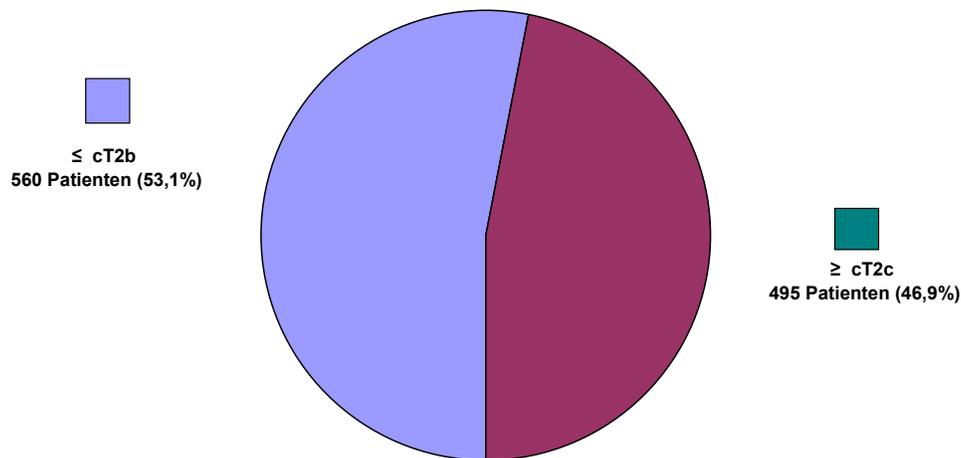


Abbildung 3-3 - Klinisches Tumorstadium (cTNM) des Gesamtkollektives

3.7 Bioptischer Gleason-Score

Der bioptische Gleason-Score (GS), der von niedergelassenen oder klinikinternen Pathologen aus den Prostatabiopsaten ermittelt wurde, wurde in 4 Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe beinhaltete Patienten mit einem bioptischen Gleason-Score 2 – 4, die zweite solche mit

Ergebnisse

GS 5 und 6, die dritte Gruppe die mit GS 7 und die vierte Gruppe Männer mit GS 8 – 10. Abbildung 3-4 zeigt die Verteilung der Gleason-Score – Gruppen.

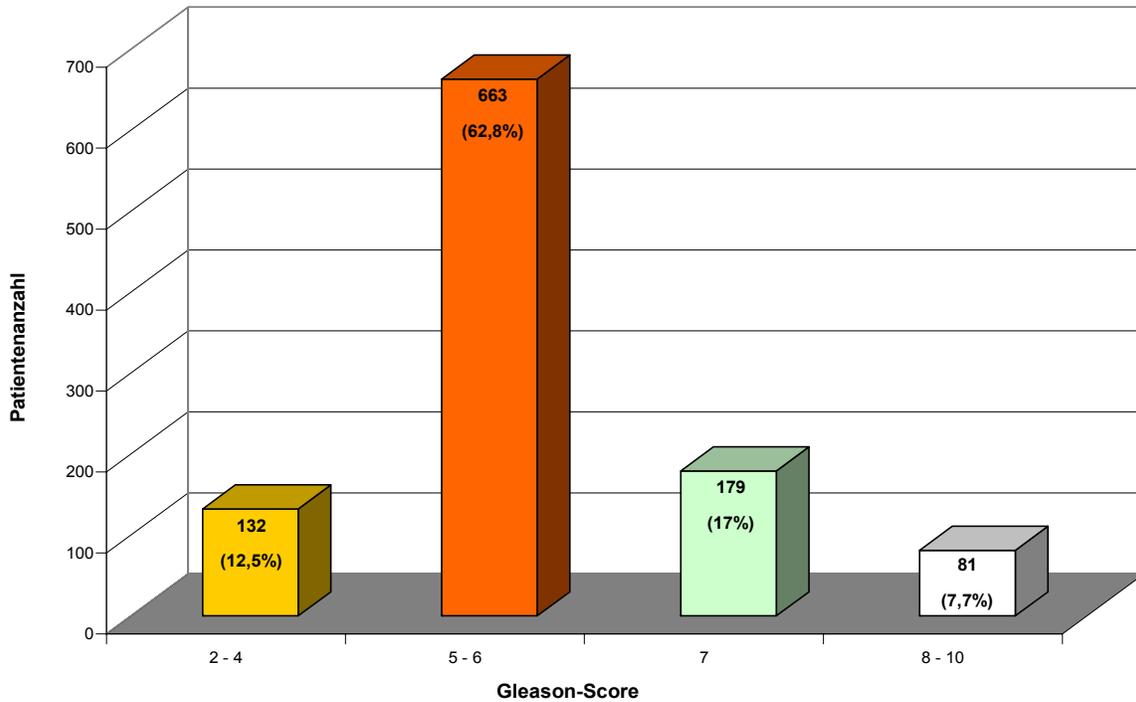


Abbildung 3-4 – Patientenkollektiv und bioptischer Gleason-Score

3.8 Postoperative Parameter

Die Prostatektomiepräparate aller Patienten wurden pathohistologisch aufgearbeitet und dementsprechend das postoperative Tumorstadium (pTNM) und der postoperative Gleason-Score ermittelt. Zusätzlich wurden die apikalen, basalen und lateralen Schnittränder

Ergebnisse

kontrolliert. Ein positiver Schnittrand (histologisch nachweisbarer Resektionsrand) wurde als R1, ein negativer Schnittrand als R0 bezeichnet. Die postoperativen Ergebnisse wurden den präoperativen gegenübergestellt.

3.9 Pathohistologisches Tumorstadium (pTNM)

Postoperativ wurde das pTNM-Stadium jedes Patienten ermittelt. Die Tumorstadien reichten von pT2a bis pT4. Aufgrund einer Änderung der internationalen Tumorklassifikation 2002 wurde die Version von 1997 ergänzt. Die neue Klassifikation von 2002 sieht drei pT2 Stadien vor: pT2a (<50% eines Lappens betroffen), pT2b ($\geq 50\%$ eines Lappens betroffen) und pT2c (beide Lappen betroffen). Abbildung 3-5 zeigt die Patientenverteilung auf die unterschiedlichen Tumorstadien.

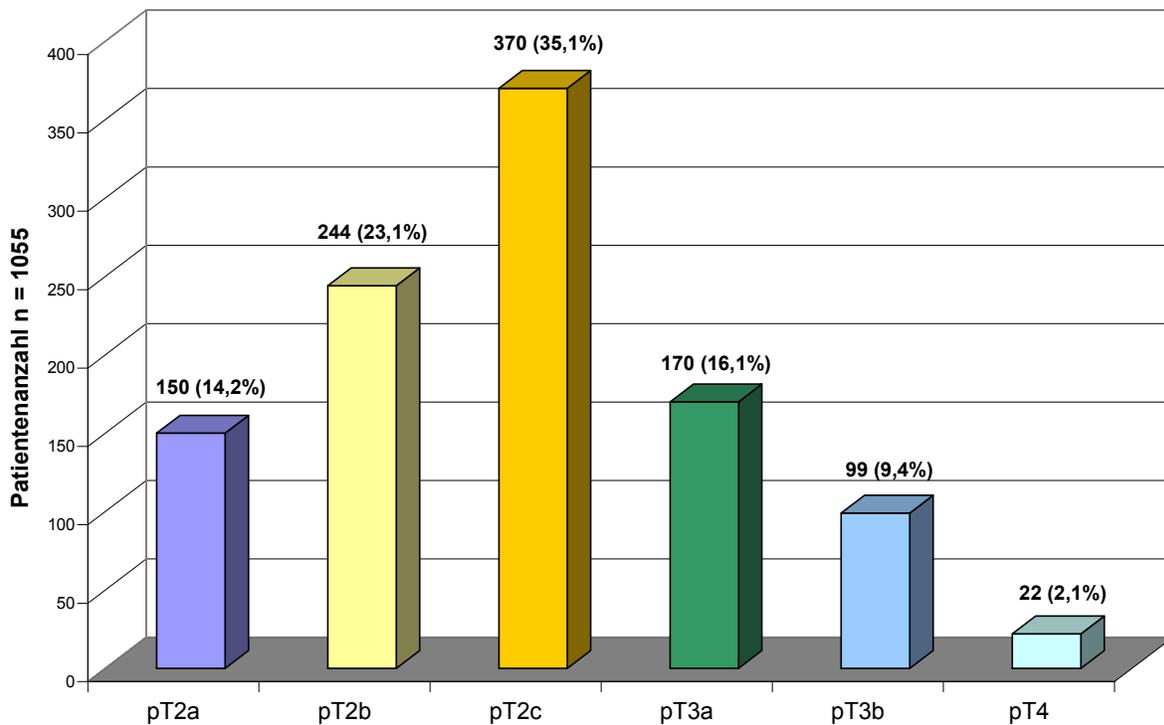


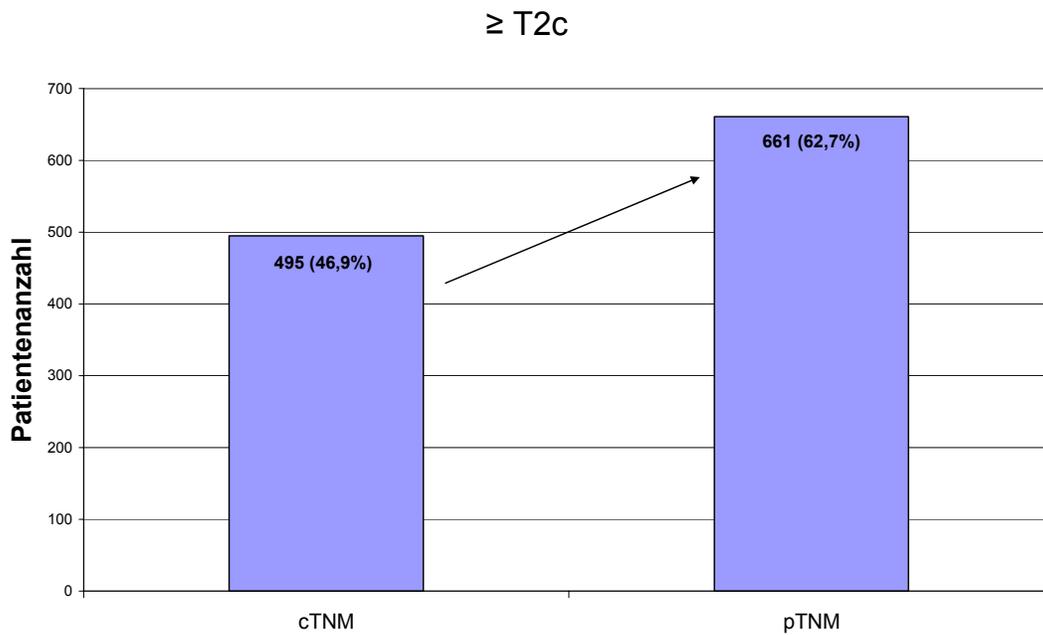
Abbildung 3-5 - Patientenverteilung anhand der pathologischen Tumorstadien

Ergebnisse

Beim Vergleich von prä- und postoperativem Tumorstadium fällt auf, dass das postoperativ bestimmte Tumorstadium in den meisten Fällen höher ist, als präoperativ angenommen wurde (Upstaging). 560 Männer hatten ein präoperatives Tumorstadium (cTNM) \leq cT2b, 495 Patienten ein Stadium \geq cT2c. Postoperativ wiesen nur 394 Patienten ein pathohistologisches Stadium \leq pT2b auf. 166 Patienten hatten postoperativ (661 Patienten mit \geq pT2c) ein höheres Tumorstadium (Abbildung 3-6 a und b).



Ergebnisse



b)

Abbildung 3-6 - Vergleich cTNM mit pTNM (a und b)

3.10 Pathohistologischer Gleason-Score (Prostatektomiepräparat)

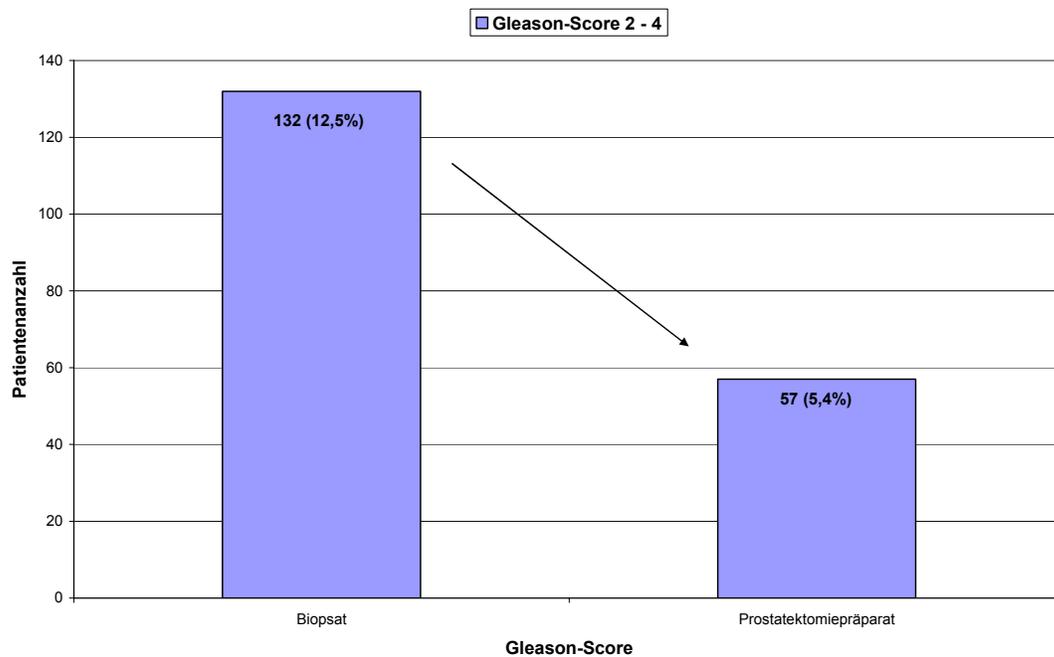
Aus den postoperativen Parametern wurden ebenfalls 4 Gleason-Score-Gruppen gebildet (Gleason-Score 2 – 4; 5 und 6; 7; 8 – 10). Dabei zeigte sich, dass viele Patienten postoperativ einen höheren Gleason-Score hatten als präoperativ (Upgrading). 132 Männer (12,5%) hatten einen bioptischen Gleason-Score 2 – 4. Die Zahl der Patienten mit diesem Gleason-Score reduzierte sich nach Untersuchung der Prostatektomiepräparate auf 57 Patienten (5,4%) (Abbildung 3-7 a). 663 Männer (62,8%) hatten einen bioptischen Gleason-Score 5 oder 6. Die Zahl der Patienten mit diesem Score sank postoperativ auf 570 Patienten (54,0%) (Abbildung 3-7 b). 179 Männer (17%) hatten einen bioptischen Gleason-Score 7. 328 Männer (31,1%)

Ergebnisse

hatten im Prostatektomiepräparat einen Gleason-Score 7 (Abbildung 3-7 c).

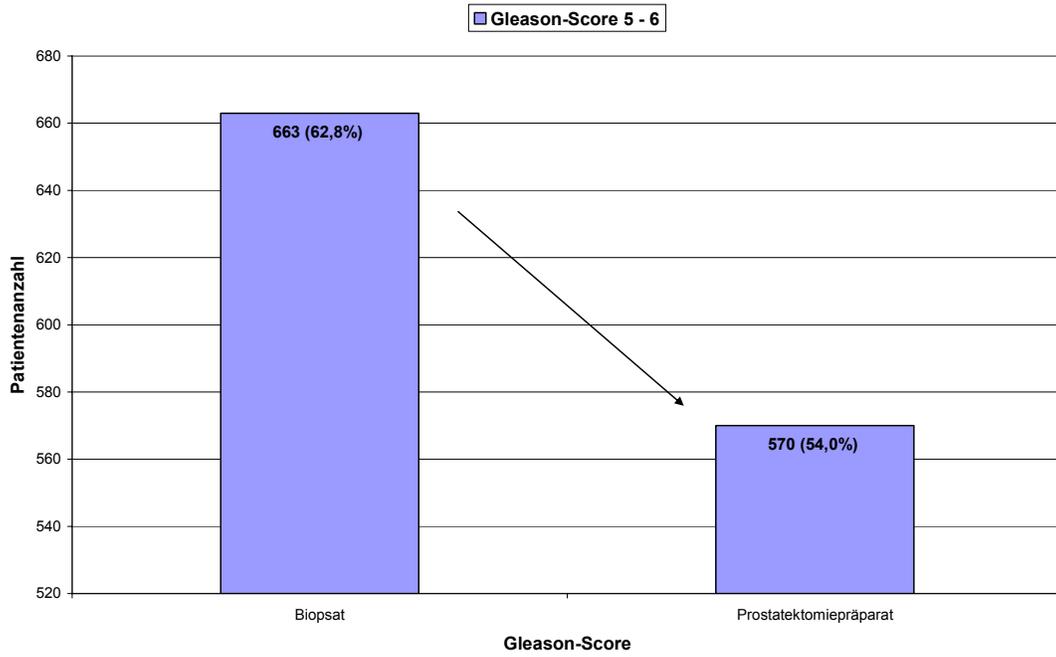
81 Männer (7,7%) hatten einen bioptischen Gleason-Score 8 – 10. 100 Männer (9,5%) hatten im Prostatektomiepräparat einen Gleason-Score 8 – 10 (Abbildung 3-7 d).

795 Patienten hatten einen bioptischen Gleason-Score von ≤ 6 . Bei 627 Patienten wurde dieser Befund im Prostatektomiepräparat bestätigt. 168 Patienten hatten postoperativ einen höheren Gleason-Score. Abbildung 3-7 gibt einen Überblick über Upgrading und Downgrading.

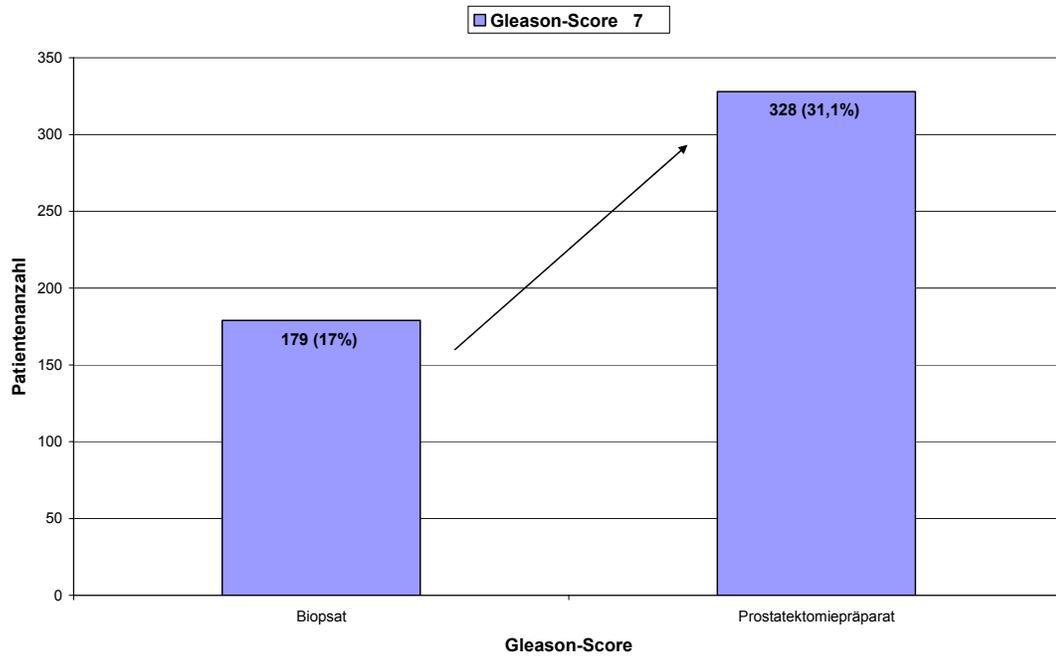


a)

Ergebnisse

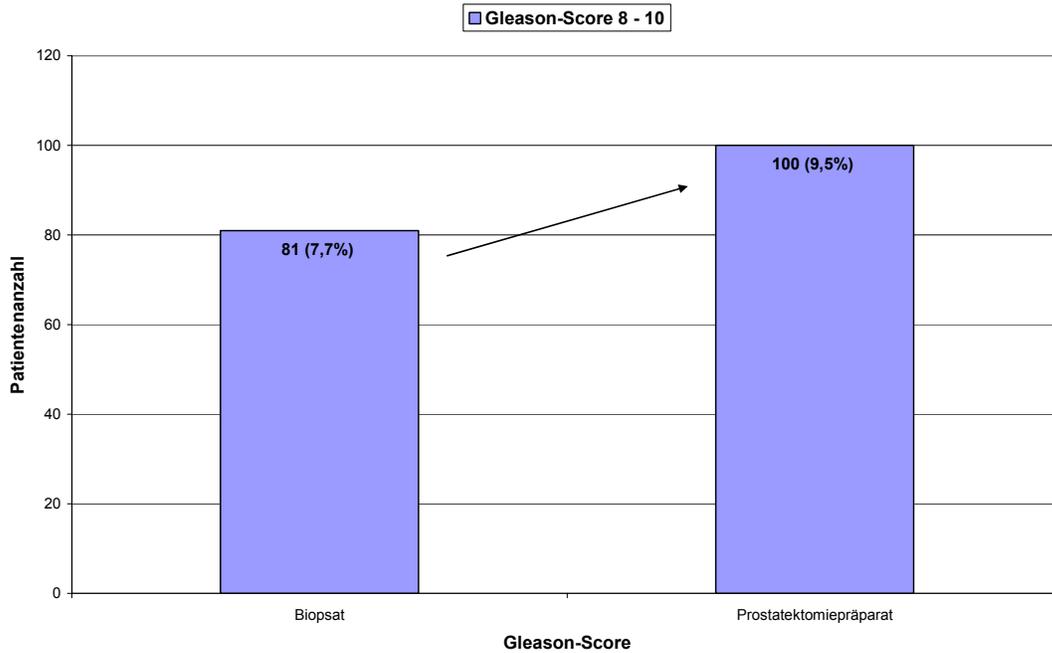


b)



c)

Ergebnisse



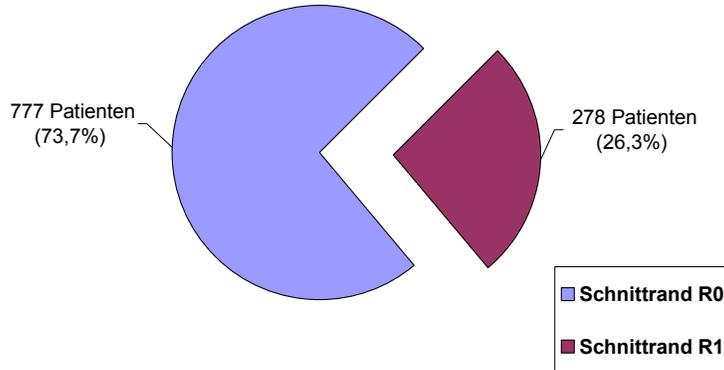
d)

Abbildung 3-7 - Gleason-Score-Werte der Biopsate und Prostatektomiepräparate (a – d)

3.11 Positiver Schnitttrand

In allen Prostatektomiepräparaten wurden die Schnittländer untersucht. 777 Männer (73,7%) hatten negative, 278 Männer (26,3%) positive Schnittländer in der Histologie (Abbildung 3-8). Dabei zeigte sich, dass der Anteil positiver Schnittländer mit dem T-Stadium ansteigt.

Ergebnisse



Verteilung der pos. Schnittländer bezüglich der pathohistologischen Tumorstadien

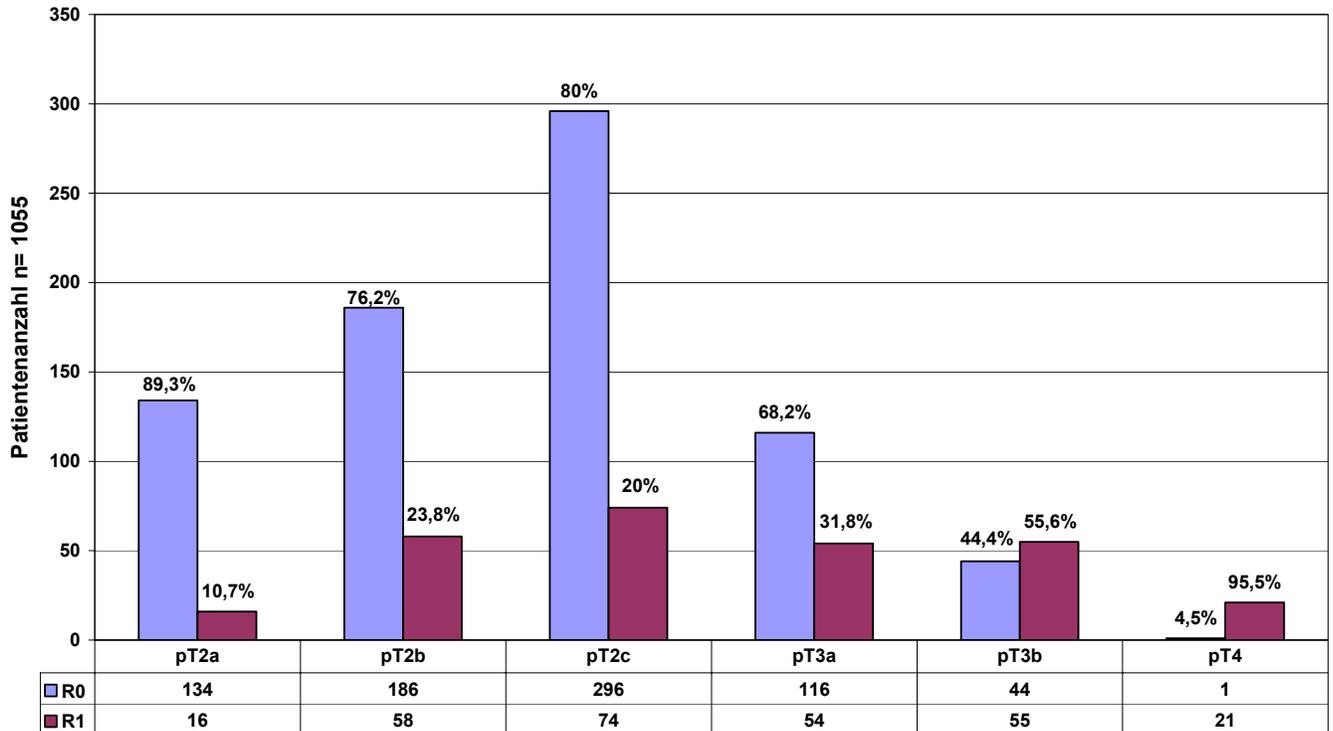


Abbildung 3-8 - Schnittländer der Prostatektomiepräparate (apikale, basale und laterale Schnittländer wurden zusammengefasst)

Ergebnisse

3.12 Lymphknotenstatus

Bei allen Patienten wurde im Rahmen der radikalen Prostatektomie eine Gammasonden-gestützte pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Die entnommenen Lymphknoten wurden entsprechend ihrer Lokalisation und Art (SLN, Non-SLN) zugeteilt und untersucht. 207 Männer (19,6 %) hatten positive Lymphknoten (SLN und Non-SLN, Abbildung 3-9). 95 Männer (45,9 %) hatten einen positiven Lymphknoten, 50 (24,2%) zwei, 21 Männer (10,1%) hatten drei und 41 Männer (19,8%) vier und mehr positive Lymphknoten. Im Mittel wurden bei jedem Patienten 7 SLN und 7 Non-SLN entfernt (Median 7 SLN und 7 Non-SLN).

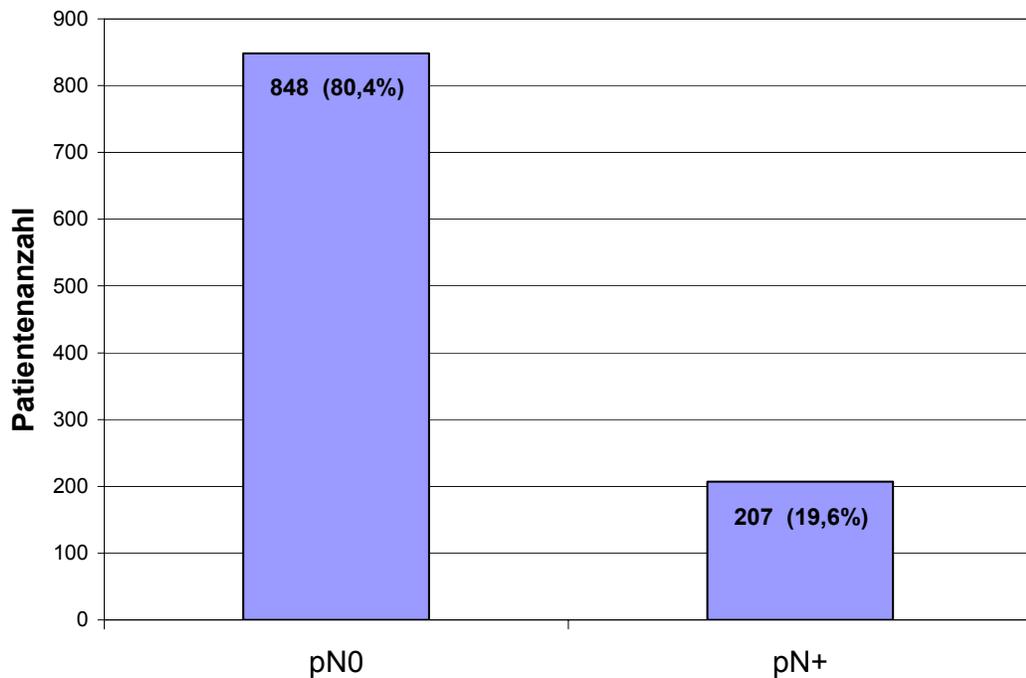


Abbildung 3-9 - Lymphknotenpositive Patienten

Ergebnisse

3.13 Verteilung der positiven LK (SLN / Non-SLN)

165 der 207 lymphknotenpositiven Patienten (79,7%) hatten ausschließlich positive SLN, 40 (19,3%) zusätzlich positive Non-SLN und 2 (1%) lediglich positive Non-SLN (skip lesions) (Abbildung 3-10).

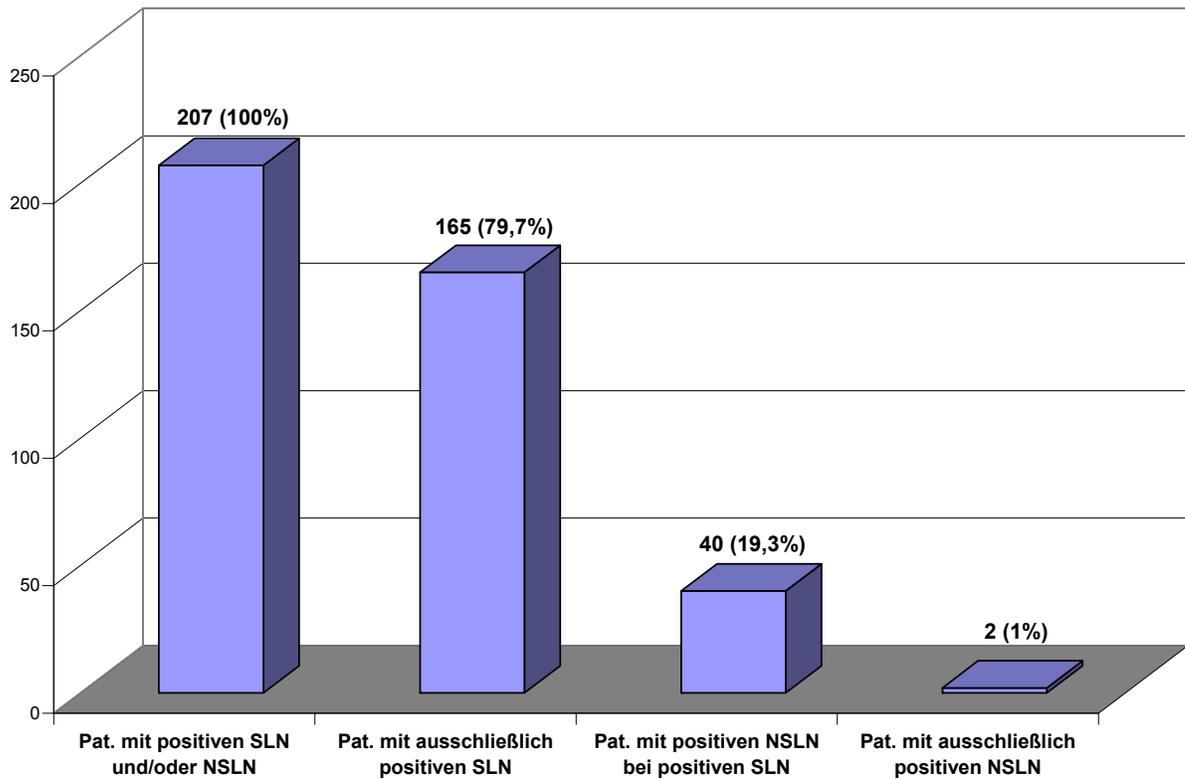


Abbildung 3-10 – Verteilung der Patienten mit positiven Lymphknoten

Von den lymphknotenpositiven Patienten (n = 207) hatten 205 (99%) positive Sentinellymphknoten und 2 (1%) positive Non-SLN bei tumorfreien SLN (skip lesions).

Ergebnisse

3.14 Häufigkeit lymphknotenpositiver Patienten (pN+) in Abhängigkeit von präoperativen Parametern

Patienten mit Lymphknotenmetastasen (pN+) wurden entsprechend den präoperativen Parametern (PSA, klinisches Tumorstadium, bioptischer Gleason-Score) eingeteilt.

Abbildung 3-11 bis Abbildung 3-13 zeigen die Verteilung der lymphknotenpositiven Patienten in Abhängigkeit vom präoperativen PSA (Abbildung 3-11), klinischen Tumorstadium (Abbildung 3-12) und bioptischen Gleason-Score (Abbildung 3-13).

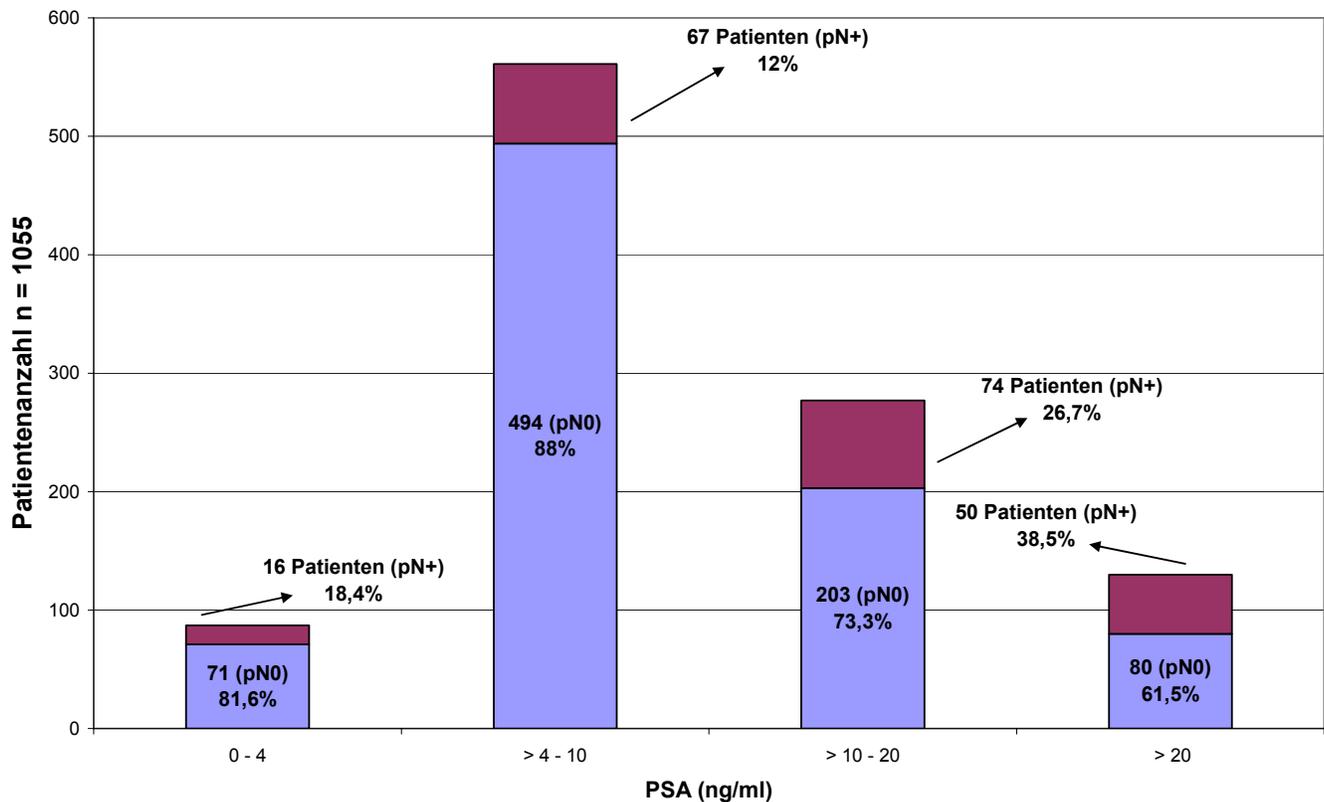


Abbildung 3-11 - Verteilung der lymphknotenpositiven Patienten entsprechend dem präoperativen PSA-Wert

Ergebnisse

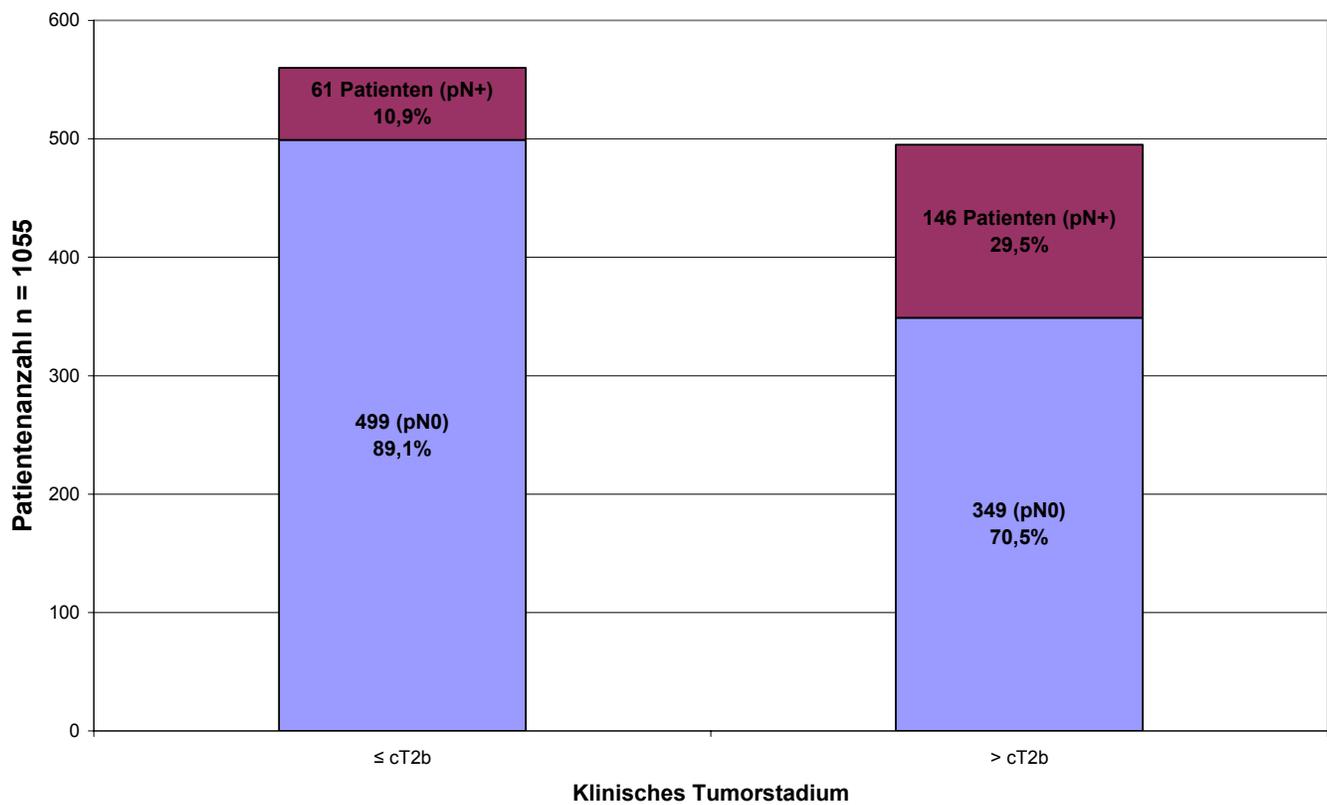


Abbildung 3-12 - Verteilung der lymphknotenpositiven Patienten entsprechend dem klinischen Tumorstadium

Ergebnisse

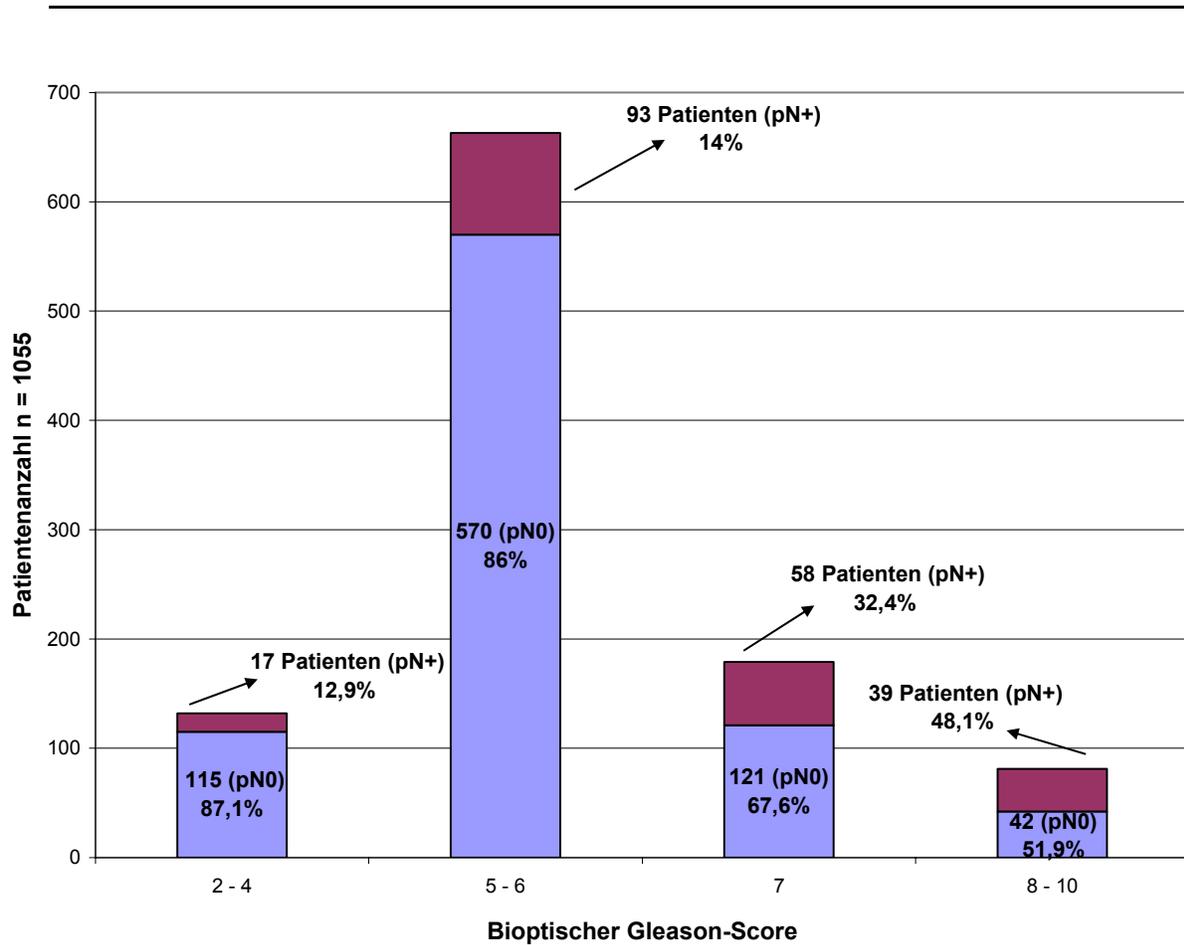
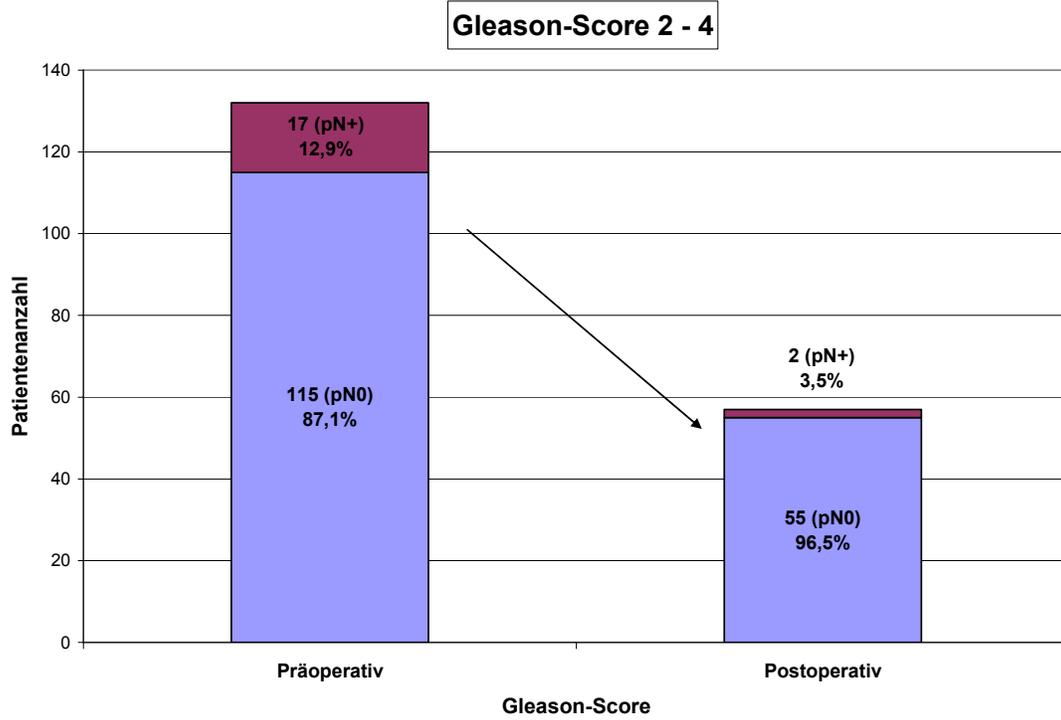


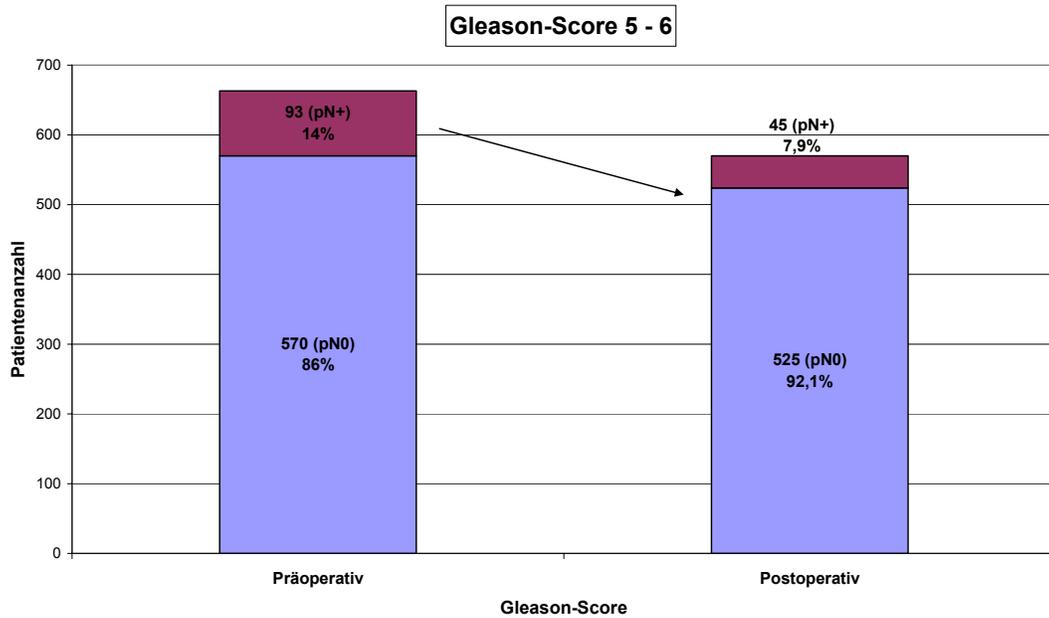
Abbildung 3-13 - Verteilung der lymphknotenpositiven Patienten entsprechend dem biopischen Gleason-Score

Bei der Auswertung zeigte sich, dass die Höhe des präoperativen PSA-Wertes, des klinischen Tumorstadiums und des biopischen Gleason-Scores mit der Lymphknotenmetastasierung korrelieren. Klinisches Tumorstadium und biopischer Gleason-Score waren allerdings häufig günstiger als die operativ ermittelten tatsächlichen Daten (pTNM, pathohistologischer Gleason-Score) (Abbildung 3-14, a - d).

Ergebnisse

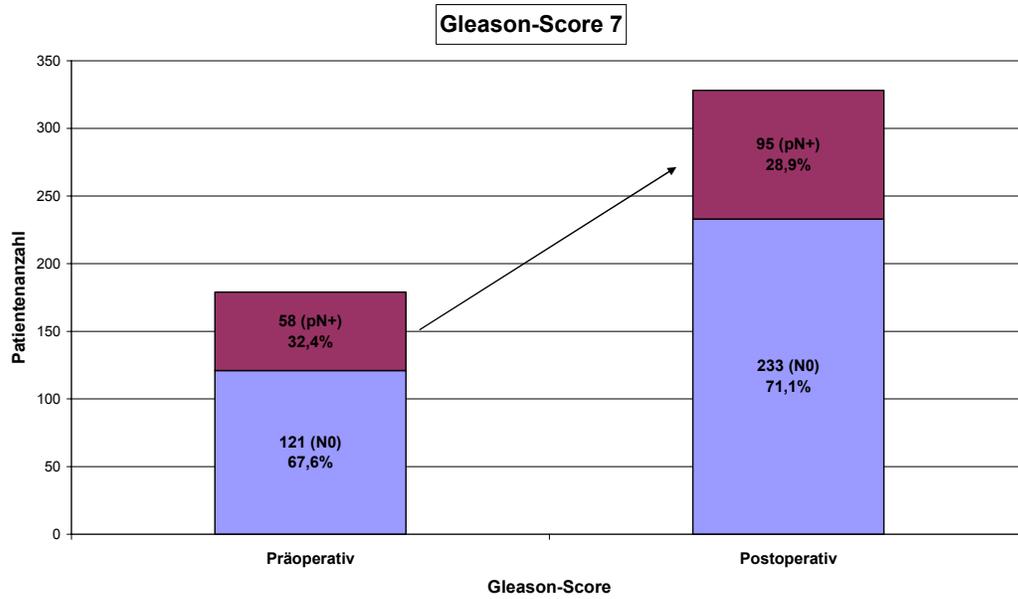


a)

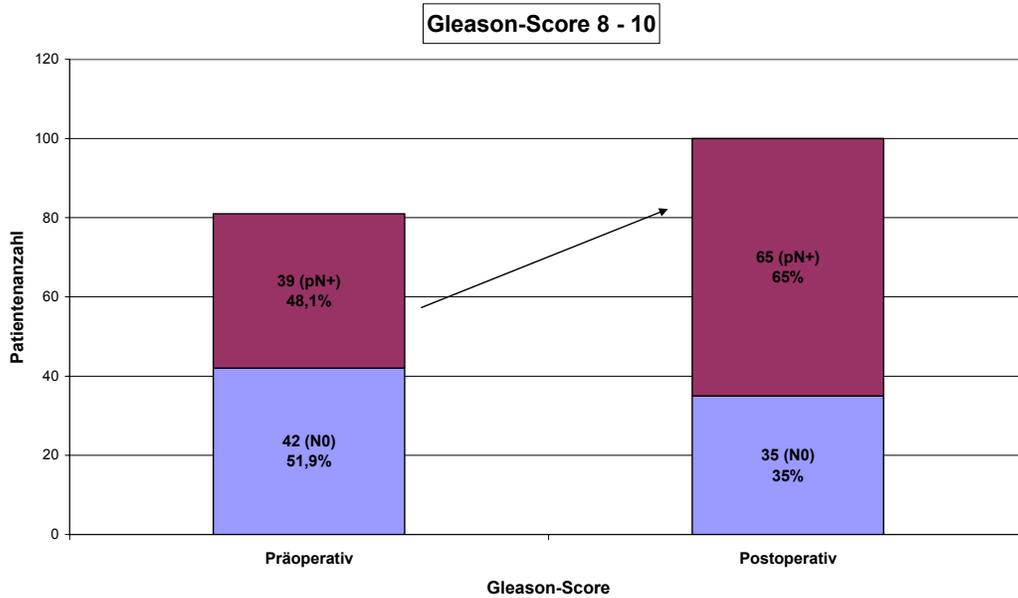


b)

Ergebnisse



c)



d)

Abbildung 3-14 - Lymphknotenpositive Patienten in Abhängigkeit vom bioptischen Gleason-Score und Gleason-Score im Prostatektomiepräparat (a – d)

Ergebnisse

Nur die Patienten mit einem „tatsächlichen“ low risk Prostatakarzinom (\leq pT2b, Gleason-Score \leq 6, negativer Schnitttrand) hatten eine niedrige Rate positiver Lymphknoten. Alle anderen Patienten mit höherem Tumorstadium und/oder Gleason-Score hatten häufiger Lymphknotenmetastasen als in den Partin-Tabellen angegeben.

3.15 Das „low risk Prostatakarzinom“

Bei Patienten mit „günstigen“ präoperativen Risikofaktoren (PSA \leq 10 ng/ml, organbegrenzter Tumorerkrankung (\leq cT2c), bioptischer Gleason-Score \leq 6) liegt nach den aktuellen Partin-Tabellen die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung zwischen 0 und 3%. In unserem Kollektiv hatte fast die Hälfte aller Patienten das so definierte „low risk Prostatakarzinom“ (514 Männer; 48,7%). 469 Patienten (91,2%) hatten keine Lymphknotenmetastasen, 45 (8,8%) hatten positive Lymphknoten. 22 dieser lymphknotenpositiven Männer (4,3%) hatten einseitig und 23 (4,5%) beidseitig positive Prostatabiopsate (Abbildung 3-15).

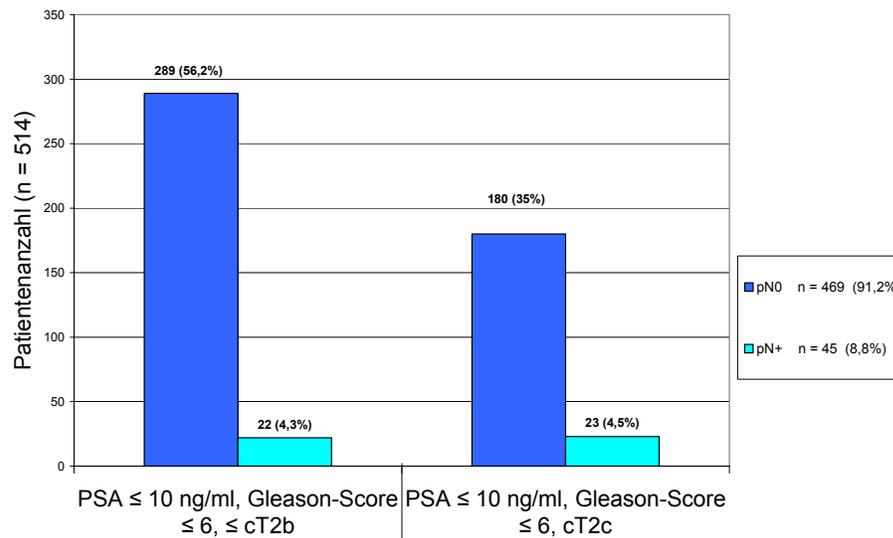


Abbildung 3-15 - „low risk Patientenkollektiv“

Ergebnisse

3.16 Metastasierungsregionen

Abbildung 3-16 zeigt die Lokalisationen, in denen positive SLN und Non-SLN gefunden wurden. Die meisten Patienten hatten Lymphknotenmetastasen entlang der Arteria/Vena iliaca interna allein (n = 49) oder in Kombination mit anderen Gebieten (n = 66). Am zweithäufigsten war die Region der Arteria/Vena iliaca externa (n = 35) betroffen, gefolgt von der Fossa obturatoria (n = 32). Wenige Patienten hatten positive LK präsakral, pararektal, prä- oder paravesical und paraprostatisch (Abbildung 3-17).

Lymphadenektomie-Regionen
A./V. iliaca interna
A./V. iliaca externa
A./V. iliaca communis
Fossa obturatoria
Pararektale Region
Prä- und Paravesicale Region
Präsakrale Region
Paraprostatische Region
Andere Regionen

Abbildung 3-16 – Lymphadenektomie-Regionen, in denen positive Lymphknoten gefunden wurden

Die Beschränkung der Lymphadenektomie auf einzelne Lymphdrainageregionen kann Ursache dafür sein, dass die tatsächliche Häufigkeit lymphknotenpositiver Patienten falsch – zu niedrig – eingeschätzt wird bzw. nicht nur im Einzelfall Lymphknotenmetastasen in situ verbleiben.

Ergebnisse

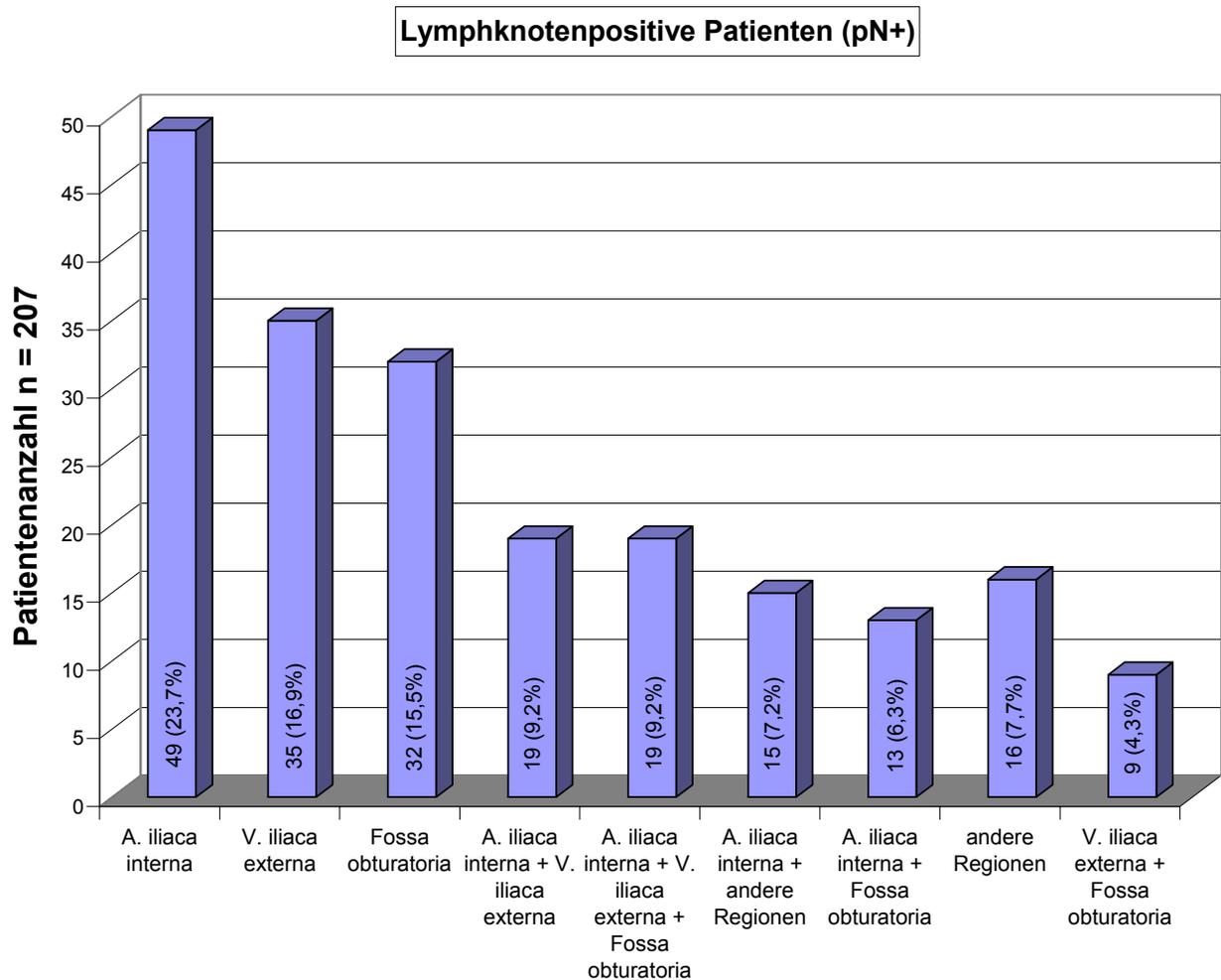


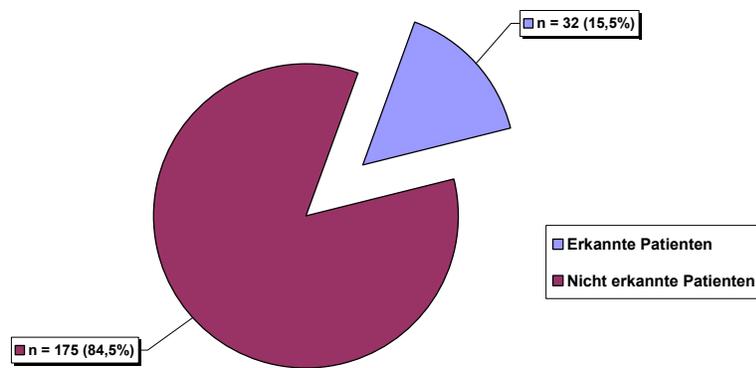
Abbildung 3-17 - Lokalisation der Lymphknotenmetastasen

Hätte man die Lymphadenektomie auf die Region der Fossa obturatoria beschränkt (minimale Variante der Lymphadenektomie), wären in 175 Fällen (84,5%) positive Lymphknoten zurückgeblieben (Abbildung 3-18). Selbst bei Ausdehnung der Lymphknotenresektion auf die Vasa iliaca externa (Standard-Lymphadenektomie), wären bei 131 Patienten (63,3%) positiven LK zurückgeblieben. Bei ausgedehnter Lymphadenektomie unter Einbeziehung der Fossa obturatoria und der Vasa iliaca interna und externa wären 176 (85%) der insgesamt 207 lymphknotenpositiven Patienten richtig zugeordnet worden. Das bedeutet, dass selbst die ausgedehnte Lymphadenektomie nicht alle lymphknotenpositiven Patienten richtig erkannt

Ergebnisse

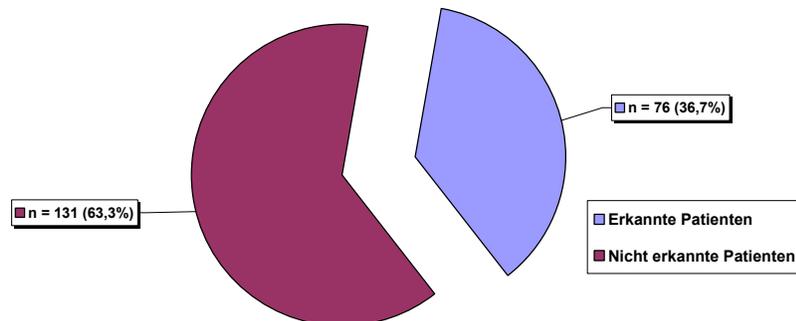
hätte. Denn: In 31 Fällen (15%) lagen positive Lymphknoten außerhalb der Region der ausgedehnten Lymphadenektomie (z.B. präsakral, pararektal, prä- und paravesical). Mit Hilfe der Sentinellymphadenektomie konnten diese Lymphknoten ebenfalls detektiert werden. Bei lediglich 2 Patienten (1%) waren keine Metastasen in SLN zu finden. Hier waren die Metastasen ausschließlich in NSLN lokalisiert (skip Metastasen).

Minimale Lymphadenektomie



a)

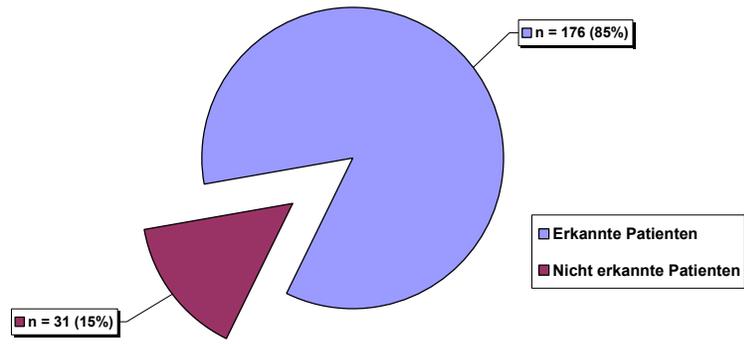
Standard-Lymphadenektomie



b)

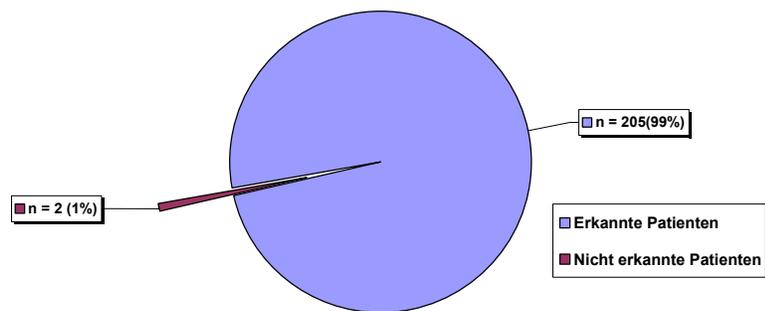
Ergebnisse

Ausgedehnte Lymphadenektomie



c)

Sentinellymphadenektomie



d)

Abbildung 3-18 – Lymphadenektomie-Konzepte und Rate lymphknotenpositiver Patienten (a - d)

Ergebnisse

Die verschiedenen Modifikationen der Lymphadenektomie (Minimal, Standard, Ausgedehnt) unterscheiden sich in der Anzahl der dadurch detektierten lymphknotenpositiven Patienten. Mit der ausgedehnten Lymphadenektomie wurden mehr lymphknotenpositive Patienten erkannt als mit der Minimalen oder Standard-Lymphadenektomie (Abbildung 3-19). Die Unterschiede der einzelnen Lymphadenektomie-Techniken in der Detektion positiver Lymphknoten waren statistisch signifikant ($p < 0,05$) (Abbildung 3-20).

<u>Region der Lymphadenektomie</u>	<u>LK pos. Patienten (pN1)</u>
Fossa obturatoria, Iliaca externa- und interna-Region, prä-sacral, pararectal, prä- und paravesical sowie andere (1)	207 Patienten (100%)
Fossa obturatoria, Iliaca externa und interna Region (2)	176 Patienten (85%)
Fossa obturatoria, Iliaca interna Region (3)	94 Patienten (45,4%)
Fossa obturatoria, Iliaca externa Region (4)	76 Patienten (36,7%)
Fossa obturatoria (5)	32 Patienten (15,5%)

Abbildung 3-19 - Detektion lymphknotenpositiver Patienten durch unterschiedliche Lymphadenektomieverfahren

Ergebnisse

p	(2)	(3)	(4)	(5)
(1)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
(2)		< 0,001	< 0,001	< 0,001
(3)			< 0,05	< 0,001
(4)				< 0,001

Abbildung 3-20 - Statistik

Diskussion

4 Diskussion

Für die Prognose des Prostatakarzinoms spielt die lymphogene Metastasierung eine bedeutende Rolle. Dabei scheint ein N+ -Stadium nach bisherigem Verständnis mit einer schlechten Prognose einherzugehen [Bader et al., 2003; Cheng et al., 2001; Cheng et al., 2005; Herman et al., 2000; Pagliarulo et al., 2006]. Der Einschätzung einiger Autoren zufolge, gelten Patienten mit einem lymphknotenpositiven Prostatakarzinom als unheilbar [Boormans et al., 2007]. Wegen dieser Einschätzung wurde noch vor wenigen Jahren eine Lymphadenektomie mit begleitender Schnellschnitt-Diagnostik durchgeführt. Im Falle eines Nachweises von Metastasen unterblieb die anschließende RRP. Anstelle dessen wurde eine Orchiektomie oder eine LHRH-Analoga-Therapie angeschlossen [Schmid und Bitton, 1997]. Allerdings muss das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen differenziert betrachtet werden. So scheinen gerade das Ausmaß der Metastasierung bzw. die Anzahl und der prozentuale Anteil (lymph node density) metastatisch befallener Lymphknoten von entscheidender Bedeutung zu sein. Patienten bei denen 20% oder mehr der Lymphknoten befallen waren, hatten ein höheres Risiko für ein Tumorrezidiv als solche, bei denen weniger als 20% der Lymphknoten betroffen waren [Daneshmand et al., 2004]. Dabei zeichnen sich die Vorteile für das rezidivfreie Überleben bei einer günstigen lymph node density (weniger als 15% der entfernten Lymphknoten metastatisch befallen) mehr und mehr ab [Allaf et al., 2004; Briganti et al., 2007]. Weiterhin zeigte sich in einer Follow up Untersuchung von insgesamt 1936 Patienten, dass die Zahl der Lymphknotenmetastasen Tumorprogression und Überlebensrate signifikant beeinflusst. Patienten mit 1 oder 2 positiven Lymphknoten überlebten in 70% bzw. 73% der Fälle 10 Jahre ohne klinischen Progress. Bei 5 oder mehr Lymphknotenmetastasen sank diese Rate auf 49% ab. 51% der Patienten entwickelten innerhalb von 10 Jahren ein klinisches Rezidiv [Daneshmand et al., 2004]. Andere Studien bestätigten dies. Die Berner Gruppe untersuchte 92 N+ -Patienten, die keine adjuvante Therapie erhalten hatten. Nach 45 Monaten waren 38,5% der Patienten mit nur einem positiven Lymphknoten ohne Tumorprogress. Demgegenüber überlebten diesen Zeitraum nur 10% bzw. 14% der Patienten mit 2 oder mehr Lymphknotenmetastasen

Diskussion

ohne Rezidiv [Bader et al., 2003].

Ein exakter Lymphknotenstatus ist wichtig, um den individuellen Krankheitsverlauf der Patienten einzuschätzen und adäquate Therapiemaßnahmen planen zu können. Weder Bildgebung [Link und Morton, 2001;Nguyen et al., 2002;Wawroschek et al., 2003] noch klinische Algorithmen [Polascik et al., 1999] bieten derzeit eine ausreichende diagnostische Sicherheit. Präzisere Angaben lassen sich mit Hilfe prädikativer Nomogramme erzielen. Das derzeit am häufigsten angewandte Nomogramm ist das von Partin. Es stützt sich auf die präoperativ bestimmten Parameter PSA, klinisches Tumorstadium und bioptischer Gleason-Score [Partin et al., 1997;Partin et al., 2001]. Bei der Einschätzung des pathologischen Tumorstadiums und der Planung der weiteren Therapie verlassen sich fast alle Urologen auf diese Nomogramme. Genaue Vorhersagen sind allerdings nur dann möglich, wenn die eingegebenen Daten (klinisches Tumorstadium, bioptischer Gleason-Score) auch den „tatsächlichen“ postoperativen Werten entsprechen. Postoperatives Tumorstadium und Gleason-Score des Prostatektomiepräparats sind jedoch häufig schlechter als ursprünglich angenommen. Dies wurde in dieser Untersuchung eindeutig belegt. Viele Patienten hatten postoperativ einen höheren Gleason-Score als präoperativ angenommen (upgrading). 795 Patienten hatten einen bioptischen Gleason-Score von ≤ 6 . Nur 627 Mal wurde dieser Gleason-Score im Prostatektomiepräparat bestätigt. Demgegenüber wiesen 168 von 795 Patienten postoperativ einen höheren Gleason-Score auf. Das gleiche trifft auf das Tumorstadium zu. 166 Patienten hatten postoperativ ein höheres Tumorstadium als präoperativ vermutet (upstaging). Hinzu kommt, dass die Partin-Tabellen, wie die meisten anderen Nomogramme auch, auf den Ergebnissen einer Standard-Lymphadenektomie beruhen und daher mehrheitlich zu niedrige Metastasierungsraten angeben.

Die Wahrscheinlichkeit, Lymphknotenmetastasen zu entdecken, steigt linear mit der Zahl der entnommenen und untersuchten Lymphknoten [Bader et al., 2004]. Dies bedeutet, dass mit der limitierten Lymphadenektomie weniger Lymphknotenmetastasen reseziert werden als mit der ausgedehnten [Burkhard et al., 2005;Heidenreich et al., 2002;Burkhard et al., 2005;San Francisco et al., 2003;Schumacher et al., 2006]. Wenn man Nomogramme verwendet, sollte man berücksichtigen, dass klinisches Tumorstadium und bioptischer Gleason-Score häufig niedriger sind als Tumorstadium und Gleason-Score des Prostatektomiepräparats. Außerdem sollte man auf ein Nomogramm zurückgreifen, das auf den Ergebnissen einer

Diskussion

ausgedehnten Lymphadenektomie basiert, z.B. auf das, dass Briganti et al. entwickelten haben [Briganti et al., 2006a].

Eine andere Möglichkeit, die Genauigkeit von Nomogrammen zu erhöhen, ist die Einbeziehung zusätzlicher Parameter in die Wahrscheinlichkeitsberechnung. Cagiannos verwandte eine spezifische Variable, die das Vorkommen von Lymphknotenmetastasen in unterschiedlichen Institutionen angibt. Diese institutspezifische Konstante berücksichtigt Populationsschwankungen einer Klinik, unterschiedliche Lymphadenektomietechniken und differente Arten der pathohistologischen Untersuchung entnommener Lymphknoten [Cagiannos et al., 2003]. Conrad et al. versuchten, durch detailliertere Informationen von Prostatastanzbiopsaten (Anzahl der positiven Stenzen mit bestimmten Gleason-Score-Werten) Patienten in Risikogruppen einzuteilen und dadurch die Genauigkeit der Nomogramme zu verbessern [Conrad et al., 2002; Haese et al., 2002]. Es bleibt abzuwarten, ob derartige Nomogramme tatsächlich präzisere Vorhersagen liefern können.

Das exakteste Verfahren zur Evaluation des Lymphknotenstatus ist die Lymphadenektomie [Aus et al., 2005]. Im Gegensatz zu Nomogrammen, die lediglich statistische Wahrscheinlichkeiten für Patientengruppen mit ähnlichen Ausgangsparametern liefern, gibt die Lymphadenektomie detaillierte Informationen über jeden Patienten hinsichtlich der Anzahl positiver Lymphknoten und der Größe jeder einzelnen Lymphknoten-Filia an. Das Ergebnis der Lymphadenektomie ist unabhängig von präoperativen Parametern. Die derzeit in den meisten Kliniken bevorzugte Standard-Lymphadenektomie umfasst jedoch lediglich das Gebiet der Vasa iliaca externa und das der Fossa obturatoria. In Studien wurde belegt, dass Lymphknotenmetastasen mehrheitlich außerhalb dieser Regionen liegen. Bader untersuchte in einem Zeitraum von 10 Jahren ('89 - '99) ein Kollektiv von 365 Patienten mit einem organbegrenzten Prostatakarzinom. Alle Patienten wurden radikal prostatektomiert, keiner hormonell vorbehandelt. Die Lymphadenektomie umfasste die Fossa obturatoria, die Vasa iliaca externa und interna. 88 Patienten (24%) hatten positive Lymphknoten. In mehr als der Hälfte der Fälle (58%) war die Region der Vasa iliaca interna mitbetroffen. In 19% der Fälle lagen die Metastasen ausschließlich in der Internaregion [Bader et al., 2002]. Burkhard et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen. In ihrer Studie hatten sogar 75% der Patienten Lymphknotenmetastasen entlang der Arteria iliaca interna [Burkhard et al., 2005]. Im

Diskussion

eigenen Kollektiv hatten 49 von 207 Patienten (23,7%) positive Lymphknoten ausschließlich entlang der Arteria iliaca interna. In Kombination mit anderen Regionen war die Internaregion in 31,9% der Fälle betroffen. Selten wurden Lymphknotenfiliae in Regionen außerhalb des Gebiets der extendierten Lymphadenektomie nachgewiesen (prä-sacral, pararektal, prä- und paravesical). Hätte man die Lymphadenektomie bei diesen Patienten auf die Region der Standard-Lymphadenektomie begrenzt, dann wären bei 63,3% der Patienten die Lymphknotenmetastasen nicht erfasst und damit zurückgelassen worden.

Andere Autoren bestätigten diese Ergebnisse [Bader et al., 2002; Heidenreich et al., 2002; Petros, 2006; Wawroschek et al., 2003]. Eine Ausdehnung der Lymphadenektomie auf das Internagebiet ist daher unumgänglich. Heidenreich hat die Überlegenheit der ausgedehnten gegenüber der Standard-Lymphadenektomie nachgewiesen. Er verglich die Ergebnisse einer extendierten (103 Patienten) mit denen einer Standard-Lymphadenektomie (100 Patienten). Mit der ausgedehnten Variante wurden wesentlich mehr Lymphknotenmetastasen entdeckt (26,2% vs. 12%) [Heidenreich et al., 2002]. Allaf et al. zeigten, dass mit der extendierten Lymphadenektomie mehr Lymphknoten entfernt und dabei auch häufiger Lymphknotenmetastasen detektiert werden als mit der limitierten Lymphadenektomie. Sie zeigten, dass Patienten mit minimaler Tumorlast (lymph node density < 15%) von der ausgedehnten Lymphadenektomie profitieren. Fast die Hälfte der Patienten (43%), bei denen weniger als 15% der entnommenen Lymphknoten positiv waren, überlebten 5 Jahre ohne biochemisches Rezidiv, wenn extendiert lymphadenektomiert worden war. Bei limitierter Lymphadenektomie waren nur 10% der Patienten nach 5 Jahren biochemisch rezidivfrei [Allaf et al., 2004].

Selbst bei günstigen Primärtumorkriterien (Ausgangs-PSA < 10 ng/ml) wurden positive Lymphknoten nachgewiesen. Schumacher et al. detektierten unter diesen Voraussetzungen Lymphknotenmetastasen in 11% der Fälle [Schumacher et al., 2006]. Im Gegensatz dazu fand Di'Marco bei pN0 -Patienten keine Beeinflussung des Outcome durch eine Erweiterung der Lymphadenektomie [Di'Marco et al., 2005]. Allerdings lagen dieser Untersuchung Ergebnisse der ausgedehnten Lymphadenektomie zwischen 1987 und 1989 und Resultate einer limitierten Lymphadenektomie von 1999 bis 2000 zugrunde. Ein Stadiumsshift mit höheren Tumorstadien in früheren Kollektiven könnte diese Ergebnisse erklären.

Diskussion

Hauptargumente gegen die routinemäßig durchgeführte extendierte Lymphadenektomie sind eine aufwendige Präparation und daher ein hoher operationstechnischer Anspruch, längere OP-Zeiten, höhere Kosten und eine höhere Komplikationsrate im Vergleich zur eingeschränkten Variante. Ein Ausweg aus diesem Dilemma kann die Sentinellymphadenektomie (SLNE) sein, die für das Prostatakarzinom in Augsburg entwickelt wurde [Wawroschek et al., 1999]. Dabei zeigte sich, dass die SLNE in etwa gleiche Metastasierungsraten erreicht wie die ausgedehnte Lymphadenektomie. Je nach Autor variieren hierbei die Metastasierungsraten zwischen 24 – 26% [Bader et al., 2002; Burkhard et al., 2002; Heidenreich et al., 2002]. In unserer Untersuchung wiesen 19,6% der Patienten (207/1055) positive Lymphknoten auf. Nur 2 der 207 (pN+) Patienten (1%) hatten Metastasen ausschließlich in Nicht-Sentinellymphknoten (Non-SLN) und wären somit durch die SLNE als pN+ unerkannt geblieben. Gerade bei Lymphknotenmetastasen, die außerhalb standardisierter Dissektionsgebiete liegen, kann die SLNE hilfreich sein. Es zeigte sich, dass in unserem Patientenkollektiv mit Hilfe der minimalen Lymphadenektomie nur 15,5% bzw mit der Standard-Lymphadenektomie 36,7% der Patienten als lymphknotenpositiv erkannt worden wären, wohingegen mit Hilfe der SLNE 99% der pN+ Patienten identifiziert werden konnten. Die SLNE trug somit dazu bei, durch die minimale und Standard-Lymphadenektomie unentdeckt gebliebene Patienten zu identifizieren und mehr Lymphknotenmetastasen zu entfernen. Selbst wenn ausgedehnt lymphadenektomiert wurde, blieben in unserem Kollektiv 31 Patienten (15%) als pN+ unerkannt, da sich in diesen Fällen die Lymphknotenmetastasen an „atypischen“ Lokalisationen befanden - z.B. prä-sacral, pararektal oder prä- bzw. paravesical. Auch andere Autoren konnten „atypisch“ gelegene Lymphknotenmetastasen beschreiben [Wawroschek et al., 2003]. Diese „atypisch“ gelegenen Lymphknoten konnten in unserer Untersuchung mit Hilfe der SLNE gefunden werden. Ein Grund hierfür liegt in der Tatsache, dass durch die Sentinel-Technik die individuelle Variabilität des Prostatalymphabflusses berücksichtigt wird [Brenot-Rossi et al., 2005]. Dadurch konnte mittels der Sentinellymphadenektomie die Identifizierung lymphknotenpositiver Patienten verbessert werden. Allerdings bleibt anzumerken, dass zwar 99% der Patienten mittels SLNE als pN+ erkannt, bei 19,3% jedoch auch Metastasen in Non-SLN nachgewiesen werden konnten. Somit wären bei alleiniger SLNE in diesen Fällen positive Lymphknoten zurückgelassen worden. Eine Kombination aus extendierter

Diskussion

und Sentinellymphadenektomie ist daher offensichtlich ein sinnvolles Konzept. In unserem Kollektiv wurden so alle Lymphknotenmetastasen erkannt. Dabei erfasst die extendierte Lymphadenektomie Metastasen in Nicht-Sentinellymphknoten (NSLN) und die SLNE entfernt Metastasen, die der ausgedehnten Lymphadenektomie aufgrund Ihrer Lage entgangen wären. Inzwischen konnten andere Arbeitsgruppen die positiven Ergebnisse der SLNE bestätigen [Bastide et al., 2004; Takashima et al., 2004].

Die Sentinellymphknoten werden im präoperativen Lymphabflußszintigramm dargestellt und intraoperativ mit der Gammasonde lokalisiert. Operateuren wird somit durch das akustische Signal die Detektion potentiell befallener Lymphknoten erleichtert. Gerade in schwierig zu erreichenden Regionen ist die radio-guided-surgery-Technik auch für erfahrene Operateure hilfreich. Im Fall eines Tracernachweises in praesakralen Lymphknoten kann mit Hilfe der Gammasonde der aktive Lymphknoten an Positionen lokalisiert werden, die eine extendierte Lymphadenektomie eventuell nicht erfasst hätte. Die praesakrale und pararektale Lymphknotenresektion ist mehrheitlich problematisch. Gerade in diesen Situationen erleichtert die tracergesteuerte Lokalisierung mit Hilfe der Gammasonde das operative Vorgehen. Durch die SLNE werden gezielt tracerbeladene Lymphknoten reseziert, wohingegen konventionelle Lymphadenektomietechniken ganze Lymphknotenregionen erfassen. Somit kann mittels der SLNE die reine Lymphadenektomiezeit und damit auch die Gesamt-Operationszeit verkürzt werden. Wawroschek et al. haben das beim Vergleich von extendierter- und Sentinellymphadenektomie beschrieben [Wawroschek et al., 1999; Wawroschek et al., 2003]. Der finanzielle und technische sowie personelle Aufwand ist allerdings höher, wobei die durch extendierte Lymphadenektomie verursachten längeren Operationszeiten ebenfalls finanziell negativ zu Buche schlagen. Da bei Verwendung der Gammasonde die SLN selektiv dargestellt werden, ist die komplette Dissektion aller relevanten Regionen nicht notwendig. Die Zahl der effektiv entnommenen Lymphknoten sinkt. Dies hat den Vorteil, dass die Lymphknoten mit aufwendigeren pathohistologischen Verfahren untersucht (Serienschnitte, Immunhistochemie) und dadurch mehr Mikrometastasen entdeckt werden können. Hinsichtlich der Komplikationsraten scheint die SLNE der extendierten Lymphadenektomie überlegen, was allerdings noch nicht bewiesen werden konnte. Erste Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass die Lymphozelenrate mit der Anzahl der entnommenen

Diskussion

Lymphknoten korreliert. Somit ist bei Lymphadenektomieverfahren wie der SLNE, bei der im Gegensatz zur extendierten Variante weniger Lymphknoten entnommen werden, mit einer geringeren Rate an Lymphknotenmetastasen zu rechnen [Weckermann, unpublizierte Daten].

Patienten mit niedrigen präoperativen Risikofaktoren haben in der Regel eine günstige Prognose. Nach den Untersuchungen von D'Amico entwickeln Männer mit einem low risk Prostatakarzinom ($PSA \leq 10$ ng/ml, cT2a, bioptischer Gleason-Score ≤ 6) nach 5 Jahren in weniger als 25% der Fälle ein biochemisches Rezidiv [D'Amico et al., 1998]. Bei high risk Karzinomen ($PSA > 20$ ng/ml, cT2c, Gleason-Score 8 – 10) steigt das Risiko für einen Prostatakarzinom-Progress auf über 50%. Viele Urologen verzichten beim low risk Prostatakarzinom auf eine Lymphadenektomie, da Nomogramme für diese Tumoren ein Metastasierungsrisiko von nur 0 – 2% vorhersagen [Partin et al., 1997; Partin et al., 2001]. Weckermann et al. konnten allerdings auch bei niedrigen Risikofaktoren ($PSA \leq 10$ ng/ml, bioptischer Gleason-Score ≤ 6 , einseitige Tumorlokalisation in den Stanzungen) mit der SLNE positive Lymphknoten in 6,8% der Fälle nachweisen. Dieser Prozentsatz ist 3x höher als die Vorhersagen der aktuellen Partin-Tabellen. Patienten mit gleichen Ausgangsparametern und bioptisch beidseitiger Tumorlokalisation (cT2c) hatten bereits in 10,7% der Fälle Lymphknotenmetastasen. Wäre bei diesen „low risk Patienten“ die Lymphadenektomie auf das Standarddissektionsgebiet begrenzt worden, dann wären bei 13 von 25 Männern (52%) Lymphknotenmetastasen zurückgeblieben [Weckermann et al., 2005].

In der hier vorliegenden Untersuchung hatten 514 Patienten (48,7 %) ein „low risk Prostatakarzinom“ ($PSA \leq 10$ ng/ml, klinisches Tumorstadium \leq cT2c, bioptischer Gleason-Score ≤ 6). 311 Patienten (60,5 %) hatten einen einseitig positiven, 203 Patienten (39,5 %) einen beidseitig positiven Stanzbiopsiefund. Insgesamt hatten 45 von diesen 514 Männern (8,8 %) positive Lymphknoten (pN+). 22 von 45 Patienten (48,9%) hatten einen einseitig positiven, 23 Patienten einen beidseitig positiven Stanzbiopsiefund. Somit konnten frühere Ergebnisse bezüglich der Metastasierung des „low risk Prostatakarzinoms“ bestätigt werden. Daraus resultiert zwangsläufig die Forderung, auch beim „low risk Prostatakarzinom“ eine Lymphknotendissektion vorzunehmen. Verschiedene Untersucher haben nachgewiesen, dass klinisches Tumorstadium und präoperatives Grading gerade beim „low risk

Diskussion

Prostatakarzinom“ mehrheitlich zu niedrig sind [San Francisco et al., 2003].

Hoher PSA-Wert, hohes Tumorstadium und hoher Gleason-Score korrelieren mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen [Partin et al., 2001]. Die eigenen Untersuchungen bestätigen dies: Je höher die einzelnen Parameter, desto größer der prozentuale Anteil an lymphknotenpositiven Patienten. Bei einem bioptischen Gleason-Score von 2 – 4 wiesen 3,5% der Männer positive Lymphknoten auf. Bei einem bioptischen Gleason-Score von 8 – 10 hatte bereits mehr als die Hälfte der Patienten (65%) Lymphknotenmetastasen. Bei $PSA \leq 4$ ng/ml hatten 18,4% der Patienten Lymphknotenmetastasen. Diese Rate stieg auf 38,5 % an bei PSA-Werten > 20 ng/ml.

Auch beim high risk Prostatakarzinom hat die SLNE eine hohe Sensitivität [Weckermann et al., 2006]. Allerdings können in dieser Situation zusätzlich auch Nicht-Sentinellymphknoten (Non-SLN) positiv sein. Das hängt damit zusammen, dass Tumorzellen im Einzelfall in der Lage sind, Lymphgefäße zu obstruieren, weswegen der Tracer dann nicht nur in die primären Abflußstationen (Sentinelknoten) abtransportiert wird. In der eigenen Studie hatten 40 Patienten (19,3%) zusätzliche Metastasen in Non-SLN. In 2 Fällen (1%) waren ausschließlich positive Non-SLN bei tumorfreien SLN nachweisbar (Skip-Metastasen). 31 von 207 Patienten (15%) hatten Metastasen außerhalb der Region der extendierten Lymphadenektomie. Daraus resultiert, dass beim high risk Prostatakarzinom weder die extendierte noch die Sentinellymphadenektomie für sich allein in der Lage sind, alle Metastasen zu erfassen. Wer alle denkbaren Lymphknotenmetastasen entfernen möchte, muss beide Verfahren miteinander kombinieren.

Nach vorausgegangener transurethraler Resektion der Prostata (TUR-P) kann die Sentinellymphadenektomie versagen, weil die Lymphgefäße operationsbedingt okkludiert sein können und der radioaktive Tracer daher nicht ausreichend zu den Wächterlymphknoten abtransportiert wird. Aus dem eigenen Kollektiv wurden 30 Patienten mit vorangegangener TUR-P ausgeschlossen. Bei 6 dieser 30 Männer (20%) waren keine SLN nachweisbar. In gleicher Weise kann nach mehrmonatiger neoadjuvanter Hormontherapie die SLNE ebenfalls Probleme machen. So haben Wawroschek et al. in Einzelfällen nach langer Hormontherapie keine Sentinellymphknoten nachweisen können [Wawroschek et al., 2003].

Die Bedeutung der pelvinen Lymphadenektomie scheint sich zu wandeln.

Diskussion

Dabei steht nicht mehr nur das genaue Staging im Vordergrund. Ein therapeutischer Benefit durch eine Lymphadenektomie scheint sich abzuzeichnen. Walsh konnte bei einer Lymphknoten-densitiy $< 15\%$ zeigen, dass 13% der lymphknotenpositiven Patienten nach radikaler Prostatektomie und ausgedehnter Lymphadenektomie nach 10 Jahren keinen erhöhten PSA-Wert aufweisen und somit möglicherweise geheilt sind [Walsh, 2004].

Derzeit ist noch unklar, ob lymphknotenpositive Patienten von der Entfernung von Lymphknotenmetastasen profitieren. Beim high risk Prostatakarzinom ist selbst nach kompletter Entfernung pelviner Lymphknotenmetastasen eine Heilung unwahrscheinlich. Ergebnisse retrospektiver Untersuchungen deuten allerdings darauf hin, dass die Resektion von Lymphknoten mit minimaler Tumorlast einen positiven Effekt auf das rezidivfreie Intervall und möglicherweise auch auf das Gesamtüberleben nach radikaler Prostatektomie hat [Allaf et al., 2004;Bader et al., 2003;Daneshmand et al., 2004]. Aufgrund des relativ langsamen Fortschreitens dieser Erkrankung [Johansson et al., 1989] sind längere follow up Zeiten notwendig, um diese Fragen zu beantworten. Catalona zeigte am Verlauf von 12 Patienten, dass auch bei lymphknotenpositiven Patienten Heilung möglich ist. Ohne zusätzliche adjuvante Therapie überlebten 75% der Patienten 5 und 58% 7 Jahre ohne Tumorprogress [Catalona et al., 1988]. Andere Studien zeigten dagegen eine signifikante Verkürzung des PSA-freien Intervalls im Fall positiver Lymphknoten. Nach median 1,5 Jahren entwickelten 40% der Männer ohne adjuvante Therapie ein biochemisches Rezidiv [Weckermann et al., 2006]. Eine Verlängerung des rezidivfreien Intervalls kann offensichtlich durch die Kombination von radikaler Prostatektomie mit Lymphadenektomie und adjuvanter Therapie erreicht werden [Serni et al., 2006;Ghavamian et al., 1999;Messing et al., 1999]. Briganti et al. konnten belegen, dass selbst lymphknotenpositive Patienten mit einer lymph node densitiy $\leq 15\%$ eine gute Langzeit-Prognose aufweisen, insofern sie radikal prostatektomiert sowie extendiert lymphadenektomiert und anschließend adjuvant therapiert worden waren. So behandelt zeigten sich Prostatakarzinom-spezifische Überlebensraten nach 8 Jahren von annähernd 80% [Briganti et al., 2006b].

Zur Einschätzung der Prognose und für die Wahl der adäquaten Therapie ist ein exaktes

Diskussion

Lymphknotenstaging erforderlich. Weitere Studien werden zeigen, welches Lymphadenektomieverfahren (extended, Sentinellymphadenektomie oder die Kombination aus beiden) die besten Ergebnisse liefert.

Zusammenfassung

5 Zusammenfassung

Die Ergebnisse von 1055 Männern mit organbegrenztem Prostatakarzinom wurden analysiert. Bei allen Patienten erfolgten eine Gammasonden-gestützte pelvine Lymphadenektomie und radikale Prostatektomie. 207 von 1055 Patienten (19,6%) hatten positive Lymphknoten. Bei allen Patienten wurden präoperativer PSA-Wert, klinisches Tumorstadium und bioptischer Gleason-Score bestimmt und mit dem pathologischen Tumorstadium und dem Gleason-Score des Prostatektomiepräparats verglichen. Dabei zeigte sich, dass die klinischen Parameter in den meisten Fällen günstiger waren als das „richtige“ Tumorstadium und der Gleason-Score des Prostatektomiepräparats (upgrading und upstaging). Es bestand eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den prä- und postoperativen Risikofaktoren und der Zahl lymphknotenpositiver Patienten.

205 (99%) der insgesamt 207 pN+ Patienten hatten Metastasen in den SLN. 40 von 207 Patienten (19,3%) hatten Metastasen in Non-SLN und SLN. 2 von 207 pN+ Patienten (1%) hatten Metastasen ausschließlich in den Non-SLN (skip lesions). Fast 2/3 der Patienten hatten Lymphknotenmetastasen außerhalb des Standarddissektionsgebiets. Daraus resultiert, dass jede Einschränkung des Lymphknotendissektionsgebiets das Risiko in sich trägt, Lymphknotenmetastasen in situ zu belassen. Hätte man im eigenen Kollektiv die Lymphadenektomie auf die Fossa obturatoria (minimale Lymphadenektomie) begrenzt, wären 84,5% der pN+ Patienten nicht als solche erkannt und Lymphknotenmetastasen zurückgelassen worden. Bei Ausdehnung des Lymphknotendissektionsgebiets auf die Vasa iliaca externa und die Fossa obturatoria (Standard-Lymphadenektomie) wären nur 36,7% der pN+ Patienten richtig erkannt worden. Erstaunlich ist, dass trotz ausgedehnter Lymphadenektomie in immer noch 15% der Fälle positive Lymphknoten unentdeckt geblieben wären.

Die Kombination aus präoperativer Lymphabflußszintigraphie und intraoperativer Gammasonden-gestützter Sentinellymphadenektomie (SLNE) ist ein hochsensitives Verfahren zur Detektion von Lymphknotenmetastasen des nach klinischen Kriterien lokoregionären Prostatakarzinoms. Dabei werden auch Lymphknotenmetastasen

Zusammenfassung

außerhalb der bekannten Dissektionsgebiete (prä-sacral, pararektal, prä- und paravesical) nachgewiesen. Bei positiven SLN sollte zusätzlich zur Sentinellymphadenektomie eine ausgedehnte Lymphknotendissektion erfolgen, da in diesen Fällen ein nicht unerheblicher Prozentsatz der Patienten (19,3%) Metastasen auch in Non-SLN aufweist. Da diesbezüglich präoperativ keine ausreichend sicheren Informationen zu erhalten sind (Unsicherheit der klinischen Diagnostik), ist bei Patienten mit intermediate oder high risk Prostatakarzinomen die Kombination beider Lymphadenektomie-Konzepte notwendig. Skip Metastasen waren im eigenen Kollektiv die absolute Ausnahme (1%).

6 Literaturverzeichnis

1. Aikou T, Kitagawa Y, Kitajima M, Uenosono Y, Bilchik AJ, Martinez SR, Saha S (2006). Sentinel lymph node mapping with GI cancer. *Cancer Metastasis Rev* 25: 269-277
2. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, Shivers S, Berman C, Wells K, Rapaport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Cantor A, Reintgen DS (1996). Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 276: 1818-1822
3. Alex JC, Krag DN (1993). Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 2: 137-143
4. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC (2004). Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 172: 1840-1844
5. Augustin H, Hammerer P, Graefen M, Palisaar J, Noldus J, Fernandez S, Huland H (2003). 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. *Eur Urol* 43: 113-118
6. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, Wolff J, Zattoni F (2005). EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 48: 546-551
7. Bachter D, Starz H, Volkmar Ch, Vogt H, Büchels H, Balda BR (1999). Die Sentinel Lymphonodektomie beim malignen Melanom. *Nuklearmediziner* 22: 245-252
8. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE (2002). Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 168: 514-518

Literaturverzeichnis

9. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE (2003). Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 169: 849-854
10. Bader P, Spahn M, Huber R, Echtele D, Frohnberg D (2004). Limited Lymph node dissection in prostate cancer may miss lymph node metastases and determines outcome of apparently pN0 prostate cancer. *Eur Urol Suppl.* 3: 16
11. Barth PJ, Gerharz EW, Ramaswamy A, Riedmiller H (1999). The influence of lymph node counts on the detection of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *Pathol Res Pract* 195: 633-636
12. Bastide C, Brenot-Rossi I, Garcia S, Dumas S, Anfossi E, Ragni E, Rossi D (2004). Feasibility and value of the isotope sentinel node mapping technique in prostate cancer. *Prog Urol* 14: 501-506
13. Bishoff JT, Reyes A, Thompson IM, Harris MJ, St Clair SR, Gomella L, Butzin CA (1995). Pelvic lymphadenectomy can be omitted in selected patients with carcinoma of the prostate: development of a system of patient selection. *Urology* 45: 270-274
14. Borgstein PJ, Meijer S (1998). Historical perspective of lymphatic tumor spread and the emergence of the sentinel node concept. *Eur J Surg Oncol* 24: 85-95
15. Borley N, Fabrin K, Sriprasad S, Mondaini N, Thompson P, Muir G, Poulsen J (2003). Laparoscopic pelvic lymph node dissection allows significantly more accurate staging in "high-risk" prostate cancer compared to MRI or CT. *Scand J Urol Nephrol* 37: 382-386
16. Boormans J, Verhagen P, Wildhagen M, Van Leenders A (2007). Characterization of lymph node metastases in prostate cancer and correlation with clinical outcome. *22nd Annual EAU Congress* 21-24 March 2007
17. Borre M, Lundorf E, Marcussen N, Langkilde NC, Wolf H (2005). Phased array magnetic resonance imaging for staging clinically localised prostate cancer. *Acta Oncol* 44: 589-592

Literaturverzeichnis

18. Brenot-Rossi I, Bastide C, Garcia S, Dumas S, Esterni B, Pasquir J, Rossi D (2005). Limited pelvic lymphadenectomy using the sentinel lymph node procedure in patients with localised prostate carcinoma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32: 635-640
19. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI (2006a). 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 Int* 98: 788-793
20. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, Roscigno M, Zanni G, Valiquette L, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI (2006b). Complications and Other Surgical Outcomes Associated with Extended Pelvic Lymphadenectomy in Men with Localized Prostate Cancer. *Eur Urol* 50: 1006-1013
21. Briganti A, Chun FK, Da Pozzo LF, Pelluchi F, Strada E, Petralia G, Camerota TC, Gallina A, Benedusi F, Lesma A, Salonia A, Karakiewicz PI, Rigatti P, Montorsi F (2007). Excellent long-term outcome of patients with low volume of lymph node invasion treated with extended pelvic lymph node dissection at the time of radical prostatectomy. *22nd Annual EAU Congress* March 21-24 2007
22. Büchels H, Wagner T, Vogt H (1997). Breast carcinoma staging with sentinel lymphadenectomy. *Chirurg* 68: 1258-1261
23. Büchels H, Vogt H, Wagner T, Steinfeld D, Sagasser J (1999). Sentinel-Lymphonodektomie beim Mammakarzinom. *Nuklearmediziner* 22: 261-269
24. Burkhard FC, Schumacher M, Thalmann GN, Studer UE (2005). Is pelvic lymphadenectomy really necessary in patients with a serum prostate-specific antigen level of <10 ng/ml undergoing radical prostatectomy for prostate cancer? *BJU Int* 95: 275-278

Literaturverzeichnis

25. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, Ohori M, Rabbani F, Gerigk C, Reuter V, Graefen M, Hammerer PG, Erbersdobler A, Huland H, Kupelian P, Klein E, Quinn DI, Henshall SM, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD, Morash CG, Scardino PT, Kattan MW (2003). A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 170: 1798-1803
26. Catalona WJ, Miller DR, Kavoussi LR (1988). Intermediate-term survival results in clinically understaged prostate cancer patients following radical prostatectomy. *J Urol* 140: 540-543
27. Chen SL, Iddings DM, Scheri RP, Bilchik AJ (2006). Lymphatic mapping and sentinel node analysis: current concepts and applications. *CA Cancer J Clin* 56: 292-309
28. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG (2001). Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 91: 66-73
29. Cheng L, Jones TD, Lin H, Eble JN, Zeng G, Carr MD, Koch MO (2005). Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 174: 2181-2185
30. Cochran AJ, Balda BR, Starz H, Bachter D, Krag DN, Cruse CW, Pijpers R, Morton DL (2000). The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer* 89: 236-241
31. Codignola C, Zorzi F, Zaniboni A, Mutti S, Rizzi A, Padolecchia E, Morandi GB (2005). Is there any role for sentinel node mapping in colorectal cancer staging? Personal experience and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 35: 645-650
32. Conrad S, Graefen M, Pichlmeier U, Henke RP, Erbersdobler A, Hammerer PG, Huland H (2002). Prospective validation of an algorithm with systematic sextant biopsy to predict pelvic lymph node metastasis in patients with clinically localized prostatic carcinoma. *J Urol* 167: 521-525

Literaturverzeichnis

33. Corvin S, Schilling D, Eichhorn K, Hundt I, Hennenlotter J, Anastasiadis AG, Kuczyk M, Bares R, Stenzl A (2006). Laparoscopic sentinel lymph node dissection - a novel technique for the staging of prostate cancer. *Eur Urol* 49: 280-285
34. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A (1998). Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280: 969-974
35. Daneshmand S, Quek ML, Stein JP, Lieskovsky G, Cai J, Pinski J, Skinner EC, Skinner DG (2004). Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *J Urol* 172: 2252-2255
36. DiMarco DS, Zincke H, Sebo TJ, Slezak J, Bergstralh EJ, Blute ML (2005). The extent of lymphadenectomy for pTXNO prostate cancer does not affect prostate cancer outcome in the prostate specific antigen era. *J Urol* 173: 1121-1125
37. Fahlenkamp D, Müller W, Schonberger B, Loening SA (1997). Laparoskopische pelvine Lymphadenektomie (LPLA) in der Diagnostik des lokoregionären Prostatakarzinoms. *Akt Urol* 28: 35-42
38. Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak J, Zincke H (1999). Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 161: 1223-1227
39. Gipponi M (2005). Clinical applications of sentinel lymph-node biopsy for the staging and treatment of solid neoplasms. *Minerva Chir* 60: 217-233
40. Golimbu M, Morales P, Al Askari S, Brown J (1979). Extended pelvic lymphadenectomy for prostatic cancer. *J Urol* 121: 617-620
41. Haese A, Epstein JI, Huland H, Partin AW (2002). Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 95: 1016-1021

Literaturverzeichnis

42. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R (2002). Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 167: 1681-1686
43. Heidenreich P, Wengenmair H, Vogt H (2001). The concept of sentinel lymph nodes. Principles and clinical significance. *Med Monatsschr Pharm* 24: 362-368
44. Herman CM, Wilcox GE, Kattan MW, Scardino PT, Wheeler TM (2000). Lymphovascular invasion as a predictor of disease progression in prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 24: 859-863
45. Hermanek P (2000). Lymph nodes and malignant tumors. *Zentralbl Chir* 125: 790-795
46. Huland H (1998). What is the value of radical prostatectomy in lymph node positive prostate carcinoma? *Urologe A* 37: 138-140
47. Ivancevic V, Munz DL (2001). The sentinel lymph node concept in oncology. Facts and fiction. *Radiopharmaceuticals and dyes* : 37-54
48. Jeschke S, Nambirajan T, Leeb K, Ziegerhofer J, Segal W, Janetschek G (2005). Detection of early lymph node metastases in prostate cancer by laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. *J Urol* 173: 1943-1946
49. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergstrom R, Krusemo UB, Kraaz W (1989). Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet* 1: 799-803
50. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT (1993). Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 2: 335-339
51. Lawrence WD (2001). ADASP recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. *Virchows Arch* 439: 601-603
52. Link RE, Morton RA (2001). Indications for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer. *Urol Clin North Am* 28: 491-498

Literaturverzeichnis

53. Liptay MJ (2005). Sentinel lymph node mapping in lung cancer. *Cancer Treat Res* 127: 141-150
54. Malmstrom PU (2005). Lymph node staging in prostatic carcinoma revisited. *Acta Oncol* 44: 593-598
55. McDowell GC, Johnson JW, Tenney DM, Johnson DE (1990). Pelvic lymphadenectomy for staging clinically localized prostate cancer. Indications, complications, and results in 217 cases. *Urology* 35: 476-482
56. Meng MV, Carroll PR (2000). When is pelvic lymph node dissection necessary before radical prostatectomy? A decision analysis. *J Urol* 164: 1235-1240
57. Meng MV, Carroll PR (2001). Is it necessary to do staging pelvic lymph node dissection for T1c prostate cancer? *Curr Urol Rep* 2: 237-241
58. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D (1999). Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 341: 1781-1788
59. Mochiki E, Kuwano H, Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T, Katoh H, Asao T, Oriuchi N, Endo K (2006). Sentinel lymph node mapping with technetium-99m colloidal rhenium sulfide in patients with gastric carcinoma. *Am J Surg* 191: 465-469
60. Morton DL, Wen DR, Cochran AJ (1990). Management of early stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. An alternative to elective lymphadenectomy or watch and wait. *Surg Oncol Clin North Am* 1: 247-259
61. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ (1992). Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127: 392-399

Literaturverzeichnis

62. Nguyen TD, Mallet F, Petit M, Lemaire P, Cauchois A, Loirette M, Merle C (2002). Non-metastatic prostate cancer treated with exclusive radiotherapy: prognosis of patients according to lymph node radiologic or surgical assessment method. Multivariate retrospective analysis. *Ann Urol (Paris)* 36: 182-189
63. Pagliarulo V, Hawes D, Brands FH, Groshen S, Cai J, Stein JP, Lieskovsky G, Skinner D, Cote RJ (2006). Detection of occult lymph node metastases in locally advanced node-negative prostate cancer. *J Clin Oncol* 24: 2735-2742
64. Parker CC, Husband J, Dearnaley DP (1999). Lymph node staging in clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2: 191-199
65. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD (1997). Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 277: 1445-1451
66. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD (2001). Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 58: 843-848
67. Pasquini G, Bruni V, Amodio PM, Bonatti P, Martinengo L, Santi G, Mazzarella P, Piciollo M, Bigonzoni E, Goglia A, Rubino F, Piccioni E, Battisti B (2005). Feasibility and reliability of the study of sentinel lymph nodes with immunohistochemical technique in colonic carcinoma. *Suppl Tumori* 4: S28
68. Paul DB, Loening SA, Narayana AS, Culp DA (1983). Morbidity from pelvic lymphadenectomy in staging carcinoma of the prostate. *J Urol* 129: 1141-1144
69. Pelizzo MR, Merante B, I, Toniato A, Piotto A, Bernante P, Paggetta C, De Salvo GL, Carpi A, Rubello D, Casara D (2006). Sentinel node mapping and biopsy in thyroid cancer: a surgical perspective. *Biomed Pharmacother* 60: 405-408

Literaturverzeichnis

70. Petros JA (2006). Sentinel lymph node mapping in prostate cancer: opportunities remain to identify truly positive nodes. *J Urol* 175: 421-422
71. Pijpers R, Borgstein PJ, Meijer S, Hoekstra OS, van Hattum LH, Teule GJ (1997). Sentinel node biopsy in melanoma patients: dynamic lymphoscintigraphy followed by intraoperative gamma probe and vital dye guidance. *World J Surg* 21: 788-792
72. Pocard M, Van den EM, Goere D, Boige V, Malka D (2006). Sentinel lymph node sampling and analysis in colon cancer: what is the question? *J Clin Oncol* 24: 3712-3713
73. Polascik TJ, Manyak MJ, Haseman MK, Gurganus RT, Rogers B, Maguire RT, Partin AW (1999). Comparison of clinical staging algorithms and 111indium-capromab pendetide immunoscintigraphy in the prediction of lymph node involvement in high risk prostate carcinoma patients. *Cancer* 85: 1586-1592
74. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC (1999). Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 281: 1591-1597
75. Rabin I, Chikman B, Halpern Z, Wassermann I, Lavy R, Gold-Deutch R, Sandbank J, Halevy A (2006). Sentinel node mapping for gastric cancer. *Isr Med Assoc J* 8: 40-43
76. Reintgen D, Joseph E, Lyman GH, Yeatman T, Balducci L, Ku NN, Berman C, Shons A, Wells K, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Shivers S, Li W, Wang X, Cantor A, Cox C (1997). The Role of Selective Lymphadenectomy in Breast Cancer. *Cancer Control* 4: 211-219
77. Rubello D, Pelizzo MR, Al Nahhas A, Salvatori M, O'doherty MJ, Giuliano AE, Gross MD, Fanti S, Sandrucci S, Casara D, Mariani G (2006). The role of sentinel lymph node biopsy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 32: 917-921
78. Ruska KM, Partin AW, Epstein JI, Kahane H (1999). Adenocarcinoma of the prostate in men younger than 40 years of age: diagnosis and treatment with emphasis on radical prostatectomy findings. *Urology* 53: 1179-1183

Literaturverzeichnis

79. Rzyman W, Hagen OM, Dziadziuszko R, Kobierska-Gulida G, Karmolinski A, Lothe IM, Babovic A, Murawski M, Paleczka W, Jastrzebski T, Kopacz A, Jassem J, Lass P, Skokowski J (2006). Intraoperative, radio-guided sentinel lymph node mapping in 110 nonsmall cell lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 82: 237-242
80. San Francisco IF, Dewolf WC, Rosen S, Upton M, Olumi AF (2003). Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. *J Urol* 169: 136-140
81. Schmid HP, Bitton A (1997). Therapeutic options in advanced cancer of the prostate. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* 86: 1734-1739
82. Schmid HP, Mihatsch MJ, Hering F, Rutishauser G (1997). Impact of minimal lymph node metastasis on long-term prognosis after radical prostatectomy. *Eur Urol* 31: 11-16
83. Schuesseler W, Pharand D, Vancaille ThG (1993). Laparoscopic standard pelvic node dissection for carcinoma of the prostate: is it accurate? *J Urol* 150: 898-901
84. Schumacher M, Burkhard FC, Studer UE (2005). The role of pelvic lymphadenectomy in clinically localised prostate cancer. *Urologe A* 44: 645-651
85. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE (2006). Is Pelvic Lymph Node Dissection Necessary in Patients with a Serum PSA<10ng/ml Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer? *Eur Urol* 50: 272-279
86. Serni S, Masieri L, Minervini A, Lapini A, Nesi G, Carini M (2006). Cancer progression after anterograde radical prostatectomy for pathologic Gleason score 8 to 10 and influence of concomitant variables. *Urology* 67: 373-378
87. Sivalingam S, Oxley J, Probert JL, Stolzenburg JU, Schwaibold H (2007). Role of pelvic lymphadenectomy in prostate cancer management. *Urology* 69: 203-209

Literaturverzeichnis

88. Solberg A, Angelsen A, Bergan U, Haugen OA, Viset T, Klepp O (2003). Frequency of lymphoceles after open and laparoscopic pelvic lymph node dissection in patients with prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 37: 218-221
89. Sticca RP (2006). Is there clinical value to sentinel lymph node sampling in colon cancer? *J Clin Oncol* 24: 841-842
90. Stone NN, Stock RG, Unger P (1997). Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques. *J Urol* 158: 1891-1894
91. Takashima H, Egawa M, Imao T, Fukuda M, Yokoyama K, Namiki M (2004). Validity of sentinel lymph node concept for patients with prostate cancer. *J Urol* 171: 2268-2271
92. Tiguert R, Gheiler EL, Tefilli MV, Oskanian P, Banerjee M, Grignon D, Sakr W, Pontes JE, Wood DP (1999). Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. *Urology* 53: 367-371
93. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sachini V, Veronesi P (1997). Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 349: 1864-1867
94. Walsh PC (2004). Anatomical radical retropubic Prostatectomy: Detailed description of the surgical Technique. *J Urol* 171: 2114
95. Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, Wagner T, Harzmann R (1999). The sentinel lymph node concept in prostate cancer - first results of gamma probe-guided sentinel lymph node identification. *Eur Urol* 36: 595-600
96. Wawroschek F, Vogt H, Wengenmair H, Weckermann D, Hamm M, Keil M, Graf G, Heidenreich P, Harzmann R (2003). Prostate lymphoscintigraphy and radio-guided surgery for sentinel lymph node identification in prostate cancer. Technique and results of the first 350 cases. *Urol Int* 70: 303-310

Literaturverzeichnis

97. Weckermann D, Wawroschek F, Harzmann R (2005). Is there a need for pelvic lymph node dissection in low risk prostate cancer patients prior to definitive local therapy? *Eur Urol* 47: 45-50
98. Weckermann D, Goppelt M, Dorn R, Wawroschek F, Harzmann R (2006). Incidence of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer, a prostate-specific antigen (PSA) level of $<$ or $=10$ ng/mL and biopsy Gleason score of $<$ or $=6$, and their influence on PSA progression-free survival after radical prostatectomy. *BJU Int* 97: 1173-1178
99. Weckermann D, Dorn R, Holl G, Wagner T, Harzmann R (2006). Limitations of Radioguided Surgery in High-Risk Prostate Cancer. *Eur Urol* (accepted)
100. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, Wagner T, Wawroschek F, Harzmann R (2007). Sentinel lymph node dissection in prostate cancer : Experiences with more than 1000 patients. *J Urol* 177: 916-920
101. Weckermann D, Holl G, Dorn R, Wagner T, Harzmann R (2007). Reliability of preoperative diagnostics and localization of lymph node metastases in presumed unilateral prostate cancer. *BJU Int* (accepted)
102. Zeidmann I, Buss JM (1954). Experimental studies of the spread of cancer in the lymphatic system. *Cancer Res* 14: 403-405

Abbildungsverzeichnis

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1 - Darstellung der Lymphknotenregionen der Prostata	11
Abbildung 2-1 – Sonographisch kontrollierte Tracerinjektion	15
Abbildung 2-2 – Lymphabflußszintigraphie.....	16
Abbildung 2-3 - Gammasonde (C-Trak, Care Wise).....	17
Abbildung 2-4 – Histopathologische Aufarbeitung der Sentinellymphknoten (Augsburger Schema).....	20
Abbildung 3-1 - Altersverteilung der Patienten.....	23
Abbildung 3-2 - Verteilung der Patienten auf 4 PSA-Gruppen	24
Abbildung 3-3 - Klinisches Tumorstadium (cTNM) des Gesamtkollektives	25
Abbildung 3-4 – Patientenkollektiv und bioptischer Gleason-Score	26
Abbildung 3-5 - Patientenverteilung anhand der pathologischen Tumorstadien.....	27
Abbildung 3-6 - Vergleich cTNM mit pTNM (a und b)	29
Abbildung 3-7 - Gleason-Score-Werte der Biopsate und Prostatektomiepräparate (a – d).....	32
Abbildung 3-8 - Schnittträger der Prostatektomiepräparate.....	33
Abbildung 3-9 - Lymphknotenpositive Patienten.....	34
Abbildung 3-10 – Verteilung der Patienten mit positiven Lymphknoten.....	35
Abbildung 3-11 - Verteilung der LK – positiven Patienten entsprechend dem präoperativen PSA-Wert.....	36
Abbildung 3-12 - Verteilung der LK – positiven Patienten entsprechend dem klinischen Tumorstadium	37
Abbildung 3-13 - Verteilung der LK – positiven Patienten entsprechend dem bioptischen Gleason-Score	38
Abbildung 3-14 – LK - positive Patienten in Abhängigkeit vom biopt. GS und GS im Prostatektomiepräparat .	40
Abbildung 3-15 - „low risk Patientenkollektiv“	41
Abbildung 3-16 – Lymphadenektomie-Regionen, in denen positive Lymphknoten gefunden wurden	42
Abbildung 3-17 - Lokalisation der Lymphknotenmetastasen	43

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-18 – Lymphadenektomie-Konzepte und Rate lymphknotenpositiver Patienten (a - d).....	45
Abbildung 3-19 - Detektion LK - positiver Patienten durch unterschiedliche Lymphadenektomieverfahren	46
Abbildung 3-20 - Statistik	47

Verzeichnis der Abkürzungen

8 Verzeichnis der Abkürzungen

CT	Computertomographie
cTNM	klinisches Tumorstadium
GS	Gleason-Score
LA	Lymphadenektomie
LK	Lymphknoten
M+	positiver Schnittrand
M-	negativer Schnittrand
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NSLN/ Non-SLN	Non-Sentinel lymph node
pN+	histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen
pN-	histologisch keine Lymphknotenmetastasen
pN0(i+)	isolierte Tumorzellen / Tumorzellcluster
pTNM	pathohistologisches Tumorstadium
SLN	Sentinel lymph node
SLNE	Sentinellymphadenektomie
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
RRP	radikale retropubische Prostatektomie

Danksagung

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt in erster Linie Frau Priv.-Doz. Dr. Dorothea Weckermann, Leitende Oberärztin der Urologischen Klinik des Klinikums Augsburg, für die Auswahl und die Überlassung des Themas meiner Arbeit. Sie war jederzeit ansprechbar bei Problemen, gab wichtige Hinweise in allen Belangen und äußerte konstruktive Kritik. Ihr weit über die Norm hinausgehendes Engagement bei der Betreuung dieser Untersuchung war entscheidende Ursache dafür, dass diese Arbeit abgeschlossen werden konnte.

In ähnlicher Weise gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Rolf Harzmann, Direktor der Urologischen Klinik des Klinikums Augsburg, für die ununterbrochen gewährleistete Hilfe bei der Realisierung dieser Arbeit. Er hat immer wieder Wege geebnet und stand mit Rat und Tat zur Verfügung, was letztendlich den Abschluss dieser Arbeit ermöglicht hat. Darüber hinaus ist er es, der 1998 die Idee hatte, das beim Mammakarzinom und beim Melanom etablierte Sentinel-Konzept der radio guided surgery in die operative Therapie des Prostatakarzinoms zu integrieren.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Waltraud Werdecker und Frau Dr. Dorothea Birnböck, Dokumentations-Assistentinnen der Urologischen Klinik des Klinikums Augsburg, für die bewundernswerte Geduld und die uneingeschränkte Unterstützung bei der Beschaffung und Eingabe der Follow up Daten.

Herrn Dr. Theodor Wagner, Leitender Oberarzt des Pathologischen Instituts des Klinikums Augsburg, danke ich für die außergewöhnliche Geduld und Hilfe bei der Erarbeitung aller pathologischen Aspekte der Arbeit. Insbesondere die Darstellung der histopathologischen Aufarbeitung der Lymphknoten wäre ohne seine Hilfe nicht möglich gewesen.

Danksagung

Herrn Dipl.-Math. Karlheinz Haude von der Informatik und EDV Technik des Klinikums Augsburg danke ich für die schnelle und kompetente Hilfe sowie Unterstützung in allen Bereichen der statistischen Auswertung.

Herrn Dipl.-Phys. Dr. Hermann Wengenmair, Physiker im Nuklearmedizinischen Institut des Klinikums Augsburg, danke ich für die große Hilfe bei der Darstellung der technischen und physikalischen Aspekte zum szintigraphischen Nachweis von Wächterlymphknoten.

Mein Dank gilt auch allen Patienten, die an der Untersuchung teilgenommen haben und deren Daten es erst ermöglicht haben, diese Arbeit zu erstellen und somit klinisch relevante Erkenntnisse zu gewinnen.

Herrn Michael Strasser danke ich für die große Geduld und Unterstützung in allen Bereichen der EDV. Er stand mir zu jeder Zeit helfend zur Seite und zeigte neue Wege auf.

Zuletzt möchte ich besonders Herrn Dr. Hanns Christian Harzmann danken, für seine langjährige uneingeschränkte Freundschaft. Er hat es wie kein anderer verstanden, mich selbst in Engpass-Situationen zu motivieren und zu unterstützen. Ich verdanke ihm vor allem auch die Kontaktherstellung zur Leitung der Urologischen Klinik.

Lebenslauf

10 Lebenslauf

- Persönliche Daten
- Name: Trefz
 - Vorname: Marc K.E.
 - Geburtsdatum/-ort: 28.10.1977, Bayreuth
 - Anschrift: Bahnhofstr. 14
86150 Augsburg
 - Familienstand: ledig
- Schulbildung
- Grundschule Königsbrunn Süd (1984 – 1988)
 - Gymnasium Königsbrunn / Abitur (1988 – 1997)
- Zivildienst
- Bezirkskrankenhaus Augsburg
- Berufsausbildung
- 1998 Pflegediensthelfer (Bayerisches Rotes Kreuz)
- Hochschulausbildung
- 1999 – 2000 Vorklinisches Studium, LMU München
 - 03/2001 Ärztliche Vorprüfung
 - 03/2002 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 - 03/2004 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 - 04/2004 Praktisches Jahr
 - 05/2005 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 - 06/05 – 02/07 Assistenzarzt – Orthopädie (Klinik Vincentinum)
 - seit 03/07 Assistenzarzt Chirurgische Klinik Dr. Rinecker (München)
- Promotion
- Sentinellymphknotendiagnostik beim lokoregionären Prostatakarzinom
Doktorvater: Herr Prof. Dr. Rolf Harzmann
- Mitgliedschaften
- Marburger Bund
 - BVO / DGOOC
 - DGMT
 - DÄGFA
 - AGA

Lebenslauf

- Sprachkenntnisse
- Deutsch , Englisch , Italienisch (Grundkenntnisse)
- Tätigkeiten neben dem Studium/ der klinischen Arbeit
- Assistent im Präparierkurs der Anatomischen Anstalt unter der Leitung von Prof.Dr. R. Putz (München)
 - Sportmedizinische Betreuung des Starcup 2003 und 2004 (Benefiz-Sportveranstaltung zugunsten der Unicef)
 - Leistungsdiagnostik für Triathleten sowie Langstreckenläufer/Radrennfahrer für die Firma Energy Lab (Test on Tour)
 - Wirbelsäulenvermessungen mittels videorasterstereographischer Technik in Schulen, Firmen und Arztpraxen für die Firma Physio & Docs (München)
 - Fortbildungsbeauftragter der Assistenzärzte der Klinik Vincentinum
 - Dienstplanbeauftragter der Assistenzärzte der Klinik Vincentinum
 - Teilnahme am 2. Teddy-Krankenhaus Münchens unter der Schirmherrschaft von Prof.Dr.Reinhard (Direktor der von Haunerschen Universitätskinderklinik)
 - Stellvertretende Chefgästebetreuung Pro 7 (1998 – 2004)
 - Künstlerbetreuung Pro 7 – „M – Chart Show“ (2004)
- Hobbies
- Sport – Basketball, Beachvolleyball, Golf, Inlineskating, Fitness
 - Musik (Jazz), Gitarre
- Fortbildungen
- Derzeit Akupunkturausbildung (A-Diplom) bei DÄGFA
 - Fachkunde im Strahlenschutz / Röntgendiagnostik
 - Fachkunde im Rettungsdienst
 - Weiterbildung zur Zusatzbezeichnung Sportmedizin
 - Weiterbildung zur Zusatzbezeichnung Chirotherapie
- Auszeichnungen
- Gewinner des Benjamin Franklin Contest 2003